

ISSN 2822-4833



**SAğLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ**

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

**JOURNAL OF
İZMİR FACULTY
OF MEDICINE**

**Cilt 1
Sayı 3
Yıl 2022
Sayfalar 107-162**



İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF IZMIR FACULTY OF MEDICINE

İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Cevdet Erdöl

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Baş Editör/Editor-in-Chief

Prof. Dr. Enver İlhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Editör

Prof. Dr. Kemal Erdiñç Kamer

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Harun Akar

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Prof. Dr. Kenan Can Ceylan

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı (İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

Prof. Dr. Yücel Karaman

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Prof. Dr. Altınay Göksel Karatepe

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Prof. Dr. Erhan Tatar

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Prof. Dr. Alaettin Kurt

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Doç. Dr. Melek Akar

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Umut Gök Balcı

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Hamdi İnan

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Gülistan Karadeniz

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

Doç. Dr. Barış Kılıçarslan

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Ülkü Küçük

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Senem Alkan Özdemir

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

Doç. Dr. Ali Turgut

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi Hakkında

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir.

Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

Amaç ve Kapsam

Amaç

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), 2022 yılında yayın hayatına başlamış olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin sürekli yayın organı olan açık erişim bir dergidir. Dergimizin İngilizce ismi Journal of İzmir Faculty of Medicine (J İzmir Faculty Med.) dir.

Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere yılda dört sayı çıkaran dergimiz, tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını yayınlamayı amaçlamaktadır. Başvuran çalışmalar önce editöryal değerlendirme ile objektif olarak ön değerlendirmeden geçirilir. Editör değerlendirilmesinden geçen çalışmalar bölüm editör yardımcısına iletilir ve burada da en az iki hakem tarafından çift taraflı kör hakemlik değerlendirmesine tabi tutulur. Ayrıca intihal tespitinde kullanılan "iThenticate" program aracılığıyla makalelerin daha önce yayımlanmamış olduğu ve intihal içermediği teyit edilir. Bu tarama ücretsiz olarak yapılmaktadır. En son aşamada Dil Danışmanı ve İstatistik danışmanının kontrolünden geçen çalışmalar "yayımlanabilir" olarak değerlendirildiğinde yayımlanmak için kabul edilir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, tıbbın son gelişmelerine adanmış ulusal/uluslararası bir dergidir. Bu derginin amacı, tıp alanında literatüre katkı sağlamak, dünyanın dört bir yanındaki bilim adamları ve akademisyenler için ortak bir platform sağlamak, tıbbın farklı alanlarındaki çeşitli yeni sorunları ve gelişmelerin yayımlanmasını teşvik etmek, paylaşmak ve tartışmaktır.

Kapsam

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir. Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını kabul edecek, dergiye gönderilen bu çalışmalar, dergi baş editörü, editörü, bölüm editör yardımcısı ve en az iki danışman hakemin (çift kör) incelenmesinden geçip gerekli değişiklikler yapıp yayımlanmaya uygun bulunduğu takdirde dergimizde yayımlanacaktır. Hakem değerlendirmesi ile kabul edilen yazıların basılıp basılmaması ve basılma zamanı ile ilgili son söz baş editöründür. Ayrıca üniversitemiz bünyesinde yapılacak olan kongre ve sempozyumlarda sunulan bildirimlerin yayımlanması için ek sayı da çıkarılabilecektir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, bir diğeri farklı bir dilde yayımlanmış olsa bile, birden fazla başvuru ve çoğul başvuru kabul etmemektedir. Yayımlanacak materyalin bilimsel içeriğinden yazarlar sorumludur. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, makalenin dayandığı araştırma materyallerini isteme hakkını saklı tutar.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yeni kurulan ve yeni yapılanma sürecinde olan bir dergidir. Dergimiz güçlü editöryal ve hakem kadrosu ile kısa sürede endeks başvuruları yapmayı planlamaktadır. Tüm makaleler web sitemizde PDF formatında da mevcuttur ve

ücretsiz olarak indirilebilir.

Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

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

Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Potansiyel reklam verecekler, derginin editörleri ya da sahibi ile iletişime geçmelidir.

Açık Erişim Politikası

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi her türlü tıbbi çalışmanın okuyucuya ücretsiz sunarak daha geniş bir okuyucu kitlesine ulaşarak bilginin paylaşılması ve küresel bilgi alışverişini desteklemesi ilkesiyle içeriğine anında açık erişim sağlar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Telif Hakkı Devir Formu

Dergimize yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalar, daha önce yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere herhangi bir yere yüklenmemiş özgün çalışma olmalıdır. Yazarlar çalışmalarının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu beyan etmesi gerekmektedir. Aksi bir durum tespit edildiğinde ilgili yaptırımlardan yazar sorumlu tutulacaktır.

Yazarlar çalışmalarını değerlendirilmek üzere dergimize gönderdiklerinde çalışmalarının telif hakkını İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne devretmek zorundadır. Bu devir yazının kabulü ile bağlayıcı olur. Çalışmanın hiçbir kısmı yazılı izin alınmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme yapılamaz. Derginin yaklaşımları International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE (<http://www.icmje.org>) ve Council of Science Editors-CSE (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur. Kaynak göstermek veya çalışma künyesini belirtmek şartı ile kullanılabilir. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergimize değerlendirilmek üzere gönderilecek yazılar için 'Telif Hakkı Devir Formu' çalışmada yer alan tüm yazarlar tarafından ıslak imzalı olarak doldurulmalı ve tarayarak sisteme yüklenmelidir.

Çıkar Tartışması

Çıkar çatışması ekonomik veya kişisel fayda sağlayan durumları içermektedir. Çıkar çatışması derginin, yazarların ve bilimin güvenilirliğini zedelemektedir. Bu nedenle çıkar çatışmasına neden olabilecek durumlardan kaçınılmalı ve önlenmesine yönelik tedbirler dikkate alınmalıdır. Yazarlar çalışmalarının etik kurallar dahilinde değerlendirilebilmesi için olası çıkar çatışmalarını beyan etmeleri gerekir. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için "Çıkar Çatışması Formu" incelenebilir.

YAZIM KURALLARI

Makale Kabulü

Dergiye makale gönderimi <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new> adresinden gerçekleştirilmektedir. Bu sistem dışında gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır. Yayınlar; derginin amacı ile etik ve bilimsel ilkelere uygunluk, doğruluk, güncellik ve hedef okuyucu kitlesi tarafından kullanılabilirliği açısından incelenmektedir.

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir elektronik ya da basılı ortamda sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekmektedir. Makalelerin, yasalara ve etik kurallara uygunluğu ve bilgilerin doğruluğu yazarların sorumluluğundadır.

Makalelerde kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve

hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yayımlanan makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

Makale gönderme sürecinde tüm yazarların ORCID numaralarını belirtmeleri gerekmektedir. ORCID hesabı ücretsiz olup “ <https://orcid.org/register> ” adresinden hesap oluşturulabilir.

Değerlendirme Süreci

Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği formata uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmezsizin Sorumlu Yazarına iade edilir. Tüm yazılar önce baş editör ve editör tarafından ön değerlendirmeye alınır; daha sonra incelenmesi için yazı ilgili bölüm editör kurulu üyesine gönderilir. İlgili bölüm editörünün değerlendirilmesinden geçen yazı iki hakeme gönderilir. Hakemlerin değerlendirme süresi 21 gündür. Yazıyı değerlendiren hakemler “Hakem Değerlendirme Formu”nu sisteme yüklerler, bu form ilgili editör tarafından değerlendirilir. Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen yazı basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı Devir Formu

Yazarlar, makalelerin değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederler. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formunun makalelerin sisteme girilmesi aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Dergimize değerlendirilmek üzere çalışma gönderecek yazarlar ‘ Telif Hakkı Devir Formu ’ nu ıslak imzalı olarak doldurmalı ve tarayarak sisteme yüklemelidir (<https://dergipark.org.tr/pub/izmirtip/page/13523>)

Yazarlık Katkısı

Makalede yazar olarak belirtilen her kişi International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılamalıdır (www.icmje.org). Dergi Etik Kuralları ayrıntılı olarak Yayın Politikaları Bölümünde yer almaktadır.

Çıkar Çatışmaları

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar yayın kuruluna beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalı ve sisteme yüklenmelidir <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için Çıkar Çatışması Formu incelenebilir.

Makalenin Hazırlanması

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazı dili Türkçe ve İngilizce’dir. Yazılar çift aralıklı, 12 punto (Times New Roman) yazı karakterinde, sola hizalanmış olarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.

Makaleler “Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu” tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Stardartlar’a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Yazılar için azami kelime-tablo-şekil-yazar-kaynak sayısı Tablo 1’de gösterilmiştir. Kelime sınırlamaları için ana metin esas alınmıştır. Özet ve Kaynaklar bölümü sınırlamanın dışındadır.

Tablo 1. Yazı tiplerine göre sınırlamalar

Yazı Tipi	Kelime Sınırı	Özet Kelime Sınırı	Kaynak Sayı Sınırı	Yazar Sayı Sınırı	Tablo Sayı Sınırı	Şekil Sayı Sınırı
Araştırma Makalesi	2500	350	35	Sınır yok	6	10
Sistemantik Derleme	5000	350	50	6	6	15
Olgu Sunumu	1500	350	15	4	1	8
Teknik Not	2500	350	15	4	5	10
Editöre Mektup	350	özet yok	5	4	Tablo yok	2

Yazılar, Microsoft Word dosya formatında (.doc uzantılı metin dosyası) kabul edilecektir. Yazarlar, makalelerini aşağıdaki başlıkları içerecek şekilde hazırlamalıdır;

a. Başlık sayfası:

Başlık sayfası, ayrı bir dosya olarak gönderilmelidir. Yazının 150 karakteri aşmayan başlığını, 50 karakteri geçmeyen kısa başlığını, yazarların adlarını, akademik ünvanlarını, ORCID ID'lerini, çalıştıkları kurumları, çalışmada kullanılan hibe veya destek kaynakları hakkındaki bilgileri içermelidir. Bu sayfada Yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adı, açık adresi ve e-posta adresi verilmelidir. Yayınlanmak için dergimize gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmadığı ya da aynı anda başka bir derginin incelemesinde olmadığı bildirilmelidir. Yazı, bir tezden ya da tezin bir bölümünden oluşturuldu ise belirtilmelidir. Yazı içeriğinin daha önce bilimsel bir toplantıda sunulup sunulmadığı, eğer sunulmuş ise toplantının adı, tarihi ve yeri bildirilmelidir. İngilizce başlık eklenmelidir.

b. Öz:

Özgün araştırma makaleleri ve sistemantik derleme/meta-analizler için çalışmayı ana hatları ile açıklayan, 350 kelimeyi geçmeyen bir öz bölümü içermelidir. Öz bölümü; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır. Olgu sunumları için alt başlıklar; amaç, olgu/olgular ve sonuçlar şeklinde olmalıdır. Teknik notlar için öz kısmını bölümlere ayırmak gerekli değildir. Öz bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. İngilizce öz için alt başlıklar " aim, materials and methods, results, conclusion" şeklinde olmalıdır.

c. Anahtar sözcükler:

Özetin altında, konu indekslemesi için, makaleyi en iyi şekilde temsil edeceği düşünülen, üç ila beş adet anahtar sözcük seçilmelidir. Anahtar sözcüklerde kısaltma kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler noktalı virgül işareti ile birbirinden ayrılmalı ve hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. Anahtar sözcükler Index Medicus Medical Subject Headings'den (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) veri tabanından seçilmelidir.

d. Ana Metin:

Özgün araştırma makaleleri ve sistemantik derleme/meta-analizler; giriş, gereç ve yöntemler, bulgular, ve tartışma alt başlıkları ile yapılandırılmalıdır. Kısaltmalar metinde ilk geçtiği yerde, her tablo, resim ve şekilde açıklanmalıdır. Eğer bir firma adı belirtilecek ise üretici firmanın adı ve adresi (şehir, ülke) verilmelidir. Ana metinde referanslara, tablolara ve resimlere atıfta bulunulmalı ve sıraya göre ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Olgu sunumları; giriş, olgu/olgular, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Teknik notlar; giriş, teknik not, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Etik kurul belgesinin alındığı yer ve karar numarası mutlaka "materyal ve metod" kısmında belirtilmelidir.

Araştırma makaleleri, olgu sunumları ve teknik notlar için kaynaklar yazılmadan önce herhangi bir destek alınıp alınmadığı, yazarlar ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı ve yazarların isim ve soy isimlerinin baş harfleri belirtilerek çalışma için hangi konuda katkıda bulunduğu belirtilmelidir.

Araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan resmi ya da özel kurumlara yapılacak "Teşekkür" yazısı; makalenin sonunda, referanslardan önce yer almalıdır.

f. Kaynaklar:

Kaynaklar ana metin sonunda ve çift aralıklı yazılmalıdır. Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar ile ulusal yayınlar da tercih edilmelidir. Ana metinde atıflar cümle sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarlar listelenmeli, yedi ve üzeri yazar varlığında, ilk altı yazardan sonrası "ve ark. /et al" şeklinde yazılmalıdır. Birden fazla kaynak kullanılıyor ise kaynak numaraları arasında virgül konulmalıdır. Ardışık ikiden fazla kaynak bir arada kullanılmışsa belirtilen en küçük ve en büyük kaynak numarası arasında kesme işareti konulmalıdır (örneğin (12-17)).

Örnek: Zani A, Eaton S, Rees CM, Pierro A. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? Ann Surg. 2008;247:276-81.

Kaynaklar "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)" tarafından geliştirilmiş "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" kurallarına göre hazırlanmalıdır. Aşağıda bu çerçevede hazırlanmış kaynaklardan örnekler verilmiştir. Belirtilmemiş kaynak biçimleri için http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web sitesi rehber olarak kullanılmalıdır. Her kaynak, metindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve kullanıldığı cümlenin sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Dergilerin isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus'da dizinlenen dergiler listesine ya da <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakılabilir. Index'e girmeyen dergilerde kısaltma kullanılmaz. Kaynaklarda basılmış ya da "baskıda olan" makaleler, kabul edilmiş tez çalışmaları, kitaplar, kitap bölümleri, ulusal veya uluslararası toplantılarda sunulmuş olan bildiriler kullanılabilir. Kaynaklar aşağıda belirtildiği gibi yazılmalıdır.

Dergiler: DelGaudio JM. Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:677-81.

Çevrim içi (Online) dergiler: Mertcan A. Pathological analysis of tendon healing. Orthop Pat. Published online May 7, 2022. doi:10.1047/Im2264

Kitaplar: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Kitap bölümleri: Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-52.

Toplantıda sunulan bildiriler: Günaydın B. Does anterolateral ligament injury change the treatment option in patients with partial ACL tears? Paper presented at: 20th EFORT Congress 5-7 June 2019 Lisbon, Portugal. BioScifentifica; 2019:72-3.

Tez: Şahin BŞ. Akut koroner sendrom tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların hastane izlemi sırasında ve taburculuk sonrasında sigara içme davranışlarının değerlendirilmesi. İzmir; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi; 2021.

f. Tablolar:

Bütün tablolar metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Tablolar, ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tablo altında; açıklamaları ve tabloda kullanılan kısaltmalar yer almalıdır. Tablolarda sunulan bilgiler, metin içindeki verilerin tekrarı olmamalı, ana metini destekleyici nitelikte olmalıdır.

g. Resimler ve Şekiller:

Bütün resimler metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Resimler, ayrı dosyalar olarak, TIFF veya JPEG formatında, gönderilmelidir. Resimlerde açıklamaları desteklemek için, kalın ve ince oklar, ok uçları, vb işaretler kullanılabilir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır. Gönderilen resimlerin minimum çözünürlüğü 300 dpi ve 1200x960 piksel olmalıdır. Resim ve şekiller ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.

h. Resim ve Şekil Alt Yazıları:

Bütün resim ve şekiller için hazırlanan alt yazılar ana metinde tablolardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde belirtilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve kısaltmalar açıklanmalıdır.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Makaleler yalnızca derginin internet adresi üzerinden (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new>) gönderilebilir.

Sisteme yüklenecek dosyalar sırasıyla; Yazar Sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu, Başlık sayfası, Ana makale (Türkçe ve İngilizce Öz, Türkçe ve İngilizce başlık, İngilizce ve Türkçe Anahtar Kelimeler DAHİL), Tablolar ve Resimlerdir. Ana makalede kurum, kuruluş ve yazar ismi bulunmamalıdır.

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması ve aynı anda başka bir yere gönderilmemiş olması koşuluyla başvuru için kabul edilir. Tüm yazarlar yazılarının içeriğini okuduklarını, onayladıklarını, çalışmalarının Etik Kurul Onayının olduğunu ve uluslararası kabul görmüş etik standartlarda yürütüldüğünü kabul ederler, ayrıca çıkar çatışmalarını beyan ederler. Etik suistimalden şüpheleniliyorsa, Yayın Kurulu ilgili uluslararası yayın etiği kurallarına (COPE yönergelerine) uygun olarak hareket edecektir.

Derginin yayın politikaları, Editör Kurulu tarafından önerilen kurallarda belirtildiği gibi yürütülür ve makale yazım kuralları kısmında yansıtılır. Buna göre yazarlar, hakemler ve editörlerin bu bildirimde yer alan etik davranışa ilişkin en iyi uygulama kılavuzlarına uymaları beklenir.

İnsan ve Hayvan Hakları

Deneyisel, klinik ve ilaç insan çalışmaları için, etik kurul onayı ve çalışma protokolünün uluslararası anlaşmalara (World Medical Association of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects") bağlılığına ilişkin bir beyan gereklidir. Deneyisel hayvan çalışmalarında yazarlar tarafından izlenen prosedürlerin hayvan haklarına uygun olduğu (Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu) belirtmeli ve hayvan etik kurul onayı almalıdır. Etik Kurul onay belgesi numarası ve alındığı kurum makale içerisinde belirtilmelidir.

Etik kurul onayı, yukarıda belirtilen uluslararası kılavuzlara uyum ve hastanın aydınlatılmış onamının alındığına dair beyan 'Gereç ve Yöntem' bölümünde belirtilmelidir. Kullanılan veri/medyanın hastanın kimliğini ortaya çıkarabileceği durumlarda olgu-vaka raporları için onam gereklidir (Onsekiz yaşın altındaki olgular-vakalar için, her iki ebeveynin veya kişinin yasal vasisi veya amirinin imzasını içeren bir onay formu sağlanmalıdır.). Çıkar çatışması beyanı ve herhangi bir mali veya maddi desteğin kabulü, açıklaması makalenin sonunda yer almalıdır. Hakemler ile yazarlar, kurumlar arasında herhangi bir potansiyel çıkar çatışması varsa, hakemlerin rapor etmesi gerekir.

İntihal ve Etik Suistimal

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yayınlanmadan önce tüm başvuruları intihal amaçlı taramak için "iThenticate" programını kullanır. Bu tarama işlemi ücretsiz olarak Editör Kurulu tarafından yapılmaktadır. Yazarların aşağıda gösterildiği gibi her türlü intihal ve etik suistimalden kaçınmaları önemli ve gereklidir.

İntihal: Başka bir yazarın yayınındaki bir içeriğin tamamını veya bir kısmını kaynak göstermeden yeniden yayınlamak.

Fabrikasyon: Var olmayan veri ve bulguları/sonuçları yayınlamak.

Çoğaltma: Bir makalenin farklı dillerde yeniden yayınlanmasını da içeren başka bir yayından alınan verileri kullanmak.

Salamlama: Bir çalışmanın sonuçlarını uygunsuz bir şekilde bölerek birden fazla yayın oluşturmak.

Veri Manipülasyonu/Yanlışlık: Yanlış bir izlenim vermek için araştırma verilerini manipüle etmek veya kasıtlı olarak çarpıtmak.

İntihal, fabrikasyon, çoğaltma, veri manipülasyonu/tahrifatı ve salamlama gibi etik olmayan uygulamaları ve yazarlık hediye etme, uygunsuz teşekkür gibi etik olmayan davranışları onaylanmaz.

Yazarlar, çalışma sonuçlarını tamamen veya kısmen özet şeklinde yayınlayıp yayınlamadıklarını bildirmekle yükümlüdür.

BAŞ EDITÖRÜN ve EDITÖRÜN SORUMLULUKLARI:

Yayın Kararı ve Sorumluluğu

Dergi baş editörü, dergideki her şeyi kontrol altında tutar ve okuyucuların ve yazarların ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır. Baş editör ayrıca dergiye gönderilen makalelerin hangilerinin yayınlanacağına karar vermekten ve telif hakkı ihlali ve intihal varlığında ilgili yasal gerekliliklere tabi politikalar gereği bildirimden sorumludur. Yayının içeriğinden ve genel kalitesinden baş editör sorumludur. Baş editör ve editör, adil ve uygun bir hakemlik süreci sağlamalıdır. Baş editör ve editör, yayın kararları verirken hakemlerle tartışabilir. Dergiye gönderilen makaleler her zaman önyargısız olarak değerlendirilir.

Gizlilik

Baş editör ve editörler, gönderilen bir makaleyle ilgili herhangi bir bilgiyi editör kurulu, hakemler ve yayıncı dışında hiç kimseye paylaşmamalıdır.

Çıkar Çatışmaları ve Açıklama

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez.

Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık yazılı izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır.

Yayımlanan Eserlerde Temel Hatalar

Yazarlar, yayınlanan çalışmada önemli hatalar veya yanlışlıklar tespit edilirse, derhal dergi editörlerini veya yayıncısını bilgilendirmek ve makaleyi düzeltmek veya geri çekmek için onlarla işbirliği yapmakla yükümlüdür. Editör Kurulu veya yayıncı, yayınlanan bir çalışmanın önemli bir hata veya yanlışlık içerdiğini üçüncü bir taraftan öğrenirse, yazarlar makaleyi derhal düzeltmeli veya geri çekmeli veya dergi editörlerine makalenin doğruluğuna dair kanıt sağlamalıdır.

HAKEMLERİN SORUMLULUKLARI

Hakemler değerlendirme için gönderilen yazıların adil bir kör akran incelemesini sağlar. Kendilerine gönderilen "Hakem Değerlendirme Formu" nu kullanarak değerlendirme yaparlar.

Hakem görüşünün belgelenmiş olması ile, çalışmanın bilimsel değeri hakkında zamanında yazılı, tarafsız, yapıcı geri bildirim sağlamak,

Yazının açık, özlü ve konuyla ilgili olup olmadığını belirtmek ve çalışmanın kompozisyonunu, bilimsel doğruluğunu, özgünlüğünü ve dergi okuyucularının ilgisini derecelendirmek

Kişisel yorumlardan veya eleştirilerden kaçınmak

Gözden geçirme sürecinin gizliliğini korumak: gözden geçirilmiş makaledeki bilgileri paylaşmamak, üçüncü taraflarla tartışmamak veya açıklamamak

Zamanında inceleyemeyecek durumdaysa derhal editöre bildirmek ve mümkünse konu hakkında uzman alternatif hakemlerin bilgilerini vermek

Herhangi bir olası kişisel, finansal veya algılanan çıkar çatışması hakkında editörü uyararak ve bir çatışma olduğunda incelemeyi reddetmek

Makalenin kapsamı, içeriği ve kalitesi ile ilgili derginin beklentilerine ilişkin editörün yazılı talimatlarına uymak

Yazar tarafından dergiye yüklenen ek materyalleri de içeren, gönderilen çalışmanın adil, yapıcı ve bilgilendirici bir eleştirisini sağlamak

Çalışmanın bilimsel değeri, özgünlüğü ve kapsamının belirlenmesi; iyileştirmenin yollarını gösteren; ve istenirse, editörün en yararlı gördüğü derecelendirme ölçeğini kullanarak kabul veya ret önermek

Hayvan veya insan deneklere yönelik kabul edilen etik muamele normlarının herhangi bir ihlali veya incelenen makale ile yayınlanmış herhangi bir makale veya hakem tarafından bilinebilecek başka bir dergiye aynı anda gönderilen herhangi bir makale arasındaki önemli benzerlik gibi herhangi bir etik kaygıyı editöre bildirmek

Gizlilik, yapıcı eleştiri, yetkinlik, tarafsızlık ve bütünlük, çıkar çatışmasının açıklanması, zamanında tepki vermek ana prensipler olmalıdır

Hakemler, editöre karar vermede yardımcı olur ve ayrıca yazara makaleyi geliştirmede yardımcı olabilir. Her zaman objektif değerlendirme yaparlar. Hakemler görüşlerini uygun destekleyici argümanlarla açıkça ifade eder.

YAZARLARIN SORUMLULUKLARI

Yazar(lar) çalışmalarını İzmir Tıp Fakültesi Dergisine göndermeden önce aşağıdaki sorumlulukları yerine getirmelidirler. Yayın kurumumuz, İzmir Tıp Fakültesi Dergisi için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu koşullara uymayı kabul ettiklerini varsayar.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar özgün olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar daha önce başka bir dergide yayımlanmamış veya değerlendirilmek üzere gönderilmemiş olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmada yapılan alıntılar için etik ilkelere uygun alıntılama yöntemleri kullanılmalı, yararlandıkları çalışmalara kaynaklar bölümünde eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmalıdır.

Çalışma için yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği belirtilmelidir. Eğer gerekiyorsa ilgili kurumdan alınan iznin tarih, karar ve sayı numarası beyan edilmelidir.

Çalışmanın oluşturulmasında içeriğe katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.

Yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalarda yazar(lar)ın çıkar çatışması olduğu veya olmadığı beyan edilmelidir. Eğer varsa ilişkileri açıklanmalı ve çalışmaya destek olan ya da fon sağlayan kişi ya da kurum belirtilmelidir.

Sorumlu yazar, çalışmaya katkıda bulunan tüm yazarların makalenin son halini onaylamalarını ve yayın için göndermelerinin kabulünü sağlamalıdır.

Yazar(lar)dan değerlendirme süreçleri içerisinde çalışmalarına ilişkin ham veri talep edilebilir. Böyle bir talep durumunda yazar(lar) talep edilen veri ve bilgileri yayın kurulu ve bilim kuruluna sunmaya hazır olmalıdır.

Yazar(lar) telif hakkı beyanını dikkatlice okumalı, kullanılan verilerin kullanım haklarına, araştırma ve analizlerle ilgili gerekli izinlere sahip olduklarını gösteren belgelere sahip olmalıdır. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğraf varsa bunların kullanımı için sahipleri kişi yada kurumlardan izin alınmalıdır.

Yazar(lar) araştırmalarında insan veya hayvan denekleri ile çalışmışlarsa tüm araştırma etiği kurallarına uyduklarından ve katılımcılardan onam formu aldıklarından emin olmalıdır.

Yazar(lar)ın yayınlanmış veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili bir yanlış ya da hatayı fark etmesi durumunda, dergi baş editörünü, editörünü veya yayıncıyı bilgilendirme, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörlerle işbirliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Değerlendirme süreci başlamış olan bir çalışmanın yazar durumlarının değiştirilmesi (yazar eklenmesi veya çıkarılması, yazar sırasının değiştirilmesi vb) mümkün değildir.

Yazar(lar) gönderdikleri makalelerin hakem değerlendirme sürecine katılmakla, hakemlerin tüm yorumlarına ve önerilerine son tarihten önce yanıt vermekle yükümlüdür.

Yazar(lar)ın İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderdikleri çalışmalar; bilimsel araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır.

Üniversitelerarası Kurul Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi'nde yer alan Madde 4'e göre bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı eylemler şunlardır:

a) İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,

b) Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,

c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,

ç) Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,

d) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı hâlde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,

e) Diğer etik ihlal türleri şunlardır:

- 1) Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek,
- 2) Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak
- 3) Yayınlarında hasta haklarına riayet etmemek,
- 4) İnsanlarla ilgili biyomedikal araştırmalarda veya diğer klinik araştırmalarda ilgili mevzuat hükümlerine aykırı davranmak,
- 5) İncelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri eser sahibinin açık izni olmaksızın yayımlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak,
- 6) Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekanları, imkanları ve cihazları amaç dışı kullanmak,
- 7) Bilimsel bir çalışma kapsamında yapılan anket ve tutum araştırmalarında katılımcıların açık rızasını almadan ya da araştırma bir kurumda yapılacaksa ayrıca kurumun iznini almadan elde edilen verileri yayımlamak,
- 8) Araştırma ve deneylerde; hayvanlara ve ekolojik dengeye zarar vermek, çalışmalara başlamadan önce alınması gereken izinleri yetkili birimlerden yazılı olarak almamak, mevzuatın veya Türkiye'nin taraf olduğu uluslararası sözleşmelerin ilgili araştırma ve deneylere dair hükümlerine aykırı çalışmalarda bulunmak,
- 9) Araştırmacılar veya yetkililerce, yapılan bilimsel araştırma ile ilgili olarak muhtemel zararlı uygulamalar konusunda ilgilileri bilgilendirme ve uyarma yükümlülüğüne uymamak,
- 10) Bilimsel çalışmalarda, diğer kişi ve kurumlardan temin edilen veri ve bilgileri, izin verildiği ölçüde ve şekilde kullanmamak, bu bilgilerin gizliliğine riayet etmemek ve korunmasını sağlamamak.

İletişim Bilgileri

Başeditör

Prof. Dr. ENVER İLHAN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

enverhan60@gmail.com

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Dekanlığı Kazımdirik mah. Sanayi Cad. No:7B 35000 Bornova/İzmir Tel: 0 232 3421875 e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com

Editör

Prof. Dr. ERDİNÇ KAMER

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

erdinc.kamer@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Derleme Makale

Çözünür Epoksit Hidrolaz Geni ve Bu Genle İlgili Hastalıkların Derlenmesi

Kamil DURAN, Derya Deniz KANAN Sayfa: 107-111

Araştırma Makaleleri

İmmünespresif Tedavi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu Riskinin Değerlendirilmesi

Mehmet CEYLAN, Melda TURKEN, Sarp SİNGİL, Pelin ADAR, Şükran KÖSE Sayfa: 112-116

Alt Ekstremitte Mekanik Aks Ölçümünün Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Güvenilirliğinde Cerrahi Tecrübe Etkili Midir?

Safa BOZKURT, Emre BİLGİN, Sedat Selim SERTTAS, Ömer ÖZMEN, Muhammet BOZOĞLAN, Mert KUMBARACI, Ali TURGUT Sayfa: 117-120

COVID-19 Pandemisinin Ani İştme Kaybı ve Tedavi Seçimlerine Etkisi

Serdar SAĞSÖZLÜ, Ertuğrul YAVUZ Sayfa: 121-123

Gece ve Gündüz Başvuruya Göre Akut Apandisit

Orhan ÜREYEN, Abidin Gazi ALAGÖZ, Murat Can KALE, İlhan DURSUN, Emrehan İNCİ, Enver İLHAN Sayfa: 124-127

The Correlation of Postoperative Cognitive Dysfunction and Cerebral Oximetry in Geriatric Patients Undergoing Orthopedic Surgery

Fatih Mehmet KURT, Gaye AYDIN Sayfa: 128-135

COVID-19 Obez Çocuklarda Daha Ağır mı Seyrediyor?

Aslıhan ARSLAN MADEN, Yıldız EKEMEN KELEŞ, Eda KARADAĞ ÖNCEL, Gülnihan ÜSTÜNDAĞ, Aslıhan ŞAHİN, Ayşegül ELVAN TÜZ, Selin TAŞAR, Hayrullah MANYAS, Ahu KARA AKSAY, Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN, Bumin DÜNDAR Sayfa: 136-141

Yara Polikliniğine Başvuran Hastaların Yara Takip Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Alper ERKİN, Ayşe ÇELİK YILMAZ, Hande CENGİZ AÇIL, Özge YAMAN, Aysel GÜL, Dilek AYGİN Sayfa: 142-149

Olgu Sunumları

Videotorakoskopik Yardımlı Torasik Cerrahi İle Superior Sulcus Tümör Rezeksiyonu: Olgu Sunumu

Oğuzhan BAYRAKTAR, Celal Buğra SEZEN, Özkan SAYDAM, Muzaffer METİN Sayfa: 150-154

Subsifoid Uniportal Cerrah Destekli Robotik Akciğer Lobektomisi: Olgu Sunumu

Ayşegül ÇİFTÇİ, Celal Buğra SEZEN, Gamze TANRIKULU, Muzaffer METİN Sayfa: 155-157

Inflammatory Fibroid Polyps and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Mutation Analysis

Nuket ÖZKAVRUK ELİYATKIN, Özen Özden YÜKSELEN, Seda KARAOĞLU BAYTEKİN, Yasemin BAŞBINAR, Altay KANDEMİR Sayfa: 158-162



Çözünür Epoksit Hidrolaz Geni ve Bu Genle İlgili Hastalıkların Derlenmesi

Review of the Soluble Epoxide Hydrolase 2 Gene and Related Disease

Kamil Duran¹ Derya Deniz Kanan¹

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

Öz

Günümüzde kronik hastalıkların sıklığının artması; hastada yaşam kalitesinin düşmesi, erken ölümlerin görülmesi gibi durumlara sebep olurken aynı zamanda sağlık sistemi ve topluma olan yükün artmasına yol açmaktadır. Bin dokuz yüz doksan yılından beri devam eden, Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında; koroner kalp hastalığının 45-54 yaş grubunda %6, 55-64 yaş grubunda %17 ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 oranında olduğu ortaya konulmuş olup, 45-74 yaş aralığı ele alındığında, yirmidört takip yılı boyunca koroner mortalite prevalanslarının erkeklerde binde 7.3 ve kadınlarda binde 3.8 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2019 yılında ölüm nedenleri arasında, %36.8 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer alırken, ikinci sırada %18.4 ile tümörler, üçüncü sırada %12.9 ile solunum sistemi hastalıkları gelmektedir. Dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı ölümlerin %39.1'ini iskemik kalp hastalıkları, %22.2'sini serebrovasküler hastalıklar, %25.7'sini diğer kalp hastalıkları oluşturmaktadır.

Bu veriler ışığında, çözünebilir epoksit hidrolaz (EPHX2) geninin kardiyovasküler hastalıklar, kanser, serebrovasküler hastalıklar ve diğer hastalıklar ile olan ilişkisi düşünüldüğünde bu gen üzerinde yapılan çalışmaların, daha önce sayılan hastalıkların mekanizmalarına ışık tutacağına, onlara bağlı ölümlerin, sakat kalmaların azalabileceği aynı zamanda tedavi maliyetlerinin de düşebileceği öngörülmektedir. Buradan yola çıkarak EPHX2 geni ve bu genle ilişkilendirilen hastalıklar taranarak literatüre bir derleme kazandırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Çözünebilir epoksit hidrolaz; gen; kardiyovasküler hastalıklar; serebrovasküler hastalıklar

Abstract

The increasing frequency of chronic diseases today; while it causes situations such as decreased quality of life and premature death in patients, it also causes an increase in the burden on the health system and society. In the study of Heart Disease and Risk Factors in Turkish Adults (TEKHARF), which has been going on since 1990; it has been revealed that coronary heart disease is 6 % in the 45-54 age group, 17 % in the 55-64 age group, and 28 % in the individuals aged 65 and over. Considering the age range of 45-74 years, the prevalence of coronary mortality was found to be 7.3 per thousand in men and 3.8 per thousand in women during 24 follow-up years. According to the data of the Turkish Statistical Institute, among the causes of death in 2019, circulatory system diseases ranked first with 36.8 %, tumors came in the second place with 18.4 %, and respiratory system diseases came in the third place with 12.9 %. 39.1 % of deaths due to circulatory system diseases are caused by ischemic heart disease, 22.2 % by cerebrovascular diseases, and 25.7 % by other heart diseases.

Based on these data, when the relationship of the soluble epoxide hydrolase (EPHX2) gene with cardiovascular diseases, cancer, cerebrovascular diseases and other diseases is considered, studies on this gene will shed light on the mechanisms of the previously mentioned diseases, deaths and disability due to them it is predicted that the cost of treatment may also decrease. From this point of view, it is aimed to provide a review to the literature by screening the EPHX2 gene and the diseases associated with this gene.

Keywords: Soluble epoxide hydrolase; gene; cardiovascular diseases; cerebrovascular diseases

Giriş

Epoksit hidrolazlar (EH), detoksifiye edici enzim grubu olarak nitelendirilen küçük bir protein ailesidir. Epoksitler, gergin halkasal yapıları ve C-O bağı üzerindeki elektronların polarizasyonu sebebiyle yüksek reaktivite ve elektrofilikliğe sahip üç üyeli halkasal eterlerdir (1). Epoksitler; DNA, lipidler ve proteinlerle etkileşim yoluyla pek çok kanser türünün, kardiyovasküler hastalıkların, metabolik hastalıkların ve organ hasarlarının gelişiminde rol oynarlar (2,3). Bu hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasında EPHX2 geninin önemli rol oynayabileceği düşünüldükçe, bu genle ilgili yapılan çalışmalar derlenmiştir.

EPHX2 Geni

Epoksit hidrolazların filogenetik çalışmaları, bu proteinlerin hayvanlar, böcekler, bitkiler, mantarlar ve bakteriler dahil olmak üzere birçok organizmada bulunduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda, epoksit hidrolazların 7 çeşidinin olduğu düşünülmektedir (4-6). İnsan EPHX1'in cDNA'sı 1988'de ve EPHX2'ninki ise 1993'te izole edilmiştir (7,8). Sekizinci kromozom üzerinde yer alan ve 19 kodlama ekzonundan oluşan EPHX2 geni, 555 kalıntılık bir proteini kodlar.

Çözünür epoksit hidrolaz (sEH) olarak da bilinen EPHX2 proteini, evrim boyunca yüksek oranda korunmuştur. EPHX2 çok geniş bir ekspresyona sahiptir, en yüksek ekspresyonun böbrek, karaciğer ve bağırsakta olduğu görülmüştür (9). Homosistein ve anjiyotensin-II'nin sırasıyla insan endotel hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde EPHX2 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (10,11). EPHX2 esas olarak hücre sitoplazmasında bulunur ve çözeltide homodimerler oluşturur. Geniş ekspresyonu ve çok sayıda substratı ile EPHX2'nin damar sistemi, kalp, böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, yağ dokusu, inflamatuvar ve üreme sistemleri üzerinde etkili olduğu ve sayısız patofizyolojik süreçte yer aldığı bilinmektedir (12). Bunlar arasında akut nosisepsiyon, inflamasyon ve sepsis, inflamatuvar barsak hastalığı, diyabet, pulmoner hipertansiyon, kalp ve beyinde iskemik hasar ve tümoral durumlar sayılabilir.

EPHX2, α/β hidrolaz enzimlerinin üst ailesine aittir. EPHX2 ile epoksit hidrasyon mekanizması, EPHX1'e benzer özellik gösterir. EPHX2, yağ asitlerinin epoksitlerine karşı yüksek bir afiniteye sahiptir. EPHX2'nin en iyi bilinen substratları arasında araşidonik asitten (AA) gelen ve dihidroksieikosatrienoik asitlerde (DiHET) metabolize olan epoksieikosatrienoik asitler (EET) bulunur. EET'lerin iltihaplanma, ağrı, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve aritmi, ateroskleroz, felç, böbrek yetmezliği, kan pıhtılaşması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), pulmoner hipertansiyon, diyabet ve metabolik hastalık gibi birçok durumda faydalı etkiler gösterdiği bilinmektedir. Çözünür epoksit hidrolaz enzimini kodlayan EPHX2 geninde bazı polimorfik bölgeler tanımlanmış ve bunlardan özellikle K55R polimorfizminin, enzim aktivitesinde anlamlı artışa, R287Q polimorfizminin ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada K55R ve R287Q polimorfizimleri ile hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik

inme, miyokard enfarktüsü, koroner arter ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (13,14).

EPHX2, ksenobiyotik epoksit metabolizmasında önemli rol oynar ve tamamlayıcı substratların EPHX1'e özgüllüğünü gösterir. Buna ek olarak, EPHX2'nin başlıca fizyolojik rolü, EET'ler ve epoksi-oktadekenoik asitler (EpOME) gibi yağ asidinden türetilen epoksitlerin metabolizmasıdır. EPHX2 inhibisyonunun inflamasyon üzerindeki etkileri çoktur. İnflamatuvar yanıtın modüle edilerek kemik kaybının azaltıldığı görülmüştür. Ayrıca hiperaleji ve ödemi de azalttığı görülmüştür (15,16). Bunlara ek olarak nefritin başlangıcını geciktirdiği ve deneysel lupus modelinde böbrek hasarını iyileştirdiği ve diyabetik farelerde böbrek iltihabını ve keratopatiji azalttığı bildirilmiştir (17,18). EPHX2 inhibisyonunun ayrıca kardiyovasküler sistem üzerinde faydalı etkileri vardır. Bu etkiler, esas olarak, EPHX2 inhibisyonunun bir sonucu olarak artan EET'ler ile ilişkilendirilir. EET'ler, vasküler düz kas hücreleri üzerindeki kalsiyum iyonları ile aktive olan potasyum kanallarını düzenleyerek güçlü vazodilatör aktivitelere sahiptir. Vasküler homeostaz için gerekli olan endotel hücre ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve göçünü de düzenlerler. Ayrıca, EET'ler Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu doğrudan azaltır ve böylece vasküler hasar ve kardiyovasküler hastalık ilerlemesi sırasında inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunur. EPHX2'nin inhibisyonu, kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarında EET'lerin biyolojik aktivitesini arttırmaya yönelik potansiyel bir yaklaşımdır (19-21).

Tartışma

EPHX2'nin kolesterol metabolizmasını etkilediği bilinmektedir ve Anorexia Nervosa (AN) sıklıkla yüksek kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilir. EPHX2 gen varyantı olan rs2291635'in bu mekanizmada etkili olduğu kolesterol metabolizmasını etkileyerek, AN'ye sebebiyet verdiği düşünülmektedir (22). Pek çok dokuda EET'ler, EPHX2 geni tarafından kodlanan iki işlevli bir enzim olan çözünür sEH tarafından etkin olmayan veya daha az aktif DiHETE'lere hızla metabolize edilir. EPHX2'nin inhibisyonunun, hayvan modellerinde tümör büyümesini ve metastazı destekleyen EET'lerin birikmesine neden olduğu görülmüştür. Ek olarak, EPHX2 ekspresyonunun karaciğer kanserinde down regüle olduğu, ancak seminom, kolanjiokarsinom ve ileri yumurtalık kanserinde up regüle olduğu bulunmuştur. Benzer bir çalışmada, EPHX2'nin hem klinik prostat kanseri (PK) numunelerinde hem de normal prostat numunelerinde yakın seviyelerde olduğu bildirilmiştir (23). Liu ve ark, EPHX2 deregülasyonunun PK ilerlemesi ile önemli bir korelasyona sahip olduğunu, EPHX2 kaybını da, yüksek oranda proliferatif ve metastatik PK ile ilişkilendirmişler ve PK prognozu için bağımsız bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini bildirmişlerdir (24). Zhang ve ark. da yaptıkları çalışmada EPHX2 ve PK arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (25).

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) epoksitleri ve özellikle AA'nin epoksitleri olan EET'ler, katı tümörlerin yanı sıra malign hematolojik hastalıklardaki etkilerle

ilişkilendirilmiştir (26). Örneğin CYP2C9, birçok insan malign neoplazmi ve özofagus adenokarsinomunda en fazla eksprese edilen sitokrom (CYP) enzimidir. CYP2J2 de pek çok kanser türünde ve malign hematolojik hastalıklarda tespit edilmiştir. Buna paralel olarak, CYP2J2'nin seçici inhibitörlerinin in vitro ve in vivo insan kanserlerine karşı güçlü aktivite sergilediği rapor edilmiştir (27). Bunlara ek olarak EPHX2 nin kanserlerde tedavi aracı olarak kullanılabilmesi de bildirilmiştir. Wang ve ark, yaptıkları bir çalışmada EPHX2'nin meme kanserinde potansiyel terapötik hedefler olarak kullanılabilmesini bildirmişlerdir (28).

Liu ve ark, hipermetile EPHX2 ile servikal skuamöz hücreli karsinom (SSHK) arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçlar, anormal metilasyonun SSHK patogenezinin katıldığını ve hedef genlerin metilaz/demetilazı üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermiştir. Ayrıca FireBrowse veri tabanında ve ONCOMINE veri tabanında yaptıkları araştırma sonucunda EPHX2'nin SSHK dahil olmak üzere birçok kanser türünde tümör baskılayıcı ve tümör destekleyici rol oynadığını bulmuşlardır (29). Zhan ve ark, yaptıkları çalışmada hepatoselüler karsinomda (HSK) EPHX2'nin down regülasyonunu doğrulamışlar ve erken evre HSK'lı hastalarda daha yüksek EPHX2 ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, daha yüksek EPHX2 seviyelerine sahip hastaların daha iyi prognoz sergilediği görülmüştür. Bu nedenle EPHX2'nin, HSK'lı hastaların hayatta kalmaları için bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilmesi söylenmiştir. Fonksiyonel zenginleştirme analizleri, EPHX2 ekspresyonunun metabolik süreçler ve peroksizomal bileşenlerle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmış, bu da EPHX2'nin HSK'nın yeniden programlanmasında rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bu veriler, EPHX2'nin down regülasyonunun, HSK'nın ilerlemesi ve kötü prognozu ile ilişkili olabileceğini ve EPHX2'nin, HSK'lı hastaların tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini göstermiştir (30). sEH aracılı EET hidrolizindeki genetik varyasyonun, insanlarda kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patogenezinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, EPHX2'deki fonksiyonel genetik varyantların, mevcut iskemik KVH'si olan hastalarda prognozu değiştirip değiştirmediği ise bilinmemektedir. Oni-Orisan ve ark. EPHX2 p.Lys55Arg polimorfizminin Akut Koroner Sendromlu (AKS) olgularda, AKS'yi takiben 5 yıllık mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bu ilişki bağımsız bir popülasyonda tekrarlanamamıştır. İkincil analizler, Arg55 varyant aleli için homozigot olan Kafkasyalıların AKS'yi takiben daha yüksek kardiyovasküler mortalite riski altında olabileceğini ortaya koymuştur. Elde edilen sonuçlar EPHX2 p.Lys55Arg ve p.Arg287Gln polimorfizmlerinin insanlarda bir AKS olayından sonra prognozu önemli ölçüde değiştirmediğini göstermektedir (31).

Epoksiieikosatrienoik asitlerin oluşumunda veya hidrolizinde yer alan Sitokrom P450 2J2 (CYP2J2) ve epoksit hidrolaz 2 (EPHX2) içindeki yaygın polimorfizmlerin, KVH gelişimine yatkınlığı

belirleyebileceği düşünülmektedir. Burdon ve ark, EPHX2 geninin KVH'de bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar bulmuşlardır (32). Ancak Xu ve ark, yaptıkları vaka kontrol çalışmasında G-50T ve R287Q polimorfizmleri dahil olmak üzere CYP2J2 ve EPHX2 geninde bulunan ortak varyantların koroner arter hastalığı gelişiminde hiçbir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (33). Buna ek olarak Kullmann ve ark, EPHX2 K55R allel varyantı ile perkutan koroner müdahale (PKM) sonrası altı aylık bir süre boyunca hastalarda restenoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişler ve bu genetik varyantın koroner kalp hastalığı ile ilişkisini doğrulayamamışlardır. Sonuç olarak, EPHX2 K55R polimorfizminin, primer başarılı PKM uygulanan hastalarda koroner kalp hastalığı veya restenoz oluşumu için bağımsız öngörücü olarak dışlanabileceğini bildirmişlerdir (34). Lee ve ark, EPHX2'deki genetik varyasyonların, özellikle K55R polimorfizm varyant alelinin varlığının, Kafkasyalılarda koroner kalp hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (35). Wei ve ark, EPHX2 genetik varyasyonlarının koroner arterlerde plak oluşumuyla ilişkili olduğunu ve ateroskleroz için bir risk faktörü oluşturduğunu bildirmişlerdir (36). Li ve ark, farmakolojik yolla sEH bozulmasının yoluna bağlı olarak, özellikle kardiyak fibroz olmak üzere patolojik kardiyak yeniden şekillenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir (37). Zhang ve ark, sEH'nin silinmesinin sadece kardiyak hipertrofiyi engellemekle kalmayıp, aynı zamanda kardiyak fibroblastlardan FGF-2 ekspresyonunu da azalttığını öne sürmüşlerdir (38).

Lee ve ark, Danimarka popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada genetik olarak azaltılmış çözünebilir epoksit hidrolaz aktivitesinin iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya iskemik kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. EPHX2 geni ile iskemik inme ve diğer KVH riski arasındaki ilişkinin mevcut olmadığını veya etki boyutunun oldukça küçük olabileceğini bildirmişlerdir (39). Zhu ve ark, Çin'in Sincan bölgesindeki bir Han popülasyonunda EPHX2 geninin genetik polimorfizmlerinin esansiyel hipertansiyon (EH) ile ilişkili olduğunu ancak, Uygur ve Kazak popülasyonlarında EPHX2 gen polimorfizmleri ile EH arasında hiçbir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bunun nedeninin, EPHX2 lokuslarının tanımlanamayan fonksiyonel Tek Nükleotid Polimorfizmleri (TNP) içermesi ve farklı ırklarda TNP'lerin EPHX2 üzerindeki fonksiyonel aktivitesinin kardiyovasküler sistem üzerinde farklı etkileri olması olabileceğini düşünmüşlerdir (40). Demirdöğen ve ark, Türk popülasyonu üzerinde yaptıkları bir çalışmada EPHX2'nin Arg287Gln polimorfizmi ile iskemik inme riski ilişkisini ilk kez araştırmışlar ancak önemli ölçüde bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra EPHX2 varyant alelinin alt grup analizlerinde hipertansiyon ve diyabetle ilişkili inme riskinin arttığını bildirmişlerdir (41). Yapılan bir başka çalışmada ise Çinli tip 2 diyabetes mellitus popülasyonunda MTHFR C677T ve EPHX2 G860A genotiplerinin birleşik etkisinin iskemik inme gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (42). Çin popülasyonu üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise

CYP2C8 rs17110453 ve EPHX2 rs751141 arasında önemli bir gen-gen etkileşimi olduğu ve bu gen-gen etkileşiminin, Çin popülasyonunda iskemik inmeye duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (43).

Sonuç

Sonuç olarak EPHX2 geni ile yapılacak araştırmaların birçok kronik hastalığın patogenezinin aydınlatılabilmesi için önemli olduğu, araştırma sayısının artırılarak daha net sonuçlara varılabileceği düşünülmektedir. Bu duruma ek olarak, bu genle ilişkili birçok hastalığın önceden saptanabilmesi için marker olarak da kullanılabilceği ön görülmektedir.

Gönderilen bu derleme, daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır ve başka bir dergiye gönderilmemiştir. Yazı içeriği daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmamıştır. Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KD. literatür tarama, DDK. yazım ve düzenleme aşamasında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımı yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Gautheron J, Jéru I. The multifaceted role of epoxide hydrolases in human health and disease. *Int J Mol Sci.* 2020;22:13.
- 2.Harris TR, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase: gene structure, expression and deletion. *Gene.* 2013; 526:61-74.
- 3.Sarı I, Yılmaz M, Katrancioğlu N. Abdominal aort anevrizması ve EPHX2 geni K55r polimorfizmi. *Bozok Tıp Dergisi.* 2020; 10:145-51.
- 4.Van Loo B, Kingma J, Arand M, Wubbolts MG, Janssen DB. Diversity and biocatalytic potential of epoxide hydrolases identified by genome analysis. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:2905-17.
- 5.Decker M, Adamska M, Cronin A, Di Giallonardo F, Burgener J, Marowsky A et al. EH3 (ABHD9): The first member of a new epoxide hydrolase family with high activity for fatty acid epoxides. *J Lipid Res.* 2012;53:2038-45.
- 6.Fretland AJ, Omiecinski CJ. Epoxide hydrolases: Biochemistry and molecular biology. *Chem Biol Interact.* 2000;129:41-59.
- 7.Skoda RC, Demierre A, McBride OW, Gonzalez FJ, Meyer UA. Human microsomal xenobiotic epoxide hydrolase. Complementary DNA sequence, complementary DNA-directed expression in COS-1 cells, and chromosomal localization. *J Biol Chem.* 1988;263:1549-54.
- 8.Beetham JK, Tian T, Hammock BD. cDNA cloning and expression of a soluble Epoxide Hydrolase from human liver. *Arch Biochem Biophys.* 1993;305:197-201.
- 9.Gill SS, Hammock BD. Distribution and properties of a mammalian soluble epoxide hydrase. *Biochem Pharmacol.* 1980;29:389-95.

- 10.Zhang D, Xie X, Chen Y, Hammock BD, Kong W, Zhu Y. Homocysteine upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2012;110:808-17.
- 11.Ai D, Pang W, Li N, Xu M, Jones PD, Yang J et al. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:564-9.
- 12.Harris TR, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase: Gene structure, expression and deletion. *Gene.* 2013;526:61-74.
- 13.Reisdorf WC, Xie Q, Zeng X, Xie W, Rajpal N, Hoang B et al. Preclinical evaluation of EPHX2 inhibition as a novel treatment for inflammatory bowel disease. *Plos One.* 2019;14:e0215033.
- 14.Inceoglu B, Jinks SL, Schmelzer KR, Waite T, Kim IH, Hammock BD. Inhibition of soluble epoxide hydrolase reduces LPS-induced thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of inflammatory pain. *Life Sci.* 2006;79:2311-9.
- 15.Napimoga MH, Rocha EP, Trindade-Da-Silva CA, Demasi APD, Martinez EF, Macedo CG et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitor promotes immunomodulation to inhibit bone resorption. *J Periodontal Res.* 2018;53:743-9.
- 16.Klocke J, Ulu A, Wu K, Rudolph B, Dragun D, Gollasch M et al. Prophylactic inhibition of soluble epoxide hydrolase delays onset of nephritis and ameliorates kidney damage in NZB/W F1 mice. *Scientific Reports.* 2019;9:1-11.
- 17.Sun H, Lee P, Yan C, Gao N, Wang JM, Fan X et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase 2 ameliorates diabetic keratopathy and impaired wound healing in mouse corneas. *Diabetes.* 2018;67:1162-72.
- 18.Elmarakby AA, Faulkner J, Al-Shabrawey M, Wang MH, Maddipati KR, Imig JD. Deletion of soluble epoxide hydrolase gene improves renal endothelial function and reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Am. J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301:1307-17.
- 19.Manhiani M, Quigley JE, Knight SF, Tasoobshirazi S, Moore T, Brands MW et al. Soluble epoxide hydrolase gene deletion attenuates renal injury and inflammation with DOCA-salt hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:740-8.
- 20.Simpkins AN, Rudic RD, Roy S, Tsai HJ, Hammock BD, Imig JD. Soluble epoxide hydrolase inhibition modulates vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:795-806.
- 21.Thomson SJ, Askari A, Bishop-Bailey D. Anti-inflammatory effects of epoxyeicosatrienoic acids. *Int J Vasc Med.* 2012;605101.
- 22.Scott-Van Zeeland AA, Bloss CS, Tewhey R, Bansal V, Torkamani A, Libiger O et al. Evidence for the role of EPHX2 gene variants in anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry.* 2014;19:724-32.
- 23.Vainio P, Gupta S, Ketola K, Mirtti T, Mpindi JP et al. Arachidonic acid pathway members PLA2G7, HPGD, EPHX2, and CYP4F8 identified as putative novel

- therapeutic targets in prostate cancer. *Am J Pathol.* 2011;178:525-36.
- 24.**Liu MS, Zhao H, Xu CX, Xie PB, Wang W, Yang YY et al. Clinical significance of EPHX2 deregulation in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2021;23:109-15.
- 25.**Zhang Y, Zhang R, Liang F, Zhang L, Liang X. Identification of metabolism-associated prostate cancer subtypes and construction of a prognostic risk model. *Front Oncol.* 2020;10:598801.
- 26.**Kesavan R, Frömel T, Zukunft S, Brüne B, Weigert A, Wittig I et al. The consequences of soluble epoxide hydrolase deletion on tumorigenesis and metastasis in a mouse model of breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7120.
- 27.**Chen C, Li G, Liao W, Wu J, Liu L, Ma D et al. Selective inhibitors of CYP2J2 related to terfenadine exhibit strong activity against human cancers in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329:908-18.
- 28.**Wang L, Wang Y, Su B, Yu P, He J, Meng L et al. Transcriptome-wide analysis and modelling of prognostic alternative splicing signatures in invasive breast cancer: a prospective clinical study. *Sci Rep.* 2020;10:16504.
- 29.**Liu J, Nie S, Gao M, Jiang Y, Wan Y, Ma X et al. Identification of EPHX2 and RMI2 as two novel key genes in cervical squamous cell carcinoma by an integrated bioinformatic analysis. *J Cell Physiol.* 2019;234:21260-73.
- 30.**Zhan K, Bai Y, Liao S, Chen H, Kuang L, Luo Q et al. Identification and validation of EPHX2 as a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep.* 2021;24:650.
- 31.**Oni-Orisan A, Cresci S, Jones PG, Theken KN, Spertus JA, Lee CR. Association between the EPHX2 p.Lys55Arg polymorphism and prognosis following an acute coronary syndrome. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;138:15-22.
- 32.**Burdon KP, Lehtinen AB, Langefeld CD, Carr JJ, Rich SS, Freedman BI et al. Genetic analysis of the soluble epoxide hydrolase gene, EPHX2, in subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:128-34.
- 33.**Xu Y, Ding H, Peng J, Cui G, Liu L, Cianflone C et al. Association between polymorphisms of CYP2J2 and EPHX2 genes and risk of coronary artery disease. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21:489-94.
- 34.**Kullmann S, Binner P, Rackebrandt K, Hüge A, Haltern G, Lankisch M et al. Variation in the human soluble epoxide hydrolase gene and risk of restenosis after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:1-7.
- 35.**Lee CR, North KE, Bray MS, Fornage M, Seubert JM, Newman JW et al. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) and risk of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hum Mol Genet.* 2006;15:1640-9.
- 36.**Wei Q, Doris PA, Pollizotto MV, Boerwinkle E, Jacobs DR, Jr. Siscovick DS. Sequence variation in the soluble epoxide hydrolase gene and subclinical coronary atherosclerosis: interaction with cigarette smoking. *Atherosclerosis.* 2007;190:26-34.
- 37.**Li L, Li N, Pang W, Zhang X, Hammock BD, Ai D et al. Opposite effects of gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase on cardiac fibrosis. *Plos one.* 2014;9:e94092.
- 38.**Zhang H, Wang T, Zhang K, Liu Y, Huang F, Zhu X et al. Deletion of soluble epoxide hydrolase attenuates cardiac hypertrophy via down-regulation of cardiac fibroblasts-derived fibroblast growth factor-2. *Crit Care Med.* 2014;42:345-54.
- 39.**Lee J, Dahl M, Grande P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetically reduced soluble epoxide hydrolase activity and risk of stroke and other cardiovascular disease. *Stroke.* 2010;41:27-33.
- 40.**Zhu XL, Wang L, Wang Z, Chen SZ, Zhang WQ, Ma MM. Relationship between EPHX2 gene polymorphisms and essential hypertension in Uygur, Kazakh, and Han. *Genet Mol Res.* 2015;14:3474-80.
- 41.**Demirdogen C, Micoogulları B, Turkanoglu Y, Ozcelik A, Adalı O. Missense genetic polymorphisms of microsomal (*EPHX1*) and soluble epoxide hydrolase (*EPHX2*) and their relation to the risk of large artery atherosclerotic ischemic stroke in a Turkish population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;16:3251-65.
- 42.**Ma L, Jiang Y, Kong X, Yan M, Zhao T, Zhao H et al. Synergistic effect of the *MTHFR* C677T and *EPHX2* G860A polymorphism on the increased risk of ischemic stroke in Chinese Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res.* 2017;62:16205.
- 43.**Yi X, Zhang B, Wang C, Liao D, Lin J, Chi L. CYP2C8 rs17110453 and EPHX2 rs751141 two-locus interaction increases susceptibility to ischemic stroke. *Gene.* 2015;565:85-9.



İmmünespresif Tedavi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu Riskinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy

Mehmet Ceylan¹, Melda Türken², Sarp Singil², Pelin Adar², Şükran Köse^{2,3}

¹ Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Giriş: İmmünespresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riski, HBV ilişkili parametreler ve hastanın kullandığı immünespresif ajana bağlı olarak değişmektedir. Çalışmamızda immünespresif tedavi nedeniyle hepatit B enfeksiyonuna karşı profilaktik tedavi alan hastaların özellikleri ve Hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyon risklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, 2015-2020 yılları arasında HBV'ye yönelik antiviral profilaksi başlanan hastaların değerlendirildiği retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlandı. Hastalara ait veriler hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar, Amerikan Gastroenteroloji Derneği Rehberi'ndeki tanımlamalara göre yüksek-orta-düşük riskli şekilde gruplandırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hepatit B profilaksisi başlanan toplam 105 hastanın yaş ortalaması 56,5 yıl olup %62.9'u (n=66) erkekti. Hastaların HBV reaktivasyonu yönünden, %35'i yüksek, %49'u orta, %16'sı düşük riskli olarak değerlendirildi. Hastaların %22'sinde HBsAg pozitifliği, %20'sinde izole anti-HBc IgG pozitifliği, %58'inde anti-HBs ve anti-HBc IgG birlikte pozitifliği mevcuttu. İmmünespresif tedaviye en sık gerekçe oluşturan hastalık grubu dermatolojik hastalıklar olarak saptandı. İncelenen hasta grubunda kullanım sıklığı en fazla olan immünespresif ilaç grubu B lenfosit baskılayıcıları olarak bulundu. Profilaksi amacıyla en sık tercih edilen ajanın entekavir olduğu görüldü. Profilaktik tedavisi sonlanan hastalarda immünespresif tedavi süresi ortalama 10.2 ay, antiviral profilaksi tedavi süresi ortalama 7.9 aydı. Profilaksi alan hastaların hiçbirinde reaktivasyon görülmedi.

Sonuç: Hepatit B virüsü reaktivasyonunu önlemek amacıyla, immünespresif tedavi alanlarda başlanan antiviral profilaksi hayat kurtarıcıdır. Hepatit B virüsü açısından orta endemisite grubundaki ülkemizde, bu hasta grubunda HBV profilaksisi gerekliliğine dair hekim farkındalığının artırılması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi büyük bir öneme sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B; immünespresyon; antiviral profilaksi

7. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformunda 3-7 Nisan 2019 tarihinde poster olarak kısmen sunulmuştur

Abstract

Aim: Hepatitis B reactivation risk due to immunosuppressive therapy varies depending on HBV-related parameters and immunosuppressive agent used. In our study, we aimed to evaluate the characteristics and HBV reactivation risks of patients receiving prophylactic treatment against hepatitis B infection due to immunosuppressive therapy.

Materials and Methods: Our study was designed as a retrospective descriptive study in which patients who were started antiviral prophylaxis for HBV between the years of 2015 to 2020 were evaluated. The data of the patients were recorded through the patient files and the hospital automation system. The patients included in the study were evaluated by dividing into high-medium-low risk groups according to the definitions in the American Gastroenterology Association guideline.

Results: The mean age of 105 patients who were started on HBV prophylaxis was 56.5 years; 62.9% (n=66) were male. In terms of HBV reactivation, 35% were evaluated as high risk, 49% as medium risk, and 16% as low risk. There were HBs Ag positivity in 22% of the patients, isolated anti-HBc IgG positivity in 20%, and anti-HBs and anti-HBc IgG positivity in 58% of the patients. Dermatological diseases were the most common reason for patients receiving immunosuppressive treatment and B cell suppressors were the most commonly used immunosuppressive drug. The most preferred agent for prophylaxis was entecavir. In patients whose prophylactic treatment was terminated, mean duration of immunosuppressive treatment was 10.2 months, and mean duration of antiviral prophylaxis treatment was 7.9 months. No reactivation was observed in any of the patients receiving prophylaxis.

Conclusion: Antiviral prophylaxis in order to prevent HBV reactivation in those receiving immunosuppressive therapy is life-saving. It is important to raise the awareness of physicians about HBV prophylaxis and to evaluate the effectiveness of the treatment in this patient group in our country, which is moderately endemic.

Keywords: Hepatitis B; immunosuppression; antiviral prophylaxis

Giriş

Dünyada yaklaşık iki milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişinin kronik hepatit B (KHB) hastası olduğu bilinmektedir (1,2). Ülkemiz hepatit B enfeksiyonu prevalansı yönünden orta endemite sınıftadır (3).

Hepatit B virüsü reaktivasyonu; inaktif HBV enfeksiyonu olan veya HBV enfeksiyonu geçirip iyileşen hastalarda viral replikasyonla birlikte nekro-inflamatuvar bir karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır. Malign, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar HBV reaktivasyonu insidansında belirleyici rol oynar. Bu hastalıklar sırasında kullanılan immunsupresif tedavi veya kanser kemoterapisi sırasında HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir. Hepatit B virüsü reaktivasyonu asemptomatikten şiddetli ve fatal seyirli hastalığa kadar farklı tablolarda gelebilir. Bu sebeple immunsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonuna karşı antiviral profilaksi kullanımının değerlendirilmesi önemlidir (4).

İmmunsupresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riski, hastanın hepatit B serolojisi, virolojik belirteçleri ve kullanılan immunsupresif ajanlara göre değişmektedir. Çalışmamızda immunsupresif tedavi nedeniyle hepatit B enfeksiyonuna karşı profilaktik tedavi alan hastaların özellikleri ve HBV reaktivasyon risklerini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, retrospektif tanımlayıcı olarak tasarlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden 2019/18-1 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alındı. Üçüncü basamak eğitim araştırma hastanesinde 2015-2020 yılları arasında Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından HBV'ye yönelik antiviral profilaksi başlanan hastalar değerlendirildi. Çalışmaya çeşitli birimlerde, otoimmün/malign/inflamatuvar bir hastalık nedeniyle takipli olup immunsupresif veya kemoterapötik tedavi başlanan, HBsAg ve/veya anti-HBc pozitifliği saptanarak enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından HBV profilaksisine yönelik antiviral tedavi başlanan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. KHB veya HIV enfeksiyonu nedeniyle antiviral tedavi alan, hepatit D virusu (HDV) ko-enfeksiyonu olan, gebe olan ve HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta dosyalarından hastalara ait bilgiler (yaş, cinsiyet, hastalık, immunsupresif tedavi ve süresi, HBV serolojisi, biyokimyasal, virolojik bulgular, HBV için kullanılan profilaktik ajan) kaydedildi.

Hastalar HBV reaktivasyonu riski yönünden Amerikan Gastroenteroloji Derneği risk sınıflamasına göre; yüksek (>%10), orta (%1-10) ve düşük (<%10) riskli olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirildi (5). Yüksek riskli hastalar: HBsAg pozitif veya negatif fakat anti-HBc pozitif olup B hücre depleksiyonu yapan ajan (rituksimab, ofatumumab) kullanan ve/veya HBsAg ve anti-HBc pozitif olup antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin) veya ≥4 hafta 10-20 mg/gün veya >20 mg/gün kortikosteroid tedavisi alanlar. Orta derece riskli hastalar: HBsAg pozitif

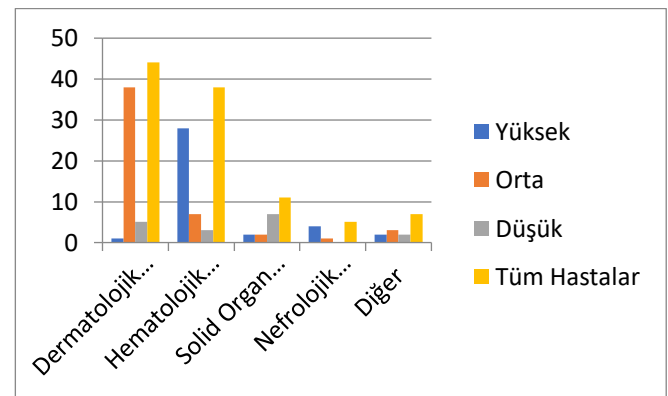
veya negatif fakat anti-HBc pozitif olup, TNF-alfa inhibitörü (etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliximab), sitokin ve integrin inhibitörleri (abatasept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab), tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib), ≥4 hafta süreyle <10 mg/gün kortikosteroid kullananlar ve/veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olup antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin), kortikosteroid tedavisi ≥4 hafta süreyle >10 mg/gün kortikosteroid alanlar olarak tanımlandı. Düşük riskli hastalar: HBsAg'den bağımsız olarak anti-HBc pozitif olup geleneksel bir immunsupresif ajan (azathioprine, methotrexate, 6-mercaptopurine) veya intra-artikuler steroid veya HBsAg negatif olup bir hafta süreyle herhangi bir dozda oral steroid kullananlar olarak tanımlandı (5).

İstatistiksel analiz:

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tablolarda risk gruplarına ait; nicel değerler (yaş, ALT,) ortalama (standart sapma), hasta sayısı, hastalıkların ve kullanılan immunsupresif ajanların dağılımı, serolojik ve virolojik dağılım özellikleri ve kullanılan profilaktik ilaçlar ise frekans ve oran (n ve %) olarak gösterildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 105 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56,5±13,7 yıl olup %62.9'u (n=66) erkekti. İmmunsupresif hastalıkların sıklığı: dermatolojik hastalık %41,9 (n=44) (41 psöriasis, 1 pemfigus, 1 idiyopatik ürtiker, 1 hidradenitis supurativa); hematolojik malignite/hastalık %36.2 (n=38) (16 Non-Hodgkin, 5 kronik lenfositik lösemi, 4 multiple miyelom, 4 immün trombositopenik purpura, 3 akut miyeloid lösemi, 3 otoimmün hemolitik anemi, 1 Hodgkin lenfoma, 1 akut lenfositik lösemi, 1 trombotik trombositopenik purpura); solid organ (2 akciğer, 4 kolon, 2 meme, 1 mesane, 1 over, 1 prostat) maligniteleri %10.4 (n=11); nefrolojik hastalık %4.8 (n=5) (3 nefropati, 2 renal transplant); otoimmün vaskülit/romatolojik hastalık %7 (n=7) (2 romatoid artrit, 2 Behçet Hastalığı, 1 ankilozan spondilit, 1 sistemik skleroz, 1 multipl skleroz) idi. Risk gruplarına göre dağılım Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1: İmmunsupresif hastalıkların HBV risk durumuna ve primer hastalıklarına göre dağılımı

Kullanılan immunsupresif ajanların sıklığı sırasıyla: B hücre baskılayıcılar, geleneksel immunsupresif ajanlar, sitokin ve integrin inhibitörleri, anti-TNF ajanlar, kortikosteroidler, antrasiklin türevleri ve tirozin kinaz inhibitörleri (%24, %21, %19, %15, %15, %5, %1) idi. Yüksek riskli gruptaki immunsupresif ajanların sıklığı sırasıyla B hücre baskılayıcılar, kortikosteroidler ve antrasiklin türevleri (%68, %27, %5) idi. Orta riskli gruptaki immunsupresif ajanların sıklığı sırasıyla sitokin ve integrin inhibitörleri anti-TNF ajanlar, kortikosteroidler, geleneksel immunsupresif ajanlar, antrasiklin türevleri, ve tirozin kinaz inhibitörleri (%39, %31, %12, %10, %6, %2) idi. Düşük riskli gruptaki

immunsupresif ajanların hepsi geleneksel immunsupresif ajanlardan oluşmaktaydı. Immunsupresif ajanların yıllara göre kullanımı Tablo 1’de gösterildi.

Hastaların immunsupresif tedavi başlamadan önce ALT ortalaması 20,5±14.2 saptandı. HBV serolojilerine göre %22’si HBsAg ve anti-HBc pozitif, %20’si izole anti-HBc pozitif, % 58’i anti-HBs ile birlikte anti-HBc IgG pozitif idi. Hastaların %18’inde HBV DNA ve bu hastaların tamamında HBsAg pozitif olarak saptandı.

Hastalar HBV reaktivasyon risk durumuna göre sınıflandırıldığında, %35’i yüksek, %49’u orta ve %16’sı düşük riskli olarak belirlendi. Risk gruplarına göre hastaların özellikleri Tablo 2’de özetlendi.

Tablo 1. HBV profilaksisi başlanan hastalarda immunsupresif ajanların yıllara ve risk gruplarına göre kullanımı

GRUP	YÜKSEK			ORTA						DÜŞÜK	TOPLAM
	B	KS	A	S	ANTİ TNF	KS	G	A	T		
2015		3		2							5
2016	1		1	1	1	1					5
2017	2			1	4			1		1	9
2018	9	1	1	1	6	3				6	27
2019	10	6		12	5	1	5	2	1	10	52
2020	3			3		1					7

B: B hücre deplesyonu yapan ajanlar (Rituksimab, Ofatumumab), KS: Kortikosteroidler, A: Antrasiklin türevleri (Doxorubicin, Epirubicin), S: Sitokin ve integrin inhibitörleri (Abatacept, Ustekinumab, Natalizumab, Vedolizumab), ANTİ TNF: TNF-alfa inhibitörü (Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, İnfliximab), G: Geleneksel immunsupresif ajanlar (azathioprine, methotrexate, 6-mercaptopurine..), T: Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib...)

Tablo 2. HBV risk gruplarına göre hastaların özellikleri

Özellik	Tüm hastalar	Yüksek riskli	Orta riskli	Düşük riskli
Hasta sayısı n (%)	105 (100)	37 (35,2)	51 (48,6)	17 (16,2)
Yaş ortalaması (ortanca)	56,5 (57)	57,6 (60)	55 (55)	58,5 (56,5)
Erkek Cinsiyet n (%)	66 (62,9)	23 (62,1)	35 (68,6)	8 (47,1)
ALT ortalaması	20,5 (5-97)	20,1 (5-77)	20,4 (6-97)	21,2 (7-60)
HBs Ag pozitif n (%)	23 (21,9)	12 (32,4)	4 (7,8)	7 (41,2)
İzole anti-HBc pozitif n (%)	21 (20,0)	7 (18,9)	11 (21,6)	3 (17,6)
anti-HBs ve anti-HBc birlikte pozitif n (%)	61 (58,1)	18 (48,6)	36 (70,6)	7 (41,2)
HBV DNA pozitif n (%)	19(100)	9(47,4)	3(15,8)	7(36,8)
Lamivudin n (%)	8(100)	3(37,5)	3(37,5)	2(25)
Entekavir n (%)	70 (100)	20 (28,6)	38 (54,3)	12 (17,1)
TDF n (%)	26 (100)	13 (50)	10 (38,5)	3 (11,5)
TAF n (%)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)

TDF:Tenofovir disoproksil fumarat TAF: Tenofovir alafenamid

Yüksek riskli gruptaki HBsAg pozitif hastaların üçünde lamivudin tedavisi aldıkları dönemde, ülkemizde immunsupresif hasta grubunda sadece lamivudin onaylı olduğundan, kullanıldı. Bu hastalarda HBV DNA düşük düzeyde olup, takiplerinde HBV DNA negatif seyretmiş, karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmedi. HBsAg pozitif yüksek riskli hastaların diğerlerinde potent antiviraller (entekavir, tenofovir alafenamid ve tenofovir disoproksil fumarat) kullanıldı.

Profilaktik tedavi alan hastalarda immunsupresif tedavi %53 hastada devam ederken %47'sinde kesildi. Profilaktik antiviral tedavi % 57 hastada devam ederken %43'ünde kesildi. Tedavisi kesilenlerin immunsupresif tedavi süresi ortalaması 10,2 ay, antiviral profilaksi alma sürelerinin ortalaması 7,9 ay olarak saptandı. Kullanılan profilaktik antiviral ajanlar sıklık sırasına göre %67 entekavir, %25 tenofovir disoproksil fumarat (TDF), %7 lamivudin ve %1 tenofovir alafenamid (TAF) olarak belirlendi.

Antiviral profilaksi alan hastalarımızın hiçbirinde HBV reaktivasyonu gelişmedi.

Tartışma

Bu çalışmada HBV reaktivasyonu için risk grupları hastaların HBV serolojik, virolojik belirteçlerine ve immunsupresif tedavide kullanılacak ajanlara göre belirlendi. En sık (%49) orta riskli hasta grubunda profilaktik tedavi uygulandığı saptandı. Çalışmamızda en sık dermatolojik ve hematolojik hastalıklarda immunsupresif ajan kullanıldığı görüldü. Yakın zamanda bölgemizdeki bir çalışmada HBsAg ve anti-HBc seropozitifliği sırasıyla hematolojik maligniteli hastalarda %3,4, %23,8; solid organ maligniteli hastalarda %4,2, %38,4 olarak saptanmıştır (6).

Çalışmamızda en sık kullanılan immunsupresif ajanların B lenfosit baskılayıcıları, geleneksel immunsupresif ajanlar ve sitokin ve integrin inhibitörleri olduğu görüldü. En çok tercih edilen antiviral profilaktik ajan entekavir olarak saptandı (%67). HBV profilaksisi alan hastaların hiçbirinde immunsupresif tedavi sırasında ve tedavi sonunda hepatit B'ye bağlı serolojik, biyokimyasal ve virolojik reaktivasyon gelişmedi.

Çalışmamızda toplumda %1,5-3 oranında görülen psöriasis, Anti-TNF alfa kullanımı nedeniyle en sık profilaksi gerektiren hastalık olarak saptandı. Anti-TNF alfa kullanımının HBV reaktivasyonu açısından risk oluşturmasındaki en önemli neden sitotoksik T lenfositler tarafından üretilen TNF alfa'nın HBV replikasyonunu önleyici etkisinin ortadan kalkması olduğu bildirilmiştir (7). Anti-TNF alfa kullanan 644 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4,1, anti-HBc pozitifliği %17,3 saptanmış; toplam 39 hastaya (HBsAg pozitif hastaların %88,2'sine, anti-HBs ve anti-HBc pozitif hastaların %41, izole anti-HBc pozitif hastaların %53,3'üne) profilaksi verilmiştir. Profilaksi almayan iki hastada reaktivasyon gözlenmiş, anti-TNF kullanımında en sık endikasyonlar %32,8 psöriasis, ankilozan spondilit %26,5 olarak saptanmıştır (8). Grup bazında değerlendirildiğinde ise hematolojik maligniteler yaygın rituksimab kullanımı nedeni ile en sık görülen grup olarak

belirlenmiştir. Rituksimab kullanımının HBV reaktivasyonu için yüksek risk teşkil etmesi bu grupta antiviral profilaksinin önemini artırmaktadır.

Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT); immunsupresif tedavi alan HBsAg ve/veya anti-HBc pozitif hastada ilk 2014 yılında lamivudin; 2016 yılında entekavir ve tenofovir ve son olarak Ocak 2019'da bunlara ek olarak tenofovir alafenamid (TAF) profilaktik tedavide yer almıştır (SUT Değişik: RG- 25/07/2014-29071/ 26-b ve c md. yürürlük:07/08/2014). Çalışmamızda SUT'un uygulanmaya başlanması ve yıllar içerisinde immunsupresif tedavilerin kullanımındaki artışa paralel olarak profilaktik antiviral tedavi başlanması oranında da artışın olduğu görüldü.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde entekavir ve TDF'nin etkinlik ve güvenlik özelliklerinin benzer olduğu bildirilmektedir (9,10). Çalışmamızda entekavirin daha sıklıkla tercih edilmesinin, olası yan etki çekincesi (nefrotoksisite, kemik toksisitesi vb) veya ilaç etkileşimi gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (11–13). TAF'ın, profilakside diğer ajanlara göre daha sonradan onay aldığı için bu süreçte daha nadir kullanılmış olduğu düşünülebilir.

Çalışmamız kısıtlılıkları: TAF içeren rejimin, en son olarak SUT onayı aldığı için, bir hastada kullanılmış olması veri sağlanmasını etkilemiştir. Hastalar farklı kliniklerden toplandığı için risk grupları arasında tam homojen dağılım göstermemektedir. Çalışmamızın nispeten uzun süreye (5 yıl) yayılmış olması olgu sayısı, çeşitliliği ve takibi açısından tatmin edici olup güçlü yanını oluşturduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç

İmmunsupresif hastalarda HBV reaktivasyonunda asemptomatikten şiddetli ve fatal seyirli hastalığa kadar farklı tablolar gelişebilir. Bu yüzden immunsupresif tedavi planlanan her hastada HBV serolojisi bakılması, HBV reaktivasyonuna karşı antiviral profilaksi başlanmasının değerlendirilmesi önemlidir.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

MC ve MT ilk isim eş yazar olarak yer almaktadır. MY,MC: Konsept, tasarım; MT,PA,ŞK: Denetim; MC,SS: Materyal, veri toplama ve literatür taraması; MC,SS,PA: Veri toplama ve/veya işleme; MC,MT: Analiz ve/veya yorum; MC,MT,SS: Literatür taraması; MT,MC,SS: Yazma; MT,ŞK,PA: Yorumlama ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. Gut. 2012;1:61(Suppl 1):1–5.
2. World Health Organization. Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action [Internet]. World Health Organization; 2012 [cited 2022 Aug 7]. Report No.: WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1.

Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/130012>

3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;21:1020-6.
4. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal Aő et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29:259-69.
5. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148:215-9.
6. Turken M, Köse ő, Acar AÖ, Ceylan C, Albayrak H, Arkali E. Hepatitis B seroprevalence in hematological oncology patients. *Eur Res J.* 2020;6:87-91.
7. Ye H, Zhang X wu, Mu R, Fang L kai, Gu J ruo, Lin J et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection--analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:119-23.
8. Bozkurt İ, Bektaş A. Anti-TNF alfa kullanan hastalarda hepatit B reaktivasyonunun değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg.* 2019;46:553-7.
9. Huang M, Jie Y, Shi H, Li X, Li X, Wu Y et al. Comparison of the efficacy of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir for initial treatment of patient with chronic hepatitis B in China. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:666-73.
10. őenol A, Özer Balin ő. Evaluation of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in the Treatment of Chronic Hepatitis B: A Retrospective Study. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol.* 2019;24:361-8.
11. Ha NB, Ku K, Ha NB, Chaung KT, Trinh HN, Nguyen MH. Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate or Entecavir Monotherapy: A Matched Case-Cohort Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:873-7.
12. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;22:95.e1-95.e7.
13. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:39.

Mehmet Ceylan Orcid ID: 0000-0003-4781-3802

Melda Türken Orcid ID: 0000-0002-9536-6560

Sarp Singil Orcid ID: 0000-0002-4280-925X

Pelin Adar Orcid ID: 0000-0003-4251-8396



Alt Ekstremitte Mekanik Aks Ölçümünün Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Güvenilirliğinde Cerrahi Tecrübe Etkili Midir?

Does Surgical Experience Has an Effect on Intra- and Inter-Observer Reliability of Mechanical Axis Measurement of Lower Extremity?

Safa Bozkurt¹, Emre Bilgin², Sedat Selim Serttaş², Ömer Özmen¹, Muhammet Bozoğlan¹, Mert Kumbaracı¹, Ali Turgut^{1,3}

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Literatürde koronal planda alt ekstremitte mekanik aksı (AEMA) ölçümünün gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliği araştırılmış, fakat cerrahi tecrübenin bu ölçümün güvenilirliği üzerine etkisi yeterince irdelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı AEMA ölçümünde gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliğe cerrahi tecrübenin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Hastane arşivinden Ocak 2022 ve Mart 2022 arasında "her iki alt ekstremitte uzunluk grafisi" çekilen hastalardan rastgele seçilen 30 tanesinin röntgenleri Picture Archiving and Communication Systems (PACS) sistemine yüklendi. Gözlemciler "tecrübeli" grupta 15 yılın üzerinde cerrahi tecrübesi olanlar ve "az tecrübeli" grupta 5 yılın altında cerrahi tecrübesi olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Gözlemcilerden AEMA sapma miktarlarını milimetre cinsinden ölçmeleri istedi. İkinci ölçümler, ilk ölçümler tamamlandıktan dört hafta sonra yapıldı. Güvenilirliğin değerlendirilmesinde intraclass correlation coefficient (ICC) hesaplaması kullanıldı. 0,75'ten büyük bir ICC değeri mükemmel uyum, 0,40 ila 0,75 arası orta-iyi ve 0,40'ın altı zayıf olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların 16'sı (%53,3) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 45,3±7,6 yıl (26-57) idi. Toplamda 30 hastanın 60 röntgeni üzerinde ölçüm yapıldı. Tüm gözlemcilerin değerlendirmeleri göz önüne alındığında gözlemciler arası güvenilirlik için ICC değerlerinin ilk değerlendirmede 0,989 (0,985-0,993), ikinci değerlendirmede 0,797 (0,706-0,867) olduğu görüldü. "Tecrübeli" grubun gözlemciler arası güvenilirlik analizinde ilk değerlendirmede 0,985 (0,978-0,991), ikinci değerlendirmede 0,959 (0,938-0,974) ICC değerleri saptandı. "Az tecrübeli" grupta gözlemciler arası güvenilirlik analizinde ilk değerlendirmede 0,977 (0,964-0,985), ikinci değerlendirmede 0,593 (0,375-0,744) ICC değerleri saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, AEMA ölçümünde hem gözlemciler arası hem de gözlemci içi güvenilirliğin tecrübe düzeyi yüksek olan gözlemcilerde daha iyi olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Alt ekstremitte; aks; ölçüm; tecrübe

Abstract

Aim: Although intra- and interobserver reliabilities of lower limb mechanical axis measurement (LLMA) in the coronal plane were widely assessed in the literature, the impact of surgical experience on the reliability of this measurement has not been investigated adequately. The aim of this study was to assess the impact of surgical experience on intra-and interobserver reliability of LLMA measurement.

Material and method: Randomly selected 30 patients' "long-leg weight-bearing radiographs" which were obtained between January 2022 and March 2022 from the hospital's database were loaded into the PACS system. The observers were divided into two groups "experienced" and "less experienced". The first group included three surgeons with more than 15 years of experience, and the second group included three surgeons with less than 5 years of experience. Intraclass correlation coefficient (ICC) was used for the evaluation of reliabilities. The values more than 0.75 were accepted as "excellent agreement", the values between 0.40 and 0.75 were accepted as "moderate-good agreement", and the values less than 0.40 were accepted as "poor agreement".

Results: Sixteen patients were male (53.3%). The mean age of the patients was 45.3±7.6 years (26-57). Totally, 60 radiographs of 30 patients were evaluated. Among all the observers, the ICC value of the first evaluation was 0.989 (0.985-0.993), and the ICC value of the second evaluation was 0.797 (0.706-0.867). In the "experienced" group the ICC value of the first evaluation was 0.985 (0.978-0.991), and the ICC value of the second evaluation was 0.959 (0.938-0.974). In the "less experienced" group the ICC values were 0.977 (0.964-0.985) and 0.593 (0.375-0.744) in the first and the second evaluation, respectively.

Conclusion: The present study showed that both intraobserver and interobserver reliabilities in LLMA measurement were higher in the "experienced" group.

Key Words: Lower extremity; axis; measurement; experience

Giriş

Alt ekstremitenin koronal plandaki dizilimi eklemlere binen yük dağılımı açısından oldukça önemlidir (1). Dizilimdeki bozulma asimetrik yüklenmelere ve sonuçta osteoartroza neden olabilecektir (2). Bu nedenden dolayı alt ekstremitenin koronal plandaki diziliminin doğru ve tekrar edilebilir bir şekilde ölçülmesi hasta takibi veya cerrahi tedavi kararı vermede oldukça önemlidir (3). Alt ekstremitenin diziliminin tam olarak anlaşılabilmesi için kalça ve ayak bileği eklemlerinin görülebilir olması önemlidir (1,4). Önceleri el ile röntgenler üzerinden ölçüm yapılmakta iken günümüzde teknolojinin de gelişmesi ile bilgisayar üzerinde yazılım programları kullanılarak ölçümler yapılmaktadır (1,5-7). Literatürde bu ölçümlerin gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliği ile ilgili verilere rastlamak mümkündür (1-7). Ancak cerrahi tecrübenin bu güvenilirlik üzerine etkisi yeterince irdelenmemiştir.

Bu çalışmanın amacı cerrahi tecrübesi 15 yıl üzerinde olan gözlemciler ile beş yıl altında olan gözlemcilerin alt ekstremitte koronal plan dizilimini ölçmelerinde gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirlik derecelerini karşılaştırmaktır. Çalışma hipotezi cerrahi tecrübesi yüksek olan gözlemcilerin ölçümlerinde daha yüksek güvenilirlik ile karşılaşılabileceği şeklindedir.

Gereç ve Yöntem

Lokal etik komiteden izin alındıktan sonra hastanenin dijital arşivinden Ocak 2022 ve Mart 2022 arasında "her iki alt ekstremitte uzunluk grafisi (kod: 801730)" çekilen hastaların protokol numaraları saptandı (karar no: 2022/09-25). Her iki alt ekstremitte uzunluk grafisi olan hastaların içinden çalışmada bulunmayan bir cerrah tarafından rastgele 30 hastanın röntgenleri kimlik bilgileri çıkarılarak Picture Archiving and Communication Systems (PACS) sistemine yüklendi. Cerrahi tecrübesi 22 yıl, 21 yıl ve 18 yıl olan üç gözlemci (sırası ile gözlemci 1, 2 ve 3) tecrübeli grubunda, dört, dört ve iki yıl olan üç gözlemci de (sırası ile gözlemci 4, 5 ve 6) tecrübesi az olan grupta değerlendirildi. Her iki gruptaki ortopedi cerrahlarına mekanik aks ölçümünün nasıl yapılacağı ortak bir oturumda anlatıldı.

Mekanik aks ölçüm yöntemi

Her iki alt ekstremitte uzunluk grafileri üzerinde önce femur başı orta noktası belirlenir (şekil 1a), sonrasında ayak bileği eklem ortası belirlenir (Şekil 1b). Femur başı ve ayak bileği orta noktalarını birleştiren çizginin diz ekleminde eminensiyaların orta noktasına olan mesafesi mekanik eksen sapma miktarıdır (Şekil 1c).

Gözlemcilerden mekanik eksen sapma ölçüm sonuçlarını milimetre cinsinden belirtmeleri istendi. İlk ölçümlerin tamamlanmasından dört hafta sonra ikinci ölçümlerin yapılması istendi. Her iki ölçüm için gözlemcilere bir hafta süre verildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, sürüm 24.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanılarak yapıldı. Gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliğin değerlendirilmesinde

intraclass correlation coefficient (ICC) hesaplaması kullanıldı. 0.75'ten büyük bir ICC değeri mükemmel uyum, 0.40 ila 0.75 arası orta-iyi ve 0.40'ın altı zayıf olarak kabul edildi (8).

Bulgular

Çalışma grubundaki hastaların 16'sı (%53,3) erkekti. Hastaların yaşı ortalama olarak 45,3±7,6 (26-57) idi. Toplamda 30 hastanın 60 röntgeni üzerinde ölçüm yapıldı. Tüm gözlemcilerin değerlendirmeleri göz önüne alındığında gözlemciler arası güvenilirlik için ICC değerlerinin ilk değerlendirmede 0,989 (0,985-0,993), ikinci değerlendirmede 0,797 (0,706-0,867) olduğu görüldü (Tablo 1). Tecrübeli grubun gözlemciler arası güvenilirlik analizinde ilk değerlendirmede 0,985 (0,978-0,991), ikinci değerlendirmede 0,959 (0,938-0,974) ICC değerleri saptandı. Tecrübe düzeyi az olan grupta gözlemciler arası güvenilirlik analizinde ilk değerlendirmede 0,977 (0,964-0,985), ikinci değerlendirmede 0,593 (0,375-0,744) ICC değerleri saptandı (Tablo 2). Gözlemci içi güvenilirlik analizinde tecrübe düzeyi daha fazla olan gruptaki gözlemcilerin hepsinde mükemmel uyum saptanırken, tecrübe düzeyi daha az olan gözlemcilerin birisinde mükemmel, diğer ikisinde zayıf uyum olduğu saptandı (Tablo 3).

Tartışma

İdeal bir sınıflandırma sistemi veya ölçüm yönteminin klinik olarak kullanışlı olabilmesi için tekrar edilebilir ve gözlemciler arası uyumunun kabul edilebilir düzeylerde olması gereklidir (9,10). Tecrübe düzeyinin alt ekstremitte dizilim analizinin güvenilirliği üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada hem gözlemciler arası, hem de gözlemci içi güvenilirliğin tecrübe düzeyi yüksek olan gözlemcilerde daha iyi olduğu saptanmıştır. Sled ve arkadaşları (1) yedi değerlendirmeci tarafından alt ekstremitte tayini yapılan çalışmalarında çalışmamıza benzer olarak mükemmel bir uyum saptamışlardır. Bu çalışmada bilgisayar destekli ölçüm ile el ile yapılan ölçüm arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her ne kadar bahsedilen çalışmada femurun anatomik aksı, diz çevresi açılı ölçümlerine dikkat edilmişse de, mekanik aks sapması hesaplanmamıştır. Dijital ortamda yapılan ölçümler özellikle milimetrelerin önemli olduğu durumlarda avantaj sağlayabilir. Bundan dolayı bizim çalışmamızda irdedeğimiz gibi, mekanik aks sapma ölçümünde bilgisayar destekli programlar avantajlı olabilir.

Mekanik aks sapmasının tayininde hesaplamayı yapan, öncelikle femur başı orta noktasını bulmalı, sonrasında ayak bileği ekleminin orta noktasını bulmalı ve bu iki orta nokta arasına bir çizgi çekmelidir. Çizgi çekildikten sonra tibia eminensiyalarının orta noktası bulunmalı ve çizilen mekanik aks çizgisi ile arasındaki mesafe ölçülmelidir. Bu çalışmada anlaşılacağı üzere gözlemciler dört farklı aşamada tercih kullanmak durumundadırlar. Bundan dolayı ölçüm sonuçlarında yüksek uyum sağlanması oldukça zordur. Ancak çalışmamızda tecrübe düzeyinin artmış olması ölçüm sonuçlarında yüksek uyumun sağlanmasında önemli olarak saptanmıştır.



Şekil 1. Mose halkası kullanılarak femur başı (a) ve ayak bileği eklem merkezinin (b) saptanması. Mekanik aks ve eminensiya arası mesafenin milimetrik olarak ölçülmesi (c)

Tablo 1. Gözlemciler içi güvenilirlik değerleri

	1. Değerlendirme ICC (%95 CI)	2. Değerlendirme ICC (%95 CI)	Tanımlama
Mekanik aks sapması ölçüm güvenilirliği	0,989 (0,985-0,993)	0,797 (0,706-0,867)	Mükemmel-Mükemmel

Tablo 2. Tecrübeye göre gözlemciler içi güvenilirlik değerleri

	1. Değerlendirme ICC (%95 CI)	2. Değerlendirme ICC (%95 CI)	Tanımlama
Tecrübesi fazla olan grup	0,985 (0,978-0,991)	0,959 (0,938-0,974)	Mükemmel-Mükemmel
Tecrübesi az olan grup	0,977 (0,964-0,985)	0,593 (0,375-0,744)	Mükemmel- Orta/İyi

Tablo 3. Gözlemci içi güvenilirlik değerleri

		Gözlemci içi güvenilirlik değerleri ICC (%95 CI)	Tanımlama
Tecrübesi fazla olan grup	Gözlemci 1	0,999 (0,999-1,000)	Mükemmel
	Gözlemci 2	0,917 (0,862-0,951)	Mükemmel
	Gözlemci 3	0,985 (0,974-0,991)	Mükemmel
Tecrübesi az olan grup	Gözlemci 4	0,991 (0,985-0,995)	Mükemmel
	Gözlemci 5	0,043 (-0,603-0,428)	Zayıf
	Gözlemci 6	-0,006 (-0,685-0,399)	Zayıf

Tecrübe arttıkça referans noktalarının saptanması kolaylaşabilir ve bu yüksek uyuma olanak sağlayabilir. Tecrübenin karar vermede önemli olmadığını bildiren çalışmalar da literatürde mevcuttur (9).

Tecrübenin alt ekstremitte koronal plan dizilim değerlendirmesi üzerine olan etkisinin irdelendiği bir diğer çalışmada Bowman ve arkadaşları cerrahlar ve öğrenciler arasında kıyaslama yapmışlar ve hepsinde mükemmel uyum saptamışlardır (11). Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucu ile uyuşmamaktadır. Çalışmamızın hipotezi, tarafımızca doğrulanmıştır ve tecrübenin önemi

sonuçlarımızla ortaya konulmuştur. Literatürde mutlaka karşıt sonuçlar ile karşılaşılabilir. Ancak çalışmamızda saptanan tecrübe düzeyi az olan grupta sıfıra yakın güvenilirlik ICC sonuçları aks ölçümünün ne kadar özenli yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Gelişen teknoloji ile sadece grafi ile değil de üç boyutlu bilgisayarlı tomografi yapılandırmaları ile alt ekstremitte aks ölçümlerinin tama yakın tutarlılıkla yapılma çalışmaları da sürmektedir (12).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, dahil edilen hasta ve gözlemci sayısının göreceli olarak az olması ve femur anatomik

aksı, tibia anatomik aksı, diz eklemi anatomik aksı gibi farklı parametrelerin değerlendirilmemiş olması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, alt ekstremitenin koronal plan dizilim değerlendirmesinde özellikle gözlemci içi uyum için cerrahi tecrübenin oldukça önemli olduğunu göstermiştir.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

SB. konsept, tasarım, denetim, materyaller, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme, EB. konsept, tasarım, denetim literatür taraması ve kritik inceleme, SSS, ÖÖ, MB ve MK. konsept, tasarım, denetim, yazma ve kritik inceleme, AT. konsept, tasarım, denetim, materyaller, veri toplama, analiz, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Sled EA, Sheehy LM, Felson DT, Costigan PA, Lam M, Cooke TD. Reliability of lower limb alignment measures using an established landmark-based method with a customized computer software program. *Rheumatol Int.* 2011;31:71-7.
- 2.Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, Channin D, Song J, Sharma L. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2632-6.
- 3.Tetsworth K, Paley D. Malalignment and degenerative arthropathy. *Orthop Clin North Am.* 1994;25:367-77.
- 4.Issa SN, Dunlop D, Chang A, Song J, Prasad PV, Guermazi A et al. Full-limb and knee radiography assessments of varus-valgus alignment and their relationship to osteoarthritis disease features by magnetic resonance imaging. *Arthritis Care and Research.* 2007;57:398-406.
- 5.Cooke TD, Scudamore RA, Bryant JT, Sorbie C, Siu D, Fisher B. A quantitative approach to radiography of the lower limb. Principles and applications. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73:715-20.
- 6.Takahashi T, Yamanaka N, Komatsu M, Ogawa Y, Yoshida S, Yamamoto H. A new computer-assisted method for measuring the tibio-femoral angle in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:256-9.
- 7.Sailer J, Scharitzer M, Peloschek P, Giurea A, Imhof H, Grampp S. Quantification of axial alignment of the lower extremity on conventional and digital total leg radiographs. *Eur Radiol.* 2005;15:170-3.
- 8.Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-74.
- 9.Turgut A, Kumbaracı M, Kalenderer Ö, İlyas G, Bacaksız T, Karapınar L. Is surgeons' experience important on intra- and inter-observer reliability of classifications used for adult femoral neck fracture? *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50:601-5.

10.Karanicolas PJ, Bhandari M, Kreder H, Moroni A, Richardson M, Walter SD et al. Collaboration for Outcome Assessment in Surgical Trials (COAST) musculoskeletal group. Evaluating agreement: conducting a reliability study. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91 Suppl 3:99-106.

11.Bowman A, Shunmugam M, Watts AR, Bramwell DC, Wilson C, Krishnan J. Inter-observer and intra-observer reliability of mechanical axis alignment before and after total knee arthroplasty using long leg radiographs. *Knee.* 2016;23:203-8.

12.Cho BW, Lee TH, Kim S, Choi CH, Jung M, Lee KY et al. Evaluation of the reliability of lower extremity alignment measurements using EOS imaging system while standing in an even weight-bearing posture. *Sci Rep.* 2021;11:22039.

Safa Bozkurt	Orcid ID: 0000-0002-7562-0939
Emre Bilgin	Orcid ID: 0000-0003-3989-6732
Sedat Selim Serttaş	Orcid ID: 000-0002-9412-9627
Ömer Özmen	Orcid ID: 000-0001-6867-5248
Muhammet Bozoğlan	Orcid ID: 000-0002-1368-833X
Mert Kumbaracı	Orcid ID: 000-0003-1849-3520
Ali Turgut	Orcid ID: 0000-0002-0429-2165



COVID-19 Pandemisinin Ani İşitme Kaybı ve Tedavi Seçimlerine Etkisi

The Effect of Covid-19 on Sudden Hearing Loss and Treatment Choices

Serdar Sağsözlü^{1,2}, Ertuğrul Yavuz^{1,3}

¹İstanbul Özel Yenibosna Safa Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye,

²İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda COVID-19 pandemisinin ani işitme kaybı (AİK) nedeniyle hastaneye başvuru oranlarına ve tedavi seçimlerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2020 ile Mayıs 2022 arasında hastanemize ani işitme kaybı şikayeti ile başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi ve pandemi öncesi Ocak 2018 ile Mart 2020 zaman aralığıyla karşılaştırıldı. AİK'lı hastaların demografik yapıları, uygulanan tedaviler ve sonuçları değerlendirildi. Birinci ay pure tone odyometri tetkiklerinde 15 dB'den az işitme kazançları, düzelme yok olarak kabul edildi.

Bulgular: Pandemi öncesi dönemde 13 kadın, 26 erkek (21-72 yaş aralığında, ortalama: 49,64 yaş) toplam 39 hasta, pandemi döneminde 15 kadın, 21 erkek (24-73 yaş aralığında, ortalama: 50,69 yaş) toplam 36 hasta AİK nedeniyle tedavi edildi. Pandemi öncesindeki gruptaki 13 hasta intratimpanik steroid (İTS), 26 hasta sistemik steroid ile tedavi edildi. Pandemi dönemindeki 27 hastaya ITS uygulanırken 9 hastaya sistemik steroid verildi. Tedavi tercihleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Her iki grupta da tedavi ile işitme eşiklerinde düzelme saptanmayan 17'şer hasta saptandı ($p>0,05$). Pandemi döneminde AİK saptanan 36 hastanın hiçbirinde COVID-19 enfeksiyonu ya da aşı sonrası gelişen işitme kaybı saptanmadı.

Sonuç: COVID-19 pandemisi süresince AİK tedavisi için ITS'in daha fazla tercih edildiği saptandı. ITS tedavisinin hastaneye yatış gerektirmemesi ve steroide bağlı olası immun sistem baskılayıcı etkisinin daha az olması bu tercihin nedeni olabilir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; ani işitme kaybı; steroid

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the effect of the COVID-19 pandemic on the rates of hospital admissions and treatment choices due to sudden hearing loss (SHL).

Materials and Methods: Patients who applied to our hospital with sudden hearing loss between March 2020 and May 2022 were analyzed retrospectively and compared with the time interval between January 2018 and March 2020 before the pandemic. Demographic structures, treatment that applied and results of patients with SHL were evaluated. Hearing gains of less than 15 dB in pure tone audiometry examinations in the first month were considered as no improvement.

Results: In the pre-pandemic period, a total of 39 patients, 13 women and 26 men (between the ages of 21-72, mean: 49.64 years), and a total of 36 patients, 15 women and 21 men (range 24-73years, mean: 50.69) were treated for SHL during the pandemic period. In the pre-pandemic group, 13 patients were treated with intratympanic steroid (ITS) and 26 patients were treated with systemic steroids. While ITS was applied to 27 patients during the pandemic period, 9 patients were administrated systemic steroids. There was a significant difference between treatment preferences ($p<0.05$). There were 17 patients in both groups who did not find any improvement in hearing thresholds ($p>0.05$). COVID-19 infection or post-vaccine hearing loss was not detected in any of the 36 patients who were diagnosed with SHL during the pandemic period.

Conclusion: It was determined that ITS was more preferred for SHL treatment during the COVID-19 pandemic. The fact that ITS treatment does not require hospitalization and the possible immunosuppressive effect of steroids is less may be the reason for this preference.

Keywords: COVID-19; sudden hearing loss; steroid.

Giriş

Ani işitme kaybı (AİK), son üç gün içerisinde gelişip odyolojik incelemede ardışık üç frekansta 30 dB ve üzerindeki nedeni belirsiz sensörinöral işitme kaybı olarak tanımlanır. Etiyolojisinde immünolojik nedenler, viral enfeksiyonlar ve vasküler patolojiler en çok ileri sürülen nedenlerdir (1). En sık kullanılan tedavi yöntemi sistemik ve intratimpanik steroidi ayrı ayrı veya birlikte uygulanmasıdır (2). Yan etkilerine rağmen yüksek doz ve kısa süreli sistemik steroid en çok kullanılan tedavi uygulamasıdır. Sistemik steroidin başarısız olduğu ani işitme kayıplı hastalarda intratimpanik steroid (İTS) kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında bazı yazarlar İTS kullanımını AİK'nda ilk tedavi seçeneği olarak önermişlerdir (1).

Çin'den, 2019 yılının Aralık ayında, bilinmeyen bir nedene bağlı olarak zatürre olan bir dizi hastayla ilgili bir rapor ortaya çıktı. Neden olan organizma daha sonra şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlandı (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30 Ocak 2020'de SARS-CoV-2 salgınını uluslararası öneme sahip acil durum olarak kabul etti. 11 Mart 2020'de ise küresel bir pandemi ilan edildi (4). Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2022'de tanımlandı. Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yeni keşfedilen bir koronavirüsün neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. SARS-CoV-2 ile enfekte olan çoğu insan hafif ila orta derecede solunum yolu hastalığı yaşar ve özel tedavi gerektirmeden iyileşir (5). Virüs insandan insana damlacık yoluyla ve ağız, burun ve göz mukoza zarlarıyla doğrudan temas yoluyla bulaşır (6). Nörotropik bir virüsle oluşan COVID-19 hastalığının AİK gelişimi ve tedavi seçimi üzerine olan etkisine dair henüz sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda pandemi süresince COVID-19 enfeksiyonu ve aşuların, ani işitme kaybı gelişimi ve tedavi seçenekleri üzerine etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma için yerel etik kuruldan onam alındı (İstanbul Gelişim Üniversitesi Karar No: 2022-14-14). Pandeminin ülkemizde ilk kez görüldüğü 11 Mart 2020 ile pandemi önlemlerinin kısmen kaldırıldığı 16 Mayıs 2022 tarihleri arasında (26 ay) Kulak Burun Boğaz kliniğine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bulgular Ocak 2018 ile Mart 2020 arası (26 ay) pandemi öncesi dönemle karşılaştırıldı. Kontrastlı temporal manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile etiyolojik neden ortaya konulamayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sistemik steroid alan tüm hastaların hastaneye yatışları yapıldı ve tanı konulduğu ilk gün 250 mg metil prednisolon intravenöz yolla uygulandı. İkinci gün kilo başına 1 mg dozda oral metil prednisolon ile tedaviye devam edilerek ve doz üç günde bir 20 mg azaltılarak ilaç kesildi. Ek morbiditelere bağlı olarak hastalar 2-7 gün arasında taburcu edildi. İTS tedavisi, dental enjektörle transtimpanik olarak 0,5 cc deksametazon verilerek muayenehane şartlarında ardışık beş gün uygulandı. Hasta sayısının azlığı nedeniyle hastalar işitme kazancı olanlar ve işitme kaybı

düzelmeyenler olarak sınıflandırıldı. Siegel kriterlerine göre 15 dB'den az işitme kazançları işitmenin düzelmediği hastalar olarak kabul edildi (7). İstatistik için student t test ve ki kare testleri kullanıldı.

Bulgular

Pandemi öncesi dönemde 13 kadın, 26 erkek (21-72 yaş aralığında ortalama: 49,64 yaş) toplam 39 hastaya AİK nedeniyle tedavi uygulandı. Pandemi döneminde 15 kadın, 21 erkek (24-73 yaş aralığında, ortalama: 50,69) toplam 36 hasta AİK tanısıyla tedavi edildi. Gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Pandemi öncesindeki grupta 13 hasta İTS ile, 26 hasta sistemik steroid ile tedavi edildi. Pandemi döneminde 27 hastaya İTS uygulanırken 9 hastaya sistemik steroid verildi. Tedavi tercihleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Her iki grupta da tedavi ile işitme eşiklerinde düzelleme saptanmayan 17 hasta saptandı ($p>0,05$). Pandemi döneminde AİK saptanan 36 hastanın hiçbirinde son bir ay içerisinde ateş, öksürük, halsizlik, eklem ağrısı gibi COVID-19 enfeksiyon bulguları ve SARS-CoV-2 için aşılama tariflenmiyordu. Yine hastaların sağlık geçmişlerinde nazal sürüntü kültüründe pozitiflik ya da akciğer tutulumu saptanmadı. Bu nedenle pandemi dönemindeki AİK'lı 36 hasta COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilemedi.

Tartışma

SARS-CoV-2 pozitifliği ve aşularla ilişkili semptom ve bulguların oluşum mekanizmaları üzerine birçok çalışma yayınlanmaktadır. Hastalığın genetik farklılıklara bağlı hafiften şiddetliye bulgular vermesi nedeniyle her ülkenin kendi veri tabanını oluşturması önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda COVID-19 pandemisi ve aşularının AİK'lı hastalara olan etkisi incelendi. COVID-19'un anozmi ve fasial paralizi gibi kranial nöropatlere sebep olabileceği bildirilmiştir (8,9). Ani idiyomatik işitme kaybı ile COVID-19 ilişkisinin olabileceği bazı yayınlarda bahsedilmiştir (10,11). Fidan ve arkadaşları da COVID-19 ortaya çıktıktan sonra, önceki yıla göre ani işitme kaybı vakalarının istatistiksel anlamlı olarak arttığını göstermiştir (12). COVID-19 ile ilgili semptomları olmayan ve SARS-CoV-2 pozitif olan 20 hastanın ve 20 kontrol hastasının geçici uyarılmış otoakustik emisyonlarını (TEOAE) ölçmüş ve SARS-CoV-2 pozitif hastaların sonuçlarının önemli ölçüde daha kötü olduğunu bulmuştur (5). Bu durum, COVID-19 ile kohlear hasar arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda pandemi döneminde AİK görülme sıklığında bir değişiklik saptanmamıştır. Korkmaz ve arkadaşlarının, COVID-19 tanısı konmuş 116 hastayı kapsayan çalışmasında, COVID-19 hastalarında kulak burun boğaz semptomlarının insidansı ve özellikleri değerlendirilmiş ve en sık görülen bulguların hipozmi/anozmi (%37,9) ve hipoguzi (%41,37) olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada COVID-19'lu hastalarda işitme bozukluğu görülme oranı %5,1 olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızda pandemi döneminde AİK ile başvuran

hastaların hiçbirinin medikal kayıtlarında ya da hikayelerinde işitme kaybından önce COVID-19 enfeksiyonuna ait bulgu saptanmadı. Aynı zamanda hiçbir hasta işitme kaybı ile ilişkilendirilebilecek COVID-19 aşısı tariflemiyordu. Literatürde AİK tedavisinde sistemik steroidin İTS'ye oranla daha etkin olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle sistemik steroid daha sık tercih edilmektedir (14). Sistemik steroidler her ne kadar COVID-19 tedavisinde kullanılsa da, özellikle pandeminin ilk yarısında steroidlerin, tüm immünsüpresif ilaçlarda olduğu gibi, kullanımı oldukça azaldı (15). Aynı zamanda ayaktan tedavi, pandemi süresince hem hekimlerin hem de hastaların tercihi oldu. Bu nedenle çalışmamızda, sistemik steroidlerin olası immünsüpresif etkisinden kaçınmak ve ofis şartlarında uygulanabilmesi nedeniyle İTS tedavisinin daha çok tercih edildiğini saptadık. Buna rağmen pandemi öncesi dönemle, pandemi dönemindeki işitme eşiklerinde düzelme oranları benzer bulundu.

Retrospektif bir çalışma olması ve tedavi sonuçlarının bir ay gibi kısa süre için verilebilmesi, çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Bununla beraber COVID-19'un genetik farklılıklara göre oluşturduğu geniş semptom yelpazesi nedeniyle, pandemi süresince kesintisiz çalışan kliniğimize ait verilerin ülke bilgi bankası için önemli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç

COVID-19 pandemisinin AİK ile hastanemize başvuran hasta sayısını etkilemediği gözlemlendi. Hastaların demografik yapılarına bakıldığında pandemi öncesi döneme göre benzer yaş ve cinsiyet oranları izlendi. Pandemi döneminde AİK tedavisi için İTS'in daha fazla tercih edildiği ve tedavi tercihindeki anlamlı değişikliğe rağmen tedavi sonuçlarının değişmediği saptandı.

Bu çalışma daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmamıştır. Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır

Kaynaklar

- 1.Özel H, Genç S, Selçuk A. Ani işitme kaybında kayıta dayalı tedavi. Kocaeli Tıp Dergisi 2014;3:39-47
- 2.Arjun D, Neha G, Surinde KS, Ravi K. Sudden sensorineural hearing loss; prognostic factors. Iran J Otorhinolaryngol. 2015;27:355-9.
- 3.WHO Official Updates Coronavirus Disease 2019 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
- 4.World Health Organization (WHO). Coronavirus (COVID-19). 2020. <https://who.sprinklr.com/>. Accessed August 22, 2020.

- 5.Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. Am J Otolaryngol. 2020; 41: 102483.
- 6.Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. Ocul Surf. 2020;18:360-2.
- 7.Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden serineural hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 1975; 8:467-73.
- 8.Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P et al. COVID-19 presenting with ophtalmo paresis from cranial nerve palsy. Neurology. 2020;95:221-3.
- 9.Helbok R, Beer R, Löscher W, Boesch S, Reindl M, Hornung R et al. Guillain-Barre Syndrome in a patient with antibodies against SARS-COV-2. Eur J Neurol. 2020; 27:1754-6.
- 10.Costello F, Dalakas M. Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity. Neurology. 2020;95:195-6.
- 11.Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. Eur J Neurol. 2020;27:1764-73.
- 12.Fidan V, Akin O, Koyuncu H. Rised sudden sensorineural hearing loss during COVID-19 widespread. Am J Otolaryngol. 2021;42:102996.
- 13.Korkmaz MÖ, Eğilmez OK, Özçelik MA, Güven M. Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278:1675-85.
- 14.Yılmaz ZY, Uşaklıoğlu S. Comparison of treatment modalities in adult idiopathic sudden hearing loss: A 5-year outcome from a tertiary referral center. Med Bull Haseki. 2022;60:133-7.
- 15.Abbas AM, AbouBakr A. Rheumatoid arthritis in the era of COVID-19 pandemic. Mediterr J Rheumatol. 2020; 31 (Suppl 2):257-8.

Serdar Sağsözlü ORCID no: 0000-0002-3058-6909
Ertuğrul Yavuz ORCID no: 0000-0002-9378-1234



Gece ve Gündüz Başvuruya Göre Akut Apendisit Acute Appendicitis According to the Day and Night Presentations

Orhan Üreyen¹, Abidin Gazi Alagöz¹, Murat Can Kale¹, İlhan Dursun¹, Emrehan İnci¹, Enver İlhan^{1,2}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akut apandisitte, başvurudan ameliyata kadar geçen süre hakkında önemli miktarda literatür bilgisi olmasına rağmen, hastaların acil servise başvuru zamanı ve bunun sonuçlarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada akut apandisitli olguların hastaneye başvuru zamanı ile apendiks inflamasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında akut apandisit nedeniyle opere edilen 151 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular acil servise başvuru saatine göre; 08:00-18:00 ile 18:01-07:59 olarak 2 gruba ayrıldı. Operasyon sonrası incelenen apendiks dokusunun histopatolojik özelliklerine göre ise hafif-orta apandisit (grup I) (lenfoid doku hiperplazisi, oblitere apandisit, akut apandisit, lokalize peritonitli olgular) ve şiddetli apandisit (grup II) (flegmonoz, perforate, apseli olgular) olmak üzere 2 grup belirlendi. Belirlenen gruplar hastaneye başvuru zamanına göre ve apendiks histopatolojik özelliklerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 151 olgunun yaş ortalaması 38,6 (16-87) idi. Olguların %35'i hastaneye gündüz, %65'i ise gece başvurdu. Operasyona kadar geçen süre 5,7 (1-20) saat idi. Gündüz ve gece başvuruda perforasyon oranları ve apendiks inflamasyon şiddeti benzerdi. Başvuru zamanı ile C-reaktif protein (CRP) ve kan beyaz küre (WBC) düzeyleri arasında ilişkili bulunmadı. Ciddi apandisitli olguların hastanede yatış süresi ve komplikasyon görülme oranları daha yüksekti ($p<0,05$). Olguların hastaneye başvurudan operasyona kadar geçen süre şiddetli apandisit grubunda daha fazla idi ($p<0,05$).

Sonuç: Akut apandisitte hastaneye başvuru zamanı ile akut apandisit şiddeti arasında ilişki görülmedi. Ancak operasyona kadar geçen sürenin morbiditede artış sağladığı görüldü. Olgular zaman diliminden bağımsız olarak bekletilmeden opere edilmelidirler.

Anahtar Sözcükler: Perforasyon; komplikasyon; akut apandisit; zaman

ABSTRACT

Aim: Although there is a significant amount of literature on the duration from application to surgery, there are limited studies that review the results of patients' presentation time to the emergency room in acute appendicitis. In this study, it was intended to assess the relationship between the time of the acute appendix cases to be admitted to the hospital and the appendix inflammation.

Material and Method: The study included the 151 patients who were operated in our clinic, from 2016-2019 to due to acute appendicitis. The time for the emergency room access of the cases is divided into 2 groups between 08:00-18:00 and 18:01-07:59.

The appendix histopathologically divided into 2 groups of mild-medium appendicitis (group I) (lymphoid tissue hyperplasia, obliterated appendicitis, acute appendicitis, localized peritonitis) and severe appendicitis group (Group II) (flegmonous, perforated and appendicitis with abscess). Groups were compared both according to the time of admission to the hospital and according to appendix histopathology.

Results: The mean age of 151 cases included in our study was 38.6 (16-87). 35% of the cases were admitted to the hospital during the day and 65% of them at night. The time until the operation was 5,7(1-20) hours. In day and night presentations, appendicular perforation rates and appendicular inflammation severity were similar. The C- reactive protein (CRP) and White blood cell(WBC) levels of the cases were not associated with the access time. Serious appendix cases were higher in their hospitalization time and complications. Serious appendicitis cases were found to have a higher rate of hospitalization and complications($p<0,05$). Also there was found that , waiting time from access to surgery was longer on severe appendicitis cases($p<0,05$).

Conclusion: There was no relationship between the presentation time to the hospital and the appendicitis severity in the acute appendix. However, the time until surgery was seen to have caused an increase in morbidity. The cases must be operated without waiting regardless of the application time.

Key words: Perforation; complication; acute appendicitis; time

Sorumlu Yazar: Doç.Dr.Orhan ÜREYEN
SBÜ-İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye
e-posta: drureyen@yahoo.com

Geliş Tarihi: 10.11.2022

Kabul Tarihi: 24.11.2022

Giriş

Apendisit, abdominal enfeksiyonların yaygın bir nedenidir ve kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Komplike ve komplike olmayan olarak iki tip apandisit olduğu düşünülmektedir (1). Akut apandisit hastaneye başvurudan önceki zamanın perforasyon için risk faktörü olduğu bilinmektedir (2,3). Şiddetli semptomları olan hastalar gece geç saatlerde başvurmaya motive olabilirken, hafif veya erken semptomları olanlar sabaha kadar bekleyebilir. Çocuk bakımı, istihdam, okul, ulaşım veya birinci basamak sağlık hizmetlerine erişimin mevcudiyeti günün saatinden etkilenir ve bunların tümü, hastaların akut apandisit için değerlendirilebileceği zamanı etkileyebilir (4). Bu nedenle, geceleri başvuran apandisit hastaları daha ağır hasta olabilir ve bu nedenle karmaşık bir hastalık tipine sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Akut apandisit tedavisi ayrılmaz bir şekilde zamanla ilişkilidir. Başvurudan ameliyata kadar geçen süre hakkında önemli miktarda literatür bilgisi olmasına rağmen, hastaların acil servise başvuru zamanı ve bunun sonuçlarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (1,4-6). Bu çalışmada akut apandisitli olguların hastaneye başvuru zamanı ile apendiks inflamasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

Gereç Yöntemler

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi-İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'n dan 06/07/2022 tarih ve 2022/115 Karar no ile onay alınmıştır. Kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında akut apandisit nedeniyle opere edilen 151 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların acil servise başvuru saati; 08:00-18:00 ile 18:01-07:59 olarak 2 gruba ayrıldı. Opreasyon sonrası incelenen apendiks dokusu histopatolojik özelliklerine göre hafif-orta apandisit (grup I) (lenfoid doku hiperplazisi, oblitere apandisit, akut apandisit, lokalize peritonitli olgular) ve şiddetli apandisit (grup II) (flegmonoz, perfore, apseli olgular) olmak üzere iki grup belirlendi. Hem hastaneye başvuru zamanına göre hem de apendiks histopatolojik özelliklerine göre gruplar yaş, cinsiyet, C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC), apendiks inflamasyonu operasyon süresi, hastane de yatış süresi, anestezi tipi ve komplikasyon ile ilişkili faktörler yönünden karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İki grup sürekli değişkenler ile kategorik değişkenlerin analizi Mann-Whitney U-test ya da Bağımsız t Testi (t) ile yapıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Chi-square test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında korelasyon uygulandı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırmasında normal dağılım için Anova, normal olmayan dağılım için Kruskal Wallis testi uygulandı. $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:

Olguların yaş ortalaması 38,6 (16-87) idi. Gündüz başvuru %35, gece başvuru %65 olgudan oluşmaktaydı. Operasyona kadar geçen süre 5,7 (1-20) saat idi. Olguların genel demografik verileri tablo 1 de özetlendi.

Gündüz ve gece başvuruda perforasyon oranları ve apendiks inflamasyon şiddeti benzerdi (sırasıyla, $p=0,55$, $p=0,37$). Olguların günün başvuru zamanı ile CRP ve WBC düzeyleri ilişkili bulunmadı (sırasıyla, $p=0,165$, $p=0,613$). Olguların hastaneye başvuru zamanı ile ilgili analizler tablo 2' de verildi.

Şiddetli apandisitli olguların hastanede yatış günü ve komplikasyon görülme oranları daha yüksekti (sırasıyla, $p=0,024$, $p=0,011$). Olguların hastaneye başvurudan operasyona kadar geçen süreleri şiddetli apandisit grubunda daha fazla idi ($p=0,005$). Apandisit şiddetine göre grupların karşılaştırılması tablo 1' de verilmiştir.

Tartışma

Geleneksel cerrahi bilgi, gece geç saatlerde başvuranların daha ciddi hastalar olma eğiliminde olduğunu öne sürmektedir (4). Bu durum, gece geç saatlerde başvuran hastalarda artan WBC, CRP sayımları ve artan perforasyon sıklığını beklentisine neden olmaktadır. Bununla beraber çalışmamızda bu grupta WBC ve CRP değerlerinde ve perforasyon sayısında herhangi bir farklılık saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda, hastaların bakım için ne zaman başvurduklarına bakılmaksızın, ameliyat için daha uzun süre bekleme ile perforasyon riski arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı.

Hastanın karar vermesinin sonuçlarla ilişkili olabileceği göz önüne alındığında, özellikle günün saati çocuk bakımı, iş yükümlülükleri, okul, ulaşım gibi sosyal durumlar ile yakından bağlantılı olduğundan, hastaların hastaneye geldiği zaman araştırılması gereken önemli bir faktör gibi görünmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların %54'ünün gündüz saatlerinde (7:00 - 19:00) ve %46'sının gece saatlerinde başvurduğunu bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda ise olguların %35'i gündüz başvurmuşlardı. Ayrıca çalışmamızda perforasyon oranları, düşünüldüğünün aksine, istatistiksel anlamlı olmasa da, mesai saati içinde başvuranlarda daha yüksek saptandı. Bu, çalışma grupları arasında, mesai saati içinde yakınının çalışıyor olması gibi sebeplerle komorbiditesi yüksek hastaların başvuracağı düşüncesini de desteklemedi.

İlginç bir şekilde, perfore apandisit prevalansını başvuru zamanına göre analiz eden bir çalışmada, sabah erkenden/gece geç saatlerde başvuranlara kıyasla 09:00 ile 15:00 saatleri arasında başvuran hastaların perfore apandisit riskinin %30'a kadar arttığını göstermişlerdir (4). Perforasyon riski en düşük gece yarısından sabaha kadar olan dilimde gözlemlenmişler. Yine bu çalışmada gece başvuranlar olgular ameliyata daha geç alınmışlardır. Bizim çalışmamızda ise perforasyon oranları gündüz ve gece başvurularında benzerdi. Gece başvuran hastalarda ameliyata kadar geçen süre daha fazlaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gece başvurularda operasyona kadar geçen sürenin uzun olmasını; acil servis, laboratuvar, radyoloji çalışanları, anestezi ve cerrah gibi birçok faktör etkileyebilir.

Akut apandisitte tartışılan bir diğer konu operasyona kadar geçen süredir. Özellikle gece gelen olgular sabaha kadar bekletilmeli mi yoksa hemen mi opere

edilmelidirler? 152314 olgunun dahil edildiği bir metaanalizde komplike olmamış apandisitte 24 saate kadar beklemenin sonuçları kötüleştirmediği gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Apandisit şiddeti ile ilişkili faktörler

	Hafif-Orta Apandisit	Ciddi Apandisit	Total	p
Yaş	34 (16-87)	37 (18-77)	35 (16-87)	0,361
WBC	13545 (5840-32190)	13780 (6370-24880)	13570 (5840-32190)	0,696
CRP	18,2 (0-349)	26,3 (3-402)	20,3 (0-402)	0,167
Operasyon süresi	60 saat (30-150)	60 saat (45-240)	60 saat (30-240)	0,129
Yatış günü	2 (1-13)	2 (1-27)	2 (1-27)	0,024
Semptom süresi	1 gün (1-21)	2 gün (1-6)	2 gün (1-21)	0,130
Operasyona kadar geçen süre	4 saat (1-20)	6 saat (1-20)	5 saat (1-20)	0,005
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/89	9/25	37/114	0,82
Anestezi tipi (Spinal/Genel)	11/106 (%9,4)	5/29 (%14,7)	%10,6	0,35
Komorbidite (Var/Yok)	17/100 (%14,5)	7/27 (%20,6)	%15,9	0,427
Komplikasyon (Var/Yok)	0/117 (%0)	3/31 (%8,8)	%2	0,011
ASA (1/2/3)	19/89/7	4/25/5	23/114/12	0,255
Başvuru saati				
Gündüz	40	13	53	0,8
Gece	76	21	97	

Tablo 2. Başvuru saatine göre verilerin analizi

	08:00-18:00	18:01-07:59	p
Yaş	34,00 (16-77)	35 (18-87)	0,986
WBC	13110 (6540-24670)	13780 (5840-3219)	0,613
CRP	22,60 (1-331)	14,2 (0-402)	0,165
Operasyon süresi	60,00 dakika (30-60)	60 dakika (45-240)	0,420
Yatış günü	2,00 (1-27)	2 (1-17)	0,006
Semptom süresi	2,00 gün (1-6)	2 gün(1-21)	0,238
Operasyona kadar geçen süre	5,00 saat (2-16)	6 saat (1-20)	0,248
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	16/38	21/76	0,32
Anestezi tipi (Spinal/Genel)	7/46 (%13)	9/88 (%9)	0,45
Komorbidite (Var/Yok)	10/43 (%19)	13/84 (%13)	0,47
Komplikasyon (Var/Yok)	2/51 (%4)	1/96 (%1)	0,55
Perforasyon (Var/Yok)	10/43 (%19)	13/84 (%13)	0,37
ASA (1/2/3)	4/45/4	19/670/7	0,13
inflamasyon şiddeti (Hafif-orta/şiddetli)	13/40(%25)	21/76(%22)	0,83

Bir başka çalışmada ise hastaların semptomlarının başlamasından hemen sonra başvuran olgularda operasyonun geciktirilmesinin komplike apandisit

oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (8). Yakın tarihli bir çalışmada ise apendektomilerin 12 saatten daha fazla bekletilmemeleri gerektiği sonucunu çıkarmışlardır (9).

Çalışmamızda olgular gece veya gündüze bakılmaksızın mümkün olan en kısa sürede opere edildiler ve ameliyata kadar geçen süre ortalama 5 saat idi. Ancak artan bekleme süresi komplike apandisit ile ilişkili bulundu. Mesai saati dışı başvuruların ameliyata kadar geçen süresi biraz daha fazlaydı.

Hastaların semptom süresi ve apendiks inflamasyonu araştırılan bir diğer faktördür. Hastaneye başvurana kadar geçen sürenin apandisit şiddetini arttırdığı savunulmaktadır (10,11). Ditillo ve ark. apandisit şiddetinin ve komplikasyon oranının zamana bağlı olduğunu ve apendektominin gecikmesinin kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar, zaman aralığı 71 saatten fazla olduğunda, ileri apandiküler patoloji riskinin 13 kat arttığını belirtmişlerdir (11). Sadot ve ark. 48 saati aşan toplam zaman aralığının perforasyon riskini önemli ölçüde artırdığını bildirmişlerdir (12). Benzer şekilde, Temple ve ark. perforasyonların çoğundan başvurudaki bir gecikmenin sorumlu olduğunu gözlemlemişlerdir (13). Çalışmamızda semptom süresi uzadıkça, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, komplike apandisit sıklığı daha fazla idi.

Operasyon öncesi, ister geç başvuru ister hastanede bekleme süresinin uzaması olsun, apendektomi sonrası hastanede kalış süresini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (12, 13). Çalışmamızda apandisit şiddeti arttıkça hastane yatış süresi artmaktaydı. Ayrıca gündüz başvurularında yatış süresi daha fazla idi.

Kısıtlılıklarımız; tek merkez deneyimi olması ve vaka sayımızın kısmen sınırlı olmasıdır. Ayrıca çalışmamız yorumlanırken akut apandisit tanısı netleştirilemeyip antibiyoterapi altında tedavi edilen olguların dışlandığı da akılda tutulmalıdır. Ek olarak çalışmamızda gece başvuran olgular, akşam ve gece yarısı diye ayrılmamıştır. Sadece gece ve gündüz olarak iki gruba ayrılmıştır.

Sonuç olarak olguların hastaneye başvuru zamanına göre apandisit şiddetini öngörmek mümkün değildir. Apandisit tanılı olgularda, gecikmeye neden olabilecek hastane çalışanının kişisel faktörleri devre dışı bırakılırsa, bekletilmeden en kısa sürede operasyona alınmalıdır.

Çalışmamızda hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

OU: Konsept, tasarım, veri toplama, analiz, literatür taraması ve yazma; AGA: Tasarım, materyaller, veri toplama, literatür taraması ve yazma; MCK: Veri toplama, analiz, literatür taraması ve kritik inceleme; İD; Denetim, analiz, yorumlama, yazma ve kritik inceleme; Eİ; Veri toplama, analiz, literatür taraması ve yazma; Eİ: Konsept, tasarım, denetim, yazma ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar:

1. Bom WJ, de Jonge J, Scheijmans JC, van Geloven AA, Gans SL, Boermeester MA et al. Daytime versus Nighttime in Acute Appendicitis. *Diagnosics*. 2022;12: 788.
2. Boomer L, Freeman J, Landrito E, Feliz A. Perforation in adults with acute appendicitis linked to insurance status, not ethnicity. *J Surg Res*. 2010;163:221-4.
3. Paquette IM, Zuckerman R, Finlayson SRG. Perforated Appendicitis Among Rural and Urban Patients. *Ann Surg*. 2011;253:534-8.
4. Drake FT, Mottey NE, Castelli AA, Florence MG, Johnson MG, Steele SR et al. Time-of-day and appendicitis: Impact on management and outcomes. *Surgery*. 2017;161: 405-4.
5. Van Dijk ST, Van Dijk AH, Dijkgraaf MG, Boermeester MA. Meta-analysis of in-hospital delay before surgery as a risk factor for complications in patients with acute appendicitis. *Br J Surg*. 2018;105:933-45.
6. Jeon BG, Kim HJ, Jung KH, Lim HI, Kim SW, Park JS. et al. Appendectomy: should it be performed so quickly?. *Am Surg*. 2016;82:65-74.
7. Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, Koo Y, Martin J, Reinhold R, et al. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. *Arch Surg*. 2006;141:504-7.
8. Ashkenazi I, Abdel-Rauf Z, Oded O. In-hospital delay of surgery increases the rate of complicated appendicitis in patients presenting with short duration of symptoms: a retrospective cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48:3879-86.
9. Saar S, Talving P, Laos J, Pödrömägi T, Sokirjanski M, Lustenberger T et al. Delay between onset of symptoms and surgery in acute appendicitis increases perioperative morbidity: a prospective study. *World J Surg*. 2016;40: 1308-14.
10. Atahan K, Aslan E, Üreyen O, Çökmez A, Tarcan E. Effect of time in the development of perforated appendicitis. *Journal of Current Surgery*. 2012;2:11-6.
11. Ditillo MF, Dziura JD, Rabinovici R. Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis? *Ann Surg*. 1995;44:656-60.
12. Sadot E, Wasserberg N, Shapiro R, Keidar A, Oberman B, Sadetzki S. Acute appendicitis in the twenty-first century: should we modify the management protocol? *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1462-70
13. Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. A prospective study. *Ann Surg*. 1995;221:278-81.

Orhan Üreyen, ORCID ID: 0000-0002-7820-9088
Abidin Gazi Alagöz, ORCID ID: 0000-0001-7266-893X
Murat Can Kale, ORCID ID: 0000-0002-9667-4602
İlhan Dursun, ORCID ID: 0000-0002-8787-2682
Emrehan İnci, ORCID ID: 0000-0001-5929-3133
Enver İlhan, ORCID ID: 0000-0003-3212-9709



The Correlation of Postoperative Cognitive Dysfunction and Cerebral Oximetry in Geriatric Patient Undergoing Orthopedic Surgery: A Prospective Randomized Trial

Ortopedik Cerrahi Geçiren Geriatrik Hastalarda Postoperatif Kognitif Disfonksiyon ve Serebral Oksimetri Korelasyonu

Fatih Mehmet Kurt¹, Gaye Aydın^{1,2}

¹ University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Education and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, İzmir/ Turkey

² University of Health Sciences Turkey, İzmir Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation Clinic, İzmir/Turkey

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada birincil amacımız, ortopedik cerrahi uygulanan geriatrik hastalarda anestezi tipinin serebral oksijen satürasyonu değerleri ve Mini Mental Test (MMT) skorları ile karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmadaki ikincil amacımız, serebral oksijen satürasyon değerleri ile MMT puanları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Proksimal Femoral Çivi Antirotasyon (PFN-A) operasyonu planlanan 65 yaş üstü toplam 40 hasta dahil edildi. Olgular Genel Anestezi ve Spinal Anestezi olarak 2 gruba ayrıldı. Preoperatif dönemde postoperatif 48. saate kadar düzenli aralıklarla serebral doku oksijen satürasyonu sağ ve sol değerleri ve hemodinamik veriler ölçüldü. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 48. saatteki MMT skorları değerlendirildi. Tüm veriler grup I ve grup II arasında karşılaştırıldı. Serebral oksijen satürasyon değerleri ile MMT skorları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Ameliyat sonrası 48. saatte yapılan MMT skorlarında ameliyat öncesi döneme göre azalma olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Perioperatif dönemde serebral oksijen satürasyonu sağ ve sol değerleri karşılaştırıldığında, serebral oksijen satürasyonu değerlerinde azalma olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Perioperatif serebral oksijen satürasyonu sağ ve sol değerleri ile MMT skorları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (CI% 95:0,318-35,364) ($p>0,05$).

Sonuç: Minimal invaziv ortopedik cerrahi uygulanan geriatrik hastalarda hem spinal anestezide hem de genel anestezide perioperatif dönemde serebral doku oksijen satürasyon değerlerinde ve MMT skorlarında azalma görülebilmektedir. Ancak serebral doku oksijen satürasyon değerleri ile MMT skorları arasında ilişki yoktu. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Postoperatif kognitif komplikasyon; geriatrik ortopedik cerrahi; near-infrared spektroskopisi; genel anestezi, spinal anestezi

This study has been presented as a poster in TARD 54. National E-congress, 28-30 October 2020

Corresponding Author: Dr. Fatih Mehmet Kurt
Health Sciences University Turkey, Tepecik Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, İzmir/Turkey
e.mail: fmkurt@gmail.com

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study was comparing the type of anesthesia in geriatric patients undergoing orthopedic surgery with cerebral tissue oxygen saturation values and Mini Mental Test (MMT) scores. The relationship between cerebral tissue oxygen saturation values and MMT scores was also evaluated.

Material and methods: A total of 40 patients over the age of 65 and above who were scheduled for Proximal Femoral Nail Antirotation (PFN-A) operation were included in our study. Cases were divided into 2 groups as general anesthesia (Group I) and spinal anesthesia (Group II). Cerebral tissue oxygen saturation right and left values and hemodynamic data were measured at regular intervals in the preoperative period until the postoperative 48th hour. MMT scores at the preoperative and 48th postoperative hours were evaluated. The relationship between cerebral oxygen saturation values and MMT scores were evaluated.

Results: Although there was decreased in the MMT scores performed at 48th postoperative hours compared with the preoperative period, no statistically significant difference was observed between the groups ($p>0.05$). When the cerebral tissue oxygen saturation right and left values in the perioperative period were compared, there was no statistically significant difference between the groups, although there was a decrease in the cerebral tissue oxygen saturation values ($p>0.05$). When the relationship between perioperative cerebral tissue oxygen saturation right and left values and the MMT scores were examined, no statistically significant relationship was found (CI%95:0.318-35.364) ($p>0.05$).

Conclusion: In elderly patients who undergo minimally invasive orthopedic surgery, a decrease in cerebral tissue oxygen saturation values and MMT scores can be seen in the perioperative period in both spinal anesthesia and general anesthesia. However, there was no relationship between cerebral tissue oxygen saturation values and MMT scores.

Keywords: Postoperative cognitive complication; geriatric orthopedic surgery; near-infrared spectroscopy; anesthesia general; anesthesia spinal

Received: 30.08.2022

Accepted: 03.12.2022

Introduction

With the improvements in general living standards, innovations in health care, nutrition and education, the number of elderly individuals is seen to be increasing day by day. Therefore, it has been reported that 50% of this elderly population will undergo surgical procedure at least once. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is known as a condition that may cause anxiety in the elderly population exposed to anesthesia (1-4).

The Mini Mental Test (MMT) is still the most widely used cognitive assessment test in the world. MMT may be the first step in assessing cognitive status and detecting cognitive decline that has occurred over time is its primary goal (5-8).

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a non-invasive optical measurement technique increasingly used clinically to assess cerebral oxygenation. Cerebral tissue O₂ saturation (ScO₂) measured by NIRS is mostly determined by the O₂ saturation of the venous compartment and possibly reflects cerebral venous O₂ saturation (9-12).

The most common risk factors for postoperative cognitive dysfunction (POCD) are hypoxia, hypotension, increased perioperative stress, glucocorticosteroids, and drugs affecting the cholinergic system. Factors that play a role in increasing this risk following surgery include pain, preoperative dysfunction in neurocognitive function, metabolic disorders, duration/type of surgery, hypoxemia, advanced age, and use of certain anesthetics (9). Our hypothesis in this study is that if we keep cerebral oxygen saturation between normal values, there will be no decrease in the postoperative mini-mental test. For this, it was planned to optimize the hemodynamic and pulse oximetry values of the patient by applying treatments such as fluid and blood products treatment, administration of inotropes when necessary, heart rate and rhythm control, mechanical ventilator adjustments, and additional oxygen support when necessary.

In our study, the primary objective was to investigate the effect of general anesthesia and spinal anesthesia on perioperative NIRS values and MMT scores in geriatric patients undergoing orthopedic surgery. Our secondary objective was to determine the relationship between cerebral tissue oxygen saturation values monitored intraoperatively with postoperative MMT scores.

Materials and Methods

This study started on 09.01.2019 and ended on 12.07.2019. It was approved by the local ethics committee dated 04.04.2018 and numbered 2018-GOKAE-0349 and registered at <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT03827083). It was conducted in geriatric patients aged 65 years and older, in the ASA I-II group, without preoperative comorbidities, and to undergo elective Proximal Femoral Nail Antirotation (PFN-A) which was a minimally invasive orthopedic surgery. Our prospective randomized study was planned to include more than 60 cases in total, considering the lost observations according to the power

analysis (Power analysis was performed under repeated measurement ANOVA test in order to find the difference between the groups significant. 30 cases, as 15 cases from each group, were found to be sufficient, with 80% power, $\alpha = 0.05$ and by taking the correlation between repeated measurements as 0.5 in the analysis) result. A total of 63 patients were evaluated. Before randomization, 22 cases were excluded from the study since they did not meet the inclusion criteria. After randomization, the cases were divided into 2 groups as Group I (n=20) and Group II (n=21).

The patients whose consents were obtained were divided into two groups as Group I (n=20)/general anesthesia group and Group II (n=21)/spinal anesthesia group. To include the first patient in Group I, the coin flip method was used as one of the simple randomization methods.

After establishing vascular access in all patients to be operated from the back of their left hand with a 20-gauge intracath, 1000 mL of Isolyte-S was administered. Cerebral tissue oxygen saturation (ScO₂) (INVOS™ 5100C, Cerebral/somatic oximeter, Covidien; USA) probes were placed on the right and left frontal skin in addition to standard ASA monitoring. It was checked whether the bottom heaters on the operation tables were working. No premedication was administered to any patient since it could cause delirium and postoperative cognitive dysfunction (POCD). The heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), pulse oxygen saturation (SpO₂), cerebral oxygen saturation right side (ScO₂_R), cerebral oxygen saturation left side (ScO₂_L) values of all patients before induction (T1), after general anesthesia induction or spinal anesthesia (T2), at surgical incision (T3), at 15 minutes after surgical incision (T4), at 30 minutes after surgical incision (T5), at 45 minutes after surgical incision (T6), at 60 minutes after surgical incision (T7), when discharged from the operating room (T8), at 45 minutes in the recovery room (T9), and at the 48th postoperative hour (T10) were recorded. The Modified MMT was applied to all cases. MMT and hemoglobin values at the preoperative and 48th postoperative hours were recorded.

Our aim in this study was to detect cognitive changes according to the Mini-Mental Test values of the patients rather than diagnosing postoperative cognitive dysfunction according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fifth edition) criteria. Confusion Assessment Method (CAM)-ICU screening test was performed to exclude patients from postoperative diagnosis of delirium.

In Group I (n=20), general anesthesia induction was provided by propofol (1.5-2 mg/kg) and fentanyl (1 mcg/kg) intravenously. 0.6 mg/kg rocuronium was administered intravenously for the purpose of muscle relaxation. Endotracheal intubation was performed with direct laryngoscopy in the patients with sufficient muscle relaxation. Anesthesia was maintained with 1-2% sevoflurane in O₂/air mixture. Postoperative analgesia of

the patients was provided by administering 10 mg/kg Paracetamol with 1 mg/kg Tramadol HCL intravenously. Standard postoperative analgesia was administered to keep the visual analogue scale (VAS) values below 4 in the postoperative period. 2 mg/kg sugammadex was administered intravenously at the end of the operation, and the patients were extubated after sufficient muscle strength was achieved.

In Group II (n=21), after the patient was placed in a sitting position, the injection site was cleaned from the center to the periphery, and the surgical site was limited with a sterile perforated drape. The site was cleaned considering sterility in order to prevent the staining solution from passing into the subarachnoid space. An imaginary line connecting the two posterior-superior iliac crests was used to administer spinal anesthesia. Lumbar puncture was usually performed through the L3-L4 vertebral space. A 25-gauge Quincke-type spinal needle was passed through the skin, subcutaneous tissues, ligamentum supraspinale, ligamentum interspinale and ligamentum flavum. The free flow of the cerebrospinal fluid was controlled. After the cerebrospinal fluid was seen, the local anesthetic agent (Bupivacaine Heavy; Bustesin® 0.5% and spinal heavy VEM drugs; Istanbul, Turkey) was injected slowly into the spinal space in appropriate doses (12-14 mg) according to age and height, the spinal needle was withdrawn, and the spinal injection was completed. The effectiveness and level of spinal anesthesia were evaluated by the pin-prick test. The operation was started after positioning the patient when the sufficient sensory level was achieved. In the postoperative period, 10 mg/kg Paracetamol and 1 mg/kg Tramadol HCL were administered to the patients intravenously to keep VAS values below 4 in general anesthesia follow-ups and after the sensory blockade ended.

A cerebral tissue oxygen saturation (ScO₂) decrease more than 20% compared to its basal value was taken as the cut-off value for cerebral desaturation (ScO₂<basalScO₂20%) (13,14). Additional O₂ treatment was provided in cases where the pulse oxygen saturation (SpO₂) values decreased below 92% in Group I (n=20) and Group II (n=20).

The mini mental test (MMT) values decreasing 2 points below the preoperative values were considered as regress in MMT (15).

Statistical Analysis

Numerical data are summarized as mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values and categorical data as frequency and percentage values by using IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) package program. The statistical significance level was set at 0.05 for all analyses (excluding interaction, p< 0.1).

The Pearson Chi-Square test was used to evaluate gender and position distributions in the anesthesia groups. The normality assumption of quantitative variables was separately checked by the Shapiro-Wilk test in the groups to be compared. Accordingly, the independent sample t-test or Mann-Whitney U test was

preferred in the comparison of demographic data between the two groups. The relationship between preoperative MMT and Cerebral oxygen saturation (ScO₂) values at T1 time point and postoperative MMT and Cerebral oxygen saturation (ScO₂) values at T10 time point were evaluated by Spearman correlation analysis.

Time-dependent changes of the hemodynamic variables in the anesthesia groups were analyzed using the random effect (as a random cut-off point for each person), and the linear mixed model (LMM) where time and anesthesia group were taken as fixed effects. When the anesthesia group-time interaction was found statistically significant, time-dependent changes were separately examined in each group, and dual time comparisons were performed by applying the Bonferroni correction to the t-test results using the differences between the least squares estimates. Subsequently, the anesthesia groups were compared at basal and at later time points by taking the basal measurements as covariates. A similar approach was used for the cerebral oxygen saturation (ScO₂) by adding the side (right-left) effect to the model. As a result, the interaction between the anesthesia group and side was found to be statistically significant; therefore, the model with separate time, anesthesia groups and interactions on the right and left sides and the model with separate time, sides and interactions in the groups were examined. All linear mixed models were implemented using the PROC MIXED procedure of SAS software (Version 9.3; SAS Institute, Cary, NC, USA).

The non-parametric method was used for time-dependent changes of the mean arterial pressure (MAP) and pulse oxygen saturation (SpO₂) variables in the groups, with the help of Brunner-Langer model (F1-LD-F1 design), R 3.5.2 software (R software, version 3.3.1, package: nparLD, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://r-project.org>). As a result of the Brunner-Langer model, when time-dependent changes in the groups were not similar (interaction of <0,1), the time comparison was made separately in each group with the Brunner Langer (LD-F1 design) (presented as Bonferroni-corrected), and the differences between the values at basal and values at later time points were observed and compared by the Mann-Whitney U test.

Results

The postoperative mini mental test (MMT) could not be performed in 1 case in Group II due to mortality at the 10th postoperative hour, and the case was excluded from the study (Figure 1).

Demographic data

A total of 40 cases were included in our study. Gender distribution between the groups was similar, with 25 females and 15 males. When examined in terms of age, the youngest case was 65 years old, and the oldest case was 94 years old. When the demographic data were compared between the groups, there was no statistically significant difference (Table 1) (p>0.05).

Comparison of Perioperative Data Between the Groups
When the hemodynamic data between Group I (n=20) and Group II (n=20) were compared, there was no statistically significant difference between HR data

(p=0.671) and there was a significant decrease in MAP and SpO₂ values in Group II compared to Group I (respectively p<0.001, p<0.001). However, these low

Table 1. Comparison of demographic data between groups

Data	Group I (n = 20) GA Mean ± SD Med (Min-Max)	Group II (n = 20) SA Mean ± SD Med (Min-Max)	Total (n = 40) Mean ± SD Med (Min-Max)
Age (years)	76.20±6.77 77(66-94)	80.40±6.66 82(65-94)	78.30±6.96 80(65-94)
Weight (Kilogram)	64.75±14.48 61(40-92)	64.20±11.33 63(50-86)	64.47±12.84 62(40-92)
BMI	23.98±4.57 23.56(15.85-31.25)	23.53±3.84 22.05(19.53-32.44)	23.76±4.17 22.39(15.85-32.44)
Gender M (n,%)	8, 40%	7, 35%	15, 37.5%
F (n,%)	12, 60%	13, 65%	25, 62.5%
Position RLD (n,%)	9, 45%	13, 65%	22, 55%
LLD (n,%)	11, 55%	7, 35%	18, 45%
Time of anesthesia (min)	121.4±47.84 110(55-240)	107.50±28.85 107.50(65+160)	114.45±39.62 107.50(55-240)
Time of surgery (min)	85.90±44.36 80(35-195)	75.00±26.30 65(40-130)	80.45±36.42 72.50(35-195)

GA = General Anesthesia, SA = Spinal Anesthesia, M = Male, F = Female, RLD = Right lateral decubitus, LLD = Left lateral decubitus, SD: Standard Deviation, Med = Median, Min: Minimum, Max: Maximum, Statistical analysis: chi-square and Mann-Whitney U test.

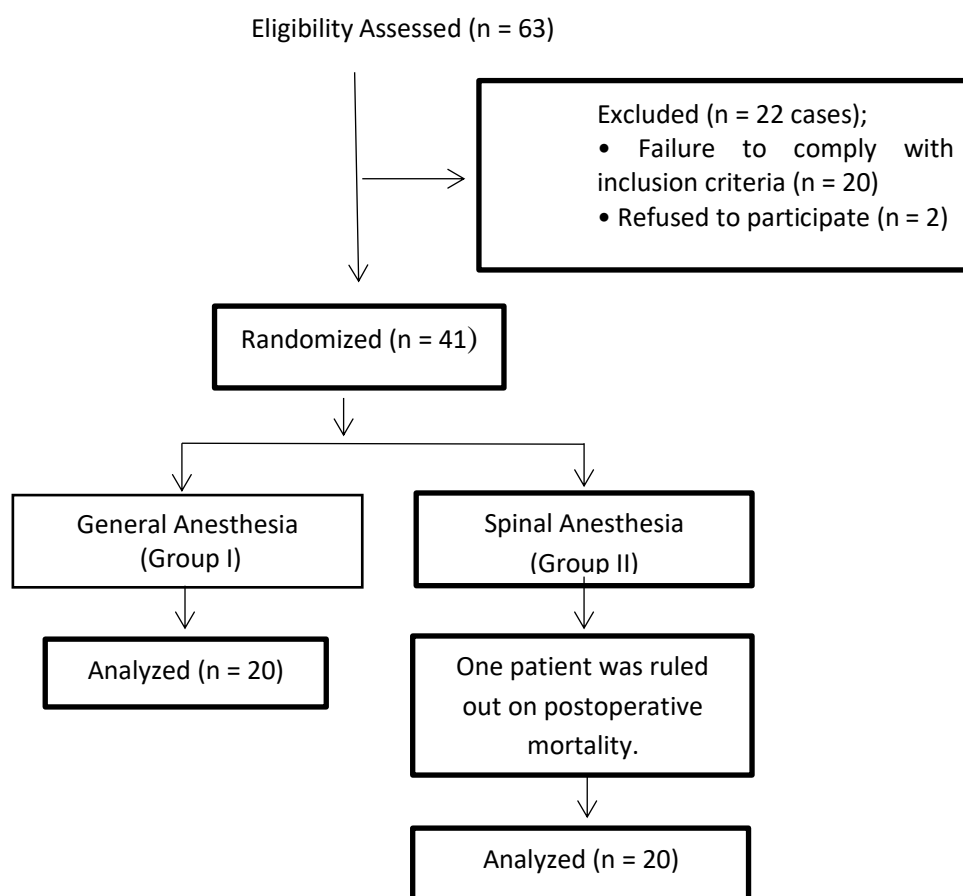


Figure 1. CONSORT flow diagram

values were at levels that required no intervention (Figures 2,3, and 4)

The cerebral oxygen saturation right side (ScO₂_R) and cerebral oxygen saturation left side (ScO₂_L) values were compared between the groups according to time points. While the change in ScO₂_R and ScO₂_L values over time was similar in Group 1 (n=20)/GA group (p=0.998), a significant relationship was found in both values decreasing over time (p<0.001). No significant difference was found between ScO₂_R and ScO₂_L values in terms of time-dependent changes (p=0.448). Although the change in ScO₂_R and ScO₂_L values over time was similar in Group 2 (n=20)/SA group (p=0.998), a significant relationship was found in both values decreasing over time (p<0.001). No significant difference was found between ScO₂_R and ScO₂_L values in terms of time-dependent changes (p=0.448).

Comparison of MMT values

Both groups were observed to have a decrease in the MMT values. Preoperative and postoperative changes in the MMT values were similar between groups (p=0.294), this change was in the direction of decrease and found to be statistically significant (p<0.001). In addition, there was no statistically significant difference between the groups at both time points (p=0.207) (Table 2).

When preoperative and postoperative MMT values were compared within the groups, a decrease more than 2 points was observed in 5 patients in Group 1 (n=20), while it was observed in 4 patients in Group 2 (n=20). The ScO₂<basalScO₂20% and regress in MMT were detected in 4 of these 9 patients.

Relationship of MMT with cerebral oxygen saturation (ScO₂) Between the Groups

Relationship between the incidence of ScO₂<basal ScO₂ 20% in patients with regress in MMT between groups was examined. No statistically significant difference was found between the groups (p=1.0, p=0.061, respectively) (Table 3).

The data on the ScO₂<basal ScO₂ 20%, decrease 2 or more point MMT and decrease of 2 or more point MMT+ScO₂<basal ScO₂ 20% were compared between the groups. Although the ScO₂<basal ScO₂20% was observed in 4 (20%) patients in Group 1 (n=20) and 7 (35%) patients in Group 2 (n=20), no statistically significant difference was found between the groups (p=0.288 OR=2.154 CI95%=0.515-9). Although decrease of 2 or more point MMT was observed in 5 (25%) patients in Group 1 (n=20) and in 4 (20%) patients in Group 2 (n=20), no statistically significant difference was found between the groups (p=0.705 OR=0.75 95% CI=0.164-3.333). Although the ScO₂<basal ScO₂ 20% and decrease of 2 or more point MMT were observed together in 1 (5%) patient in Group 1 (n=20) and 3 (15%) patients in Group 2 (n=20), no statistically significant difference was found between the groups (p=0.292 OR=3.353 95% CI=0.318-35.364) (Table 4).

Discussion

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a complication that can significantly affect the quality of life of the patients. In most cases, cognitive dysfunction can be quite mild and can only be diagnosed by evaluation using certain neuropsychological tests; however, no official psychiatric diagnostic criterion is available (1). In our study, there was decreased in the MMT scores performed at 48th postoperative hours compared with the preoperative period, no statistically significant difference was observed between the groups (p>0.05). When the relationship between perioperative cerebral tissue oxygen saturation right and left values and the MMT scores were examined, no statistically significant relationship was found (CI 95%:0.318-35.364) (p>0.05).

Hoppenstein et al. evaluated the effect of spinal and general anesthesia on cerebral oxygen saturation in a total of 60 patients aged 60 years or older, in the ASA I-III group in terms of anesthesia risk undergoing femoral neck fracture surgery (16). They found the decrease in the cerebral oxygen saturation (ScO₂) values of the spinal anesthesia group statistically significantly lower compared to the general anesthesia group and concluded that cerebral oxygen saturation varied from person to person and spinal anesthesia was associated with cerebral desaturation (16).

In our study, the ScO₂<basal ScO₂ 20% was detected in 4 patients (20%) in the general anesthesia group and 7 patients (35%) in the spinal anesthesia group. However, there was no statistically significant difference between the groups (p=0.288).

Mandal et al. evaluated the effect of general and epidural anesthesia on early postoperative cognitive dysfunction after hip and knee surgeries in 60 patients over 60 years of age (17). All patients were evaluated using the mini mental test (MMT) in the 1st preoperative and postoperative weeks. In general, a significant difference was found between the two groups in terms of MMT scores (17). Shi et al. divided 100 patients with hip prostheses into two groups as general anesthesia and epidural anesthesia groups in their study evaluating cognitive functions after hip replacement in the patients aged between 60-75 years. They used the MMT method for POCD evaluation of the patients in both groups and showed that general anesthesia reduced the MMT scores compared to epidural anesthesia (18). They concluded that the epidural anesthesia method was better than the general anesthesia method for hip replacement in elderly patients (18).

In our study, POCD was detected at the rate of 25% in the general anesthesia group and 20% in the spinal anesthesia group. However, no statistically significant difference was found between the groups.

Papadopoulos et al., Kim et al., Slater et al. and Colak et al. examined the relationship between the ScO₂ and POCD in their studies on geriatric patients (15,19-21). While the decrease in the ScO₂ value below 40% was found to be associated with POCD. In our study, POCD

was detected in 25% of the patients in the general anesthesia group and 20% of the patients in the spinal anesthesia group. The $ScO_2 < \text{basal } ScO_2 - 20\%$ was detected in 20% of the general anesthesia group and

35% of the spinal anesthesia group. POCD was observed in a total of 9 patients, and the

Table 2. Comparison of preoperative and postoperative MMT between groups

Data	Group 1 (n = 20) GA Mean ± SD Med [min-max]	Group 2 (n= 20) SA Mean ± SD Med [min-max]	p values	Total n = 40 Mean ± SD Med [min-max]
Preoperative MMT	25.45±3.33 26.50 (18-29)	23.85±3.45 24 (18-29)	Interaction: p=0.294* Time: p<0.001** Group: p=0.207**	24.65±3.44 25.50 (18-29)
Postoperative MMT	23.55±4.34 24.50 (16-29)	22.65±3.57 23 (18-28)		23.10±3.95 23 (16-29)

GA = General Anesthesia, SA = Spinal Anesthesia, Med = Median, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, Statistical analysis: Mann Whitney U model * Brunner-langer model **, p <0.1 statistical meaningful value.

Table 3. Relationship between the incidence of $ScO_2 < \text{Basal } ScO_2 - 20\%$ in patients with regress in MMT between groups

		$ScO_2 < \text{Basal } ScO_2 - 20\%$ (-) n, %	$ScO_2 < \text{Basal } ScO_2 - 20\%$ (+) n, %	P
Group 1 (n = 20) GA	MMT (-)	12, 60%	3, 15%	p=1.0
	MMT (+)	4, 20%	1, 5%	
Group 2 (n = 20) SA	MMT (-)	12, 60%	4, 20%	p=0.061
	MMT (+)	1, 5%	3, 15%	
Total (n = 40)	MMT (-)	24, 60%	7, 17,5%	p=0.196
	MMT (+)	5, 12,5%	4, 10%	

GA: General Anesthesia, SA: Spinal Anesthesia, MMT (+) : Regress in MMT (decrease 2 and more points in MMT). Statistical Analysis: Chi Square test and Fisher exact test p <0.05 statistically significant.

Table 4. Relationship between the groups $ScO_2 < \text{Basal } ScO_2 - 20\%$, MMT(+) and MMT (+) + $ScO_2 < \text{Basal } ScO_2 - 20\%$

	$ScO_2 < \text{Basal } ScO_2 - 20\%$ n, %	MMT (+) n, %	MMT(+) + $ScO_2 < \text{Basal } ScO_2 - 20\%$ n, %	OR/ CI95%/ P
Group 1 (n = 20) GA	4, 20%	5, 25%	1, 5%	OR:3.353 CI95%: 0.318- 35.364 p=0.292
Group 2 (n = 20) SA	7, 35%	4, 20%	3, 15%	
Total (n = 40)	11, 27,5%	9, 22,5%	4, 10%	

GA: General Anesthesia, SA: Spinal Anesthesia, MMT (+): Regress in MMT (decrease 2 and more points in MMT). OR: Odds Ratio, CI 95%: Confidence Interval 95%, Statistical Analysis: Chi Square test p <0.05 statistically significant.

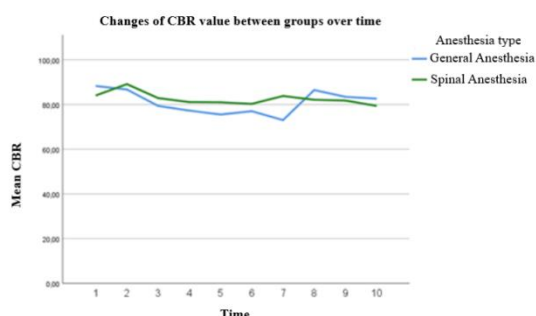


Figure 2. Changes of HR value between groups over time (HR=Heart rate)

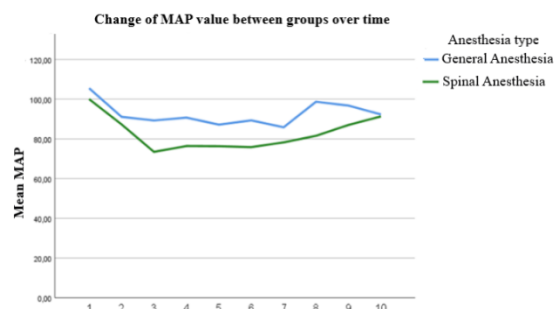


Figure 3. Change of MAP value between groups over time (MAP=Mean Arterial Pressure)

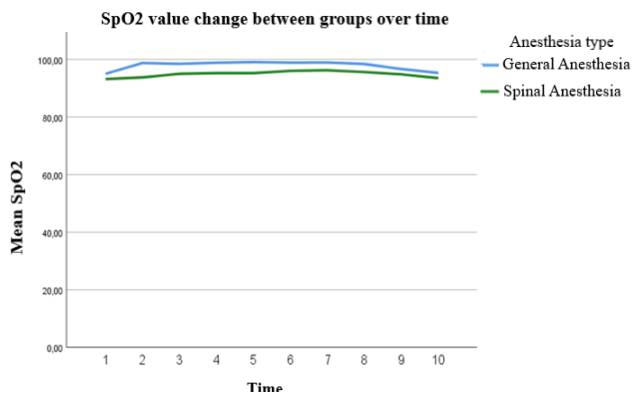


Figure 4. SpO₂ value change between groups over time

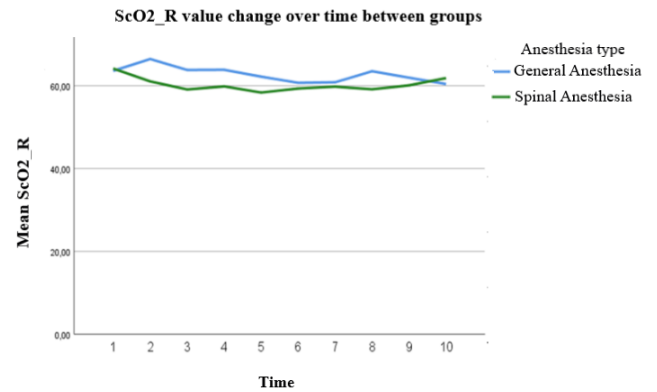


Figure 5. ScO₂_R value change over time between groups

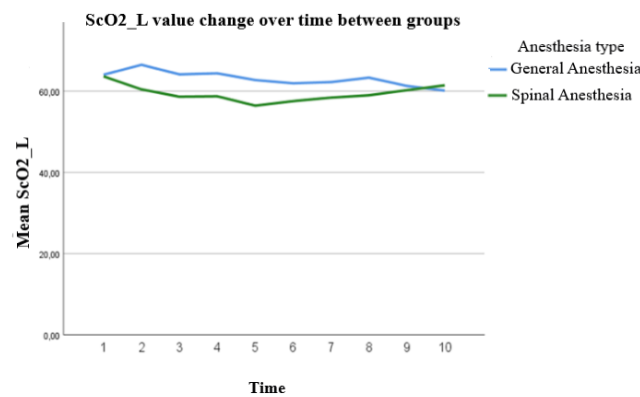


Figure 6. ScO₂_L value change over time between groups

ScO₂<basalScO₂20% was present in 4 of these 9 patients in our study. No statistical significance was found when the relationship between the ScO₂<basalScO₂20% and POCD was examined.

The limitations of our study were that we could not monitor the temperature due to insufficient probes despite having the bottom heaters on the operation tables, we used a single test while evaluating cognitive functions, and we evaluated only early cognitive functions due to early discharge of the patients.

In conclusion, we think that spinal anesthesia and general anesthesia have no effect on cerebral oximetry and cognitive functions in geriatric patients when the above-mentioned optimal conditions are met. Although no relationship was found between the ScO₂ and Decrease in MMT values in our study, larger and more sensitive studies are needed to be conducted on this subject.

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest. FMK and GA. conception and design, study supervision, analysis and interpretation of data, drafting the article, analysis and interpretation of data, critically revising the article, acquisition of data, reviewing the literature and writing. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

The authors thank Associate Professor Timur Kose and Research Assistant Semiha Ozgul (Department of

Biostatistical, Ege University, Medical Faculty, Izmir, Turkey) for statistical analysis.

References

1. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, postoperative cognitive dysfunction (POCD) group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110:548-55.
2. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2267-73.
3. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:260-6.
4. Fitzpatrick S, Owen K. Postoperative cognitive disorders: postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Anaesth Tutor Week*. 2018;152(August):1-6.
5. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. 2018;40:239-46.
6. Figuls RM, Cosp BX, Arevalo-Rodriguez CS. Cochrane database of systematic reviews mini-mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). 2015;5;2015:CD010783.
7. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize

Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81.

8.Myrberg K, Hydén LC, Samuelsson C. The mini-mental state examination (MMSE) from a language perspective: an analysis of test interaction. 2020;34:652-70.

9.Owczuk R. Guidelines for general anaesthesia in the elderly of the Committee on Quality and Safety in Anaesthesia, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013;45:57-61.

10.Elwell CE, Cooper CE. Making light work: Illuminating the future of biomedical optics. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci.* 2011;369(1955):4358-4379.

11.Ito H, Kanno I, Iida H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Tamura H et al. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. *Ann Nucl Med.* 2001;15:111-6.

12.Grubhofer G, Plöchl W, Skolka M, Czerny M, Ehrlich M, Lassnigg A. Comparing Doppler ultrasonography and cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy. *Anesth Analg.* 2000;91:1339-44.

13.Tang L, Kazan R, Taddei R, Zaouter C, Cyr S, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2012;108:623-9.

14.Çelik EC, Çiftçi B. Cerebral oximetry and applications under anesthesia. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg.* 2018;8:33-6.

15.Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM 3rd et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:36-45.

16.Hoppenstein D, Zohar E, Ramaty E, Shabat S, Fredman B. The effects of general vs spinal anesthesia on frontal cerebral oxygen saturation in geriatric patients undergoing emergency surgical fixation of the neck of femur. *J Clin Anesth.* 2005;17:431-8.

17.Mandal S, Basu M, Kirtania J, Sarbapalli D, Pal R, Kar S et al. Impact of general versus epidural anesthesia on early post-operative cognitive dysfunction following hip and knee surgery. *J Emergencies, Trauma Shock.* 2011;4:23-8.

18.Shi HJ, Xue XH, Wang YL, Zhang WS, Wang ZS, Yu AL. Effects of different anesthesia methods on cognitive

dysfunction after hip replacement operation in elder patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:3883-8.

19.Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, Papathanakos G, Korre M, Beris A. Cerebral oximetry and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing surgery for hip fractures: a prospective observational study. *Open Orthop J.* 2012;6:400-5.

20.Kim J, Shim JK, Song JW, Kim EK, Kwak YL. Postoperative cognitive dysfunction and the change of regional cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing spinal surgery. *Anesth Analg.* 2016;123:436-44.

21.Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery : a randomized, prospective study. 2015;47:447-54.

Fatih Mehmet Kurt, Orcid ID: 0000-0003-4953-1745

Gaye Aydın, Orcid ID: 0000-0003-1441-9462



COVID-19 Obez Çocuklarda Daha Ağır mı Seyrediyor?

Is COVID-19 More Severe in Obese Children?

Aslıhan Arslan Maden¹, Yıldız Ekemen Keleş¹, Eda Karadağ Öncel^{1,2}, Gülnihan Üstündağ¹, Aslıhan Şahin¹, Ayşegül Elvan Tüz¹, Selin Taşar¹, Hayrullah Manyas³, Ahu Kara Aksay¹, Dilek Yılmaz^{1,4}, Bumin Nuri Dündar^{3,5}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye
³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
⁴İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
⁵İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir,

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı hastanede yatan pediatrik COVID-19 hastalarının obezite oranlarının saptanması ve COVID-19 prognozu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 1 Ocak 2021 ile 20 Kasım 2021 arasında COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan çocuk hastalarda retrospektif olarak yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, boy ve kilo, vücut kitle indeksi persentili (VKİ), kronik hastalık öyküsü, hastaneye yatış süresi ve klinik ciddiyetle ilişkili faktörler (yoğun bakım ünitesine [YBÜ] kabul, oksijen desteğine ihtiyaç) irdelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 76 COVID-19 tanılı hastanın 40'ı (%52,6) kızdır; 13'ünde (%17,1) fazla kilo veya obezite saptanmıştır. Hastaların ortanca yaşları 6,2 yıldır [çeyreklikler arası aralık (IQR) 1,8-12,2 yıl]. Hastalar COVID-19'un klinik şiddeti göre değerlendirildiğinde %48,7'si hafif, %36,8'i orta, %14,5'i ağır- kritik şiddettedir. Hastaların %38,2'si oksijen desteğine ihtiyaç duymuş ve %7,6'sında yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı gelişmiştir. COVID-19 hastalığının klinik şiddeti fazla kilolu/obez çocuklar ile normal kilolu çocuklarda benzer saptanmıştır (p=0,918). Oksijen gereksinimi olan 29 hastanın 24'ünün (%82,7) ve yoğun bakımda izlem gerektiren 6 hastanın 5'inin (%83,3) normal kiloda olduğu görülürken, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (her iki parametre için p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda pediatrik hastalarda fazla kilolu/obez olma ile klinik şiddet arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle genellebilirliği sınırlı olabilir. Çok merkezli, pediatrik hasta popülasyonunun daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk; obezite; COVID-19; hastalık şiddeti

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate obesity rates and the impact of obesity on the prognosis of COVID-19 in the pediatric hospitalized population.

Materials and Methods: This study was conducted retrospectively in hospitalized pediatric patients with diagnosis of COVID-19 between January 1, 2021, and November 20, 2021. The demographic characteristics, height and weight, body mass index (BMI) percentile, chronic disease history, duration of hospitalization, and factors related to clinical severity (need for intensive care unit [ICU] admission, need for oxygen support) of the patients were examined.

Results: Of the 76 patients included in the study with COVID-19, 40 (52.6%) were female, and 13 (17.1%) were obese/overweight. The median age of the patients was 6.2 years [interquartile range (IQR) 1.8-12.2 years]. When the clinical severity of COVID-19 was assessed, 48.7% of patients had mild disease, 36.8% had moderate, and 14.5% had a severe-critical disease. Of the patients, 38.2% required oxygen support, and 7.6% were admitted to the ICU. The clinical severity of COVID-19 disease was found to be similar in overweight/obese children and normal-weight children. (p=0.918). While 24 (82.7%) of 29 patients requiring needed oxygen treatment and 5 (83.3%) of 6 patients requiring intensive care follow-up were found to be normal weight, the difference between the groups was not statistically significant (p>0.05 for both parameters).

Conclusion: In our pediatric population, there was no significant association between overweight/obesity and the severity of COVID-19. The small sample size of this descriptive study may further limit generalisability. Multicenter studies with a larger paediatric patient population are needed.

Keywords: Children; obesity; COVID-19; disease severity

10-12 Aralık 2021 tarihinde the 3rd International Medical Congress of İzmir Democracy University (IMCIDU 2021) kongresinde sunulmuştur

Sorumlu yazar: : Dr. Yıldız Ekemen Keleş

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Güney mahallesi 1140/1 sokak no: 1 Yenışehir, Konak/İzmir.
e-mail: kutupylz@hotmail.com

Geliş tarihi: 12.09.2022

Kabul tarihi: 05.12.2022

Giriş

Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), ilk olarak Çin'in Wuhan Eyaleti'nde 2020 yılının aralık ayının sonlarına doğru solunum yolu belirtileri gelişen bir grup hastada tanımlanmıştır (1). Hastalığın seyrinin basit bir üst solunum yolu hastalığından ağır solunum yetmezliğine ve hatta ölüme kadar ilerleyebildiği görülmüştür (2). Çocuklarda Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu erişkinlere kıyasla daha hafif semptomlarla geçirilir ve en yaygın semptomlar öksürük ve ateştir (2, 3). Bunun yanında boğaz ağrısı, hışırtı, kas ağrısı, hırıltılı solunum, yorgunluk, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ishal, kusma ve dispne daha az sıklıkta görülen semptomlardır (2, 3).

Obezite; diyabet, serebrovasküler, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar dahil olmak üzere morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (4). Ayrıca obezite solunum yolunu etkileyen virüslerle enfeksiyonu olan kişilerde hastalığın şiddetini arttıran bir faktör olarak tanımlanmıştır (5). Yapılan çalışmalarda obez hastaların normal kilolu hastalara kıyasla potansiyel olarak COVID-19'a karşı daha savunmasız olduğu ve daha fazla oranda hasta oldukları gösterilmiştir (6). Ayrıca COVID-19'lu kişilerde, obez bir birey olmak hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacı gelişimi ve komplikasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (6, 7). Bu çalışmanın amacı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde yatırılarak izlenen COVID-19 tanılı hastalarında fazla kilolu veya obezite sıklığının değerlendirilmesi ve fazla kilolu veya obez olmanın hastalık şiddeti üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız 1 Ocak 2021 ile 20 Kasım 2021 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde izlenen ve ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) ile COVID-19 tanısı konulan 1 ay-18 yaş aralığındaki hastalarda gerçekleştirilmiştir ve retrospektif kesitsel bir araştırmadır. Hastaların hastane bilgileri bilgisayar kayıtlarından alınarak demografik özellikleri, kilo ve boy bilgisi, hastane yatış süresi, hastalık şiddeti, oksijen ihtiyacı (yaşa göre takipnesi olan [takipne <2 ay: ≥ 60 / nefes dakika; 2-11 ay: ≥ 50 /nefes dakika; 1-5 yaş: 40/nefes dakika] veya belirgin göğüs çökme olan veya oda havasında oksijen saturasyonunun ≤ 92) ve yoğun bakım ihtiyacı irdelenmiştir. Obezite, iki yaşından büyük aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların vücut kitle indeksinin (VKİ) 95. persentil veya üzerinde olması olarak tanımlandı. Hastalardan 85.- 95 persentil aralığında olanlar aşırı kilolu, 5.-85 persentil aralığında olanlar normal kilolu ve 5 persentil altındakiler düşük kilolu olarak tanımlanır. (8) İki yaş altında ise aşırı kilolu ve obeziteyi tanımlamak için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çocuk Büyüme Standartları kullanıldı. (9) Hastalık şiddeti DSÖ'nün yayınladığı COVID-19 hasta izlem formuna göre değerlendirilmiş ve hastalık şiddeti asemptomatik, hafif, orta, ağır ve kritik olarak beş grupta incelenmiştir (Tablo1)(10). Hastalardan boy ve kilo bilgisi bulunmayanlarla, hastane dosyasında eksik bilgileri olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Etik kurulunun izni alınarak (karar no 2021/11-32, tarih 15/11/2021) gerçekleştirilmiştir.

Veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics (Windows, Version 24.0, Aronk, NY:IBM Corp) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerdeki değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde katılımcıların tanımlayıcı özellikleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca (%25- %75 değerleri, minimum-maksimum değerleri) verilerek yapılmıştır. Normal dağılıma sahip sayısal veriler bağımsız gruplar t testi (*Independent samples t-test*), normal dağılım göstermeyen veriler *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar Pearson ki kare testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastanemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra servisimizde izlenen hastaların kayıtları çıkarılmıştır. Belirlenen çalışma süresinde servisimizde toplam 82 hasta izlenmiştir ancak 6 hastanın verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza toplam 76 hasta dahil edilmiş; 40'ünün (%52,6) cinsiyetinin kız olduğu görülmüştür. Hastaların ortanca yaşları 6,2 yıldır [çeyreklikler arası aralık (IQR) 1,8-12,2 yıl], yaş gruplarına bakıldığında hastaların 20'sinin (%26,3) 24 ay altında, 17'sinin (%22,4) 24-72 ay, 18'inin (%23,7) 73-144 ay arasında ve 21'inin (%27,6) 144 aydan büyük olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların sekizinin (%10,5) düşük kilolu, 55'inin (%72,3) normal kilolu, beşinin (%6,6) fazla kilolu ve sekizinin (%10,5) obez olduğu görülmüştür. Hastaların 13'ünün (%17,1) fazla kilolu veya obez olduğu dikkati çekerken, obezite dışında 17 (%22,4) hastanın başka bir kronik hastalığı olduğu görülmüştür. Bu hastaların beşinde (%6,5) nörometabolik hastalık, beşinde (%6,5) kronik böbrek yetmezliği, dördünde (%5,2) diabetes mellitus ve üçünde (%3,9) malignite öyküsü vardır. Başvurudaki hastalık şiddeti değerlendirildiğinde; hastaların 37'si (%48,7) hafif, 28'i (%36,8) orta ve 11'inin (%14,5) ağır-kritik klinik şiddette olduğu belirlenmiştir. Hastaların hastanede yatış süreleri ortanca 6 gün (IQR; 4-7) saptanmış olup, hastaların 29'unun (%38,2) oksijen ihtiyacı varken 6'sının (%7,6) yoğun bakıma yatış gereksinimi olmuştur. Laboratuvar verileri incelendiğinde ortanca lökosit sayısı 7200 mm³/hücre (IQR 5100-11600), ortanca nötrofil sayısı 3700 mm³/hücre (IQR 1600-6800), ortanca lenfosit sayısı 1900 mm³/hücre (1200-4000), ortanca trombosit sayısı 254000 mm³/hücre (IQR 187000- 335000), ortanca C-reaktif protein değeri 8,8 mg/L (IQR 2-20) ve ortanca D-dimer değeri 710 µg/L (IQR 380-1160) saptanmıştır.

Hastaların genel demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Fazla kilolu/obez olan 13 hasta ile normal kilolu olan 63 hasta iki gruba

Tablo 1. Dünya sağlık Örgütü COVID-19 Klinik Sınıflaması

1-Asemptomatik
Klinik belirti veya bulgu yok
2-Hafif
Ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, ishal dahil olmak üzere hafif semptomlar COVID-19 için vaka tanımına uyan fakat pnömoni bulgusu taşımayan
3-Orta
Adölesan: Öksürük ve/veya nefes darlığı ve/veya hızlı nefes alma (oda havasında O2 satürasyonu \geq 90 üzerinde) Çocuk: Şiddetli pnömoninin klinik bulguları olmayıp öksürük veya nefes almada zorluk ve hızlı nefes alma ve/veya göğsün çekilmesi (takipne <2 ay: ≥ 60 / nefes dakika (dk); 2-11 ay: ≥ 50 /nefes dk; 1-5 yaş: ≥ 40 /nefes dk)
4-Şiddetli
Adölesan: Klinik pnömoni belirtilerinin yanında solunum sayısı > 30 dk ve/veya şiddetli solunum sıkıntısı ve /veya oda havasında SpO2 $<$ 90 altında olması Çocuk: Öksürük veya nefes almada zorluk ve aşağıdakilerden en az biri: -Santral siyanoz veya O2 satürasyonunun $<$ 90; şiddetli solunum sıkıntısı (hızlı nefes alma, homurdanma, çok şiddetli göğüs çekmesi); genel tehlike işareti: emmeme veya içememe, uyuşukluk veya bilinç kaybı veya konvülsiyonlar -Hızlı nefes alma (nefes / dakika olarak): <2 ay: ≥ 60 ; 2-11 ay: ≥ 50 ; 1-5 yaş: ≥ 40
5-Kritik
Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu

ayrılarak karşılaştırma yapıldığında; fazla kilolu/obez olan ortanca yaş 5,6/yıl (IQR 1.2-13.2) iken, normal kilolu grupta ortanca yaş 6,2/yıldır (IQR 1.8-12); hastaların yaşları iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,885$). Yaş gruplarının dağılımına göre karşılaştırma yapıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,450$). Cinsiyet dağılımı yine gruplarda benzer sıklıktadır ($p=0,607$). Kronik hastalık varlığı değerlendirildiğinde; fazla kilolu/obez çocuklarda ek bir kronik hastalık görülmemiştir, her ne kadar gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark elde edilemese de elde edilen sonuç anlamlılık sınırına yakındır ($p=0,061$). Obezite hariç kronik hastalığı olan ve olmayan grupta yoğun bakım yatış oranları benzer bulunmuştur ($p=0,121$). Hastaneye başvuruda değerlendirilen klinik şiddet dağılımı fazla kilolu/obez çocuklar ile normal kilolu çocuklarda benzer saptanmıştır ($p=0,918$). Oksijen gereksinimi olan 29 hastanın 24'ünün (%82,7), yoğun bakımda izlem gerektiren 6 hastanın 5'inin (%83,3) normal kiloda olduğu ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür (her iki parametre için $p=1,000$). Fazla kilolu/obez olan hasta grubu ile normal kilolu olan hasta grubu arasında laboratuvar özellikleri arasında (lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, CRP ve D-dimer) istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (hepsi için $p > 0,05$).

Tablo 3'de fazla kilolu/obez hastalar ile normal kilodaki hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tartışma

Çalışmamız sonucunda yatan COVID-19 hastası pediyatrik olgularda obezite dahil komorbid hastalık oranı yüksek saptanmış ve yaklaşık beşte bir oranında obezite olduğu görülmüştür. Fakat komorbid hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında yoğun bakım ihtiyacı benzer oranlarda bulunmuştur. COVID-19 hastalığı çocuk ve ergenlerde yetişkinlere göre daha az şiddette ortaya çıkmaktadır (2).

Benzer şekilde, ölüm oranının çocuklarda ve ergenlerde erişkinlere kıyasla düşük olduğu gösterilmiştir (11). Aşırı yağ dokusu, yağsız kütlede eksiklik, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri ve temel besin maddelerinin düşük alımı, obez bireylerde organ ve sistemlerin işleyişini tehlikeye atan faktörlerdir (3). Bu yüzden obezite, çocuklarda ve ergenlerde ciddi COVID-19 vakalarında oldukça yaygın bir komorbiditedir (3). Çocuklarda yapılan bir meta analizde komorbid hastalığı olmayan 275,661 COVID-19 hastası çocuk ile 9,353 komorbid hastalığı olan çocuk kıyaslanmış ve şiddetli COVID-19 hastalığının ve mortalitenin komorbid hastalığı olan grupta anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür (12).

Literatürde obezite, bağımsız bir faktör olarak çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve şiddetli COVID-19 hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (13, 14). Yapılan bir çalışmada, 1849 pediyatrik hastanın %15'inde COVID-19 hastalığı saptanırken, obez olma durumu pozitif rt-PCR testi için bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır (14). Chaou ve ark. çalışmasında 47 hastanede yatış ihtiyacı gelişen COVID-19'lu pediyatrik olgudan %30'unda obezite saptanırken, yoğun bakım ihtiyacı obez olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklı bulunmamıştır (15). Çalışmamızda obezite hastaların yaklaşık beşte birinde görülürken, yoğun bakım ihtiyacı fazla kilolu/obez olan ve olmayan grupta benzer oranda saptanmıştır. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Obezite ile COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti arasındaki ilişkinin olası mekanizmaları ile ilgili bazı hipotezler ortaya atılmıştır (16). Birinci mekanizmada obez hastalarda adipoz dokunun endokrin organ gibi çalışarak düşük düzeyde enflamasyona neden olması ve serum IL-6 ve TNF-alfa düzeylerindeki artışın enflamasyonu arttırarak COVID-19'un kötü prognozu ile ilişkili olmasıdır (17). Bu değişiklik sonucunda obezitenin sitokin fırtınasına neden olarak hastalığın daha ağır

Tablo 2 COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları

	Tüm hastalar
Hasta sayısı, n (%)	76 (100)
Yaş, yıl (IQR)	6,2 (1,8-12,2)
Yaş aralığı	
<2 yaş	20 (26,3)
2-6 yaş	17 (22,4)
6-12 yaş	18 (23,7)
12-18 yaş	21 (27,6)
Cinsiyet (%)	
Kız	40 (52,6)
Kronik hastalık öyküsü (%)	17 (22,4)
Hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	6 (4-7)
COVID-19 hastalığının şiddeti (%)	
Hafif (%)	37 (48,7)
Orta (%)	28 (36,8)
Ağır-kritik (%)	11 (14,5)
Oksijen ihtiyacı	29 (38,2)
Yoğun Bakım İhtiyacı	6 (7,9)
Laboratuvar sonuçları	
Beyaz küre sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	7,2 (5,1-11,6)
Nötrofil sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	3,7 (1,6- 6,8)
Lenfosit sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	1,9 (1,2-4)
Trombosit sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	254 (187-335)
CRP mg/L. medyan (IQR)	8,8 (2-20)
D-dimer µg/L. medyan (IQR)	710 (380-1160)

*IQR:çeyreklikler arası aralık; CRP: C reaktif protein

Tablo 3. COVID-19 hastalarının Obezite durumuna göre demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları

	Obezite var	Obezite yok	<i>p değeri</i>
Hasta sayısı, n (%)	13 (100)	63 (100)	-
Yaş, yıl (IQR)	5.6 (1.2-13.2)	6.2 (1.8-12)	0.885
Yaş aralığı			
<2 yaş	3 (23,1)	17 (27)	
2-6 yaş	4 (30,8)	13 (20,6)	0.450*
7-12 yaş	1 (7,7)	17 (27)	
13-18 yaş	5 (38,5)	16 (25,4)	
Cinsiyet (%)			
Kız	6 (46.2)	34 (54)	0.607
Kronik hastalık öyküsü (%)	-	17 (26.9)	0.061
Hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	5 (3.5-7)	6 (4-7)	0.315
COVID-19 hastalığının şiddeti (%)			
Hafif (%)	7 (53.8)	30 (47.6)	
Orta (%)	4 (30.8)	24 (38.1)	0.918*
Ağır-kritik (%)	2 (15.4)	9 (14.3)	
Oksijen İhtiyacı	5 (38.5)	24 (38.1)	1.000*
Yoğun Bakım İhtiyacı	1 (7.7)	5 (7.9)	1.000*
Laboratuvar sonuçları**			
Beyaz küre sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	7.5 (5.3-12.3)	7 (4.5-11.7)	0.820
Nötrofil sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	4 (2.2-8.3)	3.7 (1.6-6.9)	0.495
Lenfosit sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	1.9 (1.2-3.5)	2.5 (1.1-4.8)	0.654
Trombosit sayısı x 10 ³ /uL medyan (IQR)	254 (192-329)	263 (177-360)	0.912
CRP mg/L. medyan (IQR)	12.6 (4.2-33)	6.7 (1.3-18.7)	0.439
D-dimer µg/L. medyan (IQR)	685 (434-1145)	1020 (480-1252)	0.645

*İstatiksel analiz Fisher's exact test ile yapılmıştır. IQR: çeyreklikler arası aralık; CRP: C reaktif protein, ** Beyaz küre sayısının normal aralığı:4.2-10.6 x 10³/uL; nötrofil sayısının normal aralığı 2-6.9 x 10³/uL; lenfosit sayısının normal aralığı 0.6-3.4 x 10³/uL; trombosit sayısı 150-450 x 10³/uL; CRP değerinin normal aralığı 0-5 mg/L; D-dimer değerinin normal aralığı 0-440 µg/L , *IQR:çeyreklikler arası aralık; CRP: C reaktif protein

seyretmesine yol açtığı ileri sürülmektedir(18). İkinci mekanizma ise Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) SARS-CoV-2 virüsünün spike proteini için reseptör özelliği taşıdığı bilinmektedir. Obeziteye bağlı ACE2 artışının viral yükü arttırarak hastalığın progresyonunda rol alabileceği düşünülmektedir (19). Çalışmamızda obez/fazla kilolu olanlar ile olmayanlarda klinik şiddet benzer bulunmuştur ancak bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için çok merkezli daha geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda obezite dahil komorbid hastalık oranı yatan pediatrik COVID-19 hastalarında yüksek oranda bulunmuştur. Bu durumun daha çok altta yatan hastalığı olan hastaları yatırma eğiliminden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Özellikle tedavi yaklaşımının net olarak ortaya konulmadığı ve birçok ilacın da kullanımının kısıtlı olduğu pediatrik yaş grubunda pandeminin erken dönemlerinde bu eğilim daha fazla olmuştur. Ancak hem obezite dışı kronik hastalığı olanlarda hem de fazla kilolu/obez hastalarda yoğun bakım yatış ve oksijen ihtiyacı ile fazla kilolu/obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç

Birçok kronik hastalık gibi obezite de yapılan çalışmalarda ağır COVID-19 için risk faktörüdür, özellikle bu durum erişkin çalışmalarında net olarak ortaya konulmuştur. Ancak çalışmamızın sonuçları bu durumu desteklememiştir. Ülkemizden çocuk hastalarda daha geniş katımlı çok merkezli çalışmalarda başta obezite olmak üzere altta yatan hastalığın COVID-19 şiddetine etkisinin araştırılmasının önemli olacağı düşünülmüştür.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. AAM, YEK, EKÖ, GÜ, AŞ, AET, ST, AKA, DY, BNM, konsept, AAM, YEK, EKÖ, GÜ, ST, HM, AKA, BNM, tasarım, EKÖ, GÜ, AS, ST, AKA, BNM, denetim, AAM, YEK, EKÖ, GÜ, AŞ, AET, ST, HM, DY, BNM, veri toplama/işleme ve materyaller, AAM, YEK, EKÖ, AŞ, AET, ST, DY, analiz, AAM, YEK, EKÖ, AET, ST, HM, DY, BNM, yazma ve literatür taraması, YEK, EKÖ, DY, BNM, kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. COVID-19 (SARS-COV-2 enfeksiyonu) Genel bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgilerpidemiyolojivetanipdf> . Erişim tarihi 7 Aralık 2020
2. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.

3. Nogueira-de-almeida Ca, Del LA, Ferraz IS, Del IRL, Contini AA, Ued V. COVID-19 and obesity in childhood and adolecence. *J Pediatr*. 2020;96:546-8.
4. Butsch WS, Hajduk A, Cardel MI, Donahoo WT, Kyle TK, Stanford FC et al. COVID-19 vaccines are effective in people with obesity: A position statement from The Obesity Society. *Obesity*. 2021;29:1575-9.
5. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications*. 2021;35:107817.
6. Dafallah Albashir AA. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20:109-13.
7. Popkin BM, Du S, Green WD, Herbst CH, Alsukait RF, Alluhidan M et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11): e13128.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Defining Childhood Weight Status. https://www.cdc.gov/obesity/basics/childhooddefining.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fobesity%2Fchildhood%2Fdefining.html (Date of access December 3, 2021).
9. World Health Organization. Child growth standards. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards> (Date of access April 26,2006).
10. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1278777/retrieve> (Date of access 27 May 2020).
11. Dong Y, Dong Y, Mo X, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145: e20200702.
12. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;103:246-56.
13. Guzman BV, Elbel B, Jay M, Messito MJ, Curado S. Age-dependent association of obesity with COVID-19 severity in paediatric patients. *Pediatr Obes*. 2022;17:1-15.
14. Murillo-Zamora E, Aguilar-Sollano F, Delgado-Enciso I, Hernandez-Suarez CM. Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. *Public Health*. 2020;189:153-7.
15. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-9.

16. Doğan K, Doğan HO, Bolat S. Obezite, metabolik sendrom, diyabet ve COVID-19 ilişkisi Türkiye Klin. 2021;1:63-7.
17. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395 (10239):1763-70.
18. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway JP, Pursell K, Ash D, Patel B et al. Obesity is associated with increased risk for mortality among hospitalized patients with COVID-19. Obesity. 2020;28:1806-10.
19. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera GM, Cazzola M, Castaldo G et al. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. Lung. 2020;198:867-77.

Aslıhan Arslan Maden; Orcid ID: 0000-0002-7053-8549
Yıldız Ekemen Keleş; Orcid ID: 0000-0002-6122-1726
Eda Karadağ Öncel, Orcid ID: 0000-0001-6488-8641
Gülnihan Üstündağ, Orcid ID: 0000-0002-6217-1927
Aslıhan Şahin, Orcid ID: 0000-0002-2082-3907
Ayşegül Elvan Tüz, Orcid ID: 0000-0002-2822-612X
Selin Taşar, Orcid ID: 0000-0002-0727-9572
Hayrullah Manyas, Orcid ID: 0000-0002-4775-2950
Ahu Kara Aksay, Orcid ID: 0000-0002-8671-3604
Dilek Yılmaz, Orcid ID: 0000-0002-1065-9066
Bumin Nuri Dündar, Orcid ID: 0000-0002-7506-061X



Yara Polikliniğine Başvuran Hastaların Yara Takip Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma

Evaluation of Wound Follow-up Results of Patients Applying to the Wound Outpatient Clinic

Alper Erkin¹, Ayşe Çelik Yılmaz², Hande Cengiz Açıl³, Özge Yaman³, Aysel Gül³, Dilek Aygün³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, kronik yarası olan bireylerin yara tanılama süreçlerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma etik kurul ve kurum izinleri alındıktan sonra bir eğitim araştırma hastanesinin Yara Bakım Polikliniği'nde yürütüldü. Araştırmanın örneklemini 1 Ağustos 2021-31 Aralık 2021 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 158 hasta oluşturdu. Araştırma verilerinin toplanmasında tanıtıcı bilgiler formu ile yara tanılama formu kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden yararlanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların %72,8'i erkek cinsiyette olup, %51,9'u 46-65 yaş aralığındaydı. En sık başvuru sebebi diyabetik ayak yaralarıydı (%67,7); bunun dışında venöz ülser, arteriyel ülser, basınç yarası, travmatik yara, yanık ve cerrahi yara komplikasyonu hastaların tanıları arasındaydı. Yaraların özellikleri incelendiğinde yaranın çoğunlukla alt ekstremitede bulunduğu tespit edildi. Yara çevresinin bakımında bariyer krem ve sprey kullanıldığı, yara irigasyonu için ticari solüsyonların daha çok tercih edildiği, debridman yöntemlerinden en çok cerrahi debridmanın uygulandığı, pansuman için gümüş içerikli pansumanın daha çok kullanıldığı görüldü.

Sonuç: Çalışmada hastalarda en sık diyabetik ayak yaralarının olduğu ve yara yatağında herhangi bir koku varlığının tanımlanmadığı aynı zamanda hastaların çoğunda herhangi bir enfeksiyon tespit edilmemiştir. Hastalara uygulanan bakım ve tedavi girişimleri hastaya ve yaralara uygun olacak şekilde seçilmektedir. Tedavi sürecinin multidisipliner bir ekiple ve bütüncül bir yaklaşımla sürdürülmesi, kronik yaraların yönetiminde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Yara; yara değerlendirilmesi; yara yönetimi; yara bakımı

ABSTRACT

Aim: This study was planned to determine the wound diagnosis processes of individuals with chronic wounds.

Material and Methods: The research was carried out in the Wound Care Outpatient Clinic of a training and research hospital after obtaining the permissions of the ethics committee and the institution. The study sample consisted of 158 patients who applied to the polyclinic between August 1, and December 31, 2021. Introductory information form and wound diagnosis form were used to collect research data. Descriptive statistics were used to evaluate the data.

Results: 72.8% of the patients participating in the study were male and 51.9% were between the ages of 46-65. The most common reason for admission was diabetic foot ulcers (67.7%); in addition, venous ulcers, arterial ulcers, pressure ulcers, traumatic wounds, burns and surgical wound complications were among the diagnoses of the patients. When the characteristics of the wounds were examined, it was determined that the wound was mostly located in the lower extremities. It was observed that barrier creams and sprays were used in the care of the wound area, commercial solutions were preferred more for wound irrigation, surgical debridement was the most common debridement method, and silver-containing dressing was used more for dressing.

Conclusion: In the study, diabetic foot wounds were the most common in the patients, and the presence of any odor in the wound bed was not defined, and at the same time, no infection was detected in most of the patients. Care and treatment interventions applied to patients are selected in accordance with the patient and wounds. Continuing the treatment process with a multidisciplinary team and a holistic approach is crucial in managing chronic wounds.

Keywords: Wound; wound assessment; wound management; wound care

Giriş

Yara iyileşmesi, insan vücudundaki en karmaşık fizyolojik süreçlerden biridir. Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (maturasyon, remodelasyon) aşamalarından oluşan yara iyileşmesi farklı rollere sahip çeşitli hücre tiplerinin uyum içinde çalışması ile gerçekleşebilir. Bu aşamalardan herhangi birinde değişiklik olması, içsel veya dış faktörlerle bozulması bu fizyolojik mekanizmanın aksamasına dolayısıyla gecikmiş yara iyileşmesine neden olur. Diyabet, dolaşım bozuklukları, enfeksiyon, malnütrisyon, steroid türevi ilaçlar, yetersiz yara bakımı gecikmiş yara iyileşmesi ve yara komplikasyonlarına neden olan etmenlerden bazılarıdır. Yara iyileşmesini etkileyen faktörlerin bilinmesi ve yara iyileşmesini hızlandıran yara bakım ürünlerinin geliştirilmesine rağmen yara komplikasyonları ve kronik yaralar önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kronik yaralar ve bunların altında yatan kronik hastalıklar önemli miktarda iş yükü ve kaynak kullanımı gerektiren bir sağlık yüküdür. Kronik bir yara bir kez oluştuğunda iyileşmesi aylar, hatta yıllar alabilir (1,2). Hem sağlık bakım ekibi hem de hastalar açısından ciddi bir sorun olan kronik yaraların yönetiminde hasta merkezli multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç vardır (3,4). Hastanın ve yaranın doğru şekilde değerlendirilmesi, uygun tedavi ve pansuman türüne karar verilmesi, komplikasyonların ve semptomların yönetimi için yara bakımında uzmanlaşmış hekim ve hemşireleri içeren ekiplerin oluşturulması gerekir (5-11). Hastanın ihtiyaçlarına göre podolog, endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, plastik cerrahi, kalp damar cerrahisi, diyetisyen, fizyoterapist, psikiyatri uzmanı gibi farklı disiplinler de bu ekibe dahil edilmelidir (5-11). Ülkemizde ve dünyada yara bakımıyla ilgilenen kuruluşların sayısı son yıllarda artış göstermiştir. Kronik yaraların en sık görülen türleri; diyabetik ayak ülserleri, basınç ülserleri ve venöz/arteryel bacak ülserleridir. Bu yara türleri geç iyileşmeleri, nüksetmeleri, altta yatan patolojinin kontrolünün sağlanamaması, sıkı bir takip ve tedavi süreci gerektirmesi gibi özellikleri nedeniyle yönetimi zor olan yaralardır. Kronik yaraların ciddi fiziksel, psikolojik ve sosyal sonuçları olabilir (1,2). Bu doğrultuda çalışma, bir eğitim ve araştırma hastanesinin yara bakım polikliniğine başvuran hastaların genel özelliklerinin ve yara yönetim yaklaşımlarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Tanımlayıcı tipteki çalışma, etik kurul ve kurum izinleri alındıktan sonra bir eğitim araştırma hastanesinin Yara Bakım Polikliniği'nde yürütülmüştür. Veri toplama sürecinden önce bir kamu üniversitesi tıp fakültesinden etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 71522473/050.01.04/93, tarih: 04.04.2020). Araştırmanın evrenini Yara Bakım Polikliniği'ne başvuran hastalar

oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğünün belirlenmesi için yapılan güç analizinde ulaşılabilecek hasta sayısı 150 olarak belirlenmiştir. Bu doğrultuda çalışma, 1 Ağustos 2021-31 Aralık 2021 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 158 hasta ile yürütülmüştür. Araştırma verilerinin toplanmasında ilgili literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından oluşturulan tanıtıcı bilgiler formu ile yara tanılama formu kullanılmıştır (3,4,6,11). Tanıtıcı bilgiler formunda hastanın yaşı, cinsiyeti, tıbbi tanıları, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, mobilizasyon/hareket durumu, his kaybı gibi tanımlayıcı bilgilere yer verilmiştir. Yara tanılama formunda ise yaranın sınıflandırılması, lokalizasyonu, boyutları, yara ve yara etrafındaki dokunun durumu, enfeksiyon bulguları, yara bakımında uygulanan ürün ve yöntemler kaydedilmiştir.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi, SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Ki kare testinden yararlanılmış, 2x2 ki kare düzeninde minimum beklenen değer 5'in üstünde olduğu için p değeri olarak Yates' Continuity Correction (Yates'in Süreklilik Düzeltmesi) esas alınmıştır (12). Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 158 hastadan %72,8'i erkek cinsiyette olup, %51,9'u 46-65 yaş aralığındaydı. Katılımcıların yarısından fazlası (%68,4) ilköğretim mezunu ve %39,9'u fazla kilo olarak nitelendirilen 25-29,9 kg/m² (kilogram/metrekare) beden kitle indeksi kategorisindeydi. Hastaların sağlık öyküsü incelendiğinde en fazla sahip olunan hastalık diyabet ve en sık kullanılan ilaç türü insülin/antidiyabetik grubu ilaçlardı (Tablo 1).

Hastaların 120 (%75,9)'si sigara, 157 (%99,4)'si alkol kullanmıyordu. 144 (%91,1) kişinin herhangi bir alerjisi yoktu. Hastaların çoğunluğu (%97,5) ise yara iyileşmesini etkileyebilecek kemoterapi/radyoterapi tedavisi almıyordu. %98,7'si tedavi amacıyla geleneksel ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanmıyordu. Yüz elli yedi (99,4) kişinin ise herhangi bir ilaç bağımlılığı yoktu. Yüz otuz dört (84,8) kişide herhangi bir motor kayıp görülmezken, 22 (%13,9) hastada ise hemipleji, 2 (%1,3) hastada parapleji vardı. Hastaların 100 (%63,3)'ünde ise his kaybı, 67 (42,4)'sinde ödem mevcuttu. Yara türleri ve özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Tablo 2 yara özellikleri açısından incelendiğinde polikliniğe başvuran hastaların %67,7'sinin tanısı diyabetik ayak yarasıydı. Yara lokalizasyonu çoğunluk olarak bakıldığında alt ekstremitelerde yoğunlaşmaktaydı.

Hastaların 122 (%77,2)'sinin dominant (baskın) ayağı sağ ayağıydı. Diyabetik ayak yaralarında (n=107) lokalizasyon ile dominant ayak arasındaki ilişki varlığını test etmek için yapılan ki kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edildi (p=0,073) (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların Tanıtıcı Özellikleri

Tanıtıcı Özellikler		n=158 (%)
Yaş	18-30	2 (1,3)
	31-45	12 (7,6)
	46-65	82 (51,9)
	65 üstü	62 (39,2)
Cinsiyet	Kadın	43 (27,2)
	Erkek	115 (72,8)
Eğitim düzeyi	Okuma yazma bilmiyor	2 (1,3)
	İlköğretim	108 (68,4)
	Ortaöğretim/Lise	44 (27,8)
	Lisans/Lisansüstü	4 (2,5)
Beden kitle indeksi	<18,5 kg/m ²	4 (2,5)
	18,5-24,9 kg/m ²	40 (25,3)
	25-29,9 kg/m ²	63 (39,9)
	30-34,9 kg/m ²	32 (20,3)
	35-39,9 kg/m ²	8 (5,1)
	>40 kg/m ²	11 (7,0)
Mevcut Sağlık Sorunları*	Diyabet	120 (75,9)
	Serebrovasküler olay	2 (1,3)
	Kalp hastalığı	79 (50)
	Kronik böbrek yetmezliği	15 (9,5)
	Spinal kord yaralanmaları	1 (0,6)
	Solunum sistemi hastalıkları	13 (8,2)
	Dolaşım sistemi hastalıkları	69 (43,7)
	Periferik dolaşım bozukluğu	36 (22,8)
	Kanser	1 (0,6)
	Malnütrisyon	2 (1,3)
	Obezite	38 (24,1)
	Sistemik enfeksiyon	1 (0,6)
Kullandığı ilaçlar*	Steroid	2 (1,3)
	Antikoagülan	107 (67,7)
	Vazopressör	37 (23,4)
	Sedatifler	8 (5,1)
	Sitotoksikler	0 (0,0)
	Antiinflamatuvar	32 (20,3)
	Antibiyotik	12 (7,6)
	İnsülin/Antidiyabetik	117 (74,1)
Toplam		158 (100,0)

*Birden fazla yanıt verilmiştir

Tablo 2. Yaraya ait özellikler

Yaraya ait özellikler		Ort±SS ^a
Olüşum süresi (ay)		8,02±9,75
Boyut (santimetre)		14,86±15,69
		n (%)
Yara tipi	Diyabetik ayak yarası	107 (67,7)
	Venöz ülser	21 (13,3)
	Arteryel ülser	8 (5,1)
	Basinç ülseri	4 (2,5)
	Travmatik yara/yanık	15 (9,5)
	Cerrahi yara komplikasyonu	3 (1,9)
Yaraya ait özellikler		Ort±SS ^a
Lokalizasyonu	Sağ bacak/ayak	78 (49,4)
	Sol bacak/ayak	70 (44,3)
	Sakrum	2 (1,3)
	Skapula	1 (0,6)
	Koksiks	2 (1,3)
	Abdomen	1 (0,6)
	Sağ el	4 (2,5)
	Cepleşme	Var
Yok		131 (82,9)
Eksuda miktarı	Yok	60 (38,0)
	Az	68 (43,0)
	Orta	25 (15,8)
	Çok	5 (3,2)
Eksuda rengi	Seröz	55 (34,8)
	Serohemorajik	12 (7,6)
	Hemorajik	8 (5,1)
	Seropürülan	22 (13,9)
	Pürülan	10 (6,3)
	Yok	51 (32,3)
Eksuda yoğunluğu	Yok	47 (29,7)
	Normal	90 (57,0)
	Yoğun	21 (13,3)
Koku	Yok	139 (88,0)
	Var	19 (12,0)
Yara yerinde enfeksiyon	Var	25 (15,8)
	Yok	133 (84,2)
Yara yatağı*	Nemli	127 (80,4)
	Kuru	10 (6,3)
	Granülasyon	88 (55,7)
	Epitelizasyon	89 (56,3)
	Sarı nekroz	41 (25,9)
	Siyah nekroz	7 (4,4)
	Tendon-kemik	2 (1,3)
Yara etrafındaki cilt*	Sağlıklı	41 (25,9)
	Islak	14 (8,9)
	Ödemli	26 (16,5)
	Masere	44 (27,8)
	Kabuklaşma	20 (12,7)
	Hiperkeraroz	9 (5,7)
	Frajil	16 (10,1)
	Kuru	15 (9,5)
	Eritem	10 (6,3)
	Bül	1 (0,6)
	Selülit	1 (0,6)
	Sutur	1 (0,6)

*Birden fazla yanıt verilmiştir, a: Ortalama±Standart Sapma

Tablo 3. Yara lokalizasyonu ve dominant ayak arasındaki ilişkinin incelenmesi

Lokalizasyon	Dominant ayak				Test değeri*
	Sağ		Sol		
	n ^a	% ^b	n ^a	% ^b	
Sağ bacak/ayak	40	64,5	22	35,5	p=0,073
Sol bacak/ayak	37	82,2	8	17,8	
Toplam	77	72,0	30	28	

*Yates' Continuity Correction Test Değeri, a: Sayı, b: Yüzde

Tartışma

Çalışmadaki hastaların tanımlayıcı özellikleri (erkek cinsiyet, yüksek beden kitle indeksi, komorbidite varlığı, ilaç kullanımı) literatürdeki örneklem ve hasta gruplarının çeşitliliğine benzer özellik göstermektedir (13,14). Kronik yaraların prevalansındaki cinsiyet farklılıklarına ilişkin veriler literatürde değişkendir. Raeder ve arkadaşlarının, huzurevlerinde kronik yaraların prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptıkları araştırmalarında, erkeklerin kadınlara kıyasla daha fazla etkilendiklerini ortaya koymuştur (15). Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde, kronik yara için erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak doğrulanmıştır (16). Ancak bu verilerin aksine yapılan başka bir meta analizde ise kronik yaraların kadınlarda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (17). Araştırmada kronik yara nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların neredeyse dörtte üçünün erkek olduğu belirlendi. Çevresel deneyimler, sağlık davranışı, anatomik yapılar, fizyolojik ve psikolojik farklılıklar, stres olaylarına verilen tepkiler ve risk davranış/larındaki farklılıklar bu sonucun ortaya çıkmasındaki temel etkenler olabilir. Ancak genel olarak cinsiyetin kronik yaralar için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (15,18). Yaşlılarda genç bireylere kıyasla kronik yara oluşma olasılığı daha yüksektir (19,20). Yaşlanmayla birlikte makrofaj ve T hücre infiltrasyonu, anjiyogenez ve epitelizasyonda gecikme meydana gelmektedir (21). Genç bir cilt, herhangi bir yaralanmanın ardından, mekanik gerekli hücre dışı matris üreterek iyileşme sürecini başlatabilir. Ancak yaşlı bireylerde, inflamasyon ve sinyal iletimindeki farklılıklar sonucu, hücre dışı matris üretiminde yetersizlik ve iyileşme tepkisinin gelişme hızında azalma görülmektedir (22). Yapılan bir epidemiyolojik değerlendirmede, yaşlı hastalarda yara kapanma sıklığının genç bireylere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, yaşlanmanın kronik yaraların kapanma sıklığı üzerindeki etkisi özellikle 60 yaşından sonra klinik olarak daha belirgindir. Yaşlı hastalarda (≥ 70 yaş) kapalı yaraların oranının ise yaklaşık %25 oranında azaldığı tespit edilmiştir (23). Ancak bütün bu verilerin aksine, çalışmadaki hastaların yarısından fazlasının 45-65 yaş

aralığındaki bireylerden oluştuğu görülmektedir. Bu sonucun elde edilmesinde, yapılan çalışmalarda hasta popülasyonunun farklı olması, hastaların profilaktik ve terapötik önlemlere ilişkin yaptıkları farklı seçimlerin etkili olduğu söylenebilir.

Bireysel özellikler, eşlik eden hastalıklar, çevresel faktörler, tanısal gecikmeler ve yanlışlıklar, terapötik müdahaleler vb. gibi birtakım etkenler yara iyileşmesinde gecikmeye yol açabilir (24).

Yara iyileşmesinde ileri yaş, yüksek beden kitle indeksi (BMI > 25 kg/m²) ve beslenme yetersizliğinin etkili olduğu bilinmektedir (25). Çalışmalar, özellikle aşırı kilo ve obezitenin gecikmiş yara iyileşmesinde önemli bir predispozan faktör olduğunu belirtmektedir (26,27). Renner ve arkadaşları yaptıkları araştırmada (2020), kronik bacak ülseri olan hastaların önemli ölçüde daha yüksek beden kitle indeksine sahip olduğunu ortaya koymuştur (28). Çalışmada da literatürü destekler nitelikte hastaların önemli bir kısmının fazla kilo problemi yaşadığı saptanmıştır. Bu bağlamda sağlık profesyonellerine önemli görev ve sorumluluklar düşmektedir. Hastaların kilo kontrolü ve yönetiminin, yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerine ilişkin bilgilendirilmesinin oldukça önemli olduğu görülmektedir. Kronik yaralar, arteriyel/venöz ya da metabolik bozukluklar, basınç, radyasyon veya malignite nedeniyle doku yıkımının son aşaması olarak tanımlanırlar (29). Kronik yara/ların prevalansı obezite, kanser, diyabetes mellitus, vasküler ateroskleroz vb. gibi birçok kronik hastalığın çoklu morbiditesi ile artış gösterir (29,30). Literatürde periferik dolaşım bozukluğu, kardiyovasküler sorunlar, diyabetes mellitus, nörolojik hastalıklar, beslenme sorunları vb. gibi yara oluşumu ve iyileşmesi üzerinde etkili pek çok risk faktöründen bahsedilmektedir (13,14). Çalışmadan elde edilen bulgulara bakıldığında hastaların çoğunluğunun diyabet (%75,9), kalp (%50) ve dolaşım sistemi (%43,7) hastalığı tanısı olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların kronik hastalıklara sahip olması hem yara oluşum riskini arttırması hem de mevcut yaraların iyileşme süreçlerini olumsuz etkilemesi bakımından önemli bir etkindir.

Kronik hastalık/ lar, immünoşüpresyon, hipoksi ve cerrahi de dahil olmak üzere birçok faktörün yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Buna ek olarak yara iyileşmesinde inflamatuvar yanıtı bozan herhangi bir ilaç da iyileşme kaskadını engelleyebilir (31). Özellikle kortikosteroidler, antikoagülanlar, antiinflamatuvarlar, immünoşüpresifler ve antineoplastik ajanlar bu konuda en iyi bilinenlerdir. Bu ilaçların kanama ve hematoma riskinde artış, inflamasyon, protein ve kollajen senteziyle birlikte epidermal proliferasyonda azalma, büyüme ve bağ doku metabolizmasında baskılanma gibi birtakım istenmeyen durumlara neden olduğu bilinir (32). Araştırmadan elde edilen sonuçlar literatürü destekler niteliktedir.

Kronik yaralarda değişen derecelerde duyuşsal, otonomik ve motor değışiklikler meydana gelebilir. Bu noktada hastaların başlıca şikayetleri keskin ağrı, karıncalanma, yanma, ekstremitelerde ödem ve his kaybı olmaktadır. Daha ileri vakalarda kas iskelet deformitelerine ulaşan şikayetler bildirilmektedir (33). Çalışmada hastaların yarısından fazlasında (%63,3) his kaybı geliştiği, önemli bir kısmında (%42,4) ödem görüldüğü, yalnızca %15,2'sinde motor kaybın yaşandığı belirlenmiştir. Bu tablo hastaların önemli bir kısmının patogenezinin kötü yönde ilerlediği algısını oluşturmuştur. Kronik yaralar ve tedavisi dünya çapında büyüyen bir sorundur. Sıklıkla kronik yara olarak sayılan yara türleri, basınç ülseri, periferik arter tıkaçıcı hastalığının neden olduğu yaralar, alt bacak ülserleri (arteriyel/venöz/nöropatik) ve diyabetik ayak ülseridir. Bu araştırmada da yara tiplerinin literatüre benzer bir dağılım gösterdiği görülmektedir (Tablo 2). Mevcut yaraların ortalama 8,02±9,75 aydır hastalarda bulunduğu saptanmıştır. Bu durum hastalarda uzun bir süredir tedavi ve yara bakım ihtiyacının devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sıklıkla diyabetik ayak yarası, venöz ülser ve travmatik yara/yanık yara tipleri ile hastaneye başvurdukları tesbit edilmiştir. Ayrıca hastalardaki mevcut yaralar daha çok alt ekstremitelerde (sağ/sol bacak/ayak) lokalizasyon göstermiştir. Bu bağlamda hastalara günlük ve enstrümental yaşam aktivitelerine ilişkin eğitimlerin verilmesi/sürekliliğinin sağlanmasının gerekliliği bir kez daha ortaya çıkmıştır. Çalışmada hastalardaki mevcut yaraların büyük çoğunluğunda (%82,9) cephleşme oluşmadığı, yarısına yakınında (%43) az miktarda ve normal yoğunlukta eksudanın var olduğu ve seröz özellik gösterdiği, önemli bir kısmında (%88) yara yatağında herhangi bir koku varlığının tanımlanmadığı tespit edildi (Tablo 2). Yara yatağının yapısı incelendiğinde sıklıkla nemli (%80,4), granüle (%55,7) ve epitelize (%56,3) özellik gösterdiği anlaşılmaktadır. Nemli yara yatağının bir sonucu olarak hastaların bir kısmında (%27,8) yara etrafı cilt dokusunda

maserasyonun oluştuğu gözlemlendi. Her ne kadar hastaların büyük çoğunluğunda (%84,2) henüz herhangi bir enfeksiyon tespit edilmemiş olsa da, yara yatağı/etrafı cilt dokusuna ilişkin ulaşılan bu heterojen özellikler, hastaların iyileşme süreçlerinde istenmeyen birtakım durumlarla karşılaşabilmeleri yönündeki olasılığı güçlendirmektedir. Bazı ayak deformiteleri ve eklem hareketlerinin sınırlanması ayağın plantar yüzünde basınç artışına neden olabilmektedir. Bu durum diyabetli bireyler için önemli olabilir. Çünkü artan plantar basınç ayak ülseri gelişimi ile ilişkilidir (33). Günlük yaşamda hareketle birlikte bu basınç artışı ve nöropati nedeniyle hissedilmeyen, sürekli ve tekrarlayan stres ve koruyucu mekanizmaların yetersizliği sonucu ülserasyon gelişebilir (34,35). Ancak diyabetik ayak ülseri gelişiminde dominant uzuv ile ilişkili risklerin göz ardı edildiği ve verilerin yetersiz olduğu görülmektedir (36). Evans ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, çoğu diyabetik ayak ülserlerinin baskın uzuvda (sıklıkla sağ tarafta) olduğunu bulmuşlardır (37). Bu durum, baskın uzvun mekanik stres ve yaralanmalara daha fazla maruz kalacağı şeklinde açıklanmıştır (37). Friedman ve arkadaşları, diyabetik ayak ülserlerinde amputasyonların bacak baskınlığı ve lateralitesi ile ilişkisini inceledikleri araştırmalarında önemli sonuçlar elde etmişlerdir. Diyabetik disvasküler hastalarda baskın bacağın, baskın olmayan tarafa kıyasla daha yüksek amputasyon riski taşıdığını bulmuşlardır (38). Bu çalışmada ise hastaların çoğunluğunun sağ ayağını baskın olarak kullandığı ancak, dominant ekstremitte ile diyabetik ayak yara varlığı arasında herhangi bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 3). Bu durum diyabetik ayak-baskın ekstremitte arasındaki olası ilişkiyi netleştirmek adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Yaralar akut ya da kronik olarak sınıflandırılmasına ve venöz/arteriyel bacak ülserleri, basınç ülserleri, travmatik ve cerrahi yaralar gibi birtakım alt başlıklara ayrılmasına karşın, kullanılan pansumanların bakımdaki işlevleri temelde benzerdir (39). Yara örtülerinin temel amaçları; koruyucu fiziksel bariyer sağlamak, yara drenajını absorbe etmek ve re-epitelizasyonu optimal düzeye getirmek için gerekli nemi sağlamaktır. Pansuman seçiminde yaranın anatomik ve patofizyolojik birtakım özellikleri etkilidir (40). Günümüzde modern pansumanlar, uzun kullanım süresine sahip olması ve eksudayı yönetmede daha başarılı sonuçlar vermesi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bu bağlamda, hidrojel örtüler, hidrokolloidler, antimikrobiyal pansumanlar vb. gibi birçok gelişmiş ürün kullanılabilir (18). Çalışmada hastaların yarısından fazlasının cilt bakımında herhangi bir ürün kullanmadığı, her beş kişiden birinde bariyer sprey ya da bariyer krem kullanıldığı, çok azıda ise nemlendirici krem kullanıldığı saptanmıştır. Çoğunluğunda hipokloröz asit içeren ticari

solüsyon kullanılan hastalarda, genellikle cerrahi debrütman uygulanmış olup, yara kapatmasında sıklıkla gümüşlü pansuman (antimikrobiyal örtü) ve gazlı bez tercih edilmiştir. Pansuman sıklığı ise 1-21 gün arasında değişiklik gösterir. Bu durumun, hastaların bireysel özellikleri, tıbbi tanı ve tedavi süreçlerindeki farklılıklardan kaynaklanması olasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmada hastalardaki mevcut yaraların büyük çoğunluğunda cepleşme oluşmadığı ve yara yatağında herhangi bir koku varlığının tanımlanmadığı tespit edildi. Hastaların çoğunda herhangi bir enfeksiyon tespit edilmemiş olup yarısından fazlasının cilt bakımında herhangi bir ürün kullanmadığı, her beş kişiden birinde bariyer sprey ya da bariyer krem kullanıldığı, çok azında ise nemlendirici krem kullanıldığı saptanmıştır. Kronik yara tedavisi zor ve maliyeti yüksek olmasına karşın, birtakım önlemlerle gelişmesi önenebilir. Bu noktada uygun tedavi ve bakım müdahalelerinin etkinliği oldukça önemlidir. Hastaların kronik yara bakımından değerlendirilmesi, ilişkili risk faktörlerinin tespiti ve önlenmesine ilişkin stratejilerin belirlenmesi gerekir. Bu sonuçlardan yola çıkarak,

- kronik yarası olan hastalarla ilgili kayıtların düzenli olarak tutulması,
- uygulanan bakım ve tedavi girişimleriyle ilgili standartlar oluşturulması,
- yara yönetiminin multidisipliner bir ekip ile bütüncül yaklaşımla sürdürülmesi,
- hastaların ve bakım verenlerin evde bakımla ilgili desteklenmeleri önerilebilir.

Çalışmamızda hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

AE: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme; AÇY: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme; HCA, AG,ÖY: Tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme; DA: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama, yazma ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiological Reviews* 2019;99:665-706.
2. Fearn N, Heller-Murphy S, Kelly J, Harbour J. Placing the patient at the centre of chronic wound care: A

qualitative evidence synthesis. *J Tissue Viability* 2017;26: 254-259.

3. Batın S, Gürbüz K, Ekinci Y, Çelik İ. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisine dair şehir hastanesi modelinde klinik sonuçlarımız: diyabetik yara servisinde mutlidisipliner yaklaşım. *JAMER* 2020;5:5-10.

4. Mahmoudi M, Gould LJ. Opportunities and challenges of the management of chronic wounds: A multidisciplinary viewpoint. *Chronic Wound Care Management and Research* 2020;7:27.

5. Sung JA, Gurung S, Lam T, Yusaf S, Vicaretti M, Begg L et al. A 'Speed-Dating' model of wound care? Rapid, high-volume assessment of patients with diabetes in a multidisciplinary foot wound clinic. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129 :837-41.

6. Flores AM, Mell MW, Dalman RL, Chandra V. Benefit of multidisciplinary wound care center on the volume and outcomes of a vascular surgery practice. *J Vasc Surg*. 2019;70:1612-9.

7. Howell RS, Kohan LS, Woods JS, Criscitelli T, Gillette BM, Donovan S et al. Wound Care Center of Excellence: a process for continuous monitoring and improvement of wound care quality. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31: 204-13.

8. Mii S, Tanaka K, Kyuragi R, Ishimura H, Yasukawa S, Guntani A et al. Aggressive wound care by a multidisciplinary team improves wound healing after infrainguinal bypass in patients with critical limb ischemia. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;41:196-204.

9. Öztürk D, Karadağ A. Stoma ve yara bakım hemşireliğinin tarihsel gelişim süreci: Türkiye örneği. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2019;16:73-8.

10. Yara Bakımı Derneği Resmi Web Sitesi, www.yarabakimidernegi.org.tr (Erişim tarihi:17.12.2021)

11. Yara, Ostomi, İnkontinans Hemşireleri Derneği Resmi Web Sitesi, <https://www.yoihd.org.tr/> (Erişim tarihi:17.12.2021)

12. Güngör M, Bulut Y. Ki-kare testi üzerine. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları* 2008;84-9.

13. Furtado KAX, Infante P, Sobral A, Gaspar P, Eliseu G, Lopes M. Prevalence of acute and chronic wounds – with emphasis on pressure ulcers – in integrated continuing care units in Alentejo, Portugal. *Int Wound J*. 2020;17:1002-10.

14. Burian EA, Karlsmark T, Nørregaard S, Kirketerp-Møller K, Kirsner RS, Franks PJ et al. Wounds in chronic leg oedema. *Int Wound J*. 2021;13:1-15.

15. Raeder K, Jachan DE, Müller-Werdan U, Lahmann NA. Prevalence and risk factors of chronic wounds in nursing homes in Germany. *Int Wound J*. 2020;1-7.

16. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49:106-16.

17. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2019; 29:8-15.
18. Wu M, Li Y, Guo D, Kui G, Li B, Deng Y, Li F. Microbial diversity of chronic wound and successful management of traditional chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:9463295.
19. Chang CC, Lan YT, Jiang JK, Chang SC, Yang SH, Lin CC et al. Risk factors for delayed perineal wound healing and its impact on prolonged hospital stay after abdominoperineal resection. *World J Surg Onc.* 2019; 17: 1-7.
20. de Brito Vieira CP, de Araújo TME. Prevalence and factors associated with chronic wounds in older adults in primary care. *Rev Esc Enferm USP* 2018;52(e03415):1-8.
21. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous wound healing: an update from physiopathology to current therapies. *Life* 2021;11:665.
22. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J et al. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:427-38.
23. Wicke C, Bachinger A, Coerper S, Beckert S, Witte MB, Königsrainer A. Aging influences wound healing in patients with chronic lower extremity wounds treated in a specialized Wound Care Center. *Wound Repair Regen.* 2009;17:25-33.
24. Broszczak DA, Sydes ER, Wallace D, Parker TJ. Molecular aspects of wound healing and the rise of venous leg ulceration: omics approaches to enhance knowledge and aid diagnostic discovery. *Clin Biochem Rev.* 2017;38:35-55.
25. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *J Clin Med.* 2020;10:29.
26. Avishai E, Yeghiazaryan K, Golubnitschaja O. Impaired wound healing: facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J.* 2017;8:23-33.
27. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:589-605.
28. Renner R, Garibaldi MDS, Benson S, Ronicke M, Erfurt-Berge C. Nutrition status in patients with wounds: a cross-sectional analysis of 50 patients with chronic leg ulcers or acute wounds. *Eur J Dermatol.* 2019;29:619-26.
29. Dimunova L, Ronayova I, Halasz BG, Dancova G, Rakova J. Analysis of chronic wound management in nursing. *Clinical Social Work and Health Intervention* 2020;11:65-70.
30. Huang YZ, Gou M, Da LC, Zhang WQ, Xie HQ. Mesenchymal stem cells for chronic wound healing: current status of preclinical and clinical studies. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020;26:555-70.
31. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford).* 2017;35:473-77.
32. Reddy KR, Patil CS. Factors influencing healing of wound: a review. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 2020;9: 621-31.
33. Abbade LF, Ferreira RS, Santos LD, Barraviera B. Chronic venous ulcers: a review on treatment with fibrin sealant and prognostic advances using proteomic strategies. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2020;26:2-11.
34. Searle A, Spink MJ, Chuter VH. Prevalence of ankle equinus and correlation with foot plantar pressures in people with diabetes. *Clin Biomech* 2018;60:39-44.
35. Ekim M, Ekim H. Diyabetik ayak ülserlerinde etiyoloji ve tedavi. *Van Tıp Derg* 2016;23:235-41.
36. Nyamu PN, Otieno CF, Amayo EO, McLigeyo SO. Risk factors and prevalence of diabetic foot ulcers at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 2003;80:36-43.
37. Evans PM, Williams C, Page MD, Alcolado JC. Laterality of lower limb amputation in diabetic patients. Particular attention should be paid to dominant foot at regular review. *BMJ* 1999;319 (7205):318.
38. Friedman A, Zilberman S, Genis A, Khutornyuk T, Lutsky L, Treger J. Leg dominance as a determinant in laterality of lower extremity amputation in diabetic patients: retrospective study and literature review. *International Journal of Therapy and Rehabilitation* 2020;27(10).
39. Vowden K, Vowden P. Wound dressings: principles and practice. *Surgery (Oxford)* 2017;35:489-94.
40. Obagi Z, Damiani G, Grada A, Falanga V. Principles of wound dressings: a review. *Surg Technol Int.* 2019;35:50-7.

Alper Erkin, Orcid ID: 0000-0001-6144-3727
 Ayşe Çelik Yılmaz, Orcid ID: 0000-0002-9085-4848
 Hande Cengiz Açıl, Orcid ID: 0000-0003-1351-4185
 Özge Yaman, Orcid ID: 0000-0001-6154-7278
 Aysel Gül, Orcid ID: 0000-0002-0073-8916
 Dilek Aygin, Orcid ID: 0000-0003-4620-3412



Video Yardımlı Torasik Cerrahi ile Süperiyor Sulkus Tümör Rezeksiyonu: Olgu Sunumu

Superior Sulcus Tumor Resection with Videothoroscopic Assisted Thoracic Surgery: Case Report

Oğuzhan Bayraktar¹, Celal Buğra Sezen¹, Özkan Saydam¹, Muzaffer Metin¹

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Süperiyor sulkus tümörlerinde kemoradyoterapi sonrası uygulanan cerrahi; altın standart tedavi yaklaşımıdır. Ancak torakotomi nedeniyle hastaların iyileşme süreci geciktiğinden, yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle günümüzde, video yardımcı torakoskopik cerrahideki (VATS) gelişmelerle birlikte, lokal ileri evre tümörlerde de VATS tercih edilmektedir. Bu olgu sunumunda VATS ile opere ettiğimiz süperiyor sulkus tümürlü hastamız literatür eşliğinde değerlendirilmektedir.

Olgu: Elli üç yaşındaki erkek hasta, göğüs ve kol ağrısı şikayetleri ile başvurmuş olup; hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğer üst lobda yaklaşık 4 cm boyutlarında, 1-3. kostalara invazyon gösteren kitle saptanmıştır. Malignite kuşkusunu nedeniyle pozitron emisyon tomografisi (PET) istenen hastada uzak metastaz saptanmaması üzerine hastaya tru-cut biyopsi yapılmış ve küçük hücreli dışı karsinom tanısı konulmuştur. Mediastinoskopi ile mediastinal tutulum olmadığı doğrulanarak neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmıştır. Hasta VATS yaklaşımı ile akciğer rezeksiyonu ve göğüs duvarı rezeksiyonu uygulanmıştır. Hasta, birinci yılında nüks veya metastaz saptanmadan takip edilmektedir.

Sonuçlar: Gelişen teknoloji ile minimal invazif cerrahi uygulamalar yaygınlaşmakta ve tecrübeyle birlikte operasyon çeşitliliği artmaktadır. Torakotomi ile bile yönetimi güç olan süperiyor sulkus tümörlerinin cerrahi tedavisi deneyimli merkezlerde VATS ile güvenli bir şekilde yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri; torasik cerrahi; video yardımcı; karsinoma; küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Abstract

Aim: Surgical treatment after chemoradiotherapy is the gold standard in patients with superior sulcus tumors. Thoracotomy causes patients to have more extended recovery periods, thus affecting their quality of life compared to video-assisted thoracoscopic thoracic surgery (VATS). Therefore, with recent improvements, VATS is preferred in treating locally advanced-stage tumors. In this case report, we discussed a patient with a superior sulcus tumor who underwent VATS operation in the context of the literature.

Case: A 53-year-old male patient was referred to our clinic for arm and chest pain. A Thoracic computed tomography image demonstrated a mass of 4 centimeters in the right upper lobe that invaded the first, second, and third ribs. Due to suspicions of malignancy, a staging positron emission tomography- chest tomography was performed and reported no distant metastases. Tru-Cut biopsy was performed, and the result was consistent with non-small cell lung carcinoma. After evaluating the patient's mediastinum with mediastinoscopy, the patient had neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy. Following the chemoradiotherapy procedures, we performed VATS lung and chest wall resection. There have been no signs of recurrence or metastases in the first year following the surgery.

Conclusion: Due to the technological advancements in recent times, minimally invasive surgeries are being performed more often, and with experience, the variety of operations increases. Superior sulcus tumors, which are hard to manage even with thoracotomy, can be operated safely with VATS in experienced clinics.

Keywords: Lung neoplasms; thoracic surgery; video-assisted; thoracotomy; carcinoma; non-small-cell lung

Sorumlu Yazar: Dr.Celal Buğra SEZEN

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kazlıçeşme Mahallesi, Zeytinburnu İstanbul, Türkiye
e-posta: bugrasezen@hotmail.com

Geliş Tarihi: 21.05.2022

Kabul Tarihi: 30.09.2022

Giriş

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde cerrahi tedavinin sağkalımda önemli bir yeri vardır. Erken evrelerde altın standart tedavi yaklaşımı iken; lokal ileri evrede, multidisipliner yaklaşımla tedavi edilen hastalarda, sağkalım sonuçları oldukça başarılıdır (1). Süperiyor sulkus tümörleri ilk defa Henry Pancoast tarafından 1932 yılında, 1.interkostal aralık ve üzerindeki yapıları invaze eden torasik inlette yer alan akciğer kanseri olarak tanımlanmıştır. Günümüze dek uzanan bu süreçte süperiyor sulkus tümörlerinde en sık kullanılan cerrahi yaklaşım, torakotominin skapula mediyali boyunca uzatıldığı Shaw Paulson kesisidir. Torakotomi ile yapılan ameliyatlarda, hastaların postoperatif iyileşme süreci ve daha önemlisi hayat kalitesi düşmektedir (2,3). Bu nedenle süperiyor sulkus tümörlerinde de video yardımcı torasik cerrahi (VATS) ile akciğer rezeksiyonunun yapılması ve devamında posteriyordan kostaların çıkarılacağı sahaya yakın yapılan bir mini torakotomi ile göğüs duvarı rezeksiyonunun gerçekleştirildiği bir hibrit yöntemin kullanılması, son yıllarda bazı klinikler tarafından tercih edilmektedir(4). Ancak süperiyor sulkus tümörlerinde VATS ve torakotomi ile ilgili karşılaştırmalı çalışma literatürde oldukça nadirdir (3,5).

Gelişen teknolojiler ile birlikte günümüzde küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ameliyatları VATS ve robotik cerrahi ile yapılabilmektedir. Ancak lokal ileri evre tümörlerde; özellikle komşu yapılara invazyon bulunduğu, cerrahlar halen açık cerrahi yaklaşımı daha öncelikli tercih etmektedir. Bunun en önemli nedeni ise intraoperatif komplikasyon riskinin daha yüksek olmasıdır (6). Ayrıca cerrahların yeterli deneyime sahip olmaması sebebiyle de süperiyor sulkus tümörlerinde torakoskopik yaklaşım tercih edilmemektedir.

Biz bu vaka sunumunda VATS ile opere ettiğimiz süperiyor sulkus tümörlü olgumuzu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Olgu

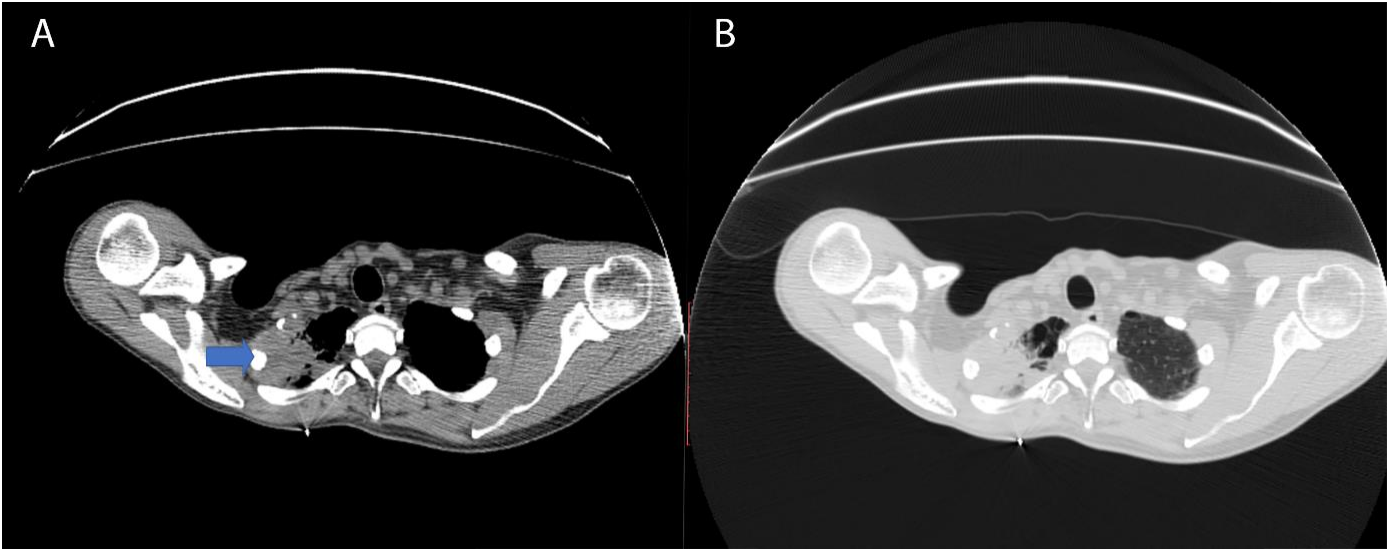
Elli üç yaşındaki erkek hasta göğüs ve kol ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın 30 paket yıl sigara öyküsü olup; çekilen toraks BT'sinde sağ akciğer üst lobta yaklaşık 4 cm boyutlarında 1-3. kostaları invaze eden solid paternli, spiküler uzantılı malignite kuşkulu kitlesel lezyon saptanmıştır (Resim 1). Çevre yapılara invazyon şüphesi nedeniyle çekilen toraks manyetik rezonans görüntülemesinde vasküler ve nöral yapılara invazyon gözlenmemiştir. Pozitron emisyon tomografisinde (PET) akciğerdeki kitlede F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) (SUV-maks:8) tutulumu saptanmıştır. Hastanın PET'inde herhangi bir uzak organ metastazına veya mediyastinal lenf nodları tutulumuna rastlanmamıştır. Devamında hastaya tomografi eşliğinde tru-cut biyopsi yapılmış ve KHDAK tanısı konulmuştur. Onkoloji konseyinde tartışılan mediyastende patolojik tutulumun değerlendirilmesi amacıyla mediyastinoskopi ve sonrasında neoadjuvan tedavi önerilmiştir. Mediyastinoskopide alınan mediyastinal lenf nodlarında malignite saptanmaması üzerine hastaya neoadjuvan konkomittan platin bazlı

kemoterapi ve 66 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Neoadjuvan tedavi sonrasında onkoloji konseyinde yeniden değerlendirilen hastanın çekilen güncel görüntülemelerinde tümörde regresyon olduğunu izlenmiş ve cerrahi rezeksiyon kararı alınmıştır (Resim 2). Videotorakoskopi ile rezeksiyon planlanan hastaya 7. midaksiller interkostal aralıktan yaklaşık 2 cm'lik kamera portu ve midaksiller 4. interkostal aralıktan ise yaklaşık 3 cm boyutlarında utility insizyon açılmıştır. VATS ile sağ üst lobektomi yapıldıktan sonra posteriyor paravertebral alana yaklaşık 5 cm boyutlarında utility insizyonu yapılmıştır (Resim 2). Posteriyor paravertebral aralıktan 1-4. kostalar dezartiküle edildikten sonra anteriyordaki utility insizyonundan kostalar endoskopik kot kesici ile rezeke edilmiştir (Resim 3). Çıkarılan kostalar skapula altında bulunduğu ve parsiyel rezeksiyon uygulandığından, herhangi bir göğüs duvarı rekonstrüksiyonuna gerek duyulmamıştır. Postoperatif 3. Gün toraks dreni sonlandırılan ve 4.gün taburcu edilen hastanın patoloji sonucu squamöz hücreli karsinom olarak raporlanmıştır. Tümörün bronş cerrahi sınır uzaklığı 5,5 cm ve göğüs duvarı cerrahi sınırları negatif olarak bildirilmiştir. Komplet rezeksiyon yapılan hasta yp (T3N1M0)- evre IIIA olarak kabul edilmiştir. Hastanın birinci yılında onkoloji ile birlikte takibine devam edilmektedir.

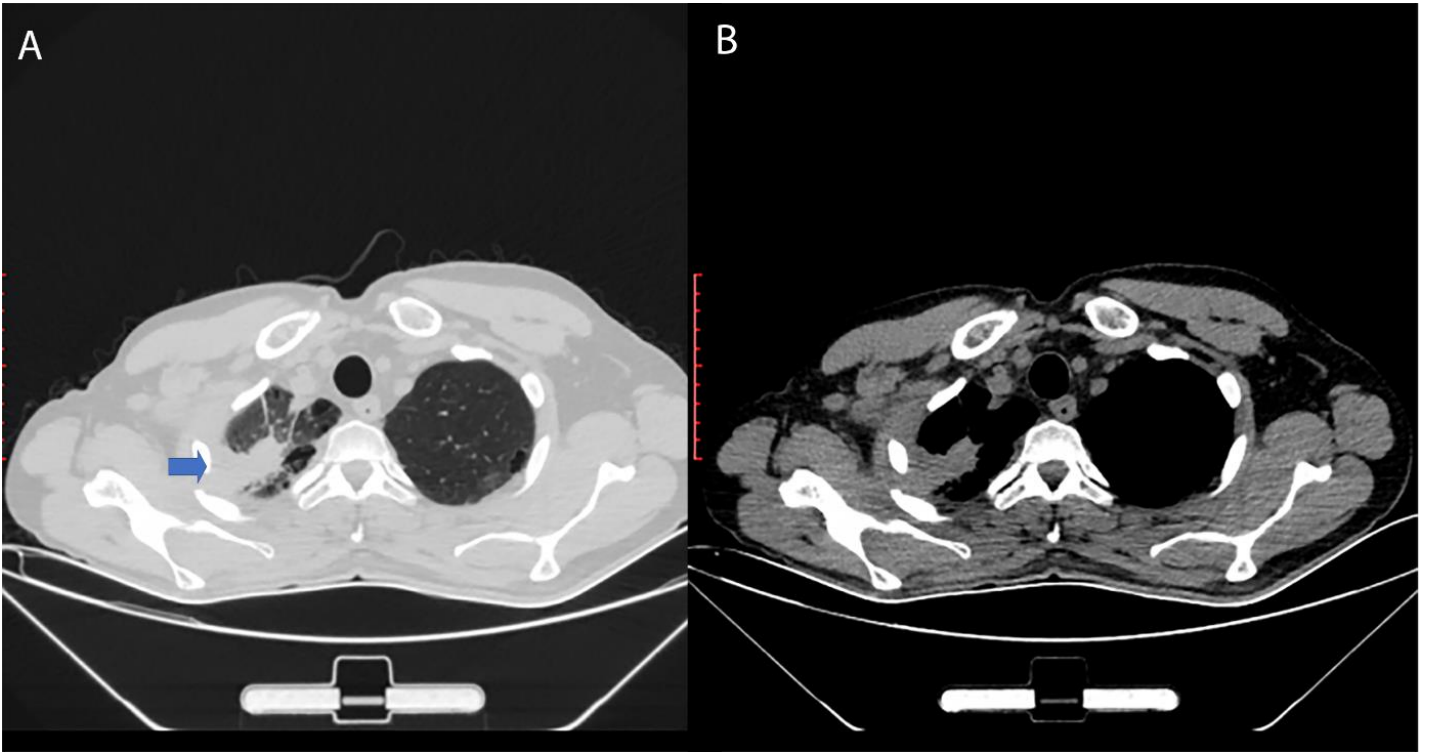
Tartışma

Akciğer kanserli hastaların %5-8'inde göğüs duvarı invazyonu saptanmaktadır. Neoadjuvan multimodal tedavi yaklaşımı artık süperiyor sulkus tümörlerinde ana tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemin, hastalarda %50 ve üzerinde sağkalım oranlarını desteklediği, lokal nüks oranlarını azalttığı ve seçilmiş hastalarda rezeksiyon şansını arttırdığı bildirilmiştir (1).

Geleneksel bir torakotomi yüksek düzeyde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir; aynı zamanda uzun ve ağrılı bir iyileşme sürecini içermektedir. Çalışmalarda VATS'ın daha az postoperatif ağrı, daha kısa yatış süresi, daha az komplikasyon ve daha iyi bir hayat kalitesi sağladığı bildirilmektedir (7). Bu nedenle biz de olgumuzda cerrahi yaklaşım olarak VATS ile akciğer rezeksiyonu tekniğini tercih ettik. Ancak literatürde VATS ile yapılan göğüs duvarı rezeksiyonlarında başlıca zorluklar bildirilmiştir. Bunlar arasında, teknik zorluk nedeniyle uzayan ameliyat süresi, öğrenme eğrisini sınırlayan vakaların daha küçük bir kısmının VATS tekniğiyle yapılması ve kosta rezeksiyonu sonrasında toraks duvarında meydana gelen deformitelerdir. Özellikle anteriyor kostaların rezeksiyonu sonrasında hastalarda göğüs duvarını destekleyen herhangi bir greft kullanılmadığında paradoksal solunum gelişebilmektedir. Hennon ve ark. tarafından yapılan çalışmada minimal invazif cerrahide artan ameliyat süresinin; özellikle yaşlı ve zayıf hastalarda uzamış anestezi nedeniyle, peroperatif ve postoperatif komplikasyon riskini arttırdığı bildirilmiştir (5). Bununla birlikte, Demmy ve ark. deneyimli merkezlerde artan tecrübe ile ameliyat sürelerinin kademeli olarak azaldığını ve uzun ameliyat sürelerinin sonuçları bozmadığını belirtmişlerdir (8).



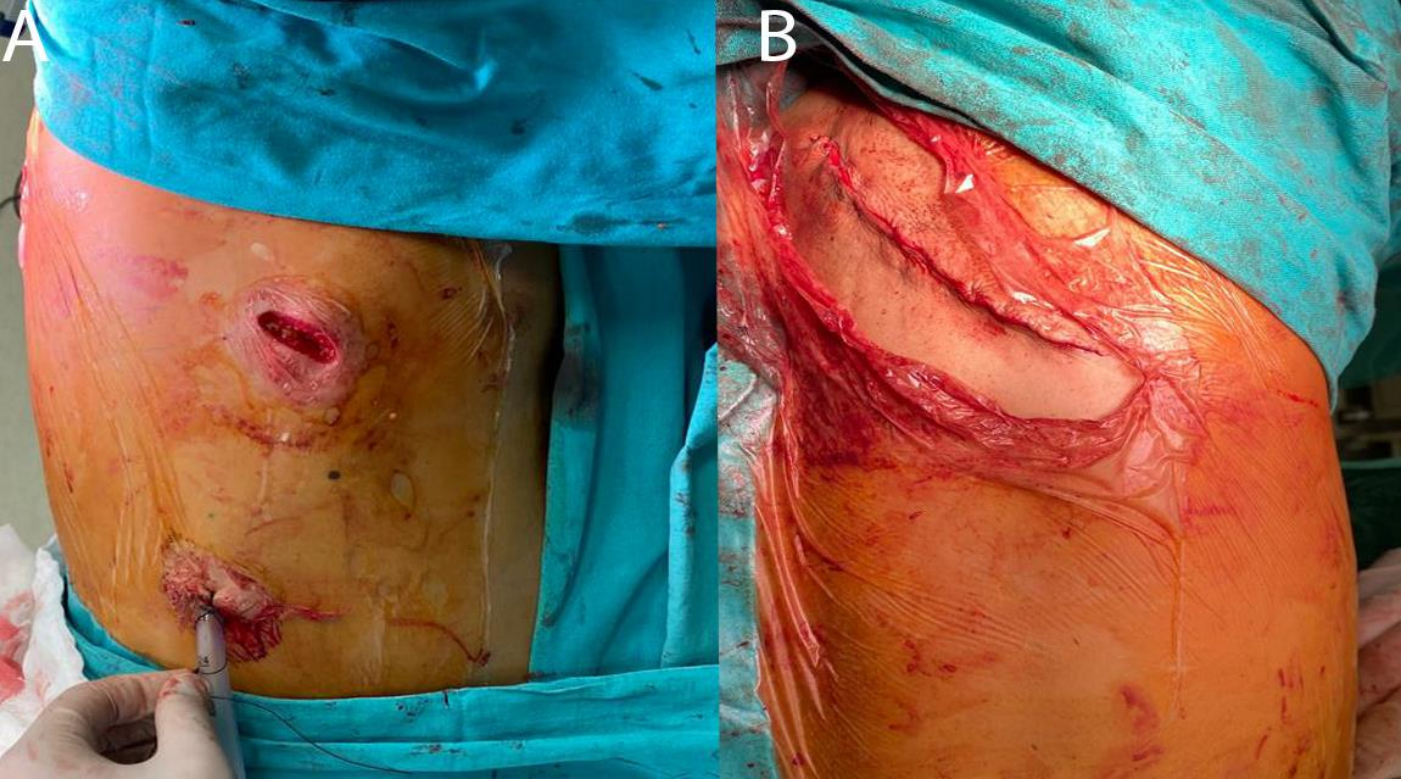
Resim 1. Neoadjuvan tedavi öncesi toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğer üst lobta 1-3 kostalara invaze eden yaklaşık 3 cm boyutlarında spiküler uzanım gösteren kitlesel lezyon görüntüsü (Toraks BT A. Mediasten Görüntüsü, B. Parankim Görüntüsü)



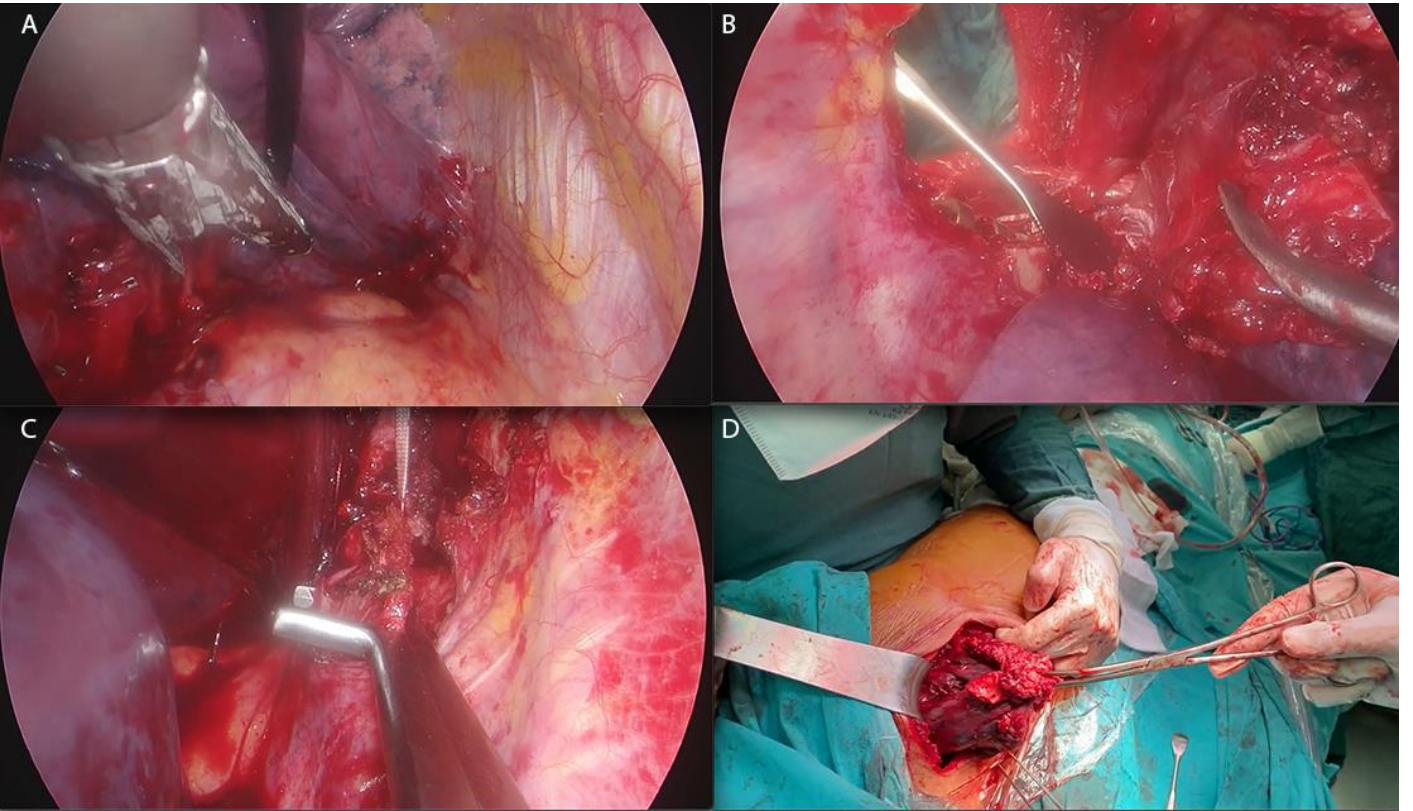
Resim 2. Neoadjuvan tedavi sonrasındaki toraks bilgisayarlı tomografisi (A. Parankim Görüntüsü, B. Mediasten görüntüsü)

Hasta seçimi, prosedürün başarısı için açıkça kritiktir. Akciğer kanseri ve göğüs duvarı tutulumu olan birçok hasta hibrit yaklaşım için aday olmayabilir. Özellikle süperiyor sulkusta 7 cm ve üzerinde tümörü olan hastalarda tümör torasik çıkışın görüntülenmesini engellediği ve akciğer manüplasyonuna izin vermediği için minimal invazif olarak yaklaşmak zordur. Vertebraların transvers proseslerini veya vertebral cisimleri içeren tümörler de, küçük insizyonla akciğer ve göğüs duvarı rezeksiyonu uygulamak için uygun aday değildir (9). Olgumuz, vertebral invazyonu olmayan, ilk

dört kostayı posteriyordan invaze eden 4 cm boyutlarında bir tümöre sahip olduğundan VATS eşliğinde opere etmeyi tercih ettik. Kosta rezeksiyonu, skapulanın hemen altındaki kostalarda ve parsiyel yapıldığından; göğüs duvarı rekonstrüksiyonunu bu olgumuzda tercih etmedik. Ancak büyük boyutlarda ve göğüs duvarına invaze tümörlerde, geniş göğüs duvarı rezeksiyonu yapılması gerektiğinde, postoperatif paradoksal solunumu engellemek için rekonstrüksiyon tercih edilmesi önerilmektedir (10).



Resim 3. Intraoperatif kesiler. A. Midaksiller 7. interkostal aralıktan kamera portu, 4. interkostal aralıktan utility insizyonu rezeksiyon için açılmıştır. B. Paravertebral 5cm'lik göğüs duvarı eksizyonu için insizyon görüntüsü



Resim 4. A.VATS ile sağ akciğer üst lobektomi görüntüsü, B.Posterior 1-2-3-4 kostaların posteriyor kosta vertebral bileşke eksizyonu, C. Anteriyor 1-2-3-4 kostaların eksizyon görüntüsü, D. Enblok sağ akciğer üst lobektominin eksizyonu

Sonuç

Gelişen teknoloji ile minimal invazif operasyonlar yaygınlaşmakta ve artık birçok torasik cerrahi prosedürde torakotominin yerine tercih edilmektedir. Anatomik rezeksiyon gerektiren malign akciğer hastalıklarında güvenli ve başarılı cerrahi sonuçlar ve yeterli onkolojik etkinliğin sağlanabildiği VATS lobektominin, göğüs cerrahisinde standart olarak kabul edildiği klinik olarak gözlemlenmiş ve yayınlarda belgelenmiştir. Bu nedenle süperior sulcus tümörlerinde de onkolojik etkinlikten ödün vermeden multimodal yaklaşım sonrasında VATS eşliğinde anatomik akciğer rezeksiyonu ile birlikte hibrit göğüs duvarı rezeksiyonunun deneyimli merkezlerde güvenle uygulanabilecek bir yöntem olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazarların tümü çalışmanın tüm aşamalarında araştırmayı desteklemişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır. Bu makalede hastanın bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. Kratz JR, Woodard G, Jablons DM. Management of lung cancer invading the superior sulcus. *Thorac Surg Clin.* 2017;27:149-57.
2. Conti L, Delfanti R, Capelli P. Personal technique for minimally invasive VATS lobectomy with en-bloc chest wall resection for T3 NSCLC. *Updat Surg.* 2021;73:2393-5.
3. Caronia FP, Fiorelli A, Ruffini E, Nicolosi M, Santini M, Lo Monte AI. A comparative analysis of Pancoast tumour resection performed via video-assisted thoracic surgery versus standard open approaches. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:426-35.
4. Oka S, Ono K, Kajiyam K, Yoshimatsu K. A minimally invasive and safe surgical approach to resect anterior superior sulcus tumors. *Int J Surg Case Rep.* 2020;68:148-50.
5. Hennon MW, Dexter EU, Huang M, Kane J, Nwogu C, Picone A et al. Does thoracoscopic surgery decrease the morbidity of combined lung and chest wall resection? *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1929-35.
6. Sezen CB, Bilen S, Kalafat CE, Cansever L, Sonmezoglu Y, Kilimci U et. al. Unexpected conversion to thoracotomy during thoracoscopic lobectomy: a single-center analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;1-7.
7. Jiang Y, Su Z, Liang H, Liu J, Liang W, He J. Video-assisted thoracoscopy for lung cancer: who is the future of thoracic surgery? *J Thorac Dis.* 2020;12:4427.
8. Demmy TL, Nwogu CE, Yendamuri S. Thoracoscopic chest wall resection: what is its role? *Ann Thorac Surg.* 2010;89:S2142-5.

9. Berry MF, Onaitis MW, Tong BC, Balderson SS, Harpole DH, D'Amico TA. Feasibility of hybrid thoracoscopic lobectomy and en-bloc chest wall resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:888-92.

10. Ferraro P, Cugno S, Liberman M, Danino MA, Harris PG. Principles of chest wall resection and reconstruction. *Thorac Surg Clin.* 2010;20:465-73.

Oğuzhan Bayraktar, Orcid no: 0000-0002-5625-4259
 Celal Buğra Sezen, Orcid no: 0000-0002-2461-2031
 Özkan Saydam, Orcid no: 0000-0002-5171-6805
 Muzaffer Metin, Orcid no: 0000-0003-0804-2654



Subsifoid Uniportal Cerrah Destekli Robotik Akciğer Lobektomi: Olgu Sunumu

Subxiphoid Uniportal Surgeon-Powered Robotic Lung Lobectomy: A Case Report

Ayşegül Çiftçi¹, Celal Buğra Sezen¹, Gamze Tanrıkulu¹, Muzaffer Metin¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Akciğer kanserlerinde erken evrede ana tedavi cerrahi rezeksiyondur. Ancak video torasik yardımcı torasik cerrahi (VATS) tekniğinin ameliyat esnasında bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle robotik cerrahi teknik ile VATS'ın birleşimi olan cerrah destekli robotik cerrahi (SPRS) enstrümanlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu makalede SPRS ile yaptığımız bir subsifoid sağ üst lobektomi olgusu sunulmuştur.

Olgu: Atmış üç yaşında erkek hasta, iki yıl önce COVID-19 şüphesi ile çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde saptanan bir lezyonun takipleri sırasında, sağ akciğer üst lobda yeni gelişen soliter pulmoner nodül nedeniyle tarafımıza başvurdu. Hastaya çekilen pozitron emisyon tomografisinde (PET-BT) mevcut lezyonda yüksek FDG tutulumunun da olması üzerine hastaya cerrah destekli robotik subsifoid sağ üst lobektomi yapıldı.

Sonuçlar: Minimal invaziv cerrahi, gelişen teknolojiler ile birlikte, toraktomi ile yaptığımız ameliyatlara çok daha küçük kesiler ile gerçekleştirmeyi sağlamaktadır. Cerrah destekli robotik cerrahi aletler ile subsifoid rezeksiyonlar daha kolay ve onkolojik prensiplere uygun olarak uygulanabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Subsifoid; akciğer kanseri; robotik; göğüs cerrahisi

Abstract

Aim: Surgical resection is the first choice of treatment in early-stage lung cancer. Video thoracoscopy Assisted Thoracic Surgery (VATS) has limitations in surgery; therefore, Surgeon Powered Robotic Surgery (SPRS), a hybrid of robotic surgery and VATS, is recently preferred. This study describes a subxiphoid right upper lobectomy with SPRS technology.

Case: A 63-year-old male patient under routine observation for two years because of a nodule was referred to our clinic because of a recently developed solitary pulmonary nodule located in the right upper lobe seen in a recent thoracic computed tomography. The patient underwent subxiphoid right upper lobectomy with SPRS technology. A staging positron emission tomography-computed tomography was performed, and high FDG uptake was reported.

Conclusion: Due to technological advancements in minimally invasive surgery, the operations can be completed from smaller incisions than a thoracotomy. Subxiphoid resections can be more accessible while following the oncological principles when SPRS instruments are used.

Keywords: Subxiphoid; lung neoplasms; robotics; thoracic surgery

Sorumlu Yazar: Dr.Celal Buğra Sezen

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi ABD, Kazlıçeşme Mahallesi, Zeytinburnu İstanbul, Türkiye
e-posta: bugrasezen@hotmail.com

Geliş Tarihi: 21.06.2022

Kabul Tarihi: 07.07.2022

Giriş

Minimal invaziv cerrahi teknikler günümüzde giderek yaygınlaşmaya başlamıştır. Özellikle ilerleyen teknolojiler ile birlikte robotik cerrahi tekniklere yönelim artmaktadır. Ancak robotik cerrahinin hem maliyet etkinlik açısından uygun olmaması hem de cerrahin ameliyat masasından uzak olmasına bağlı his duyusunun (taktik feedback) olmaması nedeniyle sınırlı merkezlerde uygulanmaktadır.

Açı verilebilir endoskopik aletler ise robotik cerrahinin bu kısıtlılıkları nedeniyle ortaya çıkmıştır. Cerrah destekli robotik cerrahi aletler (SpRS) videotoraksoskopik teknik ile robotik tekniğin birleşiminden oluşmaktadır. Bu terminoloji ilk Trevis ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1). Literatürde bu konu ile ilgili az sayıda yayın yer almaktadır (1–4).

Burada, bir akciğer kanseri olgusunda rezeksiyon için uyguladığımız subsifoid yaklaşım ile SpRS yöntemi sunulmuştur.

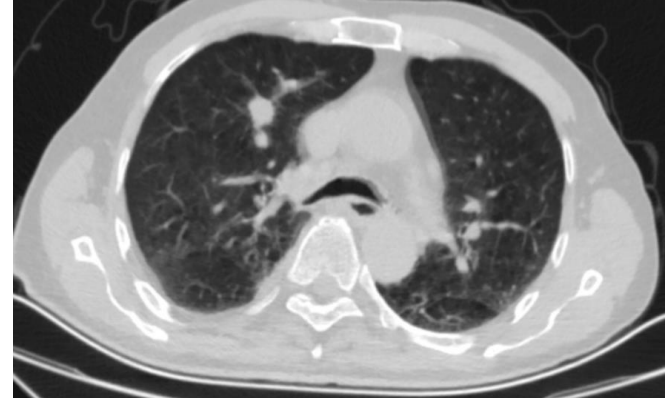
Olgu

Altmış üç yaşında; bilinen iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü olan erkek hasta, nefes darlığı şikayeti nedeniyle acil servise başvurdu. Olgunun, iki yıl önce, COVID-19 pnömöni şüphesi ile çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), sol akciğer alt lobda 2 cm'lik yumuşak doku dansitesinde lezyon tespit edildiği ve iyi huylu olduğu düşünülen lezyon için aralıklı BT takibi önerildiği öğrenildi. Takibinin ikinci yılında, kontrol amaçlı çekilen toraks BT'sinde, sağ akciğer üst lob anterior segmentte, yeni gelişen, 2.5 cm çaplı, düzensiz sınırlı, nodüler lezyon saptandı (Resim 1). Pozitron emisyon tomografisinde (PET-BT) mevcut lezyonda yüksek F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumu gözlemlendi (SUV-Maks: 9.9). Operasyon öncesi fizik muayenesi normal olan hastanın, zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm (FEV₁) değeri 1890 mL (% 70) , oda havasında oksijen saturasyonu ise % 96 olarak ölçüldü. Kardiyoloji konsültasyonu sonrası kitleden transtorasik akciğer biyopsisi yapıldı ve patoloji sonucu küçük hücreli dışı karsinom olarak rapor edildi. Cerrahi konsey kararı ile hastaya sağ akciğer üst lobektomi kararı verildi. Hasta 70 derece sol lateral dekübit pozisyon ile operasyona alındı. Subsifoid 4 cm insizyonla, uniportal olarak, sağ hemitoraksa girildi ve pnömöliz sağlandı. 10 mm'lik 30 derece optik, cerrah destekli robotik maryland bipolar disektör (ArtiSential) ve endovasküler-endolineer stapler kullanılarak, sağ üst lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapıldı (Resim 2). Operasyon sonrası 5.gün dreni sonlandırılan hasta taburcu edildi. Lezyonun patolojik inceleme sonrası tanısı akciğer adenokarsinomu olarak rapor edildi. Olgunun evresi pT2N0M0 olarak kabul edildi (Resim 3).

Tartışma

Günümüzde torasik cerrahide Video Yardımlı Toraks Cerrahisi (VATS) giderek daha popüler hale gelmiştir. Ancak VATS'daki açı yetersizlikleri, aletlerin rijiditesi nedeniyle robotik cerrahi teknoloji gündeme gelmiştir (5). Bununla beraber robotik cerrahideki yüksek maliyet,

yeterince pratik olmaması ve kısıtlı kullanım alanlarından dolayı, günümüzde açı verilebilir teknolojik enstrümanlar öne çıkmaya başlamıştır. VATS ile robotik teknolojinin birleşmesiyle, cerrah destekli robotik cerrahi teknolojisi terminolojisi ortaya çıkmıştır.



Resim 1. Toraks bilgisayarlı tomografide sağ akciğer üst lobta 2,5cm lik kitle



Resim 2. Subsifoid yaklaşım ile cerrah destekli robotik lobektomi olgusunun intraoperatif görünümü

Cansever ve ark. çalışmalarında VATS ile opere edilen hastaların hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu ve operasyon sonrası ağrı skalalarının da daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (6).

Torasik VATS tekniği ile kıyaslandığında, subsifoid VATS ameliyatlarında, interkostal sinir hasarı olmadığı için operasyon sonrası ağrı daha az olarak saptanmaktadır (7–9) . Song ve ark. yayınladıkları subsifoid lobektomi serilerinde, subsifoid cerrahi ile interkostal uniportal

VATS karşılaştırıldığında; daha uzun subkutan tünel, akciğer üst ve alt hilusuna daha uzun mesafe ve daha kısıtlı ameliyat açısı nedeniyle, subksifoid tekniğin daha zor olduğunu, çözüm olarak ise ameliyatta kullanılan alet sayısının azaltılmasını önermişlerdir (10).



Resim 3. Postoperatif posteroanterior akciğer grafisi

Sonuç

Minimal invaziv cerrahi hastane kalış süresi, operasyon sonrası ağrı skalası ve kozmetik sonuçlar dikkate alındığında torakotomiye kıyasla daha tercih edilebilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrah destekli robotik cerrahi aletlerin, gerek uzunluk bakımından, gerekse geniş açığa sahip olması nedeniyle, subksifoid uniportal lobektomide tercih edilmesini gerektiğini düşünüyoruz. Bu makale literatürdeki ilk cerrah destekli robotik cerrahi tekniği ile subksifoid akciğer rezeksiyonu yapılan ilk yayındır.

Hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Bu makale yazımı için hastadan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Trevis J, Chilvers N, Freystaetter K, Dunning J. Surgeon-powered robotics in thoracic surgery; An era of surgical innovation and its benefits for the patient and beyond. *Front Surg.* 2020;7:589565.
2. Sezen CB, Metin M. Surgeon powered robotic lobectomy: First case performed in Turkey. *Curr Thorac Surg.* 2022;7:51.
3. Darwich I, Abuassi M, Aliyev R, M A. Alkadri, A. Hees, S. Demirel-Darwich et al. Early experience with the ARTISENTIAL® articulated instruments in laparoscopic low anterior resection with TME. *Tech Coloproctology.* 2022;26:373-86.
4. Jin H, Ibahim A, Bae JH, Lee CS, Han SR, Lee IK et al. Initial experience of laparoscopic complete mesocolic

- excision with D3 lymph node dissection for right colon cancer using Artisential®, a new laparoscopic articulating instrument. *J Minim Access Surg.* 2022;18:235-40.
5. Augustin F, Bodner J, Maier H, Schwinghammer C, Pichler B, Lucciarini P et al. Robotic-assisted minimally invasive vs. thoracoscopic lung lobectomy: Comparison of perioperative results in a learning curve setting. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:895-901.
 6. Cansever L, Sezen CB, Yaran OV, Bedirhan MA. Comparison of short-term quality of life in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;28:623.
 7. Abdellateef A, Ma X, Chen Z, Wu L, Cai J, Jiang L. Subxiphoid uniportal thoracoscopic pulmonary segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: Feasibility, quality of life and financial worthiness. *Thorac Cancer.* 2020;11:1414-22.
 8. Cai H, Xie D, Al Sawalhi S, Jiang L, Zhu Y, Jiang G et al. Subxiphoid versus intercostal uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for bilateral lung resections: a single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57:343-9.
 9. Mei LX, Wang YY, Chen Y, Dai L, Chen MW. Subxiphoid versus intercostal video-assisted thoracic surgery for lung resection: a meta-analysis. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2022;31:359-69.
 10. Song N, Zhao DP, Jiang L, Bao Y, Jiang GN, Zhu YM et al. Subxiphoid uniportal video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for lobectomy: a report of 105 cases. *J Thorac Dis.* 2016;8:S251-57.

Ayşegül Çiftçi, Orcid ID: 0000-0003-2839-290X,
Celal Buğra Sezen, Orcid ID: 0000-0002-2461-2031,
Gamze Tanrıku, Orcid ID: 0000-0002-4848-1566,
Muzaffer Metin, Orcid ID: 0000-0003-0804-2654,



Inflammatory Fibroid Polyps and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Mutation Analysis

İnflamatuvar Fibroid Polipler ve Platelet Türevli Büyüme Faktörü Reseptör Mutasyon Analizi

Nuket Özkavruk Eliyatkin¹, Özden Yükselen², Seda Baytekin Karaođlan³, Yasemin Başbınar⁴, Altay Kandemir⁵

¹Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Izmir, Turkey

²Suat Günsel University of Kryenia Hospital, Department of Pathology, Girne, Kıbrıs

³Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Aydın, Turkey

⁴Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Department of Translational Oncology Personalized Medicine & Pharmacogenomic Research Center, Izmir, Turkey

⁵Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Aydın,

ÖZ

Amaç: İnflamatuvar fibroid polip gastrointestinal trakta çok nadir görülen tümörlerden biridir. Klinik olarak çok farklı bulgulara neden olabileceği için tanı zorluğuna neden olur. Ayrıca, histopatolojik olarak da malign bir lezyonu taklit edebilir. İnflamatuvar fibroid poliplerde platelet türevli büyüme faktörü reseptör (PDGFR) α mutasyon varlığı ile ilgili olarak bilgilerimiz artmaktadır.

Olgular: Burada ikisi ince barsakta, biri midede lokalize olan üç farklı tümörün histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguları inflamatuvar fibroid polip ile uyumlu olarak yorumlandı. Her iki olguda da PDGFR mutasyon analizi yapıldı ve mutasyon varlığı saptandı.

Sonuç: İnflamatuvar poliplerin patogenezi ve histogenezi belirsizdir. Hem iyi huylu hem de kötü huylu tümörleri taklit eden bu tümörlerde PFGR mutasyonlarının varlığını destekleyen sonuçlar elde ettik.

Anahtar sözcükler: İnflamatuvar fibroid polip; *PDGFRA* mutasyonu; gastrointestinal trakt

ABSTRACT

Aim: Inflammatory fibroid polyp is one of the most rarely seen tumors in the gastrointestinal tract. It is clinically confusing as it can cause many different findings. On the other hand, it may histopathologically mimic a malignant lesion. Our knowledge about the presence of platelet-derived growth factor receptor α (*PDGFRA*) mutation in inflammatory fibroid polyps are increasing.

Cases: Herein, histopathological and immunohistochemical findings of three different tumors, two localized in the small intestine and one in the stomach, were interpreted as compatible with inflammatory fibroid polyp. PDGFR mutation analysis was performed in both cases and the presence of mutation was detected.

Conclusion: The pathogenesis and histogenesis of inflammatory fibroid polyps are uncertain. We obtained results supporting the presence of PFGR mutations in IFPs mimicking both benign and malignant tumors.

Keywords: Inflammatory fibroid polyp; *PDGFRA* mutation; gastrointestinal tract

Introduction

Inflammatory fibroid polyp (IFP) is one of the rarely seen localized benign lesions of the gastrointestinal tract. They are usually located in the submucosa and often develop into a luminal polypoid shape (1). IFP was firstly described by Vanek as submucosal granuloma containing eosinophilic infiltration (2). Afterwards, a number of different nomenclatures have been made that reflect more frequently its microscopic appearance together with different interpretations such as eosinophilic granuloma, gastric fibroma containing eosinophilic infiltration, and inflammatory pseudotumor. More often used and accepted terminology for these lesions is the term “inflammatory fibroid polyp” coined by Helwig and Rainer (3). They can be clinically confusing as they can cause different clinical symptoms (4). In addition they can be confused with malignant lesions, histopathologically (5, 6).

The pathogenesis and histogenesis of IFPs are uncertain. For a long time, it was considered reactive in nature (autoimmune, allergic). Presence of overexpression and mutations in platelet-derived growth factor receptor α (*PDGFRA*) has led to considering inflammatory fibroid polyp a neoplastic process (7, 8). Today it is considered as a true neoplasm. *PDGFRA* is a receptor tyrosine kinase and composed of combinations of A and B isoforms (AA, AB, BB). It is produced and secreted by megakaryocytes, activated vascular endothelial cells, macrophages, fibroblasts, smooth muscle cells. *PDGFRA* is activated by mutations in 55% to 70% of inflammatory fibroid polyps.

The aim of the study is to emphasize awareness of the presence of such lesions, which can cause clinically different findings and mimic many benign or malignant lesions histopathologically. Also, it is to support the presence of *PGFR* mutation association with these lesions.

Materials and Methods

This study covers three different cases diagnosed between 2013 and 2018. One case was sent as a ready-made paraffin block from the outer center as a consultation. All cases were examined histopathologically, immunohistochemical staining required for differential diagnosis. In addition, *PDGFRA* mutation analysis was performed in the first two cases. Isolation could not be made from the tissue sample of the last case. A molecular genetic analysis for *PDGFRA* (exons 12, 14 and 18) genes was performed, in paraffin micro dissection specimens, by the PCR-direct sequencing method (GeXP Genetic Analysis System, Beckman Coulter, Brea, CA, USA), as previously described (9).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Case 1. A 65-year-old female patient underwent endoscopic submucosal dissection (ESD) with an initial diagnosis of gastric polyp (Figure 1 a, b, c). The specimens obtained had morphological features consisting of spindle cells with a slightly myxoid

background that advanced from submucosa into lamina propria (Figure 1d). Prominent eosinophil leukocytes and vascular structures with concentric fibrosis around some of them were noted. There was no atypia and mitosis. Immunohistochemically CD34 (CD34; My10; 1:200; BD, Franklin Lakes, NJ, USA)-positive, mildly and focally positive smooth muscle actin (SMA; 1A4; 1:200; DAKO), and also CD117 (Polyclonal; 1:600; DAKO), DOG-1 (DOG1; K9; 1:50; Leica Biosystems, Nussloch, Germany), anaplastic lymphoma kinase (ALK; D5F3; Prediluted; Roche Diagnostics GmbH), S-100 (Polyclonal; 1:800; Leica Biosystems) and desmin (DE-R-11; 1:100; Leica Biosystems)-negative spindle cells were detected.

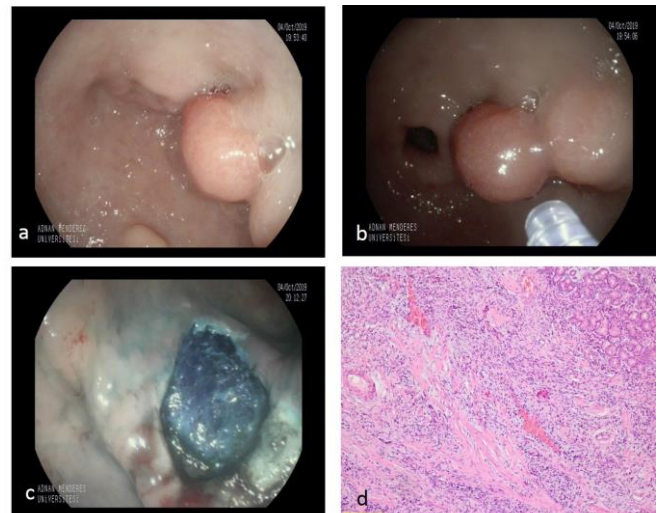


Figure 1. Endoscopic images: a) The appearance of the polyp endoscopically before the procedure, b) The appearance of the polyp after submucosal solution injection, c) The polyp base after endoscopic submucosal dissection, d) Granulation tissue-like findings consisting inflammatory cells in the submucosa and lamina propria (H&E x100).

Case 2. Blocks of surgical specimens of small intestine belonging to a 53-year-old female patient sent for consultation where differential diagnosis between inflammatory myofibroblastic tumor and gastrointestinal stromal tumor (GIST) could not be made were examined. Microscopic examination revealed ulcerated surface, edematous-loosened background containing various vascular structures of varying thickness, granulation tissue-like findings consisting of mixed types of inflammatory cells very rich in eosinophil leukocytes together with spindle, and patchy areas of seemingly epithelioid cells (Figure 2a).

In the perivascular distance, the cuff-shaped lymphoid cells and the concentric arrangement of the spindle cells were noted. Immunohistochemically CD34-positive; CD117, DOG-1, ALK, S-100, smooth muscle actin and desmin-negative spindle cells were detected (Figure 2b).

Case 3. The third case was a 78-year-old male patient who underwent partial ileum resection for strangulated hernia. Macroscopic evaluation revealed an ulcerated lesion on the surface away from both surgical margins.

Microscopically, morphological appearance characterized with spindle cells, small to medium-sized vascular structures and submucosal infiltration rich in inflammatory cells mostly consisting of eosinophil leucocytes was observed (Figure 2c). Concentric arrangement of spindle cells around the vessels was noted. Atypia, necrosis and mitosis were not observed. Immunohistochemically CD34- positive; CD117, DOG-1, ALK, S-100, smooth muscle actin and desmin-negative spindle cells were detected (Figure 2d). Ki-67 proliferation index was low (1-2%) in all three cases.

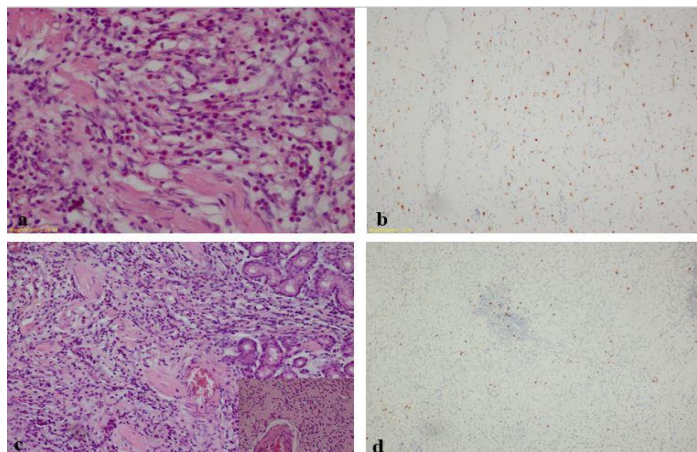


Figure 2. Histological images: a) Mixed types of inflammatory cells very rich in eosinophil leucocytes in the edematous-loosened background (H&E x200), b) Immunohistochemically spindle cells negative with CD117 (mast cells stained positive with internal control), c) Morphological appearance characterized with small to medium-sized vascular structures and submucosal infiltration rich in inflammatory cells mostly consisting of eosinophil leucocytes (small box: Concentric arrangement of spindle cells around the vessels) (H&E x200), d) Ki-67 proliferation index is too low.

Based on available histological and immunohistochemical findings the cases were interpreted as “Inflammatory Fibroid Polyp”. In addition, we evaluated the *PDGFRA* gene status. A molecular genetic analysis for KIT (exons 9, 11, 13 and 17) and *PDGFRA* (exons 12 and 18) genes was performed, in paraffin micro dissection specimens, by the PCR-direct sequencing method (GeXP Genetic Analysis System (Beckman Coulter, USA). We found mutations in this gene in the first two cases (Figure 3).

Discussion

IFPs can cause many different clinical symptoms such as gastrointestinal bleeding, abdominal pain, and vomiting depending on their size and localization (10). They may even mimic acute appendicitis. Sometimes they are asymptomatic and detected incidentally during endoscopic procedures performed for other indications. Thus they can be encountered with clinically different and confusing presentations. In addition they can create difficulties in differential diagnosis among histopathologically reactive processes, as well as many

lesions containing benign or malignant spindle cell components (11).

The proliferation of spindle, stellate or epithelioid mesenchymal cells in the loose-edematous stroma rich in lymphocytes, eosinophils and mast cells is the typical morphological appearance of IFP. Stroma contains collagen fibers and is markedly vascularized. This vascularization is characterized by a striking ‘onion skin’ arrangement around the thin-walled blood vessels of the spindle cells. It is the responsibility of us, pathologists, to ensure the correct management of the patient by accurately identifying this confusing entity, both clinically and pathologically.

Although the presence of *PDGFRA* mutation supports our diagnosis, it does not exclude the possibility of GIST. However, some notable points were valuable in reaching this diagnosis. The first finding is intense leukocyte infiltration which is a very unexpected appearance for GIST. The other finding is that epithelioid morphology is predominant in GIST lesions with *PDGFRA* mutation. Moreover, CD117 and DOG-1 are positive in most GIST lesions. In all our cases, immunohistochemically CD117 and DOG-1 were negative.

In the differentiation from eosinophilic gastroenteritis, in addition to the typical histological features described, the presence of a mass-occupying lesion is also very important. Because any mass lesion can not be found in cases with eosinophilic gastroenteritis. Spindle cell lesions such as inflammatory fibrosarcoma, spindle cell carcinoid and GIST are among the other entities that should be kept in mind. The distinction between GIST and IFP can sometimes be histologically difficult. Immunohistochemically, both lesions are CD34-positive. CD117 and / or DOG-1 positivity in GIST is helpful in differential diagnosis. However, the most fundamental criterion is histopathology. Therefore, when we encounter the morphological appearance described above, inflammatory fibroid polyp should be considered. *PDGFR* mutation has been reported in different tumors (such as epithelial, mesenchymal) (12). The mutation seen in the inflammatory myofibroblastic tumor, which is in the differential diagnosis morphologically, has been identified as *PDGFRB* (13).

In cases where macroscopic evaluation cannot be performed together with microscopic evaluation (such as examination of preparations and / or tissue blocks sent for consultation, and small biopsy specimens), it is important that the clinician informs the the pathologist that the mass is polypoid, and also the pathologist should be aware of the presence of such a lesion during microscopic evaluation.

The pathogenesis of IFPs is not completely clear. It was initially thought to be the result of an inflammatory response to submucosal granuloma. It has been often reported that this submucosal granuloma was associated with a stimulus such as trauma, tuberculosis, sarcoidosis, Crohn's disease, and *helicobacter pylori* (14). In conclusion, although its histogenesis is controversial, it is generally described as true neoplasms with *PDGFRA*

mutations and cases with *PDGFRA* mutation are

reported(15).



Figure 3. Results of *PDGFRA* mutation analysis for cases 1 and 2.

Conclusion

IFP is one of the most rarely seen tumors in the gastrointestinal tract. It should be kept in mind as a benign lesion that may cause different symptoms depending on its localization and size, which must be resected for treatment and may create difficulty in the differential diagnosis with low-grade spindle cell lesions from time to time. Recently, data on the presence of a *PDGFRA* mutation are accumulating. In our two cases, mutation was found in accordance with the literature. There is a need for accumulation of molecular knowledge about these rare and confusing lesions obtained in large-scale case series to be conducted in the future.

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest. NOE. conception and design, study supervision, analysis and interpretation of data, writing, OYO. drafting the article, analysis and interpretation of data, SBK. critically revising the article, acquisition of data, reviewing the literature, YB,AK. critically revising the article. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

References

- Lasota J, Wang ZF, Sobin LH, Miettinen M. Gain-of-function *PDGFRA* mutations, earlier reported in gastrointestinal stromal tumors, are common in small intestinal inflammatory fibroid polyps: a study of 60 cases. *Mod Pathol*. 2009;22:1049-56.
- Vanek J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am J Pathol*. 1949;25:397-411.
- Helwig EB, Ranier A. Inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 1953;96:335-67.
- Harima H, Kimura T, Hamabe K, Hisano F, Matsuzaki Y, Sanuki K et al. Invasive inflammatory fibroid polyp of the stomach: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2018;31;18: 74.

- Fleres F, Mazzeo C, Ieni A, Rossitto M, Cucinotta E. Gastric inflammatory fibroid polyp tumor with acute intestinal obstruction—Vanek's tumor can mimic a giant gastrointestinal stromal tumor or a gastric lymphoma. *J Vis Surg*. 2018;4:54.
- Tajima S, Koda K. Locally infiltrative inflammatory fibroid polyp of the ileum. Report of a case showing transmural proliferation. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018; 6:144-8.
- Ricci R, Giustiniani MC, Gessi M, Lanza P, Castri F, Biondi A et al. Telocytes are the physiological counterpart of inflammatory fibroid polyps and *PDGFRA*-mutant GISTs. *J Cell Mol Med*. 2018;22:4856-62.
- Sugawara T, Sugita S, Tateno M, Yabutani A, Segawa K, Ito Y et al. Colonic inflammatory fibroid polyp with *PDGFRA* expression. *Pathol Int*. 2018;68:205-6.
- Calibasi G, Baskin Y, Alyuruk H, Cavas L, Oztop I, Sagol O et al. Molecular analysis of the *KIT* gene in GIST with novel mutations. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22:37-45.
- Klingbeil KD, Balaban A, Fertig RM, Gamret AC, Gong Y, Torres C et al. Inflammatory fibroid polyp of the gastric antrum presenting as hypovolemic shock: Case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6:304-9.
- Silva M, Albuquerque A, Cardoso H, Costa J, Macedo G. Gastric inflammatory fibroid polyp mimicking a gastrointestinal stromal tumour. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:497-8.
- Liu L, Wu L, Shan D, Han B. Characterization and clinical relevance of *PDGFRA* pathway copy number variation gains across human cancers. *Molecular Genetics and Genomics*. 2022;297:561-71.
- Siemion K, Reszec-Gielazyn J, Kisluk J, Roszkowiak L, Zak J, Korzynska A. What do we know about inflammatory myofibroblastic tumors? - A systematic review. *Adv Med Sci*. 2022;67:129-38.
- Calderon MG, Caivano VC, Bagnaresi S Jr, de Oliveira Lira JO, Raimundo RD, de Abreu LC et al. A unique case

of inflammatory fibroid polyp in the duodenum of a female adolescent: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6131.

15. Plesec T P. Gastrointestinal mesenchymal neoplasms other than gastrointestinal stromal tumors: Focusing on

their molecular aspects. *Patholog Res Int*. 2011;2011:952569.

Nuket Özkavruk Eliyatkin, Orcid ID: 0000-0002-7784-5699
Özden Yükselen, Orcid ID: 0000-0001-7104-8202
Seda Baytekin Karaoğlan, Orcid ID: 0000-0002-5446-8202
Yasemin Başbınar, Orcid ID: 0000-0001-9439-2217
Altay Kandemir, Orcid ID: 0000-0002-2918-3811
