



TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL

S.B.Ü. ANKARA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

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



2020 / Cilt 53 / Sayı 3
2020 / Volume 53 / Number 3
ISSN:1304-6187



3

www.ankarahastanesi.gov.tr



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

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

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

Cilt / Volume: 53

Sayı / Number: 3

Yıl / Year: 2020

ISSN:1304-6187

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR Dizin) ve 2020 Yılından İtibaren Directory of Academic and Scientific Journals Dizini'nde (EuroPub) Dizinlenmektedir.



Editörden / Editorial

Değerli Okuyucularımız,

Okumakta olduğunuz 53. Cilmizin 3. Sayısı ile 2020 yılını kapatmaya hazırlanıyoruz. Dünya tarihinde eşine az rastalanan bir pandemi sürecinin yaşandığı yılda Dergimizi zamanında ve doyurucu olarak çıkarabilmenin çabası içinde olduk.

Bir yandan pandemi sürecinin getirdiği artan iş yükünü göğüslemeye çalışırken diğer yandan Siz değerli okuyucularımızdan gelen çalışmalarını olabildiğince seri ve en objektif şekilde değerlendirmeye gayret ettik. Biri ek sayı olmak üzere dolu dolu dört sayı ile 2020 yılını kapatıyoruz.

Zorluk içinde geçen 2020 yılında Dergimiz açısından en büyük kazanımlardan biri yurtdışı alan indekslerine yaptığımız başvuruların olumlu sonuçlanmaya başlamış olmasıdır.

Dergimiz bu sayımızdan itibaren "EuroPub", Directory of Academic and Scientific Journals isimli dizine taranmaya başlamıştır. Geçmiş sayılarımızı da bu dizine yüklemeye çok yakında başlayacağız.

Europub üzerinden Dergimize <https://europub.co.uk/journals/27515> linki ile ulaşılabilecektir. Diğer yurtdışı alan indekslerinde yer alma gayretlerimiz de devam etmektedir. Alan indekslerinin üzerinde en çok durduğu konular şüphesiz, çalışmaların etik onayları, istatistiksel değerlendirmelerin niteliği, intihal olup olmaması ve hakem değerlendirme süreçleridir. Dergimize çalışmalarınızı gönderirken bu noktalara azami özen göstermeniz değerlendirme sürecini hızlandıracağı gibi alan indekslerinde yer almamızı da kolaylaştıracaktır.

Tarihteki yerini yaşattığı olumsuzluklarla alacak olan bir yılı uğurlarken yaklaşmakta olan yeni yılın insanlığa sağlık, mutluluk ve huzur getirmesini diliyorum.

Doç. Dr. M. Recep Pekcici
Editör

YAYIN SAHİBİ

S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına
Prof. Dr. Rahmi KILIÇ / Başhekim

EDİTÖR / EDITOR

Doç. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ¹

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Serap EREL¹

Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN²

Prof. Dr. Medine Aysin TAŞAR⁴

Doç. Dr. Bedia DİNÇ³

Doç. Dr. Şerife Mehlika KUŞKONMAZ⁵

Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ⁶

Doç. Dr. Salih CESUR⁷

Uz. Dr. Mücteba Enes YAYLA⁸

Uz. Dr. Abdullah ŞENLİKÇİ¹

YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Prof. Dr. Hülya BAŞAR²

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ⁹

Prof. Dr. Murat KEKİLLİ¹⁰

Doç. Dr. Zeynep KAPTAN¹¹

Doç. Dr. Gökhan KOCA¹²

Uz. Dr. Mustafa Sırrı KOTANOĞLU²

Yayın Sekreteri: Mehmet YILMAZ

Yazı İşleri Müdürü: Uz. Dr. Mehmet Onat ÇAKIT

Yayın Adı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Yayın Türü /Yayın Şekli

Yaygın Süreli Yayın /4 Aylık Türkçe - İngilizce

İletişim Adresi:

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sakarya Mah. Ulucanlar Cad. No:89 06340

Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

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

E-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com

¹ SBÜ Ankara EAH, Genel Cerrahi Kliniği

² SBÜ Ankara EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

³ SBÜ Ankara EAH, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

⁴ SBÜ Ankara EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁵ SBÜ Ankara EAH, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁶ SBÜ Ankara EAH, Geriatri Kliniği

⁷ SBÜ Ankara EAH, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

⁸ SBÜ Ankara EAH, Romatoloji Kliniği

⁹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

¹⁰ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

¹¹ SBÜ Ankara EAH, KBB Kliniği

¹² SBÜ Ankara EAH, Nükleer Tıp Laboratuvarı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2020 Yılı; 53.Cilt, 3.Sayı Aralık 2020 tarihinde yayımlanmıştır.
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'nde yayımlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar editörün izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak gösterilmek şartı ile özetleme ve alıntı yapılabilir.

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

- M. Akif ACAR, Ankara, Türkiye
Didem ADAHAN, Karabük, Türkiye
A. Kudret ADILOĞLU, Ankara, Türkiye
Koray AĞRAS, Ankara, Türkiye
Züleyha Y. AKKAYA, Ankara, Türkiye
M. Ali AKKUŞ, Ankara, Türkiye
C. Nuri AKTEKİN, Ankara, Türkiye
K. Bahadır ALEMDAROĞLU, Ankara, Türkiye
Bülent ALİOĞLU, Ankara, Türkiye
Yalçın ARAL, Yozgat, Türkiye
Necmi ARSLAN, Ankara, Türkiye
Bülent BALTACI, Ankara, Türkiye
Oya BALTALI, İzmir, Türkiye
A. Mutlu BARLAS, Ankara, Türkiye
M. Akif BAYAR, Ankara, Türkiye
Gülden BİLGİN, Ankara, Türkiye
Betül BOZKURT, Çorum, Türkiye
Ayşe BURCU, Ankara, Türkiye
Esmâ CECELİ, Ankara, Türkiye
Türkan ÇAKAN, Ankara, Türkiye
Burcu D. ÇAKIT, Ankara, Türkiye
Muzaffer ÇAYDERE, Ankara, Türkiye
N. Turgut ÇAVUŞOĞLU, Ankara, Türkiye
Evrîm C. ÇELİK, İstanbul, Türkiye
Hatice ÇELİK, Ankara, Türkiye
İbrahim E. ÇELİK, Ankara, Türkiye
Mustafa ÇELİK, Ankara, Türkiye
B. Gökçe ÇOKAL, Ankara, Türkiye
Cavit ÇULHA, Ankara, Türkiye
Şule DEMİRCİ, Ankara, Türkiye
A. Hakan DEMİREL, Ankara, Türkiye
Burcu DEMİRKAN, Ankara, Türkiye
Gülizar DEMİROK, Ankara, Türkiye
Soykan DİNÇ, Yozgat, Türkiye
Nermin DİNDAR, Kırıkkale, Türkiye
Engin DOĞANTEKİN, Ankara, Türkiye
Mustafa DURAN, Ankara, Türkiye
Murat DURANAY, Ankara, Türkiye
İbrahim ECE, Ankara, Türkiye
Beray S. EKİOĞLU, Konya, Türkiye
H. Meral EKŞİOĞLU, Ankara, Türkiye
F. Şebnem ERDİNÇ, Ankara, Türkiye
Elif ERGÜN, Ankara, Türkiye
Günay ERTEM, Ankara, Türkiye
Sibel EYİĞÖR, İzmir, Türkiye
Levent FİLİK, Ankara, Türkiye
Hakan GENÇ, Ankara, Türkiye
R. Cankon GERMİYANOĞLU, Samsun, Türkiye
Arife U. GÖKÇEOĞLU, Ankara, Türkiye
F. Dilek GÖKHARMAN, Ankara, Türkiye
Asutay GÖKTUĞ, Ankara, Türkiye
Neşe E. GÜLÇELİK, Ankara, Türkiye
Selda K. GÜLER, Ankara, Türkiye
Osman GÜLER, Kastamonu, Türkiye
Y. Kemal GÜNAYDIN, Ankara, Türkiye
Yasemin GÜNDÜZ, Sakarya, Türkiye
H. Nalan GÜNEŞ, Ankara, Türkiye
Gül GÜRSOY, Ankara, Türkiye
Çiğdem A. HATİPOĞLU, Ankara, Türkiye
Dicle HAZİROLAN, Ankara, Türkiye
Sema HÜCÜMENOĞLU, Ankara, Türkiye
Serkan İLTAR, Ankara, Türkiye
L. Ertuğrul İNAN, Yozgat, Türkiye
Nurgül A. İNCEL, Mersin, Türkiye
Dilek KAHVECİOĞLU, Ankara, Türkiye
Zeynep KAPTAN, Ankara, Türkiye
Fatih KARAAHMET, Ankara, Türkiye
Hatice KARADAŞ, Ankara, Türkiye
A. Esra KARAKOÇ, Ankara, Türkiye
Aylin KARALEZLİ, Muğla, Türkiye
Yetkin KARASU, Ankara, Türkiye
S. Fehmi KATIRCIOĞLU, Ankara, Türkiye
Burak KAVLAKOĞLU, İstanbul, Türkiye
Cemil KAYALI, İzmir, Türkiye
H. Ayhan KAYAOĞLU, Bursa, Türkiye
Çetin KAYMAK, Ankara, Türkiye
H. Levent KESKİN, Ankara, Türkiye
Bülent KILIÇOĞLU, Kastamonu, Türkiye
Sami KINIKLI, Ankara, Türkiye
Kemal KISMET, Konya, Türkiye
Fatma A. KOCAOĞLU, Ankara, Türkiye
Uğur KOÇER, Ankara, Türkiye
H. Belma KOÇER, Sakarya, Türkiye
Melîha KORKMAZ, Ankara, Türkiye
P. Nergis KOŞAR, Ankara, Türkiye
Serkan İLTAR, Ankara, Türkiye
S. Namık MURAT, Ankara, Türkiye
Barış NACIR, Ankara, Türkiye
Mehmet OKUMUŞ, Ankara, Türkiye
Güner ÖNEY, Ankara, Türkiye
Firdevs ÖRNEK, Ankara, Türkiye
N. Nebi ÖZCAN, Ankara, Türkiye
Ali ÖZDEK, Ankara, Türkiye
B. Cem ÖZGÜR, Ankara, Türkiye
M. Yaşar ÖZKALKANLI, İzmir, Türkiye
Ahmet ÖZMERİÇ, Ankara, Türkiye
Pınar T. ÖZTAŞ, Ankara, Türkiye
Pelîn S. ÖZTEKİN, Ankara, Türkiye
İ. Cengiz ÖZTÜRK, İzmir, Türkiye
Rukiye SAÇ, Ankara, Türkiye
Selda SARIKAYA, Zonguldak, Türkiye
Ferah SOYUPEK, Isparta, Türkiye
Emrah ŞENEL, Ankara, Türkiye
Mehmet ŞENEŞ, Ankara, Türkiye
Deniz SOMER, Ankara, Türkiye
Gülten SUNGUR, Ankara, Türkiye
Suna A. TAKMAZ, Ankara, Türkiye
Ayhan TEKİNER, Ankara, Türkiye
Mesut TEZ, Ankara, Türkiye
A. Osman TOKAT, Yozgat, Türkiye
Salih TUNCAL, Ankara, Türkiye
Figen TUNCAY, Kırşehir, Türkiye
Yasemin TURAN, Aydın, Türkiye
M. İhsan USLAN, Sakarya, Türkiye
Hale Y. UYSAL, Ankara, Türkiye
Özlem UZUNLAR, Ankara, Türkiye
Bülent ÜNAL, Eskişehir, Türkiye
Nurten ÜNLÜ, Ankara, Türkiye
Yusuf ÜSTÜN, Ankara, Türkiye
Emine VEZİR, Ankara, Türkiye
Zahide YALAKI, Ankara, Türkiye
Mikail YARLOĞLUEŞ, Ankara, Türkiye
Resul YILMAZ, Konya, Türkiye
Hasan YİĞİT, Ankara, Türkiye
Doğan YÜCEL, Ankara, Türkiye
Dilek YÜKSEL, Ankara, Türkiye
Sema ZERGEROĞLU, Ankara, Türkiye

İçindekiler / Contents

Özgün Çalışma / Original Article

- SYF / PAGE 136-141**
KALKANEAL EPİN HASTALARINDA FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİNİN AYAK AĞRISI VE FONKSİYONEL PERFORMANS ÜZERİNDEKİ ETKİSİ
THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY LEVEL ON FOOT PAIN AND FUNCTIONAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH CALCANEAL SPUR
Özge VERGİLİ, Birhan OKTAŞ, Fatma Cansu AKTAŞ, Halime ARIKAN, Hülya DEVECİ
- SYF / PAGE 142-147**
EVALUATION OF ATOPIC STATUS IN PATIENTS WITH PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME
PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA ATOPIK DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ
Selcan GULTUNA, Secil KEPİL OZDEMİR, Cem OZİSLER
- SYF / PAGE 148-154**
DEVELOPMENTAL PROFILE OF TODDLERS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER AT A TERTIARY CENTRE IN TURKEY
ÜÇÜNCÜ BASAMAK SAĞLIK HİZMETİ VEREN BİR MERKEZDE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU NEDENİYLE İZLENEN KÜÇÜK ÇOCUKLARIN GELİŞİMSEL ÖZELLİKLERİ
Pelin ÇELİK, İclal AYRANCI SUCAKLI, Gülser ŞENSES DİNÇ, Halil İbrahim YAKUT
- SYF / PAGE 155-159**
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ TANILI YENİDOĞAN HASTALARIN AKCİĞER ULTRASONOGRAFİSİ BULGULARI
LUNG ULTRASONOGRAPHY FINDINGS OF NEWBORN PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA
Ahmet ÖKTEM, Ayşegül ZENCİROĞLU, Duygu BİDEV, Ahmet ÖZYAZICI, Çiğdem ÜNER, Seda AYDOĞAN, Dilek DILLI
- SYF / PAGE 160-164**
BİR ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI BİRİMİNDE İZLENEN TUTUKLU VE HÜKÜMLÜ ERGENLERİN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ
INVESTIGATION OF THE CHARACTERISTICS OF CONVICTED ADOLESCENTS FOLLOWED UP IN A CHILD AND ADOLESCENT MENTAL HEALTH UNIT
S.Burak AÇIKEL, Miray ÇETINKAYA, Yetiş İŞILDAR
- SYF / PAGE 165-170**
RELATIONSHIP BETWEEN ROUTINE INFLAMMATORY MARKERS AND EJECTION FRACTION IN ELDERLY MEN WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE
KARARLI KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN YAŞLI ERKEKLERDE RUTİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE EJEKSİYON FRAKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ
Ayhan COŞGUN
- SYF / PAGE 171-176**
DOES BEING A HEALTH WORKER HAVE AN EFFECT ON BREAST CANCER AWARENESS?
SAĞLIK ÇALIŞANI OLMANIN MEME KANSERİ FARKINDALIĞI ÜZERİNDE ETKİSİ VAR MI?
Gül BORA MAKAL
- SYF / PAGE 177-182**
KIRILGANLIĞIN YAŞLI BİREYLERDE TAMAMLAYICI-ALTERNATİF TIP UYGULAMALARI HAKKINDAKİ GÖRÜŞ, TUTUM VE UYGULAMALAR ÜSTÜNE ETKİSİ
OPINIONS, ACCEPTANCE AND USE ABOUT COMPLEMENTARY-ALTERNATIVE MEDICINE AMONG ELDERLY INDIVIDUALS AND EFFECT OF FRAILTY
Cemile ÖZSÜREKCI, İbrahim İLERİ, Hatice ÇALIŞKAN, Funda YILDIRIM, Burcu CANDEMİR, Çağatay ÇAVUŞOĞLU, Rana TUNA DOĞRUL, Berna GÖKER
- SYF / PAGE 183-187**
SENKRON KOLOREKTAL TÜMÖRLER: KLİNİK DENEYİMLERİMİZ
SYNCHRONOUS COLORECTAL CANCERS: SINGLE CENTER EXPERIENCE
Mustafa Taner BOSTANCI, İbrahim YILMAZ, Ahmet SEKİ, Mehmet SAYDAM, Koray KOŞMAZ, İsmail OSKAY KAYA
- SYF / PAGE 188-195**
MİDE KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF SERUM CRP VE IL-6'NİN PROGNOSTİK DEĞERİ
PROGNOSTIC VALUE OF PREOPERATIVE CRP AND IL-6 LEVELS IN GASTRIC CARCINOMA PATIENTS
Buket ALTUN ÖZDEMİR, H. Belma KOÇER, Mustafa BALCI

SYF / PAGE 196-201

SURGICAL OUTCOMES IN ELDERLY PATIENTS WITH OBSTRUCTED COLORECTAL CANCER: SINGLE CENTER EXPERIENCE

OBSTRUKSİYONA NEDEN OLMUŞ KOLOREKTAL KANSERLİ YAŞLI HASTALARDA ACİL CERRAHİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Enis DİKİCİER, Muhammed Burak KAMBUROĞLU, Emre GONULLU, Yeşim AKDENİZ, Kayhan OZDEMİR, Barış MANTOĞLU, Havva Belma KOCER, Fehmi CELEBİ

SYF / PAGE 202-205

COVID-19 PANDEMİSİNİN GENEL CERRAHİ KLİNİĞİNDE ACİL VE ELEKTİF CERRAHİ GİRİŞİMLERE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: KESİTSEL ÇALIŞMA

EVALUATION OF THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON EMERGENCY AND ELECTIVE SURGICAL INTERVENTIONS IN GENERAL SURGERY CLINIC: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Enver İLHAN, Mehmet Burak ÖZTOP, Orhan ÜREYEN, Mehmet YILDIRIM

SYF / PAGE 206-208

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞINA EŞLİK EDEN PNÖMOTORAKSTA OTOLOG KAN İLE PLÖREDEZİS AUTOLOGOUS PLEURODESIS IN PNEUMOTHORAX WHICH DEVELOPED IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Eray ÇINAR, Kubilay İNAN, Özgür Ömer YILDIZ

SYF / PAGE 209-214

THE EFFECT OF CALCIUM DOBESILATE ON THE PREVENTION OF INTRAABDOMINAL ADHESIONS: AN EXPERIMENTAL STUDY

KALSİYUM DOBESİLAT'IN İNTRAABDOMİNAL ADEZYON ÖNLEYİCİ ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Berkay KÜÇÜK, Salih TUNCAL, Osman AYDIN, Yılmaz ÜNAL, Yusuf Murat BAĞ, Zeynep ADIYAMAN, Mehmet ŞENES, Pınar CELEPLİ, Sema HÜCÜMENOĞLU, Bülent KILIÇOĞLU, Kemal KISMET, Ertuğrul ERTAŞ

SYF / PAGE 215-220

THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS AND 25-(OH) VİTAMİN D, FGF 23 IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA ARTERİYEL SERTLİK İLE 25- (OH) VİTAMİN D, FGF 23 ARASINDAKİ İLİŞKİ

Suleyman KARAKOSE, Zeynep BAL, Burak SAYIN, Mehtap ERKMEN AKDOĞAN, Dilek GOKUSTUN, Emre TUTAL, Siren SEZER

SYF / PAGE 221-224

1900 METRE RAKIMDA HEMOGLOBİN YÜKSEKLİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN OLGULARIN ETİYOLOJİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ETIOLOGY OF PATIENTS WHO ADMINISTERED BY THE ELEVATED HEMOGLOBIN LEVEL AT 1900 METER RAKIM: ONE CENTER EXPERIENCE

Gülden SİNCAN, Suat SİNCAN, Ömer TOPDAĞI, Beyza YÜKSEL, Fuat ERDEM, Rahşan YILDIRIM

Derleme / Review Report

SYF / PAGE 225-228

RECOMMENDATIONS FOR FAMILY MEDICINE SYSTEM IN TURKEY

TÜRKİYE'DEKİ AİLE HEKİMLİĞİ SİSTEMİ İÇİN ÖNERİLER

İzzet FIDANCI, Duygu YENGİL TACI

Olgu Sunumu / Case Report

SYF / PAGE 229-231

YENİDOĞANDA NADİR BİR TÜMÖR: KONJENİTAL EPULİS

A RARE TUMOR IN A NEWBORN: CONGENITAL EPULIS

Dilek KAHVECİOĞLU, Gizem AKPINAR, Ahu ÇOLAK, Necmi ARSLAN, Mehmet Alparslan GÖNÜLTAŞ

SYF / PAGE 232-234

DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA PRESENTED WITH MASSIVE THYROID GLAND ENLARGEMENT AND RESEMBLING THYROID CANCER

MASİF TİROİD BEZİ BÜYÜMESİ İLE PRESENTE OLAN VE TİROİD KANSERİNİ ANDIRAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
Nebiyе YAPICI, Fatih KARAAHMET, Murat KEKİLLİ

KALKANEAL EPİN HASTALARINDA FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİNİN AYAK AĞRISI VE FONKSİYONEL PERFORMANS ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY LEVEL ON FOOT PAIN AND FUNCTIONAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH CALCANEAL SPUR**Özge VERGİLİ¹, Birhan OKTAŞ², Fatma Cansu AKTAŞ³, Halime ARIKAN⁴, Hülya DEVECİ⁵**ÖZET**

AMAÇ: Kalkaneal epin, hastalara ciddi anlamda rahatsızlık vererek günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar. Çalışmamızın amacı bu bireylerde fiziksel aktivite düzeyinin ağrı ve fonksiyonellik yanıtları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma kalkaneal epin tanısı konmuş 41 birey ile yapıldı. Bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kütle indeksi (BKİ) ve topuk ağrılarına ilişkin niteliksel ve niceliksel özellikleri sorgulandı. Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirmek için Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA) kullanıldı. Ayak ağrısını değerlendirmek için algometre, fonksiyonel performanslarını belirlemek için 6 dakika yürüme testi ve topuk yükseltme testi kullanıldı.

BULGULAR: Bireylerin 8'i (%19,5) düşük düzeyde aktivite, 26'sı (%63,4) orta düzeyde aktivite ve 7'si (%17,1) yüksek düzeyde aktiviteye sahipti. Fiziksel aktivite düzeylerine göre sınıflandırılan bireylerde ayak ağrısı ve fonksiyonel performans parametreleri açısından anlamlı bir fark görülmedi.

SONUÇ: Farklı fiziksel aktivite düzeyine sahip gruplar arasında ağrı ve fonksiyonel performans açısından farklılık çıkmamış olsa da çok yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin topuk ağrısı / plantar fasit / kalkaneal epin gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu, bunun özellikle de yüksek BKİ'ye sahip kişilerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Aktif bir yaşamın ve egzersiz alışkanlığının sistemik endokrin yanıtlar, kas iskelet sistemi ve vücut kompozisyonu üzerindeki olumlu etkileri ile söz konusu şikayetlerin görülme sıklığını azaltabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Fiziksel aktivite, ağrı, fiziksel fonksiyonel performans, topuk dikenli.

ABSTRACT

AIM: Calcaneal epin limits the activities of daily living by causing serious discomfort to patients. The aim of our study was to investigate the effect of physical activity level on pain and functionality responses in these individuals.

MATERIAL AND METHOD: The study was performed with 41 individuals diagnosed with the calcaneal spur. Related to the heel pain of individuals, qualitative and quantitative characteristics age, gender, height, weight, body mass index (BMI) were questioned. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to evaluate the physical activity levels of the individuals. Respectively, algometer and 6-minute walk test and a heel lift test were used to determine the foot pain and functional performance.

RESULTS: Of the individuals, 8 (19.5%) had low-level activity, 26 (63.4%) had moderate activity and 7 (17.1%) had a high level of activity. There was no significant difference in terms of foot pain and functional performance parameters in the individuals classified according to physical activity levels.

CONCLUSION: Although there was no difference in pain and functional performance between groups with different physical activity levels, it is known that very high level of physical activity is an important risk factor for the development of heel pain / plantar fasciitis / calcaneal epin, especially in people with high BMI. It should be kept in mind that an active life and exercise habit can reduce the incidence of these complaints with positive effects on systemic endocrine responses, musculoskeletal system, and body composition.

Keywords: Physical activity, pain, physical functional performance, calcaneal spur.

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kırıkkale, Türkiye² Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye³ Atılım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye⁴ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye⁵ Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2020 / March 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ekim 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Özge VERGİLİ

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, 71300, Merkez/ Kırıkkale, Türkiye

Tel: +90 318 357 37 38 Gsm: +90 553 236 63 79

E-posta: kocaacar@yahoo.co.uk

Yazar Bilgileri / Author Information:

Özge VERGİLİ (ORCID : 0000-0002-5312-7684),

Birhan OKTAŞ (ORCID : 0000-0003-4859-5616) E-posta: birhanoktas@yahoo.com.tr,

Fatma Cansu AKTAŞ (ORCID : 0000-0002-9233-6542) E-posta: cansu.aktas@atilim.edu.tr,

Halime ARIKAN (ORCID : 0000-0003-2381-9978) E-posta: halimearikan92@gmail.com,

Hülya DEVECİ (ORCID : 0000-0001-7491-1569) E-posta: hulyadeveci.1977@gmail.com

Kırıkkale Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu iznini (20.03.2019 tarih ve 2019.03.06 sayılı karar), Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

GİRİŞ

Klinik pratikte sık rastlanan bölgesel ağrı sendromlarından biri olan plantar topuk ağrısı hastalara ciddi anlamda rahatsızlık vererek günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar. Yürürken ayağında ağrı duyuyor olması hastanın yaşam kalitesini önemli düzeyde etkiler (1). Topuk ağrısının oluşma sebebi multifaktöriyeldir. Obezite, uzun süre ayakta durmayı gerektiren meslekler (özellikle sert yüzeylerde günde 8 saatten fazla), mekanik faktörler (ayağın aşırı pronasyonu, azalmış ayak bileği eklemi dorsifleksiyonu vb.) ve kalkaneal epin varlığı bu faktörler arasında öncelikli olarak yer alır (2).

Kalkaneal epin, kalkaneusun medial tüberkülünde lokalize ağrı ile karakterize olan ve alt topuk bölgesinde sık görülen patolojilerden biridir. Ağrı sabah uyanınca ve uzun süreli istirahat sonrası ayağa kalkınca daha belirgindir. Epin formasyonu tek başına seyredemediği gibi, daha sık plantar fasiitle birlikte görülmektedir (3, 4). Ayak intrinsik kaslarının zayıflığı epin etiolojisinde rol oynayan önemli faktörlerden biridir, ancak inflamatuvar sürecin hızlanmasına neden olabilecek metabolik bozukluklar ve herediter durumlar da bir o kadar önemli olabilir (5, 6).

Yüksek aktivite düzeyi ayaktaki anatomik yapıların fazlaca yüklenmesine yol açan faktörlerden biri olması nedeniyle daha çok kalkaneal epin ve / veya topuk ağrısının etiolojisinde yer almıştır. Ancak, egzersizin dopamin salınımını uyardığı ve sistemik inflamasyonu azalttığı (7); düzenli fiziksel aktivitenin santral nöronların aktivasyonunu ve kronik ağrı gelişimini önlediği (8) göz önüne alındığında, fiziksel aktivitenin bu popülasyonda farklı bir bakış açısıyla da ele alınması gerektiği görülmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada kalkaneal epin şikâyeti bulunan hastalarda fiziksel aktivite düzeyinin bireylerin ağrı ve fonksiyonellik yanıtları üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Araştırmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne topuk ağrısı şikâyetiyle başvurup kalkaneal epin tanısı konulmuş olan, 24-71 yaş aralığındaki 41 birey gönüllü olarak katılmıştır. Klinik semptomlarına rağmen X-ray bulguları kalkaneal epin tanısını desteklemeyen bireyler ile alt ekstremit motor ve duyu fonksiyonlarını etkileyebilecek bilinen herhangi bir nörolojik/ortopedik problemi/sistemik hastalığı bulunan hastalar (spinal kolona ait travma/cerrahi öyküsü, disk hernisi, spinal stenoz, alt ekstremit travma/cerrahi öyküsü, diyabet, nöropati) çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu iznini takiben (20.03.2019 tarih ve 2019.03.06 sayılı karar), Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formları kendilerine imzalatılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Çalışmada öncelikle katılımcıların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu ve beden kütle indeksi (BKİ) kaydedilmiştir.

Ayrıca topuk ağrısından yakındıkları süre, ağırlı ayakları (sağ/sol/bilateral), topuk ağrısının lokalizasyonu (postero-lateral, postero-medial, antero-lateral, antero-medial), topuk ağrısının niteliği ve ayakkabı alışkanlıkları sorgulanmıştır.

Bireylerin basınç ağrı eşiği ve toleransı güvenilir bir ölçüm aracı olan algometre ile değerlendirilmiştir (J TechAlgo-meter, J TechMedical, Salt Lake City) (9, 10). Ölçümler bütün bireylerde topuktaki en ağırlı bölgeden yapılmıştır. Ağrı eşiğinin ve toleransının değerlendirilmesinde basınç sırasıyla bireylerin ağrısı ilk hissettiği ve dayanamadığını ifade ettiği noktaya kadar arttırılarak, ekranda görülen değer kg/cm2 olarak kaydedilmiştir (11).

Fonksiyonel performansın değerlendirilmesi amacıyla iki test kullanılmıştır. Bunlardan ilki multiple skleroz hastalarında ve total kalça artroplastisi geçirmiş olan hastalardaki fonksiyonel performansın belirlenmesinde kullanılabilen geçerli ve güvenilir bir test olduğu ortaya konmuş olan (12, 13) ve total diz artroplastisi sonrasında hastaların ağrıya sekonder fonksiyonel performanslarındaki yetersizliği değerlendirmek amacıyla kullanılan (14) "6 Dakika Yürüme Testi"dir (6 DYT). Araştırmadaki popülasyonda amaç, kalkaneal epin nedeniyle belirli bir mesafe yürümeyi takiben ortaya çıkacak ayak ağrısı ve/veya bacaklardaki kassal yorgunluk şikâyetinin hastaların fonksiyonel performansını ne ölçüde olumsuz etkilediğinin ortaya konulması olduğu için, hastalardan ağrı ya da yorgunluk nedeniyle yürümeyi daha fazla tolere edemediklerinde testi sonlandırmaları istenmiş ve ağrısız/yorgunluk olmaksızın kat ettikleri yürüme mesafesi metre cinsinden kaydedilmiştir. Fonksiyonel performansın değerlendirilmesi amacıyla kullanılan diğer test ise endurans, güç, fonksiyon, yorgunluk ve performansı aynı anda değerlendirebilen "Topuk Yükseltme Testi"dir (TYT) (15, 16). Bu test ayak bileği plantar fleksör kaslarının tekrarlayan konsentrik-eksentrik kas aktivitesini ve ön ayak zeminde sabitken tibialis posterior kasının arka ayaktaki inversiyonun devam ettirilmesini sağlamadaki yeterliliğini değerlendirmektedir. Tek ayak üzerinde diz ekstansiyonunu koruyarak yorgunluk ya da ağrı oluşana kadar tekrar edilebilen parmak ucuna yükselme hareketi sayısı ve bu sırada geçen toplam süre bireyin performans çıktıları olarak kaydedilmiştir.

Bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesinde ise Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan "Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi" (UFAA) kısa formu kullanılmıştır. UFAA'da fiziksel aktivitelerin bir seferde en az 10 dakika yapılıyor olması ölçüt alınmış ve anketle son yedi gün içerisindeki şiddetli fiziksel aktivite, orta dereceli fiziksel aktivite, yürüme ve bir günlük oturma süreleri sorgulanmıştır. Şiddetli, orta dereceli aktivite ve yürüme süreleri kaydedilip, bazal metabolik hız karşılık gelen MET'e (metabolik eşdeğer) çevrilerek toplam fiziksel aktivite skoru (MET-dk/hafta) hesaplanmıştır. Toplam fiziksel aktivite skoruna göre katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri düşük (<600 MET-dk/hafta), orta (600-3000 MET-dk/hafta) ve yüksek (>3000 MET-dk/hafta) şeklinde sınıflandırılmıştır (17).

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 24.0 (IBM SPSS Statistics 24 software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Bağımsız grup farklılıkların incelenmesinde Kruskal Wallis Varyans Analizi ve ikili incelemeler için Bonferroni düzeltilmiş Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Bireylerin 31'i (%75,6) kadın, 10'u (%24,4) erkek olup, yaş ortalamaları $47,9 \pm 10$ 'dir.

Çalışmamıza katılan bireylerin en çok kösele tabanlı (%43,9) ve ince lastik tabanlı (%26,8) ayakkabı tercih ettikleri belirlenmiş olup, ayak ağrısından yakınma sürelerinin en çok "6-12 hafta", "5-8 ay" ve "12 ay ve üzerinde" yoğunlaştığı görüldü (**Tablo 2**).

Çalışmaya katılan bireylerin ayak ağrılarına yönelik verileri **Tablo 3**'de gösterildi. Bireylerdeki ağrının en fazla batma tarzında olduğu (%48,8) ve en sık rastlanan ağrılı bölge lokalizasyonunun topuk anterolaterali olduğu (%39) görüldü.

Çalışmaya katılan bireylerin TYT sonuçları **Tablo 4**'de gösterildi. Bireylerin 26'sı (%63,5) testi ağrı nedeniyle sonlandırırken, 15'inin (%36,5) yorgunluk sebebiyle sonlandırdığı görüldü.

Çalışmaya katılan bireylerin 6 DYT sonuçları **Tablo 5**'de gösterildi. Bireylerin 19'unun testi tamamlamış olduğu; ortalama ağrısız yürüme mesafesinin $242,9 \pm 138$ metre olduğu belirlendi.

Çalışmamıza katılan bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı **Tablo 6**'da gösterildi. Bireylerin 8'inin

(%9,5) düşük düzeyde, 26'sının (%63,4) orta düzeyde ve 7'sinin (%17,1) yüksek düzeyde fiziksel aktivite düzeyine sahip olduğu bulundu.

Çalışmaya katılan bireylerin fiziksel aktivite düzeylerine göre BKİ, ağrı eşiği, ağrı toleransı, TYT ve 6 DYT arasındaki farkın incelenmesine ilişkin sonuçlar **Tablo 7**'de verildi. Fiziksel aktivite düzeyine göre söz konusu değişkenler arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p > 0,05$).

Tablo 1. Bireylerin demografik verilerinin sayı/yüzde, aritmetik ortalama ve median değerleri (n=41)

	n	%	
Cinsiyet	Erkek	10	24,4
	Kadın	31	75,6
	A.O \pm S.S	Med (min -maks)	
Yaş (yıl)	$47,9 \pm 10$	50 (24 - 71)	
Boy (m)	$1,6 \pm 0,1$	1,6 (1,5 - 1,9)	
Kilo (kg)	$85,3 \pm 11$	85 (63 - 108)	
BKİ (kg/m ²)	$31,9 \pm 4,3$	31,2 (24,7 - 44)	

A.O: Aritmetik ortalama, S.S: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum, BKİ: Beden kütle indeksi

Tablo 2. Bireylerin şikâyet süreleri ve tercih ettikleri ayakkabı çeşidi (n=41)

	n	%	
Şikâyet süresi	0-6 hafta	4	9,8
	6-12 hafta	13	31,7
	12-20 hafta	4	9,8
	5-8 ay	10	24,4
	12 ay ve üzeri	10	24,4
Ayakkabı çeşidi	Yüksek topuklu	1	2,4
	Babet	3	7,3
	Spor ayakkabı	8	19,5
	İnce lastik tabanlı	11	26,8
	Kösele tabanlı	18	43,9

Tablo 3. Bireylerin topuk ağrısına yönelik verilerinin sayı/yüzde, aritmetik ortalama ve median değerleri

	n	%	
Ağrılı ayak	Sağ	23	56,1
	Sol	18	43,9
Ayak ağrısının lokalizasyonu	Santral topuk	6	14,6
	Topuk posterolaterali	4	9,8
	Topuk posteromedialı	10	24,4
	Topuk anterolaterali	16	39,0
	Topuk anteromedialı	3	7,3
	Lateral longitudinal ark	2	4,9
Ağrının niteliği	Uyuşma	2	4,9
	Yanma	6	14,6
	Batma	20	48,8
	Mikst	12	29,3
	Hiçbiri	1	2,4
	A.O \pm S.S	Med (min -maks)	
Ağrı eşiği (kg/cm ²)	$22,4 \pm 6,2$	22 (12 - 40)	
Ağrı toleransı (kg/cm ²)	$36,1 \pm 10$	35 (14 - 60)	

A.O: Aritmetik ortalama, S.S: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 4. TYT değerleri

		n	%
Testi sonlandırma nedeni	Ağrı	26	63,5
	Yorgunluk	15	36,5
	A.O ± S.S	Med (min -maks)	
Topuk yükseltme testinin süresi (saniye)	39,5 ± 17,2	41,5 (7 - 80)	
Topuk yükseltme sayısı (adet)	20,9 ± 11,6	17 (4 - 50)	

TYT: Topuk Yükseltme Testi, A.O: Aritmetik ortalama, S.S: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 5. 6 DYT değerleri

		n	%
6 DYT'yi bitirme durumu/bitirme nedeni	Ağrı nedeniyle bitirildi	21	51,2
	Yorgunluk nedeniyle bitirildi	1	2,4
	Test tamamlandı	19	46,3
	A.O ± S.S	Med (min -maks)	
Ağrının oluştuğu dakika	1,9 ± 1,2	2 (0 - 5)	
Ağrısız yürüme mesafesi (metre)	243 ± 138	200 (15 - 480)	

6 DYT: 6 Dakika Yürüme Testi, A.O: Aritmetik ortalama, S.S: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 6. Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerine göre dağılımı

		n	%
UFAA	Düşük düzeyde aktivite	8	19,5
	Orta düzeyde aktivite	26	63,4
	Yüksek düzeyde aktivite	7	17,1

UFAA: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi

Tablo 7. Farklı fiziksel aktivite düzeylerine sahip grupların BKİ, ağrı eşiği, ağrı toleransı değerleri, TYT ve 6 DYT sonuçlarının karşılaştırılması

UFAA		Düşük düzeyde aktivite	Orta düzeyde aktivite	Yüksek düzeyde aktivite	P
Topuk yükseltme testinin süresi (saniye)	A.O ± S.S	43,5 ± 14,3	38,4 ± 19,2	39 ± 13,1	0,933
	Med (min -maks)	41,5 (20 - 72)	41 (7 - 80)	44 (23 - 60)	
Topuk yükseltme sayısı (adet)	A.O ± S.S	24,3 ± 11,2	20,8 ± 12,9	17 ± 5,7	0,452
	Med (min -maks)	23,5 (7 - 43)	17 (4 - 50)	16 (11 - 28)	
BKİ	A.O ± S.S	34,3 ± 6,1	31,2 ± 3,8	31,8 ± 2,8	0,338
	Med (min -maks)	34,2 (24,8 - 44)	30,7 (24,7 - 41)	32,3 (27,6 - 35,2)	
Ağrı eşiği	A.O ± S.S	20,6 ± 2,7	22,7 ± 7,3	23,1 ± 4,2	0,497
	Med (min -maks)	20 (16 - 24)	21 (12 - 40)	23 (16 - 30)	
Ağrı toleransı	A.O ± S.S	41,4 ± 12,3	34,8 ± 9,8	34,6 ± 5,3	0,33
	Med (min -maks)	42 (23 - 60)	33,5 (14 - 60)	34 (28 - 42)	
Ağrısız yürüme mesafesi (metre)	A.O ± S.S	276,5 ± 169,1	224,8 ± 135,5	272,1 ± 115	0,587
	Med (min -maks)	255 (92 - 480)	190 (15 - 400)	320 (125 - 420)	

TYT: Topuk Yükseltme Testi, 6 DYT: 6 Dakika Yürüme Testi, UFAA: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi, A.O: Aritmetik ortalama, S.S: Standart sapma, Med: Median, Min: Minimum, Maks: Maksimum

TARTIŞMA

Literatürde plantar ağrısı / topuk ağrısı bulunan hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin olumsuz etkilendiğine yönelik sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır (18, 19). Ancak, bu hastaların fiziksel aktivite düzeylerindeki farklılıkların ağrı yanıtlarını ve fonksiyonelliklerini ne şekilde etkilediğini belirlemeye yönelik bir çalışma yoktur. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar,

söz konusu popülasyonda yer alan farklı fiziksel aktivite düzeyindeki bireylerin ağrı yanıtlarının ve fiziksel performans düzeylerinin benzer olduğunu ortaya koydu. Çalışmamız bu anlamda özgün bir çalışma niteliğindedir.

Hasta popülasyonumuzu oluşturan bireyler BKİ' ye göre sınıflandırıldığında (20) hastalarımızın %80'i obez

grubunda yer almaktaydı (BKİ \geq 30 Kg/m²). Literatürde antropometrik ölçümler ve kronik plantar topuk ağrısı ilişkisinin (21), kronik topuk ağrısı ile ilişkili faktörlerin (22) ve yüksek BKİ değerlerinin plantar fasiit / plantar fasiit ile ilişkisinin (23) incelendiği çalışmalarda BKİ ile topuk ağrısı / plantar fasiit ilişkisi gösterilmiştir. Bu nedenle hasta grubumuz, obezite ve kalkaneal epin / plantar fasiit gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan literatürdeki çalışmalar ile (21-23) uyum göstermekteydi. Hasta popülasyonumuzdaki bireyler farklı fiziksel aktivite düzeyinde olmalarına rağmen BKİ değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç, fiziksel aktivite düzeyleri arasındaki farkın, BKİ değişimi sağlayacak boyutta olmamasından kaynaklanabilir. Farklı fiziksel aktivite seviyesindeki hastaların benzer BKİ aralığında bulunmaları, adipokin üretimlerinin de benzer düzeyde olduğunu, dolayısı ile benzer inflamatuvar yanıtlara sahip olduklarını düşündürmekteydi. Elde edilen sonuçlarımız bu varsayım ile paralellik göstermektedir.

Hastaların ağrı eşik ve tolerans değerleri arasında fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkilendirilebilen bir farklılık bulunmamaktaydı. Sonuçlarımız literatürde bu kapsamda yer alan çalışmaların sonuçları ile farklılık göstermekteydi. Fiziksel aktivite seviyesi yüksek olan osteoartritli hasta grubunda ağrı şiddetinin daha düşük bulunduğu (24) ve sedanter yaşam tarzına sahip bayanlarda daha yüksek düzeyde bel ağrısı riski bulunduğunu ortaya koyan çalışmada (25), yüksek aktivite seviyesinin ağrı yanıtlarını olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun farklı oluşu, ağrının farklı yöntemlerle değerlendirilmiş olması ve fiziksel aktivite düzeyi sınıflandırmasındaki farklılıklar sonuçlarımızdaki bu farklılığı neden olmuş olabilir.

Bununla birlikte topuk ağrısı şikâyeti bulunan hasta grubunda bireylerin aktivite seviyesinin yüksek olmasının, plantar fasiit prevalansını azalttığını ortaya koyan bir çalışma da literatürde yer almaktadır. Plantar fasiit için risk faktörlerinin incelendiği bu çalışmada, fiziksel aktivitenin obezite ve azalmış ayak bileği dorsifleksiyon hareket sınırı üzerinde olumlu etkiler meydana getirerek plantar fasiit prevalansını azaltabileceği ileri sürülmüştür (26). Bizim çalışmamızdaki daha yüksek fiziksel aktivite seviyesine sahip bireyler, orta ve düşük seviyeli fiziksel aktivite seviyesine sahip bireylerle fonksiyonellik açısından benzer durum göstermişlerdir. Epin formasyonunun yerleşim yeri ve büyüklüğünün kassal fonksiyonları ve ayaktaki yük dağılımını etkileyebileceği göz önüne alındığında, hastalarımızdaki radyolojik varyasyonların göz önüne alınmış olması durumunda farklı sonuçlar elde edebilecek olduğumuz ihtimali akla gelmektedir. Büyükturan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da bu hipotez doğrulanmış olup, kalkaneal epin büyüklüğündeki artışın ayak bileği kas kuvvetini ve ağrıyı olumsuz yönde etkilediği ortaya konulmuştur (27).

Bu doğrultuda çalışmamızın limitasyonları göz önüne alındığında, en önemli limitasyonumuz hastaların fiziksel aktivite seviyesi dikkate alınarak yapılan grup-

landırılmada, grupların homojen olarak dağılım göstermemesidir. Yüksek ve düşük seviyede fiziksel aktiviteye sahip olan hastaların oluşturduğu gruplardaki birey sayıları oldukça azdır. Bir başka limitasyon ise kalkaneal epin formasyonunun boyutunun dikkate alınmamış olmasıdır. Epin büyüklüğünün hastaların ağrı yanıtlarını ve fonksiyonelliğini olumsuz etkilediğini ortaya koyan iki çalışma literatürde yer almaktadır (3, 27). Her ne kadar çalışmamızın hipotezinde bu etkileşim yer almıyor da olsa, fiziksel aktivite seviyesindeki farklılıkların söz konusu yanıtlar üzerindeki etkisi değerlendirilirken bu etkileşim dikkate alınabilirdi.

Bu limitasyonların yanında, kalkaneal epin yakınına bulunan hastaların fiziksel aktivite seviyesinin bireylerin ağrı ve fonksiyonellik yanıtları üzerindeki etkisini ele alan ilk çalışma olması, değerlendirmede objektif ölçüm yöntemlerinin kullanılmış olması ise çalışmamızın güçlü yönleridir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda farklı fiziksel aktivite düzeyine sahip gruplara arasında ağrı ve fonksiyonel performans açısından farklılık çıkmamış olsa da çok yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin topuk ağrısı / plantar fasiit / kalkaneal epin gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu, bunun özellikle de yüksek BKİ'ye sahip kişilerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Aktif bir yaşamın ve egzersiz alışkanlığının sistemik endokrin yanıtlar, kas iskelet sistemi ve vücut kompozisyonu üzerindeki olumlu etkileri ile söz konusu şikâyetlerin görülme sıklığını azaltabileceği unutulmamalıdır.

Teşekkür:Yazarlar, öncelikle çalışmaya gönüllü olarak katılan bireylere teşekkür etmektedir. Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde destek veren Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a teşekkürlerimizi sunarız.

Finansman Kaynağı:Bu çalışmanın yürütülmesi ve/veya makalenin hazırlanmasında maddi destek ve sponsor kaynağı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:Yazarların bu çalışmada herhangi bir çıkar beyanı yoktur.

KAYNAKLAR

- 1.)Yalçın E, Akca AK, Selcuk B, et al. Effects of extra corporal shock wave therapy on symptomatic heelspurs: a correlation between clinical outcome and radiologic changes. Rheumatol Int. 2012; 32: 343-347.
- 2.) Selth CA, Francis BE. Review of non-functional plantar heel pain. The Foot. 2000;10: 97- 104.
- 3.)Kuyucu E, Kocyigit F, Erdil M. The association of calcaneal spur length and clinical and functional parameters in plantar fasciitis. Int J Surg. 2015; 21: 28-31.
- 4.)Johal KS, Milner SA. Plantar fasciitis and the calcaneal spur: factor fiction? Foot Ankle Surg. 2012; 18: 39-41.
- 5.)Riberio AP, Sacco IC, Dinato RC, et al. Relationships between static foot alignment and dynamic plantar loads in runners with acute and chronic stages of plantar fasciitis: a cross-sectional study. Braz J Phys Ther. 2016; 20: 87-95.

- 6.) Lareau CR, Sawyer GA, Wang JH, et al. Plantar and medial heel pain: diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014; 22: 372-80.
- 7.) Shimojo G, Joseph B, Shah R, et al. Exercise activates vagal induction of dopamine and attenuates systemic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2019; 75: 181-191.
- 8.) Sluka KA, O'Donnell JM, Danielson J, et al. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol.* 2013; 114: 725-733.
- 9.) Ylinen J, Nykanen M, Kautiainen H, et al. Evaluation of repeatability of pressure algometry on the neck muscles for clinical use. *Man Ther.* 2007; 12: 192-197.
- 10.) Visscher C, Lobbezoo F, Naeije M. Comparison of algometry and palpation in the recognition of temporomandibular disorder pain complaints. *J. Oral Facial Pain Headache.* 2004; 18: 214-219.
- 11.) Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain.* 1987; 30: 115-126.
- 12.) Savcı S, İnal İnce D, Arıkan H, et al. Six minute walk test as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2005; 27: 1365-1371.
- 13.) Ünver B, Karatosun V, Kahraman T, et al. Reliability of the six minute walk test after total hip arthroplasty. *Hip Int.* 2013; 23: 541-545.
- 14.) Page MG, Katz J, Escobar EMR, et al. Distinguishing problematic from nonproblematic postsurgical pain: a pain trajectory analysis after total knee arthroplasty. *Pain.* 2015; 156: 460-468.
- 15.) Hébert-Losier K, Newsham-West RJ, Schneiders AG, et al. Raising the standards of the calf-raise test: A systematic review. *J Sci Med Sport.* 2009; 12:594-602.
- 16.) Ross MD, Fontenot EG. Test-retest reliability of the standing heel rise test. *J Sport Rehabil.* 2000; 9: 117-123.
- 17.) Sağlam M, Arıkan H, Savcı S, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills.* 2010; 111: 278-284.
- 18.) Kuyucu E, Koçyiğit F, Erdil M. The association of calcaneal spur length and clinical and functional parameters in plantar fasciitis. *Int J Surg.* 2015; 21: 28-31.
- 19.) Akkaya S, Akkaya N, Yıldız N, et al. The association of physical examination findings and functional status with radiological and clinical variables in plantar heel pain. *Romatol Tip Rehab.* 2011; 21: 1-5.
- 20.) Irving DB, Cook JL, Young MA, et al. Obesity and pronated foot type may increase the risk of chronic plantar heel pain: a matched case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007; 17: 8:41.
- 21.) Valizadeh MA, Afshar A, Hassani E, et al. Relationship between anthropometric findings and results of corticosteroid injections treatment in chronic plantar heel pain. *Anesth Pain Med.* 2018; 8: e64357, doi: 10.5812/aapm.64357.
- 22.) Irving DB, Cook JL, Menz HB. Factors associated with chronic plantar heel pain: a systematic review. *J Sci Med Sport.* 2006; 9: 11-22.
- 23.) Van Leeuwen KD, Rogers J, Winzenberg T, et al. Higher body mass index is associated with plantar fasciopathy/'plantar fasciitis': systematic review and meta-analysis of various clinical and imaging risk factors. *Br J Sports Med.* 2016; 50: 972-81.
- 24.) Pais SR, Palma M, Roque A, et al. Physical activity can influence pain intensity in community living elderly subjects with osteoarthritis. *Abstracts / Osteoarthritis and Cartilage.* 2018; 26: 60-474.
- 25.) Heneweer H, Vanhees L, Picavet HS. Physical activity and low back pain: A u-shaped relation? *Pain.* 2009; 143: 21-25.
- 26.) Riddle DL, Pulisic M, Pidcoke P, et al. Risk factors for plantar fasciitis: a matched case-control study. *J Bone Joint Surg.* 2003; 85: 872-877.
- 27.) Büyükturan Ö, Sezgin H, Yetis M, et al. Relationship between ankle muscle strength and pain and calcaneal spur length in individuals with exercise habit: a pilot study. *Ann Yoga Phys Ther.* 2017; 2: 1020.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 136-141

Kırıkkale Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu iznini (20.03.2019 tarih ve 2019.03.06 sayılı karar), Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

EVALUATION OF ATOPIC STATUS IN PATIENTS WITH PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA ATOPIK DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selcan GULTUNA¹, Secil Kepil OZDEMİR², Cem OZISLER³

ABSTRACT

AIM: The prevalence of atopy has been investigated in different autoimmune diseases in various studies. The atopic status in primary Sjögren's syndrome (pSS) patients has not been evaluated yet. We aimed to determine the relationship between pSS and atopy.

MATERIAL AND METHOD: Fifty consecutive adult patients with pSS and fifty age and sex-matched controls were recruited in this study. pSS patients were evaluated with laboratory tests and disease activity score. All subjects underwent skin prick test with a standard panel of common aeroallergens.

RESULTS: Ten patients (10/50, 20%) in the pSS group and six participants (6/50, 12%) in the control group had positivity on skin prick tests with common inhalant allergens (p=0.267). No significant differences were found regarding the clinical characteristics between atopic and non-atopic pSS patients.

CONCLUSIONS: Atopic status and allergen sensitization were evaluated in pSS patients. To our knowledge, this is the first study investigating the inhalant allergen spectrum in pSS patients. The prevalence of atopy is similar in patients with pSS to the controls.

Key words: Allergy, atopy, Sjögren's syndrome, skin prick test, Th1/Th2 paradigm

ÖZET

AMAÇ: Farklı otoimmün hastalıklarda atopi prevalansı çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Ancak primer Sjögren sendromlu (pSS) hastalardaki atopik durum henüz değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda pSS ve atopi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: PSS tanısı almış elli erişkin hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu elli tane kontrol çalışmaya alındı. pSS hastaları laboratuvar testleri ve hastalık aktivite skoru ile değerlendirildi. Tüm katılımcılara standart aeroalerjen paneliyle cilt prik testi uygulandı.

BULGULAR: pSS grubunda 10 hastanın (10/50, %20) ve kontrol grubunda altı kişinin (6/50, %12) inhalen alerjen deri prik test sonuçları pozitif bulundu (p=0.267). Atopik ve atopik olmayan pSS hastaları arasında klinik özellikler açısından anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ: PSS hastalarında atopik durum ve alerjen duyarlılığı değerlendirildi. Bildiğimiz kadarıyla bu, pSS hastalarında inhalen alerjen duyarlılığını araştıran ilk çalışmadır. Atopi prevalansı pSS'li hastalar ve kontroller arasında benzer bulundu.

Anahtar Kelimeler: Alerji, atopi, Sjögren sendromu, deri prik test, Th1/Th2 paradigması

¹ University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Immunology and Allergy, Ankara, Turkey

² University of Health Sciences, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Department of Immunology and Allergy, Izmir, Turkey

³ University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Rheumatology, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2020 / March 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ekim 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Selcan GULTUNA

Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Division of Immunology and Allergy, Diskapi/Ankara, Turkey

Gsm: +90 553 963 03 07 Fax: +90 312 318 66 90

E-mail: selcan.gultuna@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Selcan GULTUNA (ORCID : 0000-0001-7462-0083),

Secil Kepil OZDEMİR (ORCID : 0000-0003-2688-9867) E-mail: secilkepil@gmail.com,

Cem OZISLER (ORCID : 0000-0001-7475-3927) E-mail: cemozisler@gmail.com

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and ethical permission was obtained from ethical review board of University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital (27.06.2016, No:31/09).

INTRODUCTION

Atopy is a genetic tendency to develop allergic diseases such as allergic rhinitis, asthma, and atopic dermatitis by producing immunoglobulin E (IgE) antibodies in response to common allergens especially inhaled and food (1). Th1/Th2 paradigm supposed that inadequate Th1 cell response and the predominance of Th2 cells lead to progress allergy (2). Conversely, it is widely accepted that Th1 cells play a major role in the pathogenesis of the autoimmune disease. Atopic diseases and autoimmune diseases were accepted at opposite ends of an immunological spectrum, as a result of dysregulated immune responses, based on the Th1/Th2 paradigm. It was speculated that atopy reduces the risk of developing autoimmune diseases or autoimmune diseases that prevent developing atopic diseases (3). Although, some studies reported the low prevalence of atopy in autoimmune diseases (4,5); the Th1/Th2 paradigm has been changed by the definition of Th17 and regulatory T (Treg) cells. Th17 play a role in the pathogenesis of both atopic and autoimmune diseases (6).

Primary Sjögren's Syndrome (pSS) is a chronic autoimmune disease characterized by both organ-specific and systemic manifestations that primarily affects exocrine glands; especially the salivary and lacrimal, resulting in oral and ocular dryness due to lymphocyte infiltration and inflammation (7). pSS mainly affects females, and the mean age of onset is usually between forty and fifty years old (8). The pathogenesis of pSS is not fully understood. The environmental and genetic factors and components of both innate and adaptive immune systems have been supposed to have a role in the pathogenesis of pSS (9). Some studies about the expression of cytokines in labial salivary gland tissue of patients suggested that pSS is a T helper 1 (Th1) mediated disease (10,11). The results, suggesting Th2 predominance in pSS, are limited to mouse models in a few studies (12,13). After the discovery of Th17, studies revealed that there is evidence about the role of Th17 in pSS. Although it is not known, which one is more dominant, subsets of CD4 T cells, including Th1 and Th17, participate in the pSS pathogenesis (9). To our knowledge, there is not enough data about an association between atopy and pSS in the literature. Thus, we aimed to investigate, the prevalence of atopy in patients with pSS in our center and the association between the types of sensitized allergen and pSS.

MATERIAL AND METHOD

Study Population

Fifty consecutive adult patients with pSS were recruited in this cross-sectional study between July 2016 and June 2017. Fifty age and sex matched subjects who did not have pSS or other connective tissue disease were included as a control group. Diagnosis of patients was based on the 2016 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for pSS (14). Being younger than eighteen years old, having a secondary Sjögren's syndrome and/or concomitant connective tissue disease, and pregnancy were the exclusion criteria. The study was

conducted in accordance with the Helsinki Declaration and ethical permission was obtained from ethical review board of University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital (27.06.2016, No:31/09). All participants signed an informed consent prior to inclusion to the study.

Patients' demographic data and medical history, clinical features of the concomitant disease(s), and family history of allergy were recorded. All subjects were questioned about atopic diseases whichever diagnosed with by a physician. The presences of atopic diseases were evaluated based on self-reported data and medical records. Some symptoms related to the manifestation of pSS that may mimic allergic rhinitis and asthma were not accepted as evidence of atopic diseases.

Laboratory

The levels of eosinophil, rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), anti-nuclear antibody (ANA), anti-SSA and anti-SSB were retrieved from medical records.

Disease Severity

The EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) was used for assessment of the disease activity. ESSDAI includes twelve domains related to organ systems as follows; constitutional, articular, renal, respiratory, cutaneous, muscular, peripheral nervous system (PNS), central nervous system (CNS), haematological, glandular, lymphadenopathic, biological with a score ranging from 0-123. For each domain, features of disease activity are classified in 3-4 activity levels (no, low, moderate, or no, low, moderate, and high). Scores <5 are classified as "low disease activity"; 5 to 13 are a "moderate disease activity", and ≥14 are "high disease activity" (15). The severity of the symptoms related to the primary allergic disease was assessed with a visual analogue scale (range 0-10; 0: no symptom, 10: the most severity of symptoms).

Skin Prick Tests

All the participants who gave consent underwent skin prick test to a standard panel of common aeroallergens including "Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinea, grass mix, weed mix, trees mix, Blatella germanica, cat dander, mould mix" (Alk, Denmark). Histamine (10 mg/ml) was used as positive control and saline as a negative control. None of the participants had taken any drugs such as antihistamines that could affect the skin prick test results. Skin prick tests were applied on the volar forearm and were read after twenty minutes. A wheal reaction with a mean diameter of 3 mm greater than the diameter of negative control was considered positive. Patients, sensitized to one or more allergens, were considered as atopic. SPTs were evaluated by the same tester in each patient.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the SPSS program version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The variables were investigated using visual (histograms,

probability plots) and analytical methods (Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not normally distributed. Data were presented as mean± standard errors mean (SEM); median and minimum-maximum (min-max) or percentage frequencies as appropriate. Intergroup comparisons were made using the t test/ Mann-Whiney U test for continuous variables and chi-square test or the Fisher's exact test for categorical variables. A p-value of less than 0,05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Almost the whole of the patients (98%) was female, and the mean age was 50.84±1.71 years. The median disease duration was 5 (1-25) years. The demographic and clinical parameters are presented in **Table 1**. Drugs, which have been receiving by the patients in the study group, were as follows; hydroxychloroquine (thirty-five patients, 70%), hydroxychloroquine, and corticosteroid (eleven patients, 22%), hydroxychloroquine, and methotrexate (two patients, 4%), and hydroxychloroquine, corticosteroid, and azathioprine (two patients, 4%). The positivity rate

of ANA was 46 (92%); granular pattern was observed in 39 patients (78%), homogen in 5 patients (10%), centromeric in one patient (2%), and nucleolar in one patient (2%). ANA were positive in twenty-seven patients (54%) at a serum dilution of 1/100-1/320, in 15 patients (30%) at serum dilution of 1/320-1/1000, and, in 4 patients (8%) at serum dilution of 1/1000-1/3200. Forty of patients (80%) had anti-SSA antibodies and 23 (46%) had anti-SSB antibodies. Twenty patients (40%) were rheumatoid factor (RF) positive.

Five patients (10%) had allergic rhinitis (AR), three patients (6%) had asthma, five patients (10%) had drug allergy (NSAID, penisilin, methotrexate), and one patient (2%) had food allergy (hazelnut, spice). Two of three patients with asthma were atopic. Both two patients sensitized with house dust mite. In control group, one subject had asthma and one subject had food allergy. Ten patients (10/50, 20%) in the pSS group and six participants (6/50, 12%) had positivity with common inhalant allergens in the control group (p=0.275) (**Table 1**).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of pSS patients and control group

	pSS	CG	P value
n	50	50	
Age (mean±SEM), years	50.80±1.70	51.70±1.70	0.727
Gender (female/male)	49/1	48/2	1.0
Presence of allergic diseases, n(%)			
Allergic rhinitis	12 (24)	6 (12)	0.118
Asthma	6 (12)	1 (2)	0.112
Urticaria	6 (12)	1 (2)	0.112
Drug allergy	5 (10)	1 (2)	0.204
Atopic dermatitis	3 (6)	-	0.242
Food allergy	1 (2)	2 (4)	1.000
Skin prick test positivity, n(%)	10 (20)	5 (10)	0.161
House dust mites	7 (14)	2 (4)	0.081
Pollens	5 (10)	2 (4)	0.436
Blatella germanica	2 (4)	2 (4)	1.000
Moulds	1 (2)	-	1.000
Cat dander	-	-	-

SEM: standard error of mean, CG: control group

Table 2. Comparison of clinical characteristics of pSS patients according to the atopic status

	pSS	Non-atopic	Atopic	P value
n		40	10	
Age at diagnosis, years		45.10±1.90	43.70±3.10	0.743
Duration of pSS, months; median (min-max)		5 (1-25)	8 (3-17)	0.209
Presence of extraglandular symptoms, n(%)		13 (32.50)	1 (10)	0.156
ANA positivity, n(%)		36 (90%)	10 (100%)	0.397
RF positivity, n(%)		13 (65%)	7 (35%)	0.067
CRP (mg/l), median (min-max)		3.5 (1.00-29.10)	5.95 (1.00-16.60)	0.166
ESR (mm/h), median (min-max)		17.50 (2-71)	32 (10-53)	0.047*
Eos counts (/µL), median (min-max)		100 (0-1000)	100 (0-1000)	0.166
ESSDAI, median (min-max) (mean±SEM)		2 (2-12) 3.30±0.40	2 (2-5) 2.30±0.30	0.177

ANA: Antinuclear antibody, RF: Rheumatoid factor, CRP: C reactive protein, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, Eos: eosinophil, ESSDAI: The EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, SEM: standard error of mean, *statistically significant

Seven patients (14%) were sensitized to house dust mite, five patients (10%) were sensitized to pollens, two patients (4%) were sensitized to *Blatella germanica* and one patient was sensitized to moulds in the pSS group. Two subjects (4%) were sensitized to house dust mite, two subjects (4%) were sensitized to pollens, and two subjects (4%) were sensitized to *Blatella germanica* in the control group. Six patients (12%) with pSS were monosensitized and four patients (8%) were polysensitized. In control group, five subjects (10%) were monosensitized. There was no subject polysensitized to allergens. The presence of atopy was similar between patients with a duration of pSS <10 years (n=5/35, 14.30%) and ≥10 years (n=5/15, 33.30%) (p=0.143).

Clinical characteristics of pSS patients according to atopic status were shown in **table 2**. Age at diagnosis, duration of pSS, presence of extraglandular symptoms, ANA positivity, CRP and RF levels, eosinophil counts, and ESSDAI scores were similar between atopic and non-atopic patients with pSS. ESR levels were significantly higher in atopic patients than non-atopic patients (p= 0.047).

DISCUSSION

In the present study, we investigated the atopic status and allergen sensitization of pSS patients. Atopy rates were similar in patients with pSS and controls. AR was the most common allergic disease in pSS patients, followed by asthma. The most common aeroallergen sensitization was house dust mite but not significant. No significance was found regarding the clinical characteristics between atopic and non-atopic pSS patients. To our knowledge, this is the first study investigating the inhalant allergen spectrum in pSS patients.

There has been growing interest in the relationship between autoimmune diseases and atopy. The relevant studies reported varied results about the prevalence of atopy in autoimmune diseases. Unlike the Th1/Th2 paradigm, some studies have reported that atopy and autoimmune diseases may co-exist (16). Genetic and environmental factors, as well as the design of study groups (children or adults), may have influenced the differences in the prevalence rate of atopy in autoimmune diseases. Another factor would be that some of those studies were based on the questionnaires (4-6,16). Epidemiologic studies were designed mostly on patients with SLE and RA (4,16). Possible association atopy and pSS is still unknown.

In a nationwide population-based cohort study, the risk of autoimmune diseases, including SS in atopic patients, has been studied. The authors reported a 2.5-fold increased risk of SS among atopic subjects. The coexistence of the atopic triad (AR, asthma, and AD) exacerbated the risk of autoimmune disease (17). Another population-based cohort study revealed that a 1.4-fold increased risk of developing asthma in pSS patients. In that study, the percentages of comorbidities of AR and AD in patients with pSS were 21.10% and 2.40%, respectively. These were significantly higher than the frequencies in patients

without SS (8.30% and 1.40%, respectively). These prevalence rates of atopic diseases were determined from databases according to diagnostic codes based on the International Classification of Diseases (ICD) (18). Some studies reported that asthma is one of the comorbid diseases in SS patients (19,20). One of these studies reported that 11.80% of SS patients were comorbid with asthma (19). Kang et al. reported a higher prevalence of asthma in SS patients according to controls (20). In these studies, whether asthma was allergic or not, has not been addressed. In our study, the rates of asthma and AR in patients with pSS were 6%, and 10%, respectively. Our rates were lower than the rates of atopic diseases reported in the previous studies (18,19). This result may arise from the number of study population or differences in the study methods. AD was not reported by any participants. The percentage of asthma was low, but two of the three patients were atopic. These results suggest us the Th1 pathway is dominant in pSS, but Th2 or different immunologic mechanisms contribute the pathogenesis.

An important aspect of our study was evaluating the presence of atopy in pSS with the skin prick tests. The inhibitory effect on skin prick tests of drugs that have been using in the study group was evaluated before the prick tests performed. Among these drugs; hydroxychloroquine, methotrexate, and azathioprine do not suppress skin tests. Long term systemic steroid treatment has a possible effect on prick tests even none of clinical significance (21). The diameter of skin wheal of histamine had been checked before skin prick tests in case of usage of long-term systemic steroid. The steroid doses, used for pSS in our study, did not interfere with the tests. According to skin prick results, we did not find significant differences between pSS and control group. Common aeroallergen sensitization was evaluated in pSS patients for the first time in our study. The prevalence of common aeroallergen sensitization varies in different geographical regions and countries. According to the previous studies from Türkiye, pollen sensitization was the most common sensitization detected in skin prick tests and the frequency varied between 43 to 74% among sensitized cases. The frequency of dust mite sensitization was near 30% (22). In our study, house dust mite sensitization was the most common sensitization in patients with pSS. Similarly, Guo et al. reported a predominance of dust mite sensitization (n:12/35, 34%) by serum specific IgE in children with SLE (16). If this was not a coincidence; it may be related to the propensity to induce different T cell responses by allergens or similar pathways in the pathogenesis of mite sensitizations and autoimmune diseases. The intrinsic features of different allergens may be critical to Th2 initiation as well as driving Th2 responses in autoimmune diseases (23). It is interesting that polysensitized cases were detected in the pSS group but not in controls. Polysensitization is an immunological phenomenon that was hypothesized with a functional defect in T regulatory cells which may cause to developing polysensitization to allergen (24). These results suggest that immunological mechanisms in

pSS may lead to allergen(s) sensitivity. In further studies, it can be questioned that chronic exposure of allergens is a predisposing factor for pSS or vice versa.

Finally, we evaluated whether the presence of atopy influences the disease severity of pSS. It was reported that pre-existing atopic disease in some autoimmune diseases leads to a less severe disease course (3). To the best of our knowledge, there is not any study that directly investigates the relationship between atopy and disease activity of pSS. Only one study reported by Pertovaara et al. suggested that Th2 genotypes may be associated with a milder form of pSS. They hypothesized that whether pSS is a Th1 mediated autoimmune disease or Th2 mediated. They investigated the polymorphism of the genes encoding for interleukin (IL)-4, IL-13, and interferon γ , which cytokines involved in the regulation of Th1/Th2. They found that the percentage of pSS patients, who presented with extraglandular manifestations carrying interleukin (IL)-4 allele, was fewer than those not carrying this allele (11). In our study, we could not find any significant difference regarding disease activity between atopic and non-atopic patients in pSS. The frequency of extraglandular manifestations in non-atopic patients was higher than atopic patients, but it would not be plausible that to comment about this situation because of the small number of patients. We find significant ESR level in atopic patients, but we did not find this significance in ESSDAI, which is more valuable for clinical assessment of pSS. For this reason, it cannot be exactly interpreted that ESR level in atopic patients is significant or not.

Study Limitations

However, there are some limitations in our study. First, it was a hospital-based study, so patients were unrepresentative for the Turkish population or general population. The rates of atopy prevalence between the groups were distinct, but not significant; this situation can be explained with high rate of type 2 error. Number of our study population was small, but it would be a pioneer to other clinical trials. Second, we did not analyze the related cytokines about atopy in our study. Understanding the immunopathological roles of immune cells and cytokines will clarify the association between atopy and pSS.

CONCLUSIONS

In conclusion, the prevalence of atopy is similar in patients with pSS to the controls. It is compatible with the hypothesis that pSS is mainly Th1 mediated autoimmune disease. But there is not an opposing relationship between atopy and pSS.

Acknowledgements: No funding was received. There is no conflict of interest.

REFERENCES

1.)D'Angelo G, Marseglia L, Manti S, et al. Atopy and autoimmune thyroid diseases: melatonin can be useful? *Ital J Pediatr.* 2016;42:95. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0305-0>.

2.)Berker M, Frank LJ, Geşner AL, et al. Allergies - A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. *Clin Immunol.* 2017;174:73-83. <https://doi.org/10.1016/j.jclim.2016.11.001>.

3.)Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol.* 2008;153:19-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03679.x>.

4.)Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, et al. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:187-90. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007013>.

5.)Allanore Y, Hilliquin P, Coste J, et al. Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1998;351:497. Doi: 10.1016/s0140-6736(05)78684-0.

6.)Aydoğmuş , Ayaz NA, akan M, et al. Is there any difference regarding atopy between children with Familial Mediterranean fever and healthy controls? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017; 45: 549 - 52. <https://doi.org/10.1016/j.jaller.2016.12.006>.

7.)Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2018;37: 1743-9. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4153-8>.

8.)Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247-55. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47399>.

9.)Verstappen GM, Corneth OBJ, Bootsma H, et al. Th17 cells in primary Sjögren's syndrome: Pathogenicity and plasticity. *J Autoimmun.* 2018; 87: 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.11.003>.

10.)Kolkowski EC, Reth P, Pelusa F, et al. Th1 predominance and perforin expression in minor salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 1999;13: 155-62. doi: 10.1006/jaut.1999.0289.

11.)Pertovaara M, Anttonen J, Hurme M. Th2 cytokine genotypes are associated with a milder form of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:666-70. Doi:10.1136/ard.2005.040956.

12.)Jabs DA, Lee B, Whittum-Hudson JA, et al. Th1 versus Th2 immune responses in autoimmune lacrimal gland diseases in MRL/Mp mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:826-31.

13.)Akpek EK, Jabs DA, Gerard HC, et al. Chemokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/Mp mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:185-90. Doi :10.1167/iovs.03-0812.

14.)Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76: 9-16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>.

15.)Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:382-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206008>.

16.)Guo R, Zhou Y, Lu L, et al. Atopy in children with juvenile systemic lupus erythematosus is associated with severe disease. *PLoS One.* 2017;12:e0177774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177774>.

17.)Huo YC, Hu HY, Liu IL, et al. The risk of autoimmune connective tissue diseases in patients with atopy: A nationwide population-based cohort study. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38:383-9. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4071>.

18.)Shen TC, Chen HJ, Wei CC, et al. Risk of asthma in patients with primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:152. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0312-3>.

19.)Fairfax AJ, Haslam PL, Pavir D, et al. Pulmonary disorders associated with Sjögren's syndrome. *Q J Med.* 1981;50:279-95.

20.)Kang JH, Lin HC. Comorbidities in patients with primary Sjögren's Syndrome: a Registry-based Case-control Study. *J Rheumatol.* 2010;37:1188-94. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090942>.

21.)Bousquet JB; Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18-24.
22.)Şahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, et al. Skin Prick Testing to Aeroallergen Extracts: What is the Optimal Panel in Children and Adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:391-8. <https://doi.org/10.1159/000329870>.

23.)Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Rev*. 2011;242: 51-68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01021.x>.
24.)Ciprandi G, Cirillo I. Monosensitization and Polysensitization in allergic rhinitis. *Eur J Intern Med*. 2011; 22:e75-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.05.009>

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 142-147

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and ethical permission was obtained from ethical review board of University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital (27.06.2016, No:31/09).

DEVELOPMENTAL PROFILE OF TODDLERS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER AT A TERTIARY CENTRE IN TURKEY

ÜÇÜNCÜ BASAMAK SAĞLIK HİZMETİ VEREN BİR MERKEZDE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU NEDENİYLE İZLENEN KÜÇÜK ÇOCUKLARIN GELİŞİMSEL ÖZELLİKLERİ

Pelin ÇELİK¹, İclal AYRANCI SUCAKLI², Gülser ŞENSES DİNÇ³, Halil İbrahim YAKUT⁴

ABSTRACT

AIM: The aim of the study was to describe the clinical and developmental characteristics of toddlers with autism spectrum disorder (ASD); and find out early manifestations.

MATERIAL AND METHOD: Medical records of 134 ASD diagnosed children under 4 years of age between January 2017-May 2019 were retrospectively reviewed. Developmental characteristics of the children diagnosed at ≤ 24 months and >24 months of age were compared.

RESULTS: Forty-three (32.1%) of the children were diagnosed with autism at ≤ 24 months of age, and 91 (67.9%) were diagnosed at > 24 months. The most common concern expressed by parents at admission was language delay (46.2%). While only 1.5% of parents named "autism" spontaneously as a concern at admission, 73.9% of parents expressed concerns about ASD when the history was detailed. Parental concern about ASD ($p=0.031$) and mothers' educational level >8 years ($p=0.002$) were correlated with earlier diagnosis. Children diagnosed at ≤ 24 months of age were more likely to have inability to follow verbal commands ($p=0.012$) and delayed motor milestones ($p=0.008$). Other ASD signs and clinical characteristics were similar between children who diagnosed at ≤ 24 and >24 months of age.

CONCLUSION: The signs of ASD emerge over the first 2 years of life. Children who diagnosed ASD at ≤ 24 months of age have poorer receptive language and motor skills. Parents recognized the warning signs of ASD, but they might have not express their concerns clearly. Pediatricians should take time to listen the parents' developmental concerns and notice the early symptoms of ASD.

Key words: Autism spectrum disorder, signs of autism, developmental profile, parental concern, early diagnosis

ÖZET

AMAÇ: Çalışmanın amacı otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı alan küçük çocukların klinik ve gelişimsel özelliklerini tanımlamak ve OSB'nin erken belirtilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında, 4 yaş altında, otizm tanısı alan 134 çocuğun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Yirmi dört aylık ve öncesinde tanı alan çocuklarla, 24 aylıktan sonra tanı alanların gelişimsel özellikleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çocukların 43'ü (%32,1) 24 aylık ve öncesinde, 91'i (%67,9) ise 24 aylıktan sonra otizm tanısı almıştı. Ebeveynlerin en sık başvuru yakınması konuşma gecikmesiydi (%46,2). Ebeveynlerin sadece %1,5'inin başvuru yakınmalarını kendiliğinden "otizm" olarak bildirdikleri, %73,9'unun ise öykü derinleştirildiğinde OSB ile ilgili kaygılarını dile getirdikleri saptandı. Ebeveynlerin OSB ile ilişkili kaygı bildirmesi ($p=0,031$) ve anne eğitim süresinin >8 yıl olması ($p = 0,002$) daha erken tanı ile ilişkili saptandı. Yirmi dört aylık ve öncesinde tanı alan çocuklarda, komut almada zorluk ($p=0,012$) ve hareket alanında gecikme ($p=0,008$) daha sıkı. Diğer OSB bulguları ve klinik özellikler ≤ 24 ay ve >24 ay tanı alan çocuklarda benzerdi.

SONUÇ: OSB belirtileri yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkmaktadır. OSB tanısını 24 aylık ve öncesinde alan çocuklarda, alıcı dil ve hareket işlevlerinde zorluk daha sıkıdır. Ebeveynler OSB belirtilerini farketmelerine rağmen, endişelerini açıkça ifade etmeyebilirler. Çocuk hekimleri ailelerin gelişim ile ilgili kaygılarını dinlemek için onlara zaman ayırmalı ve OSB'nin erken belirtilerini farketmelidirler.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, otizm belirtileri, gelişimsel özellikler, ebeveyn kaygısı, erken tanı

¹ Department of Pediatrics, Division of Developmental and Behavioral Pediatrics, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

² Department of Pediatrics, Division of Developmental and Behavioral Pediatrics, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

³ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

⁴ Department of Pediatrics, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2020 / March 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ekim 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Pelin ÇELİK
Department of Pediatrics, Division of Developmental and Behavioral Pediatrics,
Ankara City Hospital, Ankara, Turkey
Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Çankaya/ANKARA
Gsm: +90 506 827 40 49 E-mail: drpelincelik06@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Pelin ÇELİK (ORCID: 00000002-3561-4542),
İclal AYRANCI SUCAKLI (ORCID: 0000-0002-0995-2636) E-mail: iasucakli@hotmail.com,
Gülser ŞENSES DİNÇ (ORCID: 0000-0001-5556-3175) E-mail: gulserdinc@yahoo.com,
Halil İbrahim YAKUT (ORCID: 0000-0001-6946-4995) E-mail: dribrahimyakut@gmail.com

This study was conducted in Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital and ethical committee of approval was obtained from same hospital (Project No:2019-145, Date: 05/28/2019).

INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by deficiencies in social communication skills, repetitive sensory-motor behaviors and restricted interests (1). The prevalence of ASD has been increased over the last few decades and reported as 1 in 59 children (2). It is reported that ASD is related to the early altered brain development and neuronal organization, and symptoms initially appear by the first years of life (3, 4). Although parents have concerns related to ASD by the age of 12-18 months, most of children are usually diagnosed between 3 and 4 years of age (2, 5-7). Delay in the diagnosis of ASD is an important barrier for the children access to specialized evidence-based interventions on time that can improve long term outcomes during the sensitive period of brain development (8).

Knowing the early clinical features of ASD will provide timely and appropriate guidance. To the best of our knowledge, there is no study evaluating the developmental profile of toddlers with autism in Turkey. The aim of our study was to evaluate the clinical, developmental and demographic characteristics of toddlers with ASD; and find out early manifestations.

MATERIAL AND METHOD

This retrospective, observational study was conducted in Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital and ethical committee of approval was obtained from same hospital (Project No:2019-145, Date: 05/28/2019).

Participants.

We included children under four years of age who were newly diagnosed with ASD, followed by both department of developmental-behavioral pediatrics, and child and adolescent psychiatry between January 2017-May 2019. In order to prevent misdiagnoses such as lack of stimuli, attention deficit hyperactivity disorder, children who were evaluated at least 2 different times were included in the study.

Developmental Assessment And Diagnosis.

Developmental assessment included a detailed information with open-ended interview technique with parents about general development of their children, current or past concerns related with ASD, and observation of the child's free play, relationship and interaction with parents and clinician in a playroom on a regular basis. Diagnosis of ASD was performed according to diagnostic criteria of DSM-V (1), and the severity of autistic symptoms was measured using Childhood Autism Rating Scale (CARS) (9). The International Guide for Monitoring Child Development (GMCD) was used to assess the communicative, motor, play, relation and self-help skills of the child (10).

Measurements.

1. The Childhood Autism Rating Scale is a behavioral rating scale used to diagnose and evaluate the severity of ASD (9). It has been showed that CARS distinguishes

ASD from non-ASD with good sensitivity and specificity in children between 2 and 4 years old (11). Turkish validity and reliability of CARS was performed (12). Sum scores can range from 15 to 60; scores more than 30 indicate that the child is in the autistic range. Scores between 30-37 are categorized as mild to moderate autism and scores between 37-60 are categorized severe autism (9).

2. The International Guide for Monitoring Child Development, developed in Turkey by Ertem et al (10), provides a method for developmental monitoring and early detection of developmental difficulties in low and middle income countries. The GMCD is a brief, open-ended, preceded interview with the primary caregiver. Delays in each developmental domain were defined as two standard deviations or more below in the relevant area according to GMCD. Expressive language such as forming phrases or pointing, receptive language including follow age appropriate verbal commands, play, relation, motor and self help skills were evaluated according to GMCD.

Procedures.

Sociodemographic information [age, sex, parental age and education (≤ 8 and > 8 years of educational attainment), parental concerns and daily screen time at initial presentation], findings obtained from observation of the child's free play and interaction with parents and clinician, GMCD results, CARS scores, and clinical evaluations (additional chronic diseases, hearing, metabolic and genetic evaluation) were retrospectively reviewed from medical records. Characteristics of ASD symptoms at initial presentation including poor eye contact, echolalia, inability to follow verbal commands, motor stereotype, unusual play, regression, self injury behavior, insistence on sameness, restricted interests, unusual interest in sensory aspects of the environment, self help skills, pretend play, pointing, joint attention, interest of peers, responsiveness to name were recorded. By comparing the clinical and developmental characteristics of children diagnosed at ≤ 24 months and > 24 months of age, the early signs and symptoms of ASD were investigated. Regression is defined by initial period of apparently typical development followed by a substantial loss the skills and stop gaining new skills (13).

Statistical analyses were performed using the SPSS statistical package for MAC (v. 20.0). Categorical variables between groups were analyzed using the chi-squared test. Comparison of mean between two groups was examined using a t-test where the data fit a normal distribution and the Mann-Whitney U test where the data was non-normal. A p value of 0.05 was deemed to indicate statistical significance.

RESULTS

A total of 134 children were enrolled. 80.6% of the children were male. The mean age at diagnosis was 29.6 ± 8.3 months, while it was 28.3 ± 7.8 months for girls and 29.9 ± 8.4 months for boys ($p > 0.05$). ASD diagnosis was performed at ≤ 18 months, 19-24 months and > 24 months of ages in

11 (8.2%), 32 (23.9%) and 91(67.9%) children, respectively. Prematurity was determined in 23.9% of the cases. 29.1% of children were hospitalized in neonatal period and most common diagnosis was indirect hyperbilirubinemia (38.4%). Mean age of mothers' and fathers' were 28.8±5.2 and 32.5±5.6 years, respectively. Eighty (59.7%) of mothers and 89 (66.4%) of fathers had completed >8 years of education. Consanguineous marriage rate was 20.9%. **Table 1** shows demographic characteristics of the children.

Table 1. Demographic characteristics of the study group

Demographic characteristics	Values
Gender, n (%)	
Female	26 (19.4)
Male	108 (80.6)
Age at diagnosis, n (%)	
≤18 months	11 (8.2)
19-24 months	32 (23.9)
25-36 months	59 (44.0)
37-48 months	32 (23.9)
Birth weight, g, (mean±SD)	3071 ± 744
Gestational week, week, (mean±SD)	38.3 ± 2.7
Premature birth (<37 gestational week), n (%)	32 (23.9)
Neonatal intensive care unit admission, n (%)	39 (29.1)
Mothers' age, years, (mean±SD)	28.8±5.2
Fathers' age, years, (mean±SD)	32.5±5.6
Mothers' education, n (%)	
≤8 years	54 (40.3)
>8 years	80 (59.7)
Fathers' education, n (%)	
≤8 years	45 (33.6)
>8 years	89 (66.4)
Employment, n (%)	
Mothers'	25 (18.7)
Fathers'	130 (97.0)
Consanguineous marriage, n (%)	28 (20.9)
Family structure, n (%)	
Nuclear family	115 (85.8)
Extended family	19 (14.2)

Eighty-two (61.2%) of toddlers were evaluated three or more times (mean 3.2±1.5). At referral, according to parent reports, only 3.7% of the children had daily screen time less than one hour, 7.5% had 1-2 hours, 13.4% had 2-4 hours and 75.4% had more than 4 hours screen time.

The most common concerns expressed by the parents at admission were language delay (45.5%), developmental delay (11.9%) and lack of responsiveness to name (9.7%) (**Table 2**). Thirty-nine (29.1%) families reported concerns related with core symptoms of autism such as lack of responsiveness to name, poor eye contact, poor social interaction, inability to follow verbal commands, motor stereotypies, repetition of words or phrases or noises and covering his ears with hands for blocking out noise at admission. Ten children (7.5%)

were diagnosed with ASD during their developmental follow-up due to developmental risks such as prematurity and their parents didn't express any concern. Two parents reported suspicion of ASD spontaneously, 73.9% of parents (n=99) expressed concerns about autism when the history was detailed. Parental concern after history detailed about ASD was associated with earlier diagnosis (27.4±7.6 vs 31.2±9.58, p=0.031).

Table 2. Parental concerns at initial presentation

	n (%)
Language delay	61 (45.5)
Developmental delay	16 (11.9)
Lack of responsiveness to name	13 (9.7)
Poor eye contact	8 (6.0)
Motor delay	6 (4.5)
Poor social interaction	6 (4.5)
Inability to follow verbal commands	5 (3.7)
Motor stereotypies	4 (3.0)
Suspicion of autism	2 (1.5)
Repetition of words, phrases and noises	2 (1.5)
Covering his ears with hands for blocking out noise	1 (0.7)
No concern (diagnosed, during developmental follow-up)	10 (7.5)

The initial clinical characteristics of ASD according to the age of diagnosis are presented in **Table 3**. The most common clinical characteristics in children diagnosed at ≤24 months of age were inability to follow verbal command (100%), lack of responsiveness to name (95.3%) and no index finger pointing (90.7%). Inability to follow verbal commands (p=0.012) and delay in motor milestones (p=0.008) at initial evaluation were more common in children diagnosed at ≤24 months than children diagnosed after 24 months of age. Other ASD signs and clinical characteristics were similar between the age groups.

History of regression was in 32.8% of children and the mean regression time was 16.7±5.7 months. There was no significant difference between the regression rates in boys and girls (39% vs 34.6%, p=0.68). According to GMCD, expressive language, receptive language and motor delay were in 117 (87.3%), 126 (94%) and 44 (32.8%) children, respectively. Delay in relating, play and self-help skills were in 134 (100%), 112 (83.6%) and 82 (61.2%) of children, respectively.

The CARS scores were available for 92 children. The mean CARS score was 43.1±5.2. Eighty-three (90.2%) of toddlers had CARS score in the severe range, 9.8% had scores in the mild/moderate range. There was no difference in the severity of autism between girls and boys (CARS scores for boys 43.2±5.1, girls 43±5.7, p=0.61).

Children of mothers with an educational level of more than 8 years were diagnosed earlier than children whose

mothers' had ≤ 8 years education (27.7 ± 7.3 vs 32.2 ± 9 months, $p=0.002$). There was no relationship between the CARS scores of the children and mothers' educational attainment ($p>0.05$). Fathers' education level was not associated with the age of diagnosis and the severity of ASD ($p>0.05$).

Microcephaly and macrocephaly were in 6.5% and 6.5% children, respectively. Three children had severe or profound hearing loss. Genetic disease was detected in 10 (13.1%) of 76 children who were examined for genetic disease, and determined genetic diseases were 16p13.11 microdeletion

syndrome ($n=1$), 2q23.1 microdeletion syndrome ($n=1$), Beckwith Wiedemann syndrome ($n=1$), tuberous sclerosis ($n=2$), Down syndrome ($n=2$), Cornelia de Lange syndrome ($n=1$), the phosphatase and tensin homolog (PTEN) gene mutation ($n=1$), and leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation ($n=1$). Two patients had surgery for congenital cataract. The most common additional disability was epilepsy and it was observed in 13 cases (9.7%). Melatonin was given to one patient due to sleep problems. Inherited metabolic disease was not detected in any of 87 children who were tested for inherited metabolic diseases.

Table 3. ASD signs and clinical characteristics according to diagnosis at ≤ 24 or > 24 months of age

	Total (n=134) n (%)	Diagnosis at ≤ 24 months of age (n=43) n (%)	Diagnosis at > 24 months of age (n=91) n (%)	p value
Echolalia	28 (20.9)	6 (14)	22 (24.2)	0.128
Inability to follow verbal commands	123 (91.8)	43 (100)	80 (87.9)	0.012
Lack of pretend play	99 (73.9)	33 (76.7)	66 (72.5)	0.383
No index finger pointing	113 (84.3)	39 (90.7)	74 (81.3)	0.126
Lack of joint attention	116 (86.6)	38 (88.3)	78 (85.7)	0.432
Motor stereotypies	105 (78.3)	35 (81.4)	70 (76.9)	0.352
Unusual play	116 (86.6)	38 (88.3)	78 (85.7)	0.441
No peer play	106 (79.1)	37 (86)	69 (75.8)	0.177
Poor eye contact	121 (90.2)	37 (86)	84 (92.3)	0.206
Lack of responsiveness to name	125 (93.2)	41 (95.3)	84 (92.3)	0.396
Self injury behavior	24 (18)	7 (16.2)	17 (18.6)	0.534
Insistence on sameness	75 (56)	22 (51.2)	53 (58.2)	0.348
Restricted interests	69 (51.5)	18 (41.9)	51 (56)	0.106
Unusual interest in sensory aspects	98 (73.2)	35 (81.4)	63 (69.3)	0.990
Delayed motor milestones	44 (32.8)	21 (48.8)	23 (25.3)	0.008
Delayed self-help skills	82 (61.2)	24 (55.8)	58 (63.7)	0.295
CARS (mean \pm SD)	43.1 \pm 5.2	42.2 \pm 4.4	43.6 \pm 5.5	0.170

DISCUSSION

Our study demonstrated that most signs of ASD emerged over the first 2 years of life. Children who were diagnosed at ≤ 24 months of age had poorer receptive language and motor skills than diagnosed after 24 months of age.

Studies investigating developmental profiles of ASD in children ≤ 24 months of age are limited (14). Malhi et al. (14) reported that clinical characteristics in the majority of children younger than 24 months with ASD were; no meaningful speech, no interest in children, lack of joint attention, unusual play, lack of pretend play, no index finger pointing, inability to follow verbal commands, motor stereotypies, and poor eye contact in a small sample ($n=21$), using a retrospective methodology. In our study, most common clinical characteristics of the children ≤ 24 months of age were similar to the study of Malhi et al. But unusual play (71.4% vs 88.3%), inability to follow verbal commands (81% vs 100%), and poor eye contact (66.7% vs 86%) were found more frequent in our

study. This may be associated with larger sample size and including children with genetic and medical problems in our study.

There is a strong evidence that early identification and subsequently early intervention of ASD can improve cognitive, language and adaptive behavior and atypical behavior (15, 16) as well as other skills like joint attention (17, 18), communication (19), symbolic play (18), and imitation (20). In a review of 42 studies published from 1990 to 2012 showed that, the mean age at diagnosis decreased over time (21). Recent epidemiologic studies in United States and United Kingdom reported that the mean age of autism diagnosis remained at 4 to 5 years (22, 23). Similarly Zwaigenbaum et al. (24) found that the mean age of autism diagnosis was 38.2 ± 8.7 months among Canadian preschool children. In Turkey, studies evaluating the age of diagnosis of autism are limited. Mukaddes et al reported the mean age of diagnosis as 2.39 ± 0.75 years in 39 children (25). The average age at

diagnosis was 29.6 ± 8.3 months in our sample. Our study group had a lower average age at diagnosis than other studies because we included the children under age 4, whereas other studies have included under age 8 (22).

In our sample, 8.2% of the children were diagnosed before 18 months of age and 23.9% of the children were diagnosed at 19-24 months of age. Landa (26) reported that approximately 50% of affected children could be diagnosed reliably by 14 months of age. Some clinicians want to see all the symptoms before delivering a lifetime diagnosis, but the wait and see approach might be detrimental by delaying access to early intervention services. Therefore, recommendation of American Academy of Pediatrics (AAP); a three-pronged approach consisting of routine, ongoing developmental surveillance, broad developmental screening at 9, 18, and 24/30 months, and universal ASD-specific screening at 18 and 24 months, is important for early diagnosis (27).

In our study, language delay was the most common first concerns reported by parents, in line with the literature (28, 29). In a Canadian study, better language and cognitive skills were determined as factors associated with late diagnosis of ASD (24). Similarly we found that poorer language skills such as inability to follow verbal commands were associated with early ASD diagnosis.

Daniels et al. (21) showed that factors like; greater symptom severity, higher socioeconomic status and greater parental concern were associated with earlier diagnosis. We found that higher maternal educational level and presence of parental concern were associated but symptom severity according to CARS was not associated with earlier diagnosis. It was reported that higher maternal educational level was associated with increased knowledge of child development in developing countries (30). Our findings supported that mothers with higher educational levels can recognize autism related symptoms earlier. However, only 1.5% of the parents named "autism" specifically as a concern. Our study showed that, parents were unwilling to express their suspicion of ASD clearly unless the history was detailed. In conjunction with the study of Richards et al. (29) our results emphasize the need for providers to ask and notice parents' concerns during the diagnostic processes. It is important that professionals should take time to listen the parents and must be aware of their concerns related with ASD symptoms. On the other hand, parents attribute the child's condition to non-autism-specific behavioral difficulties, and beliefs such as, "he is stubborn", "he require more discipline", "he has difficult personality", or "he is spoiled" may lead to delayed diagnosis of ASD.

It is well known that ASD is about 4 times more common among boys than girls. In our study the boy to girl ratio was 4.1:1, in line with literature (2, 31). We found that gender was not associated with age of diagnosis in line with the literature (24).

There is a reasonable consensus that early motor difficulties may be an important early marker for ASD prior to formal diagnosis (32, 33). In a community-based cohort study from Australia, the prevalence of motor difficulties in ASD at the time of diagnosis was 35.4% (31). Similarly, motor delay was obtained 32.8% of the children with ASD at the time of diagnosis and it was more frequent in patients diagnosed at ≤ 24 months of age in our study. This may be due to the fact that a delay in motor domains can be more easily recognized than other developmental domains by parents and health care providers, and this leads to earlier referral of these children to comprehensive developmental evaluation.

In a meta-analytic review of 85 studies by Barger et al. (13), the overall prevalence of regression in children with ASD was estimated to be 32.1%, with an average onset at 21.4 months. In the current study, 32.8% of the children experienced regression; however, the median onset of regression time was earlier than previous studies according to parental reports. The children in our sample were younger than the children in the study of Barger et al. Therefore, earlier regression onset may be associated with "telescoping effect" which was described by Lord et al. (34) as parents providing information about older children tend to report later onset of symptom recognition. In conjunction with the study of Barger et al. (13), there was no significant difference between the regression rates in boys and girls.

Mamidala et al. (35) reported that parental consanguinity increased the risk for ASD with an odds ratio of 3.22. It increases the possibility of recessively inherited genetic diseases, congenital malformations, adverse perinatal outcomes including stillbirth, low birth weight, preterm delivery. Similarly with studies from Turkey (36, 37), consanguinity rate was 20.9%, in our study. These finding highlights the importance of developing national policies and strategies and educating people for consanguinity marriages.

It has been showed that children with ASD began to watch television earlier and had longer screen time compared with typically developing children (38). In a study from Turkey showed that, the frequency of exposure to mobile devices was 75.6% in young children and 20.6% of them were exposed before 12 months of age (39). Another study from Turkey reported that 82.4% of the children with language delay have daily screen time above 4 hours (40). We evaluated television screening time and, only 3.7% of children with ASD had screen time less than 1 hour, as recommended by AAP (41). It is known that in addition to child's direct screen time, family screen time has negative impact on mother child reciprocal interaction (42). Thus, clinician should give advice to the families about the importance of limitation of the screening time as a part of anticipatory guidance in every visit.

Our study had some limitations. The most important

limitation was that ASD diagnosis was not based on structured tools such as the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) and the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) due to the lack of Turkish validity and reliability. Retrospective design of our study was another limitation.

CONCLUSION

Reliable diagnoses of ASD can be challenging in very young children. Our study suggests that most signs of ASD emerged over the first 2 years. Children diagnosed ≤ 24 months of age have poorer receptive language and motor skills than children diagnosed later. Although motor delay was not included in DSM-V criteria, it can be an important predictor of ASD. Parents who are recognizing the warning signs of ASD may not express their concerns specifically as “autism”. Therefore, it is important that pediatricians should be aware of the early signs of ASD and give time to listen the parents’ concerns related with ASD signs.

We have no conflict of interest. We have no funding.

REFERENCES

- 1.) Swedo SE. Neurodevelopmental disorders. In: Kupfer DJ, Regier DAR; eds. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Association: Arlington, VA; 2013. p.31-86.
- 2.) Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67:1-23.
- 3.) Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci.* 2005;23:183-7.
- 4.) O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS One.* 2017;12:e0175870.
- 5.) Al-Qabandi M, Gorter JW, Rosenbaum P. Early autism detection: are we ready for routine screening? *Pediatrics.* 2011;128:e211-7.
- 6.) Baghdadli A, Picot MC, Pascal C, et al. Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2003;12:122-7.
- 7.) Daley TC. From symptom recognition to diagnosis: children with autism in urban India. *Soc Sci Med.* 2004;58:1323-35.
- 8.) Dawson M, Gernsbacher MA. Effectiveness of intensive autism programmes. *Lancet.* 2010;375(9716):722-3; author reply 23.
- 9.) Schopler E, Reichler R, Rochen Renner B. The Childhood Autism Rating Scale. Western Psychological Services: Los Angeles, CA; 1988.
- 10.) Ozturk Ertem I, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, et al. Validation of the International Guide for Monitoring Child Development demonstrates good sensitivity and specificity in four diverse countries. *Acta Paediatr.* 2019;108:1074-86.
- 11.) Chlebowski C, Green JA, Barton ML, et al. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2010;40:787-99.
- 12.) Incekas S, Baykara B, Demiral Y, et al. “Çocukluk otizmini derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması”. 19. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Derneği; P075, S:112, April 14-18, 2009. Antakya/Turkey.
- 13.) Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:817-28.
- 14.) Malhi P, Singhi P. A retrospective study of toddlers with autism spectrum disorder: Clinical and developmental profile. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17:25-9.
- 15.) Boyd BA, McDonough SG, Rupp B, et al. Effects of a family-implemented treatment on the repetitive behaviors of children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41:1330-41.
- 16.) Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics.* 2010;125:e17-23.
- 17.) Lawton K, Kasari C. Brief report: longitudinal improvements in the quality of joint attention in preschool children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:307-12.
- 18.) Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:611-20.
- 19.) Minjarez MB, Williams SE, Mercier EM, et al. Pivotal response group treatment program for parents of children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41:92-101.
- 20.) Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, et al. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52:13-21.
- 21.) Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. *Autism.* 2014;18:583-97.
- 22.) Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and characteristics of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2016;65:1-23.
- 23.) Brett D, Warnell F, McConachie H, et al. Factors affecting age at ASD diagnosis in UK: No evidence that diagnosis age has decreased between 2004 and 2014. *J Autism Dev Disord.* 2016;46:1974-84.
- 24.) Zwaigenbaum L, Duku E, Fombonne E, et al. Developmental functioning and symptom severity influence age of diagnosis in Canadian preschool children with autism. *Paediatr Child Health.* 2019;24:e57-e65.
- 25.) Mukaddes NM, Tutkunkardas MD, Sari O, et al. Characteristics of children who lost the diagnosis of autism: a sample from İstanbul, Turkey. *Autism Res Treat.* 2014;2014472120.
- 26.) Landa R. Early communication development and intervention for children with autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13:16-25.
- 27.) Johnson CP, Myers SM. American Academy of Pediatrics Council on Children With D. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007;120:1183-215.
- 28.) Herlihy L, Knoch K, Vibert B, et al. Parents' first concerns about toddlers with autism spectrum disorder: effect of sibling status. *Autism.* 2015;19:20-8.
- 29.) Richards M, Mossey J, Robins DL. Parents' concerns as they relate to their child's development and later diagnosis of autism spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2016;37:532-40.
- 30.) Ertem IO, Atay G, Dogan DG, et al. Mothers' knowledge of young child development in a developing country. *Child Care Health Dev.* 2007;33:728-37.
- 31.) Licari MK, Alvares GA, Varcin K, et al. Prevalence of motor difficulties in autism spectrum disorder: Analysis of a population-based cohort. *Autism Res.* 2020;13:298-306.
- 32.) Harris SR. Early motor delays as diagnostic clues in autism spectrum disorder. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1259-62.
- 33.) West KL. Infant motor development in autism spectrum disorder: A synthesis and meta-analysis. *Child Dev.* 2019;90:2053-70.

- 34.)Lord C, Shulman C, DiLavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:936-55.
- 35.)Mamidala MP, Kalikiri MK, Praveen Kumar PT, et al. Consanguinity in India and its association with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2015;8:224-8.
- 36.)Kaplan S, Pinar G, Kaplan B, et al. The prevalence of consanguineous marriages and affecting factors in Turkey: A National Survey. *J Biosoc Sci*. 2016;48:616-30.
- 37.)Family Structure in Turkey Survey (TFSS), Ministry of Family and Social Policy (Turkey) (2011). Available at: <http://www.cocukhaklarizleme.org/wp-content/uploads/turkiyenin-aile-yapisiarastirmasi-20111.pdf>. (Accessed February 01, 2020)
- 38.)Chonchaiya W, Nuntnarumit P, Pruksananonda C. Comparison of television viewing between children with autism spectrum disorder and controls. *Acta Paediatr*. 2011;100:1033-7.
- 39.)Kilic AO, Sari E, Yucel H, et al. Exposure to and use of mobile devices in children aged 1-60 months. *Eur J Pediatr*. 2019;178:221-27.
- 40.)Celik P, Sucakli IA, Yakut HI. Initial symptom of different developmental problems: Language delay. *Turkish J Pediatr Dis*. 2019;13:468-74.
- 41.)AAP Council On Communications and media. Media and young minds. *Pediatrics*. 2016;138:e20162591.
- 42.)Krupa M, Boominathan P, Ramanan PV, et al. Relationship between screen time and mother-child reciprocal interaction in typically developing children and children with Autism Spectrum Disorders. *Indian J Pediatr*. 2019;86:394.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 148-154

This study was conducted in Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital and ethical committee of approval was obtained from same hospital (Project No:2019-145, Date: 05/28/2019).

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ TANILI YENİDOĞAN HASTALARIN AKCİĞER ULTRASONOGRAFİSİ BULGULARI**LUNG ULTRASONOGRAPHY FINDINGS OF NEWBORN PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**Ahmet ÖKTEM¹, Ayşegül ZENCİROĞLU¹, Duygu BİDEV¹, Ahmet ÖZYAZICI¹, Çiğdem ÜNER¹, Seda AYDOĞAN¹, Dilek DİLLİ¹**ÖZET**

AMAÇ: Akciğerlerin değerlendirilmesinde öneme sahip olan ultrasonografinin, yenidoğanda kullanımı son yıllarda artmıştır. Bu çalışmada akciğer ultrasonografisinin bronkopulmoner displazi tanılı yenidoğan hastalardaki bulguları değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya yenidoğan kliniğinde takip edilen, hafif BPD (10 olgu), orta BPD (10 olgu) ve ağır BPD (10 olgu) kliniği olan toplam 30 olgu alındı. Tüm olgular akciğer ultrasonografisi ile değerlendirildi. Ultrasonografik bulgular kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 30 vakanın (14 kız ve 16 erkek) gebelik haftası ortanca değeri 294 (261-312) hafta, doğum ağırlıkları ortalaması 1161,2±313,1 (minimum:670 gram-maksimum:1950 gram) gramdı. Hastaların akciğer ultrasonografik incelemesinde tüm gruplarda (hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD) B çizgileri, alveolar interstisyel sendrom, konsolidasyon, sınırlı normal alanlar ve plevral çizgi düzensizlikleri tespit edilirken normal akciğer dokusundaki A çizgilerinde azalma bulguları görüldü. Konsolidasyon, sınırlı normal alanların dağılımı ve plevral çizgi düzensizliği açısından gruplar arasında anlamlı fark yokken, BPD kliniğinin ağır olduğu olgularda B çizgilerinde artışla birlikte A çizgilerinde azalma (p=0,014) ve alveolar interstisyel sendromda artış (p=0,008) tespit edildi.

SONUÇ: Akciğer ultrasonografisinin direk grafi gibi radyasyon içermemesi, yatakbashi tekrarlayan seferler uygulanabilmesi, pratik ve kolay ulaşılabilir olması önemli avantajlarıdır. Yararları göz önüne alındığında akciğer ultrasonografisinin bronkopulmoner displazinin tanı ve takibinde kullanılması faydalı olacaktır. Bu amaçla yenidoğan yoğun bakım servislerinde daha sık akciğer ultrasonografisi kullanımı önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer ultrasonografisi, Bronkopulmoner displazi, Yenidoğan, Bulgular

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Mayıs 2020 / May 2020

ABSTRACT

AIM: Ultrasonography has an important role in the evaluation of the lungs and the use of ultrasound has increased in recent years. In this study, the findings of lung ultrasonography in newborn patients with bronchopulmonary dysplasia were evaluated.

MATERIAL AND METHODS: A total of 30 cases with mild BPD (10 cases), moderate BPD (10 cases) and severe BPD (10 cases) clinics followed in the neonatal intensive care unit were included in the study. All cases were evaluated by lung ultrasonography. Ultrasonographic findings have been recorded.

RESULTS: The median gestational week of 30 cases (14 girls and 16 boys) was 294(261-312) weeks, and the mean birth weight was 1161.2 ± 313.1 (minimum:670g-maximum:1950g) gram. B lines, alveolar interstitial syndrome, consolidation, spared areas, pleural line abnormality and decrease in A lines were detected in ultrasonographic examination of all groups (mild BPD, moderate BPD and severe BPD). There was no significant difference between the groups in terms of consolidation, spared areas and pleural line abnormality. In cases correlation with severity of BPD, we detected increase of B lines and decrease in A lines (p=0.014) and also increase in alveolar interstitial syndrome(p=0.008).

CONCLUSION: Lung ultrasonography has important advantages as easily accessible, practical, nonionizing unlike chest radiography and it can be applied repeatedly at the bedside. When evaluated with its benefits, it will be useful to use lung ultrasonography in the diagnosis and follow-up of bronchopulmonary dysplasia. For this purpose, more frequent use of lung ultrasonography is recommended in neonatal intensive care units.

Keywords: Lung ultrasound, bronchopulmonary dysplasia, newborn, findings.

Kabul Tarihi / Accepted : Ekim 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ahmet ÖKTEM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Kliniği Altındağ/Ankara, Türkiye
Gsm: +90 532 588 7182
E-posta: kidsdr.ahmetoktem@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Ahmet ÖKTEM (ORCID : 0000-0001-7209-6732),
Ayşegül ZENCİROĞLU (ORCID : 0000-0002-3488-4962) E-posta: aysegulzenciroglu1@gmail.com,
Duygu BİDEV (ORCID : 0000-0002-0145-0551) E-posta: duygubidev@gmail.com,
Ahmet ÖZYAZICI (ORCID : 0000-0002-1389-7799) E-posta: drahmetozyazici@gmail.com,
Çiğdem ÜNER (ORCID : 0000-0002-4846-7764) E-posta: cigdemuner@gmail.com,
Seda AYDOĞAN (ORCID : 0000-0002-6144-4225) E-posta: drsedakunt@gmail.com,
Dilek DİLLİ (ORCID : 0000-0003-2634-2562) E-posta: dilekdilli2@yahoo.com

Çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 04.03.2015 tarih ve 14/134-05 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

GİRİŞ

Ultrasonografi klinikte tanı amaçlı en çok kullanılan görüntüleme araçlarından biridir. Yenidoğan yoğunbakım servislerinde kranial anomali ve kanamaların tespiti, abdominal kitle ve patolojilerin gösterilmesi başta olmak üzere birçok kullanım alanı bulunmaktadır (1). Bronkopulmoner displazi (BPD) özellikle prematüre bebeklerde erken yenidoğan döneminde oksijen ve mekanik ventilasyon uygulanmaları gibi nedenlere bağlı ortaya çıkan kronik bir akciğer hastalığıdır (2,3). BPD gelişimini azaltmak için antenatal steroid kullanımı, postnatal non-invaziv ventilasyon yöntemleri, A vitamini ve steroid medikasyonu gibi stratejiler geliştirilmesine rağmen bu hasta grubunda oksijen ihtiyacı uzun süre devam edebilmektedir (4,5). Son yıllarda akciğer ultrasonografisi (LUS) yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde sık kullanılmaya başlanmıştır. Ultrasonografi akciğerlerin değerlendirilmesi, tanı ve tedavi takibinde önem kazanmaktadır (6). Radyasyon içermemesi, hasta başı uygulanabilmesi ve kolay ulaşabilirlik avantajları arasındadır (7). Yenidoğan döneminin önemli solunum problemleri olan respiratuvar distress sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), pnömoni, pulmoner atalektazi ve pnömotoraks tanıları LUS ile tespit edilebilmektedir (8). Uzun dönemde özellikle prematüre bebeklerin önemli bir solunum problemi olan BPD'nin LUS bulguları tartışmalıdır. Bu çalışma ile BPD hastalarında görülen LUS bulgularının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında hafif BPD (10 olgu), orta BPD (10 olgu) ve ağır BPD (10 olgu) kliniği olan toplam 30 olgu alındı. Çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 04.03.2015 tarih ve 14/134-05 sayılı etik kurul onayı alınmış olup, aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Tüm olguların gebelik haftaları, ayrıntılı perinatal bilgileri ve fizik inceleme bulguları kaydedilmiştir.

Ultrasonografik görüntülemelerde 12 MHz lineer prob (LOGIQ e, GE Healthcare, England) kullanıldı. Akciğer ultrasonografisi longitudinal tarama şeklinde ön ve arka göğüs duvarına uygulandı. Tüm hastalar aynı yenidoğan uzmanı tarafından yatak başında ultrasonografi cihazı ile değerlendirildi ve alınan ultrasonografi görüntüleri bir radyoloji uzmanı tarafından kontrol edildi. Ultrasonografik değerlendirme süresi her hasta için ortalama beş dakika idi ve her hastanın kontrol akciğer grafisi çekildi.

Ultrasonografik bulgular olan B çizgileri, konsolidasyon alanları, alveolar interstisyel sendrom (AIS), sınırlı normal alanlar (Spared areas) ve plevral çizgi anormallikleri kaydedildi. Tüm olgular gebelik yaşı 32 hafta ve altında olduğundan postmenstrüel (PM) 36. haftada oksijen ihtiyacı ≥ 21 olan olgular BPD olarak kabul edildi ve ultrasonografik değerlendirme yapıldı. En az

28 gün ≥ 21 gereksinimi olan PM 36. haftada ek oksijen gereksinimi olmayan vakalar hafif BPD, PM 36. haftada oksijen ihtiyacı ≤ 30 olan vakalar orta BPD ve PM 36. haftada oksijen ihtiyacı ≥ 30 olan ve/veya pozitif basınç gereksinimi bulunan vakalar ağır BPD kabul edildi (9). BPD tanısı almayan prematüre bebekler ve ek konjenital anomali bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Akciğer ultrasonografisi'nde kullanılan terminoloji A çizgisi

Plevral çizginin ekojenik artefaktı olan A çizgileri, değerlendirme alanında görüntünün en üst sınırından en alt sınırına kadar eşit aralıklarla tekrarlayan paralel çizgilerdir (6).

Plevral çizgi ve plevral çizgi düzensizlikleri

Plevral çizgi değerlendirme alanında görüntünün en üst sınırında kostaların hemen altında bulunan ince hiperekojenik çizgidir. Plevral çizgi solunum sırasında kostaların hemen altında yatay kayma hareketi (Lung sliding) yapar. Birçok akciğer hastalığında çizgi yapısında düzensizlikler görülebilir. Real-time ultrasonografik değerlendirmede, plevral çizginin yatay kayma hareketi yerine kalp atımları ile senkronize pulsasyonu 'Lung pulse' olarak adlandırılır ve bu bölgede atelektazi olduğunu gösterir (10).

B çizgisi

B çizgileri, plevral çizgiden başlayıp değerlendirme alanında görüntünün en alt sınırına kadar uzanan vertikal hiperekojenik artefaktlardır (11). B çizgileri, A çizgilerini siler ve alveolar sıvı varlığını ya da pulmoner ödemi gösterir. Doğumdan sonra ilk 48 saat normal yenidoğanlarda görülebilir (12).

Konsolidasyon ve hava bronkogramı

Konsolidasyon bulgusu akciğer dokusu içerisinde karaciğer dokusuna benzer görüntü (Hepatizasyon) elde edilmesidir. Bu alan içerisinde görülen düzensiz hiperekoik alanlar hava bronkogramlarıdır ve broşial dallardaki havayı gösterir. Bu durum pnömoni lehinedir (13).

Alveolar interstisyel sendrom

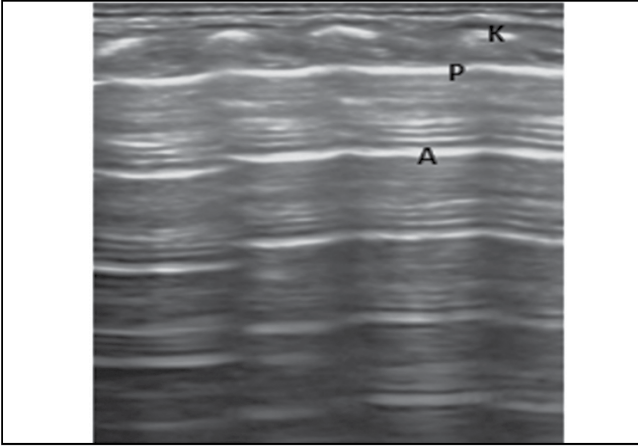
Ultrasonografik inceleme sırasında üçten fazla B çizgisi bulunması AIS olarak ve alanın tamamında B çizgilerinin bulunması beyaz akciğer (White lung) görüntüsü olarak adlandırılır (6). Bu radyolojik bulguları 'B-pattern' ve 'Severe B-pattern' olarak adlandıran klinik çalışmalarda bulunmaktadır (14).

Sınırlı normal alanlar (Spared areas)

Ultrasonografik inceleme sırasında AIS alanları arasındaki normal görünümlü akciğer alanlarıdır (8).

Normal akciğer ultrasonografisi bulguları

Normal akciğer alanları hipoekoik görünümündedir. Kostalar altında hiperekoik plevral çizgi görülür. Ayrıca plevral çizginin altında plevral çizgiye paralel uzanan A çizgileri bulunur (15) (Şekil 1).



Şekil 1: Normal akciğer ultrasonografisi bulguları
Normal akciğer dokusunun ultrasonografik değerlendirilmesi. Longitudinal taramada kostalar(K) altında hiperekoik plevral çizgi(P) bulunmaktadır. Plevral çizginin altında pleval çizgileri(A) görülmektedir.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Microsoft Windows tabanlı çalışan Statistical Package for Social Sciences version 18.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler yapıldı. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı her gruptaki çalışma parametrelerinin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı. Kategorik değerler için Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 14 kız ve 16 erkek toplam 30 vaka dahil edildi. Vakaların gebelik haftası ortanca değeri 294 (261-312) hafta idi. Doğum ağırlıkları ortalaması $1161,2 \pm 313,1$ (670-1950) gramdı.

Hastaların akciğer ultrasonografik incelemesinde tüm gruplarda (hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD) B çizgileri, AIS, konsolidasyon, spared areas ve plevral çizgi düzensizlikleri tespit edilirken normal akciğer dokusundaki A çizgilerinde azalma bulguları görüldü. Konsolidasyon, hafif BPD grubunda 1/10, orta BPD grubunda 2/10 ve ağır BPD grubunda 3/10 olguda tespit edildi ($p=0,450$). A çizgilerinde azalma ile birlikte B çizgilerinin artması, hafif BPD grubunda 4/10, orta

BPD grubunda 7/10 ve ağır BPD grubunda 10/10 olguda tespit edildi ($p=0,014$). AIS, hafif BPD grubunda 4/10, orta BPD grubunda 8/10 ve ağır BPD grubunda 9/10 olguda tespit edildi ($p=0,008$). Sınırlı normal alanlar, hafif BPD grubunda 5/10, orta BPD grubunda 6/10 ve ağır BPD grubunda 9/10 olguda tespit edildi ($p=0,142$). Plevral çizgi düzensizliği, hafif BPD grubunda 2/10, orta BPD grubunda 3/10 ve ağır BPD grubunda 3/10 olguda tespit edildi ($p=0,480$) (**Tablo 1**).

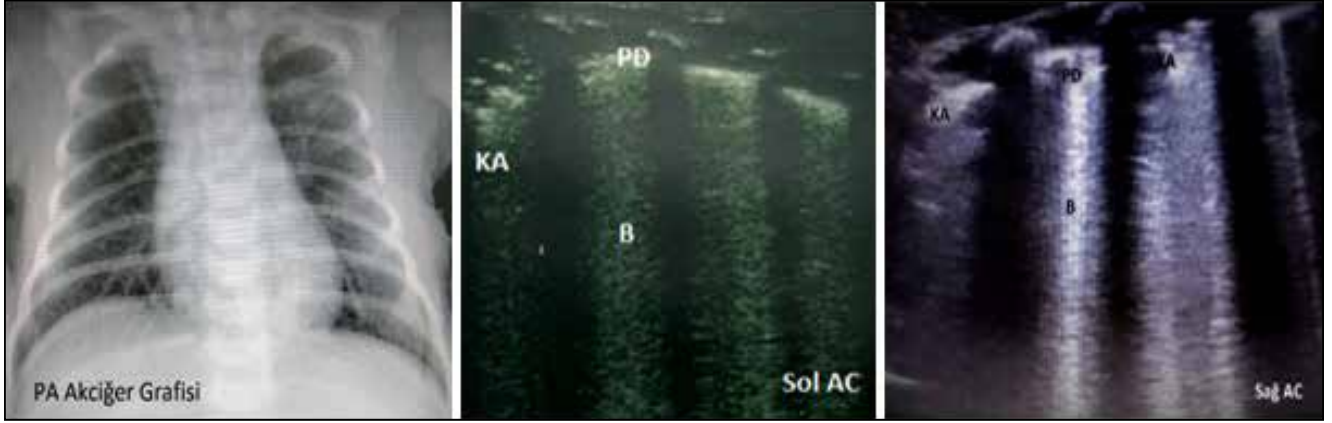
TARTIŞMA

BPD'de bronşial mukozal hiperplazi, parankimde fibrotik doku artışı, amfizem ya da kollaps alanları, interstisyel ödem, gaz değişim alanlarında azalma ile giden diffüz hasarlanma görülmektedir (16). BPD tanısı, 28 günden uzun süre %21'den daha fazla oksijen ihtiyacının olduğu klinik bulgulara dayalıdır. Bu çalışma ile BPD tanısında LUS bulgularının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ultrasonografi radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında önemli tanı değeri olan bir yöntemdir. Akciğer hastalıklarının tanısında klinik semptomlar, laboratuvar sonuçları ve akciğer grafisi sık tercih edilirken, yenidoğan döneminde akciğer ultrasonografisinin klinik kullanımını daha az olmaktadır. Ancak LUS birçok akciğer hastalığının tanı ve takibinde etkin olarak kullanılabilir (6-12). Yenidoğan kliniklerinde LUS kullanımının kolaylık ve avantajları birçok çalışma ile gösterilmiştir (7,17). 2012 yılında uluslararası kanıta dayalı önerilerin değerlendirildiği Uluslararası Akciğer Ultrasonografisi Liyezon Komitesi'nin kararlarında, akciğer ultrasonografisinin son derece yüksek doğruluğu ve güvenilirliği nedeniyle daha kapsamlı kullanımı önerilmiştir (18). BPD tanılı hastaların akciğer grafilerinde; aşırı havalanma, lineer interstisyel opasiteler, kistik görünüm, plevral kalınlaşma, değişik derecelerde fibrotik değişiklikler görülmektedir (19,20). Bu bulgular LUS ile tespit edilebilir. Bu çalışmada BPD hastalarında akciğer parankim düzensizliğini gösteren konsolidasyon alanları tespit edildi (**Şekil 2**). Bu alanlarda gelişen enflamasyon sonucu meydana gelen parankimal hasarı göstermektedir (13). Akciğer dokusunun ultrasonografik değerlendirilmesinde normal alveolar havalanmayı gösteren A çizgilerinde azalma ve yerine B çizgilerinde artış görüldü. B çizgileri özellikle alveolar havanın yerine sıvı varlığı ve pulmoner ödemin göstergesidir (11). BPD patofizyolojisinde gelişen pulmoner ödem LUS ile net bir şekilde gösterilebilmektedir.

Tablo 1: Hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD olgularının akciğer ultrasonografisi bulguları.

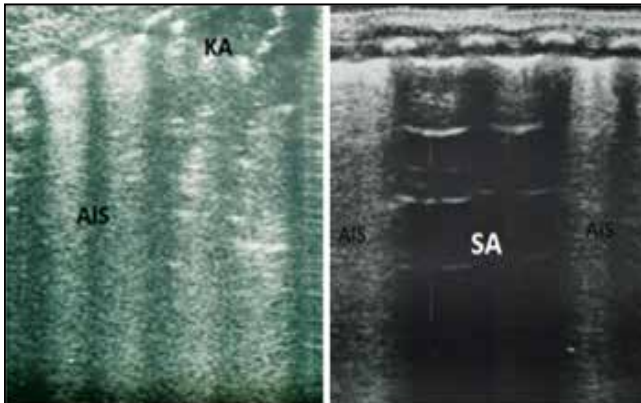
	Hafif BPD (n=10)	Orta BPD (n=10)	Ağır BPD (n=10)	P değeri
Konsolidasyon, n (%)	1/10(10)	2/10(20)	3/10(30)	0,450
B Çizgileri, n (%)	4/10(40)	7/10(70)	10/10(100)	0,014
A Çizgilerinde azalma, n (%)	4/10(40)	7/10(70)	10/10(100)	0,014
AIS, n (%)	4/10(40)	8/10(80)	9/10(90)	0,008
Spared areas (Sınırlı normal alanlar), n (%)	5/10(50)	6/10(60)	9/10(90)	0,142
Plevral çizgi düzensizliği, n (%)	2/10(20)	3/10(30)	3/10(30)	0,480

BPD: Bronkopulmoner displazi.



Şekil 2: Akciğer grafisi ile akciğer ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması
Postnatal 28. Günde oksijen ihtiyacı devam eden prematüre bebeğin posterior-anterior akciğer grafisi ve LUS bulguları. PD: Plevral düzensizlik, KA: Konsolidasyon alanları, B: B çizgileri. Ultrasonografik değerlendirmede konsolidasyon alanları ve pulmoner ödemi gösteren B çizgileri bulunmaktadır.

BPD'de parankimal hasarlanma ve iyileşen alanlar farklı evrelerde olabilmektedir. Bazı bölgelerde fibrozis ya da kistik değişiklikler olmakta ve alveolar havalanma farklılıkları meydana gelmektedir (19). Bu durum ultrasonografik inceleme sırasında B çizgilerinde artış ve AIS görünümü ile sonuçlanmaktadır. Bu çalışmadaki ağır BPD hastalarının ultrason bulgularında, B çizgilerinde ve AIS alanlarında anlamlı artış ile birlikte A çizgilerinin sayısında anlamlı azalma tespit edildi. AIS görüntüleri arasında normal alveolar havalanmanın görüldüğü alanlar (Spared areas) bulunmaktadır (Şekil 3). BPD tanısında ortaya çıkan kronik değişikliklerden bir diğeri plevral kalınlaşma ve düzensizliklerdir (20). Bu çalışmada BPD hastalarında gelişen plevral çizgi düzensizlikleri ultrasonografi ile tespit edildi. Liu J ve arkadaşlarının (21) BPD tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada, bu çalışmadaki bulgularımıza benzer şekilde B çizgileri ve AIS alanları tespit edilmiş ve pulmoner ödem olarak yorumlanmıştır. Yine aynı çalışmada parankim düzensizliğini gösteren konsolidasyon alanları ve plevral çizgi düzensizlikleri tespit edilmiştir.



Şekil 3: Alveolar interstisyel sendrom ve sınırlı normal alanlar.

AIS: Alveolar interstisyel sendrom, SA: Sınırlı normal alanlar (Spared areas) KA: Konsolidasyon alanı. Sınırlı normal alanlar ultrasonografik inceleme sırasında AIS alanları arasındaki normal görünümlü akciğer alanlarıdır.

BPD hastalarında LUS bulgularını tanımlayıcı nitelikte olan çalışmamızın sınırlayıcı özelliği vaka sayısıdır. Uzun dönemde daha çok vakayı içeren çalışmalar yararlı olacaktır. Böylece BPD tanısında akciğer ultrasonografisinin tanı değeri artacaktır. Yine uzun dönemde bu hastaların takibinde LUS kullanımı, bu hastaların klinik izlemi ile ultrasonografik bulguları arasındaki korelasyonu gösterecektir.

SONUÇ

Bu çalışma ile BPD hastalarında LUS bulgularının belirlenmesi amaçlanmıştır. LUS yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde RDS, yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, pulmoner ateletazi ve pnömotoraks tanılarında etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Akciğer ultrasonografisinin direk grafi gibi radyasyon içermemesi, yatakbaşı uygulanması, pratik ve kolay ulaşılabilir olması önemli avantajlarıdır. Bunun yanı sıra akciğer bulgularının dinamik izleminde gün içinde tekrarlayan kez uygulanabilmesi ve düşük maliyeti ek avantajlarıdır. Zaman içerisinde artan deneyimle birlikte akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde akciğer grafisinin yerini alması mümkün olabilecektir. Yararları göz önüne alındığında akciğer ultrasonografisinin BPD'nin tanı ve takibinde kullanılması önem arz etmektedir. Bu alanda daha çok vaka serisini kapsayan çalışmalar yararlı olacaktır. Bu amaçla yenidoğan yoğun bakım servislerinde daha sık LUS kullanımı gerekmektedir.

Çıkar çatışması : Yazarların bildirecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Çalışma daha önce herhangi bir toplantıda sunulmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1)Kurepa D, Zaghoul N, Watkins L, et al. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. J Perinatol. 2018;38:11-22.
- 2)Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163: 1723-9.
- 3)Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. Clin Perinatol. 2013;40:665-78.

- 4) Pfister RH, Goldsmith JP. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 273-93.
- 5) Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr* 2012; 161: 585-8.
- 6) Liu J. Lung ultrasonography for the diagnosis of neonatal lung disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:856-61.
- 7) Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B. Radiation exposure early in life can be reduced by lung ultrasound. *Chest.* 2011;139:730-1.
- 8) Oktem A, Yigit S, Oğuz B, et al. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of respiratory distress syndrome in newborns. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2021;34:281-6.
- 9) Pointdexter BB, Feng R, Schmidt B, et al. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1822-30.
- 10) Liu J, Liu Y, Wang HW, et al. Lung ultrasound for diagnosis of neonatal atelectasis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013;51:644-8.
- 11) Vergine M, Copetti R, Brusa G, et al. Lung ultrasound accuracy in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn. *Neonatology.* 2014;106:87-93.
- 12) Copetti R, Cattarossi L. The "double lung point": an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology.* 2007;91:203-9.
- 13) Liu J, Liu F, Liu Y, et al. Lung ultrasonography for the diagnosis of severe neonatal pneumonia. *Chest.* 2014;146:383-8.
- 14) Brat R, Yousef N, Klifa R, et al. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr.* 2015;169:e151797. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1797.
- 15) Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ups J Med Sci.* 2012;117:10-7.
- 16) Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatal.* 2003; 8: 63-71.
- 17) Liu J. Feasibility and necessity of lung ultrasound in neonatal intensive care unit. *Zhonghua Weichan Yixue Zazhi.* 2013;16:582-4.
- 18) Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38: 577-91.
- 19) Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, et al. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2005; 25: 1047-73.
- 20) Bancalari E. Changes in pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol.* 2001;18: 1-9.
- 21) Liu J, Chen SW, Liu F, et al. BPD, Not BPD, or iatrogenic BPD: findings of lung ultrasound examinations. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e133. doi: 10.1097/MD.000000000000133.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 155-159

Çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 04.03.2015 tarih ve 14/134-05 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BİR ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI BİRİMİNDE İZLENEN TUTUKLU VE HÜKÜMLÜ ERGENLERİN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**INVESTIGATION OF THE CHARACTERISTICS OF CONVICTED ADOLESCENTS FOLLOWED UP IN A CHILD AND ADOLESCENT MENTAL HEALTH UNIT**S.Burak AÇIKEL¹, Miray ÇETİNKAYA¹, Yetiş İŞILDAR²**ÖZET**

AMAÇ: Ceza infaz kurumlarındaki tutuklu ve hükümlü gençlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Psikopatoloji sıklığının genel topluma göre daha yüksek olduğu bilinen bu popülasyonda klinik değerlendirme koşulları ve tedavi uyumu gibi konular önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu araştırmada tutuklu ve hükümlü bir grup ergenin yakınmaları, medikal tedavi ve klinik takipleriyle ilgili veri elde edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında infaz koruma memurları eşliğinde çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine yönlendirilen erkek tutuklu ve hükümlülerin tıbbi kayıtları hastane otomasyon sisteminden geriye dönük olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 149 erkek tutuklu ve hükümlü dahil olmuştur. Örneklemin yaş ortalaması 16,64 yıldır (199,74 ay). Toplam başvuru sayısı 323 olup, birey başına ortalama başvuru sayısı 2,1'dir. Önde gelen başvuru yakınması uykusuzluktur. Bunu kendine zarar verici davranışlar, öfke kontrol sorunları ve depresif yakınmalar izlemektedir. En sık tespit edilen tanı davranım bozukluğu olup bunu depresif bozukluklar izlemektedir. Bireylerin %64,4'ü medikal tedavi kullanmaktadır. Risperidon en sık kullanılan ilaçtır.

SONUÇ: Çalışmamızda normal popülasyona göre psikiyatrik bozukluklar açısından artmış risk altında olan tutuklu ve hükümlü ergenlerin ayaktan psikiyatri polikliniği izlemiyle ilgili kesitsel veriler sunulmuştur. Bu grupta sık rastlanabilecek psikopatolojilere yönelik koruyucu ve tedavi edici hizmetlerin geliştirilmesi açısından daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Cezaevi, psikopatoloji, ergen, mahkum, tedavi

ABSTRACT

AIM: The number of detainees and convicts in penal institutions is increasing day by day. In this population, which is known to have a higher incidence of psychopathology than the general population, issues such as assessment conditions and treatment compliance are a major problem. In this study, it is aimed to obtain data about the complaints, medical treatment and clinical follow-up of a group of adolescents who are detained and convicted.

MATERIAL AND METHOD: The medical records of male detainees and convicts, who were referred to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic in the company of prison guards between January 2017 and April 2019, were retrospectively analyzed through the hospital automation system.

RESULTS: 149 male prisoners and convicts were included in the study. The mean age of the sample is 16.64 years (199.74 months). The total number of applications is 323 and the average number of applications per individual is 2.1. The leading complaint is insomnia. This is followed by self-injurious behaviors, anger management problems and depressive complaints. The most common diagnosis was conduct disorder, followed by depressive disorders. 64.4% of individuals are using medical treatment. Risperidone is the most commonly used medicine.

CONCLUSIONS: In our study, cross-sectional data about outpatient psychiatric follow-up of detainees and convicted adolescents who are at increased risk for psychiatric disorders compared to the normal population are presented. In this group, more comprehensive studies are needed to develop preventive and therapeutic services for the most common psychopathologies.

Keywords: Penal institution, psychopathology, adolescent, detainee, treatment

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

² Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Manisa, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Temmuz 2020 / July 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ekim 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

S.Burak AÇIKEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Birimi Babür Caddesi No: 44 Altındağ, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 544 860 23 16 Tel:+90 312 305 64 75 E-posta: acikel42@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

S.Burak AÇIKEL (ORCID : 0000-0002-8964-9513),

Miray ÇETİNKAYA (ORCID : 0000-0003-4795-5413) Gsm: +90 506 335 25 16

E-posta: makinci@gmail.com,

Yetiş İŞILDAR (ORCID : 0000-0002-4885-2478) Gsm: +90 507 387 76 97

E-posta: yetonline@hotmail.com

Araştırma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 08.01.2020 tarihinde 2012-KAEK-15/2025 sayılı onay alınmıştır.

GİRİŞ

Adalet sistemi ile karşılaşan ve cezaevlerinde bulunan çocuk ve gençler azımsanmayacak derecede önemli bir nüfus teşkil etmektedir (1). Cezaevinde bulunan 19 yaş altı gençler Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 kişi ile toplam cezaevi popülasyonunun %1'ini oluşturmaktadır (2). Benzer şekilde 2018 yılında sunulan verilere göre Fransa'da tutuklu ve hükümlü gençler toplam tutuklu-hükümlü popülasyonunun %1,1'ini temsil etmektedir (3). Ülkemizdeki duruma baktığımızda ise, Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) son verilerine göre ceza infaz kurumlarında 31 Aralık 2017 tarihi itibarı ile bulunan kişi sayısı, 2016 yılının aynı tarihine göre %15,7 artarak 232 bin 340 olmuştur. Ceza infaz kurumuna hükümlü statüsünde giriş kaydı olanlardan ceza infaz kurumuna girdiği andaki yaşa göre çocuk (12-17 yaş grubu) olanların sayısı bir önceki yıla göre %109,4 artarak 2 bin 56 olurken, suç işlediği andaki yaşta çocuk yaşta olanların sayısı bir önceki yıla göre %28,3 artışla 11 bin 805'tir (4). Bu rakamlardan da anlaşılacağı üzere tutuklu ve hükümlü statüsünde cezaevinde bulunan ergenlerin sayısı giderek artmaktadır.

Tutuklu veya hükümlü olan çocuk ve ergenlerin akranlarına kıyasla yüksek oranda karşılanmamış sağlık gereksinimlerine sahip olduğu, morbidite ve mortalite riski taşıdıkları bilinmekte ve bu nedenle tıbbi açıdan kırılgan bir popülasyon oluşturdukları düşünülmektedir (5). Tutuklu ve hükümlü bulunan çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozuklukların sıklığının genel popülasyona oranla yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda yaş ortalaması 17,1 olan bir örnekleme yakın zamanda yapılmış bir kesitsel araştırmada, örneklemin %90,8'inde bir psikiyatrik bozukluk olduğu, %75,1'inde ise komorbid bir psikiyatrik bozukluk olduğu saptanmıştır (6). Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 15-17 yaş arasındaki ergen mahkumlarda davranım bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve depresyon tanıları başta olmak üzere psikopatoloji sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (7). Tutuklu ve hükümlülerin hastanelerde değerlendirilmesi esnasında mahkumun transferi, uygun fiziksel şartlarda değerlendirilmesi ve tedavisinin düzenlenmesi ve kontrol randevusuna gelmesi ile ilgili hususlarda ayaktan poliklinik başvurusu yapan hastalara göre daha fazla zorlukla karşılaşılmaktadır. Bunun yanında muayeneye gelen tutuklu ve hükümlülerin değerlendirme ve tedavi sürecine olan uyumu ve ilişkili problemler de bu hususta önemli bir gündem oluşturmaktadır. Bu araştırmada Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne 2017, 2018 ve 2019 yılında muayene için getirilen ve bilgilerine ulaşılabilen mahkumların başvuru şikayetleri, tedavi kullanımları ve klinik takipleri ile ilgili veri elde edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine 1 Ocak 2017 ile 30 Nisan 2019 tarihleri arasında infaz koruma me-

murları eşliğinde klinik değerlendirme için getirilen tutuklu ve hükümlülerin kayıtları hastane otomasyon sisteminden geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu tarihler arasında makalenin yazarları tarafından değerlendirilmiş ve polikliniğe başvurmuş toplam 149 farklı tutuklu ve hükümlünün kaydına ulaşılmıştır. Birimimize sadece Sincan Çocuk Kapalı Ceza İnfaz Kurumu'ndan erkek tutuklu ve hükümlüler getirildiğinden verilerimiz sadece erkek mahkumların kayıtlarına dayanmaktadır. Bunun yanında birimimize hem tanı tedavi hem de adli makamların isteği üzerine adli rapor düzenlemesi amacıyla başvuru yapılmaktadır. Bu sebeple analizlerde yapılan başvuru sayıları da dikkate alınmıştır. Kayıtlar makale yazarları tarafından dijital ortama aktarılmış ve SPSS programı kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 08.01.2020 tarihinde 2012-KAEK-15/2025 sayılı onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2017 ile 30 Nisan 2019 tarihleri arasında birimimize başvurmuş 149 erkek tutuklu ve hükümlü dahil edilmiştir. Örneklemin yaş ortalaması 16,64 (199,74 ay) olarak bulunmuştur (min=13,66 (164 ay); maks=17,91 (215 ay)). Tutuklu ve hükümlülerin bu zaman dönemi içindeki toplam başvuru sayısı 323 olup ortalama başvuru sayısı 2,1'dir. Bu zaman diliminde birimimize aynı bireyin en fazla 8 başvurusu olmuştur. Toplamda 43 farklı tutuklu veya hükümlü 51 kez adli rapor düzenlenmesi için başvuru olurken bunun 2 tanesi kişi ile ilgili sağlık kurulu raporu iken 49 tanesi ise fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılama ile ilgili istenen adli raporlardan oluşmaktadır. Başvuranların tanımlayıcı özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine gelen tutuklu ve hükümlü ergenlerin başvurularının tanımlayıcı özellikleri

	Erkek	Kadın
Toplam Başvuran Kişi Sayısı (n)	149	0
Toplam Başvuru Sayısı (n)	323	
Kişi Başına Düşen Başvuru Sayısı (n)	2,1	
Başvuru Amacı	Tanı/ Tedavi	Adli Rapor
	272	51

Tanı ve tedavi amaçlı olarak başvuran tutuklu ve hükümlülerin şikayet dağılımı incelenmiştir. Bu incelemede bireylerin en çok belirttiği yakınma uykusuzluk olmuştur. Bunu kendine zarar verici davranışlar, öfke kontrol sorunları, depresif yakınmalar ve davranış sorunları izlemektedir. Bazı tutuklu ve hükümlülerin birden fazla yakınması da olabilmektedir. Bu sebeple başvuru şikayetleri her yakınma ayrı ayrı belirtilerek derlenmiştir. Başvuru şikayetleri ile ilgili dağılım **Tablo 2**'de verilmiştir.

Yapılan inceleme sonucunda değerlendirilen tutuklu ve hükümlülerin en sık aldığı tanının davranım bozukluğu olduğu belirlenmiş; bunu sırasıyla depresif bozukluk, ka-

rışık anksiyete bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılarının izlediği saptanmıştır. Başvuran olguların üçünde herhangi bir tanıya rastlanmayıp danışmanlık verilerek görüşmelerin sürdürüldüğü gözlenmiştir. Tanıların dağılımı **Tablo 3**'te sunulmuştur.

Tablo 2. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine gelen tutuklu ve hükümlü ergenlerin başvuruları esasında belirttikleri yakınmalar

	Sayı(n)	Yüzde (%)
Uykusuzluk	38	%27,94
Kendine zarar verici davranışlar	28	%20,59
Öfke kontrol sorunları	21	%15,44
Depresif yakınmalar	15	%11,03
Davranış sorunları	10	%7,35
Anksiyete ile ilgili yakınmalar	9	%6,62
İntihar girişimi	4	%2,94
Dikkat sorunu	4	%2,94
Enürezis	2	%1,47
Psikotik belirtiler	2	%1,47
Travma ile ilişkili belirtiler	1	%0,74
Dissosiyatif belirtiler	1	%0,74
Cinsiyet disforisi	1	%0,74

Not: Bir bireyde birden fazla yakınma olabilmektedir.

Tablo 3. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine gelen tutuklu ve hükümlü ergenlere konulan psikiyatrik tanılar

	Sayı(n)	Yüzde (%)
Davranım Bozukluğu	45	%30,2
Depresif Bozukluk	26	%17,4
Anksiyete Bozukluğu	14	%9,4
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	10	%6,7
Enürezis Nokturna	2	%1,3
Konuşma Bozukluğu	1	%0,7
Zihinsel Yetersizlik	1	%0,7
İki Uçlu Bozukluk	1	%0,7
Obsesif Kompulsif Bozukluk	1	%0,7
Şizofreni	1	%0,7
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	1	%0,7

Takip edilen 149 tutuklu ve hükümlünün 96'sının (%64,4) medikal tedavi kullandığı belirlenirken 53'ünün ise (%35,6) herhangi bir medikal tedavi kullanmadığı belirlenmiştir. Medikal tedavi kullanan 96 tutuklu ve hükümlünün klinik takibi esnasında 51'i tek psikiyatrik ilaç (%35,6), 34'ü iki psikiyatrik ilaç (34,2), 10'u 3 psikiyatrik ilaç (%22,8), 1 tanesi ise 4 psikiyatrik ilaç (%0,7) kullanmakta olduğu belirlenmiştir. En sık kullanılan ilaç risperidon olarak belirlenmiş olup,

risperidonu sırasıyla sertralin, olanzapin ve ketiapin izlemiştir. En çok kullanılan ilaç grubu antipsikotikler olurken antidepresanlar ikinci sıklıkta kullanılan ilaç grubu olmuştur. Kullanılan ilaçların dağılımı **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 4. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine gelen tutuklu ve hükümlü ergenlerin ilaçlarının dağılımı

	Sayı	Yüzde
Antipsikotikler		
Risperidon	55	%35,95
Olanzapin	22	%14,38
Ketiapin	16	%10,46
Aripiprazol	3	%1,96
Antidepresanlar		
Sertralin	36	%23,53
Essitalopram	1	%0,65
Mirtazapin	11	%7,19
Fluoksetin	1	%0,65
Trazodon	1	%0,65
İmipramin	1	%0,65
Stimülanlar		
Metilfenidat	4	%2,61
Diğer		
ValproikAsit	1	%0,65
Desmopressin	1	%0,65

Not: Birden fazla ilaç aynı hasta için kullanılabilir.

TARTIŞMA

Bu araştırmada 1 Ocak 2017 ile 30 Nisan 2019 tarihleri arasında birimize başvuran tutuklu ve hükümlülerin başvuru yakınmaları, izlem süreleri ve izlemde kullanılan medikal tedaviler araştırılmıştır. Araştırma sonucunda tutuklu ve hükümlülerin en çok başvuru yakınması uykusuzluk olarak belirlenirken bunu kendine zarar verici davranışlar, öfke kontrol sorunları gibi yıkıcı davranış bozuklukları izlemiştir. Depresyon ve anksiyete ile ilişkili belirtiler de sık karşılaşılan belirtiler olarak göze çarpmıştır. Tutuklu ve hükümlülerde önde gelen tanı davranım bozukluğu olup depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu da sıklıkla karşımıza çıkmıştır. Bu tanımlar ile ilişkili olarak en sık kullanılan medikal tedavi ajanları antipsikotikler olarak belirlenmiş, bunu antidepresan grubu ilaçlar izlemiştir.

Tutuklu ve hükümlü gençler ve bu gençlerde görülen psikiyatrik bozukluklar literatürde sık çalışılan önemli bir konudur. Bu konuda yayınlanan bir gözden geçirme ve metaanalizde tutuklu ve hükümlü gençlerde yaşlarına göre daha fazla oranda psikopatoloji görüldüğü ve bunun psikoz, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

ve majör depresyon başta olmak üzere tüm bozukluklarda geçerli olduğu belirtilmiş, özellikle majör depresyon sıklığındaki artışa dikkat çekilmiştir (8). Çalışmamızda da en sık başvuru yakınması uykusuzluk olarak tespit edilmiş ve bu belirtinin aslında majör depresyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Buna ek olarak ikinci ve üçüncü sırada ise yıkıcı davranış bozuklukları ile ilişkili belirtiler dikkat çekmiş dördüncü sıklıkta bahsedilen belirtilerin de kişi tarafından birincil başvuru yakınması olarak belirtilen depresif belirtiler olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçların 2008 yılında yayınlanan ve 16.750 gencin alındığı yukarıda atıfta bulunulan çalışma ile paralellik gösterdiği düşünülmektedir.

Konu ile ilgili Fransada yapılmış bir araştırmada yataklı psikiyatri servislerinde takip edilmiş 80 gencin verileri geriye dönük olarak incelenmiştir (3). Ortalama yaşın 16,7 olduğu bu örnekte en sık yatış sebebi kendine zarar verici davranışlar olarak gözlenmiş olup bunu anksiyete bozuklukları ve psikotik bozukluklar izlemiştir. Başvuru yakınmaları incelendiğinde de tutuklu ve hükümlülerin başvuru yakınmalarının sıralamasının çalışmamızdakilerle benzer olduğu düşünülmüştür. İzlem sonunda başvuranların %86'sına medikal tedavi başlandığı ve bu medikal tedavilerin %40'ının endikasyon dışı kullanıldığı belirtilmiştir. Çalışmamızda başvuranların yaklaşık %65'inin medikal tedavi kullandığı tespit edilmiş olup bahsedilen çalışmada yataklı servis takibi yapıldığı için daha ciddi vakaların takip edilmiş olabileceği dolayısı ile ilaç kullanma oranımızın bu çalışma ile benzer olduğu düşünülmüştür. Yıkıcı davranım bozukluklarına yönelik kullanılan farmakolojik ajanlarla ilişkili literatürde en çok verinin risperidona ait olduğu, klinisyenlerin özellikle kısa dönem belirti kontrolü için sıklıkla bu ajanı tercih ettiği görülmektedir (9). Çalışmamızda da medikal tedavi kullanımında ilk tercihin risperidon olduğu belirlenmiş, bu bulgu da söz edilen verilerle tutarlı olarak değerlendirilmiştir. Ülkemizde yapılan konu ile ilgili bir araştırmada (7) bu popülasyonda depresif bozuklukların da sık olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da ikinci sıklıkta tespit edilen tanı depresif bozukluk olup ikinci sıklıkta kullanılan medikal ajanın da antidepresan grubundan olduğu tespit edilmiştir. Konu ile ilgili yapılan başka bir araştırmada tutuklu olmanın intihar riskini 23 kat arttırdığı tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da intihar girişimi ve/veya düşüncesi ile birimimize başvuran tutuklu ve hükümlü ergenler olmakla birlikte sıklığı diğer başvuru sebeplerine göre daha azdır. Bunun sebebinin intihar girişimi ve/veya düşüncesinin yataklı serviste izlemi gerekebileceğinden bu tür başvuruların birimiz yerine adli yataklı servise yapılıyor olabileceği düşünülmektedir.

Tutuklu ve hükümlüler ile ilgili yakın zamanda ülkemizde yapılan bir araştırmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu gibi dışavurum bozukluklarının yanında düşük sosyoekonomik düzey ve düşük okul devamı tutuklu hükümlü grubunda kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur

(7). Klinik gözlem ve tecrübelerimize göre de benzer şekilde muayeneye gelen tutuklu ve hükümlülerin sosyoekonomik düzeylerinin birimize başvuran diğer hastalara göre daha düşük olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca çalışmamızdaki tutuklu ve hükümlü grubunda ön plana çıkan tanının davranım bozukluğu olması da bu bulgularla paralellik göstermektedir. Tutuklu veya hükümlü olarak cezaevinde bulunan veya rehabilitasyon aşamasındaki gençlere sağlık bakımı elzem olmakla birlikte bazı zorlukları da beraberinde getirmektedir. Psikiyatrik randevuların planlanmasındaki zorluklar, kolluk kuvvetlerinin güvenlik için gence eşlik etmek zorunda olması, zaman zaman klinik izleme devam etmede güçlük ve kurum değiştirme, izne gitme veya tahliye gibi durumlarda olan kesintiler, aile ile görüşülemediği için özgeçmiş ve soygeçmiş ile ilgili bilgi edinilememesi gibi konular değerlendirme ve tedavi aşamasını zorlaştırmaktadır. Literatürde de bu konuda yaşanan zorluklardan bahsedilmektedir (11). Çalışmanın gerçekleştirildiği çocuk ve ergen psikiyatri biriminde de benzer zorlukların yaşandığının belirtilmesi gerekmektedir. Bu sebeple uzun süren yarı yapılandırılmış tanısız görüşmelerin uygulanması ve başvuranların tanısız değerlendirilmesinin nesnel olarak yapılması her zaman mümkün olamamaktadır. Bu noktadan hareketle, bir kısıtlılık olmakla birlikte çalışmamızda başvuru yakınmaları üzerinden bir araştırma yapmanın daha uygun olduğu düşünülmüştür. Bunun yanında tedavi amaçlı gelen tutuklu ve hükümlülerin hekimi yanıtıcı davranış sergileme ihtimali de azımsanmayacak kadar çoktur ve bu konuda literatürde yapılmış bazı araştırmalar mevcuttur (12). Mevcut çalışma gerçekleştirilirken de tutuklu ve hükümlülerin yanıtıcı davranışlarını ayırt etme konusunda normal hasta popülasyonundan daha fazla çaba sarf edilmesi gerekmiştir. 2018 yılında yapılan bir izlem çalışmasında özellikle cezaevine girme yaşı ne kadar küçükse erişkin yaştaki ruh sağlığı verilerinin de o kadar kötü olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada 14 yaş altı cezaevine giren bireylerin erişkinliklerinde kısıtlı işlevsellik, depresif semptomlar ve suisidalite daha yoğun izlenmektedir (1). Henüz ülkemizde çocuk ve ergen tutuklu ve hükümlülerin yetişkinliğe dek izlendiği bir çalışma bulunmamakla birlikte izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız uzunlamasına izlem içermemekle birlikte çocuk ve gençlik dönemine yönelik kesitsel bir veri sağlaması sebebiyle literatüre katkı sunmaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları kesitsel ve geriye dönük bir araştırma olması, yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış bir tanısız görüşme yönteminin kullanılmaması olması ve başvuru yakınmalarına dayalı olmasıdır. Ayrıca bu çocukların ve gençlerin tutukluluk öncesi ruh sağlığı ile ilgili de veri bulunmamaktadır. Araştırmanın yönteminin kesitsel olması sebebiyle mevcut psikiyatrik morbiditenin tutuklu ve hükümlü olma veya kişinin biyopsikososyal çevresinin etkisi ile mi olduğu konusunda net bir veri elde etmek zordur. Bu sebeple nedensellik bağlantısı kurulamamıştır. Ek olarak başvuranları belirlenen sürelerdeki kontrol randevularına

uyumlu bir şekilde getirilememesi veya izlenen merkez değişikliği gibi faktörler nedeniyle tedavi yanıtı optimal değerlendirilememiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak bu araştırmada normal popülasyona göre psikiyatrik bozukluklar açısından yüksek risk altında olan tutuklu ve hükümlü ergen grubunda başvuru yakınmaları, medikal tedavi kullanımları ve takip süreçleri ile ilgili konularda literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Tanısal görüşmeye dayanan, bu riskli popülasyonda tedavi edici ve koruyucu ruh sağlığı yaklaşımlarını geliştirmek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR: Çalışmamızda herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluşun maddi destek sağlanmamıştır. Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bildirecekleri herhangi bir çıkar çatışmaları yoktur. Çalışma daha önce herhangi bir toplantıda sunulmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1.)Barnert ES, Abrams LS, Tesema L, et al. Child incarceration and long-term adult health outcomes: a longitudinal study. *Int J Prison Health*. 2018;14:26–33.
- 2.)Arroyo W, Buzogany W, Hansen G. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Task Force on Juvenile Justice Reforms: Recommendations for Juvenile Justice Reform. Washington, DC (2001): American Academy of Child and

Adolescent Psychiatry.

- 3.)Buyle-Bodin S, Amad A, Medjkane F, et al. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des adolescents détenus hospitalisés en unité hospitalière spécialement aménagée : résultats d'une étude transversale nationale. *Encephale*. 2019;45:207–13.
- 4.)Türkiye İstatistik Kurumu. (2017). Ceza infaz kurumu istatistikleri, 2017 TÜİK. Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Ceza-Infaz-Kurumu-Istatistikleri-2017-27610>. Erişim Tarihi: 17.3.2020.
- 5.)Pediatrics AA of. Health Care for Youth in the Juvenile Justice System. *Pediatrics*. 2011;128:1219–35.
- 6.)Kim JI, Kim B, Kim B-N, et al. Prevalence of psychiatric disorders, comorbidity patterns, and repeat offending among male juvenile detainees in South Korea: a cross-sectional study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11:6.
- 7.)Ceylan MF, Tural Hesapcioglu S, Kasak M, et al. High prevalence of nonsuicidal self-injury, tattoos, and psychiatric comorbidity among male adolescent prisoners and their sociodemographic characteristics. *Asian J Psychiatr*. 2019;43:45–9.
- 8.)Fazel S, Doll H, Långström N. Mental disorders among adolescents in juvenile detention and correctional facilities: a systematic review and meta-regression analysis of 25 surveys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1010–9.
- 9.)Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, et al. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9: CD008559.
- 10.)Radeloff D, Lempp T, Herrmann E, et al. National total Survey of German adolescent Suicide in Prison. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24:219–25.
- 11.)Gergelis K, Kole J, Lowenhaupt EA. Health Care Needs of Incarcerated Adolescents. *R I Med J*. 2016;99:24–6.
- 12.)Ger MC, Ljohiy ND, Oncu F, et al. Clinical Characteristics of Malingering Among Arrested and Convicted Male Cases That are Sent For Treatment. *Turkish J Psychiatry*. 2016;27:235–43.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 160-164

Araştırma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 08.01.2020 tarihinde 2012-KAEK-15/2025 sayılı onay alınmıştır.

RELATIONSHIP BETWEEN ROUTINE INFLAMMATORY MARKERS AND EJECTION FRACTION IN ELDERLY MEN WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

KARARLI KORONER ARTER HASTALIğI OLAN YAşLI ERKEKLERDE RUTİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE EJEKSİYON FRAKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ayhan COŐGÜN¹

ABSTRACT

AIM: Routine inflammatory markers have recently been proposed for chronic inflammatory diseases. Inflammation plays an important role in the pathogenesis of stable coronary artery disease. Our study aimed to evaluate routine hematological and biochemical parameters in elderly male patients with stable coronary artery disease.

MATERIALS AND METHODS: Between March 2015 and August 2019, the patients over 65 years of age who had exertional angina for more than 3 months, three-vessel disease on coronary angiography, and an ejection fraction of less than 55% on transthoracic echocardiogram were included in Group 1. The patients over 65 years of age who had exertional angina for more than 3 months, three-vessel disease on coronary angiography, and an ejection fraction of $\geq 55\%$ on transthoracic echocardiogram were included in Group 2. Data of the elderly male patients were recorded from the patient files of the institution and the data of two study groups were compared.

RESULTS: In group 1, there were 131 male patients and in group 2, there were 117 male patients. In Group 1, values of red cell distribution width, mean platelet volume/platelet count, and red cell distribution width/platelet count were significantly higher than in Group 2 ($p < 0.01$).

CONCLUSION: Routine inflammatory markers were higher in elderly men with stable coronary artery disease and low ejection fraction than in those with normal ejection fraction.

Keywords: Stable coronary artery disease, inflammation, aged men, ejection fraction

ÖZET

AMAÇ: Son zamanlarda kronik inflamatuvar hastalıklar için bazı inflamatuvar belirteçler önerilmiştir. İnflamasyon, stabil koroner arter hastalığının (SKAH) patogenezinde önemli bir rol oynar. Çalışmamızın amacı, SKAH olan yaşlı erkek hastalarda hematolojik ve biyokimyasal inflamatuvar parametreleri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mart 2015 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında, 3 ay boyunca efor anjinası olan, koroner anjiyografide 3 damar hastalığı olan ve transtorasik ekokardiyogramda kasılma oranı %55'den az olan 65 yaş üstü erkek hastalar birinci çalışma grubuna dahil edildi. En az 3 aydan fazla efor ağrısı olan, koroner anjiyografide 3 damar hastalığı tespit edilen ve transtorasik ekokardiyogramda kasılma oranı %55 ve üzerinde olan, 65 yaş üstü erkek hastalar ikinci çalışma grubuna dahil edildi. Yaşlı erkek hastaların verileri, kurumun hasta dosyalarından kaydedildi. İki çalışma grubunun verileri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Grup 1'de 131 erkek hasta var iken, grup 2'de 117 erkek hasta vardı. Grup 1'de, Kırmızı hücre dağılım genişliği, Ortalama trombosit hacmi / trombosit ve Kırmızı hücre dağılım genişliği / trombosit değerleri grup 2'den anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,01$).

SONUÇ: Rutin inflamatuvar belirteçler düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kararlı koroner arter hastalığı olan yaşlı erkeklerde normal ejeksiyon fraksiyonu olanlardan daha yüksekti.

Anahtar kelimeler: stabil koroner arter hastalığı, inflamasyon, yaşlı erkekler, ejeksiyon fraksiyonu

¹ Cardiology Specialist, Department of Cardiology, Sincan State Hospital, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Eylül 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ayhan COŐGÜN

Department of Cardiology, Sincan State Hospital, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 837 81 10 Gsm: +90 539 720 42 41

E-mail: drcard1234@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Ayhan COŐGÜN (ORCID : 0000-0001-5147-161X)

Ethics committee approval was obtained from the University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Health Practice and Research Center, Clinical Research Ethics Committee (Ethical Code:2020-06/675).

INTRODUCTION

Detection of a left ventricular ejection fraction (LVEF) below 55% by echocardiography is defined as a decrease in ejection fraction (EF) (1). Although no correlation was found between EF measured on transthoracic echocardiogram and symptomatology, EF has always had prognostic value and is closely related to the severity of coronary artery disease and long-term mortality and morbidity (2).

The relationship between increased systemic inflammatory predictors and increased cardiovascular mortality and morbidity has been demonstrated (3). White blood cell (WBC) count is one of the simple and important markers that can show systemic inflammation levels, and the neutrophil/lymphocyte ratio is another of the widely used predictors that can show systemic inflammation (4). There is a statistically significant correlation between the degree of increase of the neutrophil/lymphocyte ratio and the severity of coronary artery disease (5). The neutrophil/lymphocyte ratio is one of the easily accessible inflammatory predictors used to identify risk of death, risk of myocardial infarction, and high-risk coronary artery patients (6). Recently, some indices obtained from simple routine complete blood count testing have been suggested as predictors of the inflammatory process and the course of chronic inflammatory disease. These markers include red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), neutrophil/lymphocyte ratio (N/L), platelet count/lymphocyte count ratio (P/L), MPV/lymphocyte count ratio (MPV/L), MPV/platelet count ratio (MPV/P), and RDW/platelet count ratio (RDW/P). These markers have been tested for diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, Hashimoto thyroiditis, diabetic nephropathy, lumbar disc herniation, thyroid cancer, and hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation (7-13).

Although various inflammatory markers have been studied in various forms of coronary artery disease (14,15), the relationship between EF and these indices obtained from simple routine complete blood counts have not yet been studied in male patients older than 65 years with three-vessel stable coronary artery disease (SCAD). The EF and these markers obtained from routine blood samples are easily accessed and applied. With these simple methods, high-risk patients can be easily identified. Our study aimed to investigate the association of these inflammatory markers with EF in men older than 65 years with SCAD.

MATERIAL AND METHOD

Study Population

This retrospective study was performed in the Cardiology department of Sincan State Hospital. Ethics committee approval was obtained from the University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Health Practice and Research Center, Clinical Research Ethics Committee (Ethical Code: 2020-06/675). Between March 2015 and October 2019, the patients over 65 years of age with SCAD attending

the Cardiology outpatient clinic were included in the study. Enrolled patients had more than 3 months of exertional angina, indication for coronary angiography in an exercise test, and coronary angiography showing three-vessel disease (at least 70% or more stenosis in three epicardial coronary arteries was accepted three-vessel coronary artery disease).

The enrolled patients were divided into two groups according to their EFs. In group 1 the patients had with LVEF below 55%. In group 2 the patients had LVEF of 55% or more. The study group assignments were made based on the patient files of the institution.

The patients included in the study had undergone transthoracic echocardiograms and full routine blood tests, and they did not meet any of the exclusion criteria listed below. Age, weight, height, routine biochemistry results, and complete blood count findings of the patients were examined and recorded.

Exclusion Criteria

Presence of active infectious disease; angina with exertion that started less than 3 months previously; signs or history of myocardial infarction by routine ECG; history of coronary angiography; having previously been diagnosed with cancer and having received or receiving treatment for this reason; impaired liver or kidney function tests by routine biochemistry; having been diagnosed with hyperthyroidism and having received or receiving any relevant treatment; any significant electrolyte disturbance by routine biochemistry tests; any hematological disease, such as anemia or polycythemia, or treatment; important valvular disease by transthoracic echocardiogram; detection of the right chambers being wider than normal; having already been diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease and therefore having received or receiving treatment; pacemaker presence; any chronic or acute inflammatory disease; diagnosis of or treatment for any collagen tissue disease.

Coronary Angiography

Coronary angiography recordings were determined primarily for three-vessel disease. Patients with obstruction of 70% or more in all three epicardial coronary arteries were considered as having three-vessel disease and were included in the study.

Blood Examination

Blood samples were taken from the subjects at the first application and recorded. Blood urea nitrogen, creatinine, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, sodium, potassium, magnesium, calcium, thyroid-stimulating hormone, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen were analyzed retrospectively and recorded.

The WBC, neutrophil, lymphocyte, and platelet counts and the hemoglobin, MPV, and RDW values were obtained from the patient registry and recorded. From

these values, the relevant ratios were calculated. The N/L ratio was obtained by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count. The P/L ratio was obtained by dividing the platelet count by lymphocyte count, the MPV/L ratio by dividing the MPV value by lymphocyte count, the MPV/P ratio by dividing the MPV value by platelet count, and the RDW/P ratio by dividing the RDW value by platelet count.

Transthoracic Echocardiography

Data recorded from the routine transthoracic echocardiograms of the patients were used. Transthoracic echocardiograms were performed with a Philips HD11X Echocardiography device (Philips Healthcare, the Netherlands). The LVEF was calculated by the single-plane method and recorded.

Ethical Approval

All procedures performed in studies involving human participants followed the ethical standards of the National Health and Medical Research Council of Turkey and the 1964 Declaration of Helsinki and later comparable ethical standards. Ethics committee approval was obtained from the University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Health Practice and Research Center, Clinical Research Ethics Committee (Ethical Code:2020-06/675).

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean±standard deviation. Categorical variables were expressed as percentages. The Student t-test and chi-square test were used for the comparison of continuous and categorical

variables. To compare the values of the two different groups, t-tests for two independent means were used. To compare the proportions, Z-tests for two population proportions were used. The Pearson correlation test was used to examine the correlation between variables. Values of $p < 0.05$ were considered to be significant. Statistical analysis was performed using the commercially available SPSS 20.0 statistical package (IBM Co., Armonk, NY, USA).

RESULTS

In Group 1, there were 131 male patients over the age of 65, with an average age of 69.83 ± 3.52 years, with SCAD and an ejection fraction below 55%. In Group 1, 51.6% of the patients had essential hypertension, 33.51% had diabetes mellitus, and 28.5% had hyperlipidemia, and 41.5% of the patients in Group 1 were smokers or patients who had quit smoking. In Group 2, there were 117 male patients over the age of 65, with an average age of 69.61 ± 3.93 years, with SCAD and an ejection fraction of $\geq 55\%$. In Group 2, 52.1% of the patients had essential hypertension, 32.89% had diabetes mellitus, and 27.9% had hyperlipidemia, and 42.1% of the patients in Group 2 were smokers or patients who had quit smoking. There were no significant differences between Groups 1 and 2 in terms of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, or smoking habits ($p > 0.05$).

In Group 1, the systolic pulmonary arterial pressure was significantly higher than in Group 2. Furthermore, stroke volume and EF values were significantly lower in Group 1 than in Group 2. In Group 1, all other sociodemographic and baseline clinical findings were similar to those of Group 2 (**Table 1**).

Table 1. Sociodemographic and baseline clinical findings of the two groups

Variables	Group 1	Group 2	T-value	P-value
Age, years	69.83±3.52	69.61±3.93	0.46	0.64
BMI, kg/m ²	26.34±3.51	25.95±3.44	0.88	0.37
LV EDD, cm	4.63±0.53	4.51±0.45	1.91	.057
LV ESD, cm	2.91±0.35	2.83±0.39	1.70	0.09
Stroke volume, mL	56.31±11.52	68.32±7.43	-9.62	<0.01
sPAP, mmHg	21.56±3.82	16.83±3.01	10.74	<0.01
Ejection fraction, %	43.78±2.72	64.38±3.99	47.92	<0.01
SBP, mmHg	124.85±10.42	123.91±11.3	0.68	0.49
DBP, mmHg	74.35±9.56	72.63±7.37	1.57	0.11
LV mass, g	175.12±21.59	169.79±26.82	1.73	0.08
FBG, mg/dL	101.47±12.52	99.71±10.48	1.19	0.23
BUN, mg/dL	19.42±2.17	19.91±1.85	-1.90	.059
Creatinine, mg/dL	0.98±0.09	0.96±0.12	1.49	0.13
TC, mg/dL	194.72±34.82	189.36±29.24	1.30	0.19
LDL, mg/dL	139.63±17.32	134.49±19.38	1.77	0.07
HDL, mg/dL	33.56±4.23	34.46±5.83	-1.40	0.16
Triglyceride, mg/dL	171.82±31.61	167.12±27.93	1.23	0.21
Calcium, mg/dL	9.06±0.57	9.16±0.66	1.28	0.20
Sodium, mEq/L	139.82±3.51	140.38±2.91	-1.37	0.17
Magnesium, mg/dL	1.92±0.23	1.98±0.31	1.74	0.08
TSH, mIU/L	3.36±1.25	3.21±1.12	0.99	0.32

Abbreviations: BMI, Body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LV, left ventricle; TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; TSH, thyroid-stimulating hormone; EDD, end diastolic diameter; ESD, end systolic diameter; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; HDL, high-density lipoprotein; dL, deciliter; mEq, milli-equivalent; mg, milligram; mmHg, millimeter of mercury; mL, milliliter; BUN, blood urea nitrogen; FBG, fasting blood glucose

In Group 1, the WBC count, neutrophil count, RDW value, MPV value, N/L ratio, P/L ratio, MPV/L ratio, MPV/P ratio, and RDW/P ratio were significantly higher than in Group 2. There was no difference between Groups 1 and 2 in terms of platelet counts or hemoglobin values. Furthermore, in Group 1, the lymphocyte count was significantly lower than in Group 2 (Table 2).

In Group 1, there were significant weak negative correlations between LVEF and CRP, fibrinogen, RDW, MPV, N/L ratio, P/L ratio, MPV/L ratio, MPV/P ratio, and RDW/P ratio. Furthermore, in Group 2, while there were significant weak negative correlations between LVEF and CRP, fibrinogen, RDW, MPV, and N/L ratio, there were no correlations between LVEF and P/L ratio, MPV/L ratio, MPV/P ratio, or RDW/P ratio (Table 3).

Table 2. Comparison of the inflammatory markers of the two groups obtained from complete blood count indices and routine biochemical examinations

Variables	Group 1	Group 2	T-value	P-value
WBC	8.64×10 ³ ±1.21×10 ³	7.71×10 ³ ±1.97×10 ³	4.53	<0.01
Neutrophil	6.87×10 ³ ±0.51×10 ³	4.62×10 ³ ±0.44×10 ³	36.98	<0.01
Lymphocyte	1.96×10 ³ ±1.70×10 ³	2.76×10 ³ ±0.50×10 ³	-4.90	<0.01
RDW	17.43±1.27	15.74±1.37	10.08	<0.01
Hemoglobin, g/dL	14.82±2.84	14.63±2.58	0.54	0.59
Platelet	181.34×10 ³ ±19.16×10 ³	185.21×10 ³ ±39.91×10 ³	-0.86	0.38
MPV	9.38±0.71	7.38±0.90	15.51	<0.01
N/L	3.88±0.86	1.70±0.32	25.86	<0.01
P/L	96.96±25.49	68.61±17.72	10.05	<0.01
MPV/L	5.23×10 ⁻³ ±1.11×10 ⁻³	2.88±0.46×10 ⁻³	21.32	<0.01
MPV/P	0.056±0.01×10 ⁻³	0.044×10 ⁻³ ±0.01×10 ⁻³	8.85	<0.01
RDW/P	0.104±0.02×10 ⁻³	0.089×10 ⁻³ ±0.02×10 ⁻³	5.41	<0.01
CRP	6.97±0.71	4.01±0.45	38.68	<0.01
Fibrinogen	477.79±96.1	313.62±62.41	15.74	<0.01

Abbreviations: WBC, White blood cell; RDW, red cell distribution width; MPV, mean platelet volume; N, neutrophil; L, lymphocyte; P, platelet; CRP,C-reactive protein

Table 3. The correlations between inflammatory markers and left ventricular ejection fraction in the two groups

Group 1 (n=131)				
Variable 1	Variable 2	R-value	P-value	Correlation
CRP	LV EF	-0.44	<0.01	Weak negative
Fibrinogen	LV EF	-0.31	<0.01	Weak negative
RDW	LV EF	-0.34	<0.01	Weak negative
MPV	LV EF	-0.32	<0.01	Weak negative
N/L ratio	LV EF	-0.33	<0.01	Weak negative
P/L ratio	LV EF	-0.22	0.011	Weak negative
MPV/L ratio	LV EF	-0.19	0.029	Weak negative
MPV/P ratio	LV EF	-0.18	0.039	Weak negative
RDW/P ratio	LV EF	-0.18	0.039	Weak negative
Group 2 (n=117)				
CRP	LV EF	-0.26	<0.01	Weak negative
Fibrinogen	LV EF	-0.26	<0.01	Weak negative
RDW	LV EF	-0.24	<0.01	Weak negative
MPV	LV EF	-0.21	0.023	Weak negative
N/L ratio	LV EF	-0.23	0.012	Weak negative
P/L ratio	LV EF	-0.11	0.23	No correlation
MPV/L ratio	LV EF	-0.08	0.39	No correlation
MPV/P ratio	LV EF	-0.08	0.39	No correlation
RDW/P ratio	LV EF	-0.07	0.45	No correlation

Abbreviations: RDW, Red cell distribution width; MPV, mean platelet volume; N, neutrophil; L, lymphocyte; P, platelet; CRP,C-reactive protein; LV EF, left ventricular ejection fraction

DISCUSSION

In our study, all parameters showing inflammation in the group of elderly men with three-vessel SCAD and LVEF of less than 55% were significantly higher compared with a group of elderly men with three-vessel SCAD and LVEF of $\geq 55\%$. We also found that multiple inflammation markers had a statistically significant negative correlation with LVEF.

In a study conducted on patients with preserved LVEF, N/L ratio has been proven to be an important marker that can be used when performing risk stratification (16).

In a study conducted in 2014, it was found that the N / L ratio in patients with stable coronary artery disease is directly proportional to the severity of coronary artery disease (17). In addition, LVEF in coronary artery disease correlates with the extent of ischemia and the size of myocardial infarction. When the subject is considered to have SCAD, the measured EF reflects the degree of ischemia and the severity of coronary artery disease. In our study, we examined whether there was a difference between the recently identified hematological and biochemical markers of inflammation in patients with three-vessel SCAD between those with LVEF above 55% and those with LVEF below 55%.

With or without significant risk factors such as diabetes mellitus, smoking, hypertension, and hyperlipidemia, the loss of endothelial cell function accelerates the passage of inflammatory cells into the sub-endothelial regions, thus initiating atherosclerosis in the background of the inflammatory process (18).

Several forms of complex cellular and molecular inflammatory processes in various forms of coronary artery disease have been examined and it has been emphasized that some inflammatory markers may be independent predictors for all-cause and cardiovascular-related mortality. In one study, it was demonstrated that increased WBC count was associated with cardiovascular events in patients of middle and advanced age and with hyperuricemia. Therefore, it has been emphasized that WBC count may indicate cardiovascular risks in patients of middle and advanced aged with hyperuricemia (19). In our study, the WBC count was found significantly higher in the group with EF below 55% compared to the group with EF above 55%.

Various markers of inflammation have been studied in various forms of coronary artery disease. One of the most emphasized of these is MPV. In a review study, when coronary artery disease was considered in general, it was found that higher MPV is closely related to the severity of coronary artery disease (20). Increased cardiovascular mortality and morbidity in follow-up has also been argued to be associated with lower MPV (21).

Another examined hematological maker is mean RDW. In one study, it was shown that high RDW and

MPV values in patients with SCAD showed a negative correlation with collateral development (22). In our study, we found that RDW and MPV values were significantly higher in the group 1 than in the group 2. In another study, the N/L ratio was found to be closely related to SYNTAX scoring, which showed coronary artery disease severity in patients with SCAD (23). In one study, the N/L and P/L ratios were closely correlated with the severity of coronary artery disease (24). In a review of 38 studies and 76,002 cases, it was emphasized that the N/L ratio was closely related to all clinical forms of coronary artery disease, acute coronary syndromes, cerebrovascular events, and mixed cardiovascular events and could be a predictor of these events (25).

In another review, 149 studies were examined and it was stated that inflammatory markers such as fibrinogen and CRP are associated with coronary artery disease and can be used in risk scoring (26). In one study, the MPV/L ratio was correlated with poor angiographic findings in acute myocardial infarction and a high MPV/L ratio was closely associated with both early and late mortality (27). Elevated MPV/P ratio has also been observed as an independent predictor of mortality and acute myocardial infarction at the 4-year follow-up in hemodialysis patients with vascular access failure (28). Additionally, in a study, N / L ratio and ejection fraction were found to be significant predictors of mortality and morbidity in patients with stable coronary artery disease (29). In addition to all these, N/L ratio and ejection fraction were found to be closely related in patients with stable coronary artery disease with 3-vessel disease (30).

Although many studies have investigated the relationship between RDW elevation and poor prognosis in coronary artery disease, no studies have investigated the relationship between RDW/P ratio and coronary artery disease. In our study, we found that RDW/P ratio values were higher in Group 1 than in Group 2.

Our study has certain limitations. First, the number of cases in our study is small. Second, we could not track the short-term or long-term follow-up and examine the relationship between cardiovascular events. Third, high-sensitivity CRP was not routinely tested and we could not include it in our study.

CONCLUSION

In elderly male patients with three-vessel SCAD, the most recently used markers in Group 1 patients, who had LVEF below 55%, were significantly higher than in Group 2 patients, who had LVEF above 55%. In addition, most of them showed a significant correlation with LVEF. The EF and these markers obtained from routine complete blood counts are easily accessed and applied.

REFERENCES

- 1.)Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines

and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–63.

2.)Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.

3.)Balta I, Balta S, Demirkol S et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology*. 2014; 65: 74-8.

4.)Balta S, Demirkol S, Unlu M et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions. *Br J Cancer*. 2013; 109: 3125-6.

5.)Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 456-60.

6.)Papa A, Emdin M, Passino C et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 395: 27-31.

7.)Bilgin S, Aktas G, Kocak MZ et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men, *The Aging Male*, 2019 Jun 28;1-5. doi: 10.1080/13685538.2019.1632283

8.)Motomura T, Shirabe K, Mano Y et al. Neutrophil lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol*. 2013; 58: 58–64.

9.)Fu H, Qin B, Hu Z et al. Neutrophil- and platelet-to lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab*. 2015; 61: 269–73.

10.)Kocak MZ, Aktas G, Erkus E et al. Mean platelet volume to lymphocyte ratio as a novel marker for diabetic nephropathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018; 28: 844–7.

11.)Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A et al. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int*. 2010; 30: 1125–9.

12.)Dagistan Y, Dagistan E, Gezici AR et al. Could red cell distribution width and mean platelet volume be a predictor for lumbar disc hernias? *Ideggyogy Szemle*. 2016; 69: 411–4.

13.)Aktas G, Sit M, Karagoz I et al. Could red cell distribution width be marker of thyroid cancer? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017; 27: 556–8.

14.)Sonmez O, Ertas G, Bacaksiz A et al. Relation of neutrophil -to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013; 13: 662-7.

15.)Weimin L, Xiaoting L, Maofeng W et al. Association between red cell distribution width and the risk of heart events in patients

with coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2015; 9: 1508-14. doi: 10.3892/etm.2015.2244.

16.)Boralkar KA, Kobayashi Y, Amsellem M et al. Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Its Trajectory in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2020; 125: 229-35.

17.)Kaya A , Kurt M, Tanboga IH et al. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20: 473-7.

18.)Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 11I-16I.1

19.)Chen H, Ding X, Li J et al. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease risk in middle-aged and elderly population with hyperuricemia. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e13729.

20.)Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D et al. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014 20; 175: 433-40.

21.)Wada H, Dohi T, Miyauchi K et al. Mean platelet volume and long-term cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 108-12.

22.)Sincer I, Gunes Y, Mansiroglu AK et al. Association of mean platelet volume and red blood cell distribution width with coronary collateral development in stable coronary artery disease. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2018; 14: 263-9.

23.)Sönmez O, Ertaş G, Bacaksız A et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013; 13: 662-7.

24.)Sari I, Sunbul M, Mammadov C et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to- lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol*. 2015; 73: 1310-6.

25.)Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018 11; 2703518.

26.)Rusnak J, Fastner C, Behnes M et al. Biomarkers in Stable Coronary Artery Disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017; 18: 456-71.

27.)Hudzik B, Szkodziński J, Lekston A et al. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2016; 30: 1097-102.

28.)Shin DH, Rhee SY, Jeon HJ et al. An Increase in Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio Is Associated with Vascular Access Failure in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2017; 12: e0170357.

29.)Papa A , Emdin M, Passino C et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 395: 27-31.

30.)Dogdu O , Akpek M, Yarliogluş M et al. Relationship between hematologic parameters and left ventricular systolic dysfunction in stable patients with multi-vessel coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012; 40: 706-13.

DOES BEING A HEALTH WORKER HAVE AN EFFECT ON BREAST CANCER AWARENESS? SAĞLIK ÇALIŞANI OLMANIN MEME KANSERİ FARKINDALIĞI ÜZERİNDE ETKİSİ VAR MI?

Gül BORA MAKAL¹

ABSTRACT

AIM: The purpose of this study to measure the breast cancer knowledge levels of women health workers and to investigate the factors that determine the beliefs, attitudes, and behaviors against screening methods.

MATERIAL AND METHODS: This study was conducted on 850 volunteer participant women over 21 years old, health educated, uneducated, and other members of the community. Ethical committee approval and informed consent form were obtained. Sociodemographic data form, Champion Health Belief Model for Breast Cancer, The Comprehensive Breast Cancer Knowledge Test were used to compare the groups. Statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0

RESULTS: There was no difference in the frequency of breast self-examination and clinical breast examination between the groups ($p>0.05$). There were statistically significant differences in age, knowledge level, and education level between the groups ($p<0.05$). There was a statistically significant difference between the education level of the health workers and community members ($p=0.029$). The median scores for each subscale of the Champion Health Belief Model for Breast Cancer were not statistically different between the groups. Self-efficacy was found the only predictive factor on the breast self-examination practice ($p=0.00$, OR:1.188). The most predictive factor was education level on the breast cancer knowledge level ($p=0.00$, $r=0.315$). Only 36.5% of the participants had a high knowledge level.

CONCLUSION: The breast cancer knowledge level, the behavior of breast self-examination and clinical breast examination are not more different in health workers than the other members of the society.

Keywords: Breast cancer, early diagnosis, screening, health belief model

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, kadın sağlık çalışanlarının meme kanseri bilgi düzeylerini ölçmek ve tarama yöntemlerine yönelik inanç, tutum ve davranışları belirleyen faktörleri araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Bu çalışma sağlık eğitimi almış, sağlık eğitimi almamış ve toplumdaki diğer kadınlardan oluşan 21 yaş üstü, 850 gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı ve aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Grupları karşılaştırmak için Sosyodemografik veri formu, Meme Kanseri İçin Şampiyon Sağlık İnanç Modeli ve Kapsamlı Meme Kanseri Bilgi Testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 21.0 kullanılarak yapıldı.

BÜLGULAR: Kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesi sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p> 0.05$). Yaş, bilgi düzeyi ve eğitim düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p <0.05$). Sağlık çalışanlarının ve toplum üyelerinin eğitim düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.029$). Gruplar arasında Meme Kanseri Şampiyon Sağlık İnanç Modelinin alt ölçeklerinin ortanca skorları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Kendi kendine meme muayenesi pratiğinde tek belirleyici faktör özyeterlilik bulundu ($p=0.00$, OR: 1.188). Meme kanseri bilgi düzeyinde en belirleyici faktör ise eğitim düzeyiydi ($p=0.00$, $r=0.315$). Katılımcıların sadece % 36.5'inin bilgi düzeyi yüksekti.

SONUÇ: Meme kanseri bilgi düzeyi, kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesi davranış şekli sağlık çalışanlarında toplumdan daha farklı değildir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, erken tanı, tarama, sağlık inanç modeli.

¹ Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine Department of General Surgery, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi / Submitted : Temmuz 2020 / July 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ekim 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gül BORA MAKAL

Oğuzlar Mah. 1377. Sokak No: 21, 06520 Balgat, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 666 80 00 Gsm: +90 532 322 21 19 Fax: +90 312 666 86 66

E-mail: gbor78@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Gül BORA MAKAL (ORCID : 0000-0002-0474-5347)

This study was approved by Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine Ethics Committee (date: 19/06/2020 decision number: 2020/05/01).

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common cancer type in women, in Turkey, as well as all over the world and constitutes 23-25% of cancers in women (1,2). Breast cancer early diagnosis and screening methods are breast self-examination (BSE), clinical breast examination (CBE), and radiological imaging methods (3-6).

The health belief model, which was first developed by the American public health researchers in the 1950s to increase the effectiveness of health education, was made available by Rosenstock in 1966 (7). The health belief model, which has undergone various changes over time, has been adapted to breast cancer by Champion et al. and made available in the clinical course (8). The health belief model of Champion has been translated into various languages and its use has been proven in various cultures (9-12). According to this model, beliefs and attitudes are determined and health education to be given or treatment methods to be applied are made more suitable for that person. The reliability and validity of this model for Turkish women were first tested by two different study groups in Turkey and was proven to be used in the evaluation of beliefs in breast cancer and screening method (13, 14).

Another topic that determines health protection and development behaviors is the level of knowledge of the person. Based on this, a comprehensive breast cancer knowledge test was developed by Stager in 1993 (15). This test was used to determine a women's general knowledge about breast cancer and treatment methods, and the relationship between breast cancer knowledge level and the usage of screening methods. The reliability and validity of this test for Turkish women was studied in a thesis by Basak (16).

The purpose of this study to measure the breast cancer knowledge levels of women working in the health sector (nurse, cleaning staff, patient counselor) and non-health sector community (living in the other area of the society), and to investigate the factors that determine the beliefs, attitudes, and behaviors against screening methods. We also aimed to investigate whether there is a difference on the knowledge level and belief of screening methods between the health care professionals and the normal society. In this study, it was planned to use the "Champion Health Belief Model for Breast Cancer" questionnaire, which has been proven in the literature, and "The Comprehensive Breast Cancer Knowledge Test" by Stager. Previous studies have always focused on a certain part of the society. However, there is no study that both forms are used on persons who are health care professionals or non-healthcare community.

MATERIAL AND METHOD

Study Design

This study was conducted on 850 volunteer participant women over 21 years old, with a health education such as nurse, anesthesia technician, laboratory technician,

pharmacist; individuals who work in a hospital but do not have health education such as patient counselor, support services staff and other members of the community with no restrictions to outreach the health facilities but not related to the health sector. Informed consent forms were obtained from each individual participating in the study. Doctors and medical students who received a higher level of education on breast cancer and pregnant women were excluded from the study to mitigate the risk of affecting the outcomes. Other assistant personnel working at the hospital (patient counselor, cleaning staff, etc.) were planned to be treated as a separate group from other individuals of the society, since they did not receive a specific health education but were provided with in-service training or easier access to health-related information. This study was approved by Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine Ethics Committee (date: 19/06/2020 decision number: 2020/05/01). All procedures/data collection was done according to the Declaration of Helsinki.

Data Collection

The survey was distributed over the internet or in printed form and was filled electronically or by hand. After the participants were informed about the content and purpose of the study, they were asked to fill in the questionnaire consisting of 3 sections: Sociodemographic data form, The Comprehensive Breast Cancer Knowledge Test, Champion Health Belief Model for Breast Cancer Scale (CHMBS).

Sociodemographic Data Form

The form consisted of questions about the age, education level, income level of the participants, trace of the history of breast cancer, the awareness and frequency of BSE and CBE, how they learned about breast cancer, and their opinions about breast cancer.

Champion Health Belief Model for Breast Cancer

The form consists of 6 parts: perceived sensitivity of BC (questions 1-3), perceived seriousness of BC (questions 4-10), benefits of BSE (questions 11-14), BSE barriers (questions 15-25), self-efficacy in BSE (questions 26-35) and health motivation (questions 36-42). In this form, which consists of 42 items, there are answers such as "I absolutely disagree", "I disagree", "Indecisive", "I agree", "I strongly agree". The answers were scored from 1 to 5 according to the Likert scale. High scores demonstrate positive opinions and attitudes towards health for all the subscales except the subscale of BSE barriers, where higher scores indicate negative opinions (18).

Accordingly, the participants of the survey were divided into three groups: health professionals, hospital workers without health education, and non-health sector community members.

The Comprehensive Breast Cancer Knowledge Test

This form consists of 20 questions related to breast cancer. There are two options in answer: right and

wrong. The participants were asked to choose one of these two answers for each question.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Any correct answer was given a score of one point; otherwise, a score of zero was given for the evaluation of The Comprehensive Breast Cancer Knowledge Test. The participants were divided into three groups, showing their level of knowledge: low knowledge who had a score of less than 50% of the maximum score, moderate knowledge if score was 50 to 75%, and high knowledge if score was above 75% of the maximum score. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation and categorical variables as absolute numbers and percentages. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov test) to determine whether they are normally distributed. Continuous data between two independent groups were analyzed using the Mann Whitney U test. The difference in more than two groups was analyzed with the Kruskal Wallis variance analysis. In case of the significant difference, Mann Whitney U test and Bonferroni correction was performed to adjust for multiple comparisons. Pearson Chi square and Spearman correlation test was used to evaluate any association between pairs of categorical variables. Chi-square test/Monte Carlo exact test and Fisher's exact test were used to test for associations between sample characteristics and knowledge level. A multiple regression analysis was used to evaluate the predictive factors on the BSE practice, CBE practice and the breast cancer knowledge level. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 850 participants with a mean age of 39.5 (18-78) years were included in the analysis. 44% of them were over 40 years. About a third of the participants had heard of breast cancer from the media (31.4%). Of the participants, 68.2% had bachelor's or master's degree. 77.9% had middle income level, 20.2% had a positive family history in terms of breast cancer. 94.8% of the participants were aware of BSE, and 78.4% were implementing it at least once a year. Even if 84.2% of the participants were aware of CBE, only 57.6% were going to clinics at least once a year. There was no difference in the frequency of BSE and CBE between those who were health professionals or not ($p>0.05$). The characteristics of the participants are summarized in **Table 1**. There were statistically significant differences in age, knowledge level, and education level ($p<0.05$). The mean age of the community members was significantly higher than the others ($p<0.001$). There was no difference between the community members and health workers according to the level of knowledge ($p>0.05$). The difference was between the hospital workers and the community members ($p=0.006$). There was a significant difference between the education level of the health workers and community members ($p=0.029$). The number of university graduates in health workers was lower than the community members. The median scores on each subscale of the CHMBS were not statistically different in all groups.

Factors that influence BSE and CBE practice are summarized in **Table 2**. The belief of self-efficacy was found the only predictive factor on the BSE practice ($p=0.00$, OR:1.188). It was seen that age, health motivation and family history influenced the CBE practice (OR:1.087, OR:1.120, OR:2.145, respectively, $p<0.05$). Factors that influence the breast cancer knowledge level is summarized in **Table 3**.

Table 1: Participant characteristics

	Health professional (n=160)	Hospital worker (n=48)	Other individuals (n=642)	Total participants (n=850)	P value
Age (years) (mean)	33.84	33.9	41.33	39.51	0.000*
Knowledge level (total score)	13.2	11.9	13.81	13.59	0.016*
Education level (university or upper) (%)	57.5	58.3	71.7	68.2	0.029*
Family history (+/-) (%)	40/120 (25)	4/44 (8.3)	128/514 (19.9)	92/850 (20.2)	0.198
Aware of BSE (%)	97.5	87.5	94.7	94.8	0.187
Aware of CBE	93.8	100	83.2	84.2	0.014
BSE (%)	83.8	79.1	76.9	78.4	0.416
CBE (%)	46.3	66.7	59.8	57.6	0.521
<i>CHMBS scores</i>					
Sensitivity (median)	8	8.5	7	8	0.356
Seriousness (median)	20	22	21	21	0.396
Benefits of BSE (median)	16	16	16	16	0.074
Barriers to BSE (median)	26	25	24	24	0.100
Self-efficacy (median)	36	33	34	34	0.452
Health motivation (median)	26.5	27.5	28	28	0.121

BSE: Breast Self Examination, CBE: Clinical Breast examination, CHMBS: Champion Health Belief Model for Breast Cancer

Table 2: Factor analysis that affect breast self-examination and clinical breast examination

	BSE	BSE	CBE	CBE
	P value	OR (95 % C.I)	P value	OR (95 % C.I)
Sensitivity	0.255	1.086 (0.942-1.253)	0.080	1.106 (0.988-1.239)
Seriousness	0.326	0.973 (0.921-1.028)	0.210	1.029 (0.984-1.077)
Benefits of BSE	0.955	0.997 (0.899-1.115)	0.664	0.981 (0.901-1.069)
Barriers to BSE	0.000	0.879 (0.833-0.930)	0.000	0.909 (0.866-0.953)
Self-efficacy	0.000*	1.121 (1.065-1.177)	0.720	0.992 (0.952-1.034)
Health motivation	0.650	1.016 (0.952-1.086)	0.000*	1.120 (1.053-1.191)
Health workers	0.058	2.089 (0.958-4.552)	0.678	0.880 (0.480-1.613)
Education level	0.988	1.084 (0.611-1.924)	0.420	0.804 (0.474-1.366)
Knowledge level	0.264	1.067 (0.952-1.197)	0.492	0.967 (0.880-1.063)
Family history	0.134	0.601 (0.308-1.170)	0.013*	2.145 (1.171-3.929)
Age	0.691	1.006 (0.978-1.034)	0.000*	1.087 (1.060-1.115)

BSE: Breast self-examination, CBE: Clinical breast examination, OR (95% C.I): Odds ratio 95% confidence interval.

*: P value statistically significant

According to this, being a health worker has no effect on the knowledge level ($p>0.05$). The most predictive factor was education level ($p=0.00$, $r=0.315$). The barriers to BSE scale was a negative effect on the knowledge level ($p=0.004$, $r=-0.128$). There was no difference in scores on each subscale of the CHBMS between the groups ($p>0.05$) (Table 1).

Table 3: Linear regression analysis of factors that affect the breast cancer knowledge level

	P value	r
Sensitivity	0.164	-0.048
Seriousness	0.102	-0.062
Benefits of BSE	0.003*	0.131
Barriers to BSE	0.004*	-0.128
Self-efficacy	0.028*	0.093
Health motivation	0.006*	0.122
Family history	0.020*	0.100
Health workers	0.058	-0.076
Education level	0.000*	0.315
Age	0.000*	0.201

*: P value statistically significant

DISCUSSION

We aimed to evaluate breast cancer knowledge levels and behavioral patterns of individuals from different groups. Particularly, the results of participants between health workers and others were compared. It was observed that a large part of the participants was aware of the BSE and CBE. While the number of individuals performing BSE was determined as high, the number of those who have CBE was slightly lower. Health workers clinical breast examination behaviors were slightly lower than others, but this difference was not statistically significant. Studies have shown that most Turkish women do not perform regular BSE (17, 18). The rate of health workers BSE and CBE behavior were

found as 83.8% and 46.3% in our study. These findings were higher than a study by Yilmaz et al. (19). Uncu et al. found the rate of BSE performance as 56.1% in nurses (20). Akpınar et al. observed the rate of CBE as 24.8% in health workers [26]. Both findings were lower than our study as well. Considering the rate of CBE behavior of the total participants, some studies reported a lower rate of CBE behavior than our study findings for Turkish women (22, 23).

Studies were found that undergoing to mammography and CBE were associated (11, 24, 25). In our study we did not investigate the frequency of undergoing mammography and its relationships. While it is expected that sensitivity and knowledge level of the individuals with a family history would be higher than others, no relation was detected. Similarly, family history does not have an effect on the BSE performance but is correlated with the frequency of CBE.

Furthermore, self-efficacy was the only determinant factor on the behavior of BSE. But some studies observed that sensitivity, health motivation, benefits of BSE, barriers to BSE subscales influenced the performing of BSE (26-29). Demirkıran et al. found that the age and profession effect BSE performance (30). Health motivation was the only predictive factor on CBE among CHMBS subscales in our study. However, other studies have found that sensitivity, seriousness, benefits, and barriers of CBE are also effective in addition to health motivation among the CHMBS subscales (11, 24).

The determinant factors for the knowledge level are age, education level, family history, barriers, and benefits of BSE. Contrary to expectations, the level of knowledge in health workers was not different compared to other groups. In a study, it was found that the majority of women working in a hospital was informed about the breast cancer and the level of knowledge would increase

with planned training programs (31).

Self-efficacy is associated with increased confidence in executing a behavior and with an increase in compliance with a given behavior (11). In current study, self-efficacy had the highest score in CHMBS subscales. But it was the lowest score in a study by Yılmaz et al. (19). Previously, it was emphasized that physicians' health motivation and self-efficacy scores were higher than of nurses (32, 33). Based on this, physicians were not included in this study.

Behavior is also influenced by the belief that a certain action will benefit the individual. Regarding health-related beliefs, the associated behaviors imply an individuals' interest in actions that are potentially protective (11). Perceived susceptibility, perceived benefits of and perceived barriers to the action are central components of the CHMBS. Perceived benefits refer to the perception of positive outcomes thought to result from a behavior, while perceived barriers pertain to negative attributes related to the health action. There was no difference in the BSE and CBE performance in this study. Also, no difference was found in the scores of the CHMBS subscale between the groups. This result supports the finding as mentioned above.

Today, although the number of breast cancer incidents have increased, the mortality rate decreases owing to early diagnosis and treatment methods (34). The increase in the use of screening methods depends on the increase in the knowledge of breast cancer in the society, the perception that success will increase with early diagnosis and treatment methods, and of course, the availability of healthcare services. Creating awareness to cancer in the society is only through education. However, we know that this training is not given in university. It is important to raise the awareness of community about breast cancer from all kinds of sources.

CONCLUSION

The breast cancer knowledge level is not higher in health workers than the society. The most predictive factor for the knowledge level is education level. Also, the scores of the CHMBS subscales that determine the persons behavior were not higher in health workers than other members of the society. Hence, the behavior pattern in BSE and CBE are not different in health workers.

DECLARATIONS

Funding: The author did not receive any financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent form was obtained from all individual participants included in the study.

Author's Contributions: Study conception and design - GBM; Acquisition of data - GBM; Analysis and interpretation of data - GBM; Drafting of manuscript - GBM; Critical revision of manuscript - GBM.

REFERENCES

- Hajian T, Karimollah SA. Health belief model and practice of breast selfexamination and breast cancer screening in Iranian women. *Breast Cancer*. 2014; 21: 429–34.
- Yaban Z and Ergin A. Breast cancer and integrative medicine approaches. *Türkiye Klinikleri J Obstet Womens Health Dis Nurs-Special Topics*. 2017; 3: 134–40.
- Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Translated by: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. DSÖ-Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu; Available at: <http://kanser.gov.tr/Dosya/Kitaplar/dunyaraporu2008.pdf>. Erişim tarihi: 02.06.2014. (Accessed June 02, 2014.)
- Thompson PA, Lopez AM, Stopeck A. Breast Cancer Prevention, In: Alberts DS, Hess LM, eds. *Fundamentals of Cancer Prevention*. 1st ed. Switzerland: Springer Nature Pr; 2005.p.255-76.
- Özmen V. Breast Cancer Screening: current controversies. *J Breast Health*. 2011; 7: 1-4.
- Breast Cancer: Can Breast Cancer Be Found Early? American Cancer Society.<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breastcancer-detection?rnav=cri>. Erişim tarihi: 02.06.2014. (Accessed June 02, 2014.)
- Rosenstock IM. Why people use health services. *Milbank Q*. 1965; 44: 94–127.
- Champion VL. Instrument development for health belief model constructs. *Adv Nurs Sci*. 1984; 6: 73–85.
- Austin LT, Ahmad F, McNally MJ, et al. Breast and cervical cancer screening in Hispanic women: a literature review using the health belief model. *Women's Health Issues*. 2002; 12: 122–8.
- Champion VL. Instrument refinement for breast cancer screening behaviors. *Nurs Res*. 1993; 42: 139–43.
- Champion VL, Scott CR. Reliability and validity of breast cancer screening belief scales in African American women. *Nurs Res*. 1997; 46: 331–7.
- Mikhail BI, Petro-Nustas WI. Transcultural adaptation of Champion's health belief model scale. *J Nurs Schol*. 2001; 33: 159–65.
- Gözüm S, Aydın I. Validation evidence for Turkish adaptation of Champion's Health Belief Model Scales. *Cancer Nurs*. 2004; 24: 491-8.
- Secginli S, Nahcivan N. Reliability and validity of the breast cancer screening belief scale among Turkish women. *Cancer Nurs*. 2004; 27: 287-94
- Stager JL. The Comprehensive Breast Cancer Knowledge Test: Validity and Reliability. *J Adv Nurs*. 1993 Jul;18: 1133-40.
- Başak ŞC. Üniversite öğrencilerinde meme kanseri bilgi seviyesi: geniş kapsamlı meme kanseri bilgi testi'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Okan Üniversitesi Psikoloji Bölümü Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. Türkiye. 2015.
- Karayurt O, Ozmen D, Cetinkaya AC. Awareness of breast cancer risk factors and practice of breast self-examination among high school students in Turkey. *BMC Public Health*. 2008; 8: 359-66.
- Ceber E, Turk M, Ciceklioglu M. The effects of an educational program on knowledge of breast cancer, early detection practices and health beliefs of nurses and midwives. *J Clin Nurs*. 2010; 19: 2363-71.
- Yılmaz M, Durmus T. Health Beliefs and Breast Cancer Screening Behavior among a Group of Female Health Professionals in Turkey. *J Breast Health*. 2016; 12: 18-24.

- 20.)Uncu F, Bilgin N. Knowledge, attitude and behavior of midwives and nurses working in primary health services on breast cancer early diagnosis practices. *J Breast Health*. 2011; 7: 167-75.
- 21.)Akpinar YY, Baykan Z, Naçar M, et al. Knowledge, at-titude about breast cancer and practice of breast cancer screening among female health care professionals: A study from Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2011; 12: 3063-8.
- 22.)Ibrahim NA, Odusanya OO. Knowledge of risk factors, beliefs and practices of female healthcare professionals towards breast cancer in a tertiary institution in Lagos, Nigeria. *BMC Cancer*. 2009; 9: 76.
- 23.)Dundar PE, Ozmen D, Ozturk B, et al The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in a rural area in western Turkey. *BMC Cancer*. 2006; 6: 1-9.
- 24.)Champion VL. Revised susceptibility, benefits, and barriers scale for mammography screening. *Research in Nursing & Health*. 1999; 22: 341-8.
- 25.)Sadikoglu G, Ozcakil A, Dogan F, et al Mammography utilization among Turkish women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11: 377-81.
- 26.)Kirag N, Kızılkaya M. Application of the Champion Health Belief Model to determine beliefs and behaviors of Turkish women academicians regarding breast cancer screening: A cross sectional descriptive study. *BMC Womens Health*. 2019;19:132.
- 27.)Avcı IA, Kumcagiz H, Altinel B, et al. Turkish female academican self-esteem and health beliefs for breast cancer screening. *APJCP*. 2014; 15: 155-60.
- 28.)Gençtürk N, Demirezen E, Ay F. Health beliefs of midwifery students at Istanbul University about breast cancer and breast self-examination acknowledgements. *J Cancer Educ*. 2017; 32:784-9.
- 29.)Yılmaz M, Guler G, Bekar M, et al. Risk of breast cancer, health beliefs and screening behaviour among Turkish academic women and housewives. *APJCP*. 2011; 12: 817-22.
- 30.)Demirkiran F, Ozgun H, Eskin M, et al. Cognition of breast cancer among gestational age Turkish women: a cross-sectional study. *APJCP*. 2011; 12: 277-82.
- 31.)Açıköz A, Çehrelı R, Ellidokuz H. Determination of Knowledge and Behavior of Women Working at a Hospital on Breast Cancer Early Detection Methods, and Investigation of Efficiency of Planned Education. *J Breast Health*. 2015; 11: 31-8.
- 32.)Canbulat N, Uzun Ö. Health beliefs and breast cancer screening behaviors among female health workers in Turkey. *Eur J Oncol Nurs* 2008; 12: 148-56.
- 33.)Shiryazdi SM, Kholasehzadeh G, Neamatzadeh H, et al. Health beliefs and breast cancer screening behaviors among Iranian female health workers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15: 9817-22.
- 34.)Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer Screening in the United States, 2018: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 297-316.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 171-176

This study was approved by Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine Ethics Committee (date: 19/06/2020 decision number: 2020/05/01).

KIRILGANLIĞIN YAŞLI BİREYLERDE TAMAMLAYICI-ALTERNATİF TIP UYGULAMALARI HAKKINDAKİ GÖRÜŞ, TUTUM VE UYGULAMALAR ÜSTÜNE ETKİSİ**OPINIONS, ACCEPTANCE AND USE ABOUT COMPLEMENTARY-ALTERNATIVE MEDICINE AMONG ELDERLY INDIVIDUALS AND EFFECT OF FRAILITY**

Cemile ÖZSÜREKÇİ¹, İbrahim İLERİ¹, Hatice ÇALIŞKAN¹, Funda YILDIRIM¹, Burcu CANDEMİR¹, Çağatay ÇAVUŞOĞLU¹, Rana TUNA DOĞRUL¹, Berna GÖKER¹

ÖZET

AMAÇ: Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları kökeni çok eskilere dayanan, son yıllarda ise giderek daha popüler hale gelen uygulamalardır. Kronik hastalıkların görülme sıklığındaki artış, sağlık hizmetlerinden duyulan memnuniyetsizlik, olumsuz tıbbi sonuçlar, yüksek sağlık masrafları, ilaçların ya da tedavilerin yan etkileri tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) uygulamalarına yönelmenin sebepleri arasında sayılabilir. Bu çalışmanın amacı kronik hastalıkların sık görüldüğü yaşlı bireylerin TAT uygulamalarına yönelik bilgilerinin, tutumlarının ve uygulamalarının değerlendirilmesi ve kırılabilirlik durumu ile olası ilişkisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri, iletişim engeli olmayan kişiler davet edilmiştir. Toplam 169 yaşlı birey çalışmaya davet edilmiş ve önceden hazırlanmış anket formu ile TAT uygulamalarına yönelik görüş ve tutumları sorulmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin kırılabilirlik durumu poliklinik ortamında Klinik Kırılabilirlik Ölçeği ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Tüm çalışma grubundaki bireylerin %23,7'si "kırılabilir", %27,2'si "hassas" (vulnerable) ve %49,1'i "kırılabilir olmayan" olarak bulunmuştur. Hemen hemen tüm TAT yöntemleri çalışmaya katılan kişiler tarafından duyulmuş ve bilinmektedir. TAT yöntemlerine başvuru sebepleri arasında en çok mevcut tedaviye ek katkı sağlamak amacı güdülmektedir ve en sık başvuru semptomu ağrı olarak saptanmıştır.

SONUÇ: Kırılabilir olan bireyler ve olmayan bireyler arasında TAT uygulamaları hakkındaki görüş, tutum ve uygulamalar arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: kırılabilirlik, tamamlayıcı ve alternatif tıp, ileri yaş

ABSTRACT

AIM: Complementary and alternative medicine (CAM) practices become more popular in recent years. Patients with chronic diseases tend to be high utilizers of CAM and also dissatisfaction of health services, undesirable medical results, health costs, side effects of medications or treatments are the reasons for complementary and alternative medicine (CAM) applications. The aim of this study is to evaluate the knowledge, attitudes and practices of CAM applications of elderly individuals with chronic diseases, and to evaluate their possible relationship with frailty.

MATERIALS AND METHODS: The study included 169 older patients who were admitted to the geriatric outpatient clinic and have no communication disabilities. Patients' opinions, acceptance and use of CAM were asked with a questionnaire. The frailty was evaluated with the Clinical Frailty Scale and demographic variables were noted.

RESULTS: In the whole study group, 23.7% of patients were frail, 27.2% were "vulnerable" and 49.1% were "non-frail". Almost all CAM methods have been heard and known. The main aim of CAM usage was "contribution to the current treatment" and "pain" was the most common CAM usage symptom.

CONCLUSION: Our study showed that there was no significant difference between the opinions, acceptance and use about CAM practices between the frail individuals and normal patients.

Keywords: frailty, complementary and alternative medicine, elderly

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Temmuz 2020 / July 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2020 / November 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Cemile ÖZSÜREKÇİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı Yenimahalle, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 530 799 36 84

E-posta: cemile_gulbas@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Cemile Özsürekcı (ORCID: 0000-0002-2373-183X),

İbrahim İleri (ORCID: 0000-0002-7237-5261) E-posta: ibrahimileri60@hotmail.com,

Hatice Çalışkan (ORCID: 0000-0001-9750-3840) E-posta: daghatidag@yahoo.com.tr,

Funda Yıldırım (ORCID: 0000-0003-0232-2081) E-posta: dr.fundayildirim06@gmail.com

Burcu Candemir (ORCID: 0000-0003-1800-6235) E-posta: bilalogluburcu@gmail.com

Çağatay Çavuşoğlu (ORCID: 0000-0003-4725-8095) E-posta: cagataycavusoglu@msn.com

Rana Tuna Doğrul (ORCID: 0000-0001-9470-5113) E-posta: rana_tuna@hotmail.com

Berna Göker (ORCID: 0000-0001-9242-0907) E-posta: b.goker@yahoo.com

Çalışmanın öncesinde, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 26.11.2018 tarihli toplantıda 881 karar numarasıyla etik onam alınmıştır.

GİRİŞ

Birleşmiş Milletler Ulusal Sağlık Enstitüsü'ne göre tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT), "Tibbin kavramsal çerçevesini çeşitlendirerek ya da geleneksel olarak karşılanamayan talepleri karşılayarak, temel tıbbi bir bütünlük katarak oluşan tanı, tedavi ve koruma sistemi" olarak tanımlanmaktadır (1). Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının kökeni Eski Çin ve Hint tıbbına dayanmaktadır. Bu tedaviler tüm zamanlarda var olmasına rağmen 1990'lı yıllardan sonra kullanımı artmıştır (2). Kronik hastalıkların görülme sıklığındaki artış, sağlık hizmetlerinden duyulan memnuniyetsizlik, olumsuz tıbbi sonuçlar, yüksek sağlık masrafları, ilaçların ya da tedavilerin yan etkileri nedeniyle tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) uygulamaları giderek artmıştır (3,4).

Sistemik bir derlemede TAT uygulama oranları %5 ila %74,9 arasında bulunmuştur (5). Eğitimli, orta sınıf, 25 ila 49 yaş arasındaki beyaz kişiler, alternatif tıbbın ana tüketicileri olmasına rağmen, kullanım, nüfusun belirli bir kesimi ile sınırlı değildir (6). Ülkemiz yaşlıları arasında TAT uygulamalarının sıklığı değişkenlik göstermekte, yöntemlere göre dağılım oranları bilinmemekte ve yapılan az sayıda çalışma belirli hasta gruplarını içermektedir (7-9). Bu çalışmalara göre kırsal kesimde yaşayan yaşlıların %98,3'ü TAT yöntemlerini kullanırken, bakımevinde kalan yaşlılarda bu oran %54,3, toplumdaki bireylerde %40-60 arasında değişkenlik göstermektedir (7-9). Ülkemizde en sık kullanılan TAT yönteminin bitki karışımları olduğu ve en yaygın olarak kullanılan bitkinin ise ısırgan otu olduğu belirtilmiştir (10,11). Kullanılan diğer yöntemlere bakıldığında dua, dini uygulamalar, vitamin/özel diyet yer almaktadır (12). Tüm bunlarla birlikte, yaşlı nüfusun TAT uygulamaları konusundaki seçimleri konusundaki veriler kısıtlıdır.

Yaşlanan dünya ve ülke nüfusu ile birlikte; kronik hastalıklar, geriyatrik sendromlar ve kırılabilir yaşlılar ile daha sık karşılaşmaktayız. Kırılabilir (Frailty) yaşam boyu fizyolojik sistemlerdeki kümülatif düşüşün sonucunda gelişen, dış strese karşı azalmış yanıt ve artmış istenmeyen olayların görüldüğü bir geriyatrik sendrom olarak tanımlanmıştır. Yaşam süresinin artışına paralel olarak, bakım ve tedavisi karmaşık olan kırılabilir hastalıkların sıklığında da artış olacaktır. Yaşlıların TAT yöntemlerini genellikle sağlıklı olmak, ağrı yönetimi, semptom yönetimi sağlayarak yaşam kalitelerini arttırmak için de kullandıkları bildirilmektedir (13,14). Bu nedenle kırılabilir yaşlıların artan kronik hastalık ve semptomları ile daha sık TAT uygulamalarına başvuru yapabileceği düşünülebilir. Öte yandan kırılabilir bireylerin daha sık hastaneye başvurdukları, sağlık kaynaklarını daha çok kullandıkları ve medikal beklentilerinin daha yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Tüm bunlar göz önüne alındığında kırılabilir bireylerin TAT yöntemlerine karşı olan tutumları bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı yaşlı bireylerin TAT uygulamalarına yönelik bilgilerinin, tutumlarının ve uygulamalarının değerlendirilmesidir. Ayrıca çalışmanın sonunda bireylerin TAT uygulama durumlarının kırılabilirlik ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Geriatri polikliniğine başvuran >65 yaş hastalar davet edildi. Sağlıklı iletişim kurmayı engelleyen herhangi bir durumu olan ve Türkçe bilmeyen hastalar dâhil edilmedi. Etik kurul onayı ve çalışma öncesi hastalara bilgi verilerek onamları alındı. Çalışmaya katılan hastalara daha önceden bölümümüzde hazırlanmış olan anket formu soruları yönlendirildi ve kendilerinin soruları cevaplaması istendi. Hastalara verilen anket formu Ek-1'de verilmiştir. Anket formu hazırlanırken Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı bünyesinde olan "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı" verilerinde geçen bilgiler esas alınmıştır. 2014 yılında Resmi Gazete'de "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği" yayınlanmıştır. Bu yönetmeliğe göre 15 TAT uygulaması tanımlanmıştır. Bu uygulamalar akupunktur, apiterapi, fitoterapi, hipnoz, homeopati, sülük uygulamaları, karyopraktik, kupa uygulaması, larva uygulaması, mezoterapi, osteopati, ozon terapisi, refleksoloji, proloterapi ve müzik terapisi olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda TAT yöntemleri olarak, Sağlık Bakanlığı'na kabul gören yöntemler sorgulanmıştır.

Çalışma verileri toplanırken hastanın yaşı, ek hastalıkları (hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları vs), cinsiyeti, kullandığı ilaçlar kayıt edildi. Dört adetten fazla ilaç kullanan hastalarda polifarmasi varlığı kabul edildi (15). Ayrıca çalışmanın başlangıcında hastaların kırılabilirlik durumları 9 puanlı klinik kırılabilirlik skalası (KKS) ile değerlendirilerek kayıt edildi. KKS, Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş bir ölçektir (15). Klinik değerlendirme sonrasında 1 (çok aktif)'den 9'a (terminal hastalık) kadar puanlandırılarak yapılır. Her bir basamakta hem görsel olarak hem de yazılı açıklamalar ile kırılabilirlik derecelendirmesi yapılır. Dördüncü skorda hastalar hassas (vulnerable), ≥5 skorlarda ise kırılabilir olarak değerlendirilir (15). Çalışmamızda, hastalarımızı, ≥5 skorlarda ise "kırılabilir", <5 olan skorda "kırılabilir olmayan" yaşlı olarak gruplayarak, iki grup arasında istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

%95 güven aralığı, ±30 standart deviyasyon ve %5 hata payı ile çalışmaya alınacak minimum hasta sayısı 140 kişi olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için Student t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırıl-

masında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanılacaktır. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilecektir.

Çalışmanın öncesinde, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 26.11.2018 tarihli toplantıda 881 karar numarasıyla etik onam alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerin aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 169 yaşlı birey dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $73,65\pm 6,24$ yıldır ve %66,3'ü ($n=112$) kadın, %32,7'si ($n=57$) erkektir. Çalışmaya katılan bireylerin kronik hastalık durumları incelendiğinde en sık görülen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon %70,4, diyabet %38,5 ve kalp-damar hastalıkları %22,5 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin kronik hastalık durumları değerlendirildiğinde ortalama kronik hastalık sayısının 2 (minimum: 0, maksimum: 6) olduğu görülmüştür. Ayrıca kullanılan ilaç sayısına göre değerlendirildiğinde bireylerin kullandığı ilaç sayısının ortalama 4 (minimum: 0 maksimum: 17) olduğu görülmüştür. Ayrıca tüm çalışma grubunda polifarmasi sıklığı %59,8 olarak bulunmuştur.

Tüm çalışma grubunda bulunan yaşlı bireylerin kırılğanlık durumları incelendiğinde, bireylerin %23,7'si ($n=40$) "kırılğan", %27,2'si ($n=46$) "hassas" (vulnerable) ve %49,1'i "kırılğan olmayan" olarak bulunmuştur. Kırılğan olan ve olmayan bireyler arasında cinsiyet dağılımı açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Kırılğan olan

bireylerin ortalama yaşı 78 ± 7 yıl iken, kırılğan olmayan bireylerin yaş ortalaması 72 ± 5 yıl olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca kırılğan olan bireylerin kronik hastalık ortanca sayısı, kırılğan olmayan bireylerden daha fazla bulunmuştur (Kırılğan: 3 (minimum: 2-maksimum: 6), Kırılğan olmayan: 2 (minimum: 0-maksimum: 6, $P<0,001$). Benzer şekilde kırılğan olan yaşlı bireylerin daha çok sayıda ilaç kullandığı tespit edilmiştir (kırılğan grupta ilaç sayısı ortalama: 6 (min:2-max:11), kırılğan olmayan grupta ilaç sayısı: 4 (min:0- max:7), $p<0,001$).

Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde, TAT yöntemlerinin hemen hepsinin duyulup bilindiği görülmektedir. Yaşlı bireyler, TAT yöntemlerini en sık komşu-tanıdıklar (%62,1) aracılığıyla duyduklarını belirtmişlerdir. Bu iletişim yöntemini, televizyon (%50,3), internet (%11,8) ve sağlık çalışanları (%9) takip etmektedir. Herhangi bir TAT yöntemi uygulaması sorulduğunda, tüm çalışma grubunun %33,1'i ($n=56$) daha önce herhangi bir TAT uygulaması kullandığını bildirmiştir. TAT uygulamasına başvurma nedenleri arasında "mevcut tedaviye ek katkı sağlama amacı" % 41,1 ile ilk sırada yer almaktadır. Bunu % 26,8 ile "daha önce fayda görmüş olmak" ve % 17,9 ile "mevcut tedavisini yetersiz görmek" izlemektedir. TAT uygulamalarına başvuru şikâyeti arasında "ağrı" %19,5 ile ilk sıradadır ve bunu %6,7 ile "romatizma hastalıkları" takip etmektedir. TAT uygulaması yapan bireylerin, tercih nedeni olan şikâyetler **Tablo 1**'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. **Tablo 2**'de ise tüm çalışma grubu ve kırılğanlık durumuna göre gruplanmış yaşlı bireylerin TAT hakkındaki görüş, bilgi ve uygulamaları ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. TAT uygulaması yapan bireylerin şikâyetleri

	N(56)	%
Ağrı	33	% 19,5
Romatizma hastalıkları	8	% 4,7
Tansiyon düzenlenmesi	5	% 3,0
Kan şekeri düzenlenmesi	4	% 2,4
Bağışıklık sistemini güçlendirme	4	% 2,4
Genel iyilik hali devamı	3	% 1,8
Uykusuzluk	3	% 1,8
Cilt sorunları	4	% 2,4
Solunum sistemi sorunları	3	% 1,8
Kilo verme isteği	3	% 1,8
Sigara bırakma isteği	2	% 1,2
Kardiyovasküler sorunlar	2	% 1,2
Varis & Hemoroid	1	% 0,6
Psikiyatrik nedenler	1	% 0,6
Kanser	1	% 0,6
İdrar kaçırma	2	% 1,2
Cinsel problemler	2	% 1,2
Yara iyileşmesi	1	% 0,6
Alerji	1	% 0,6
Diğer	3	% 1,8

Tablo 2. Tüm çalışma grubu ve kırılabilirlik durumuna göre TAT hakkındaki görüş, bilgi ve uygulamalar

	Tüm Grup (n=169)	Kırılabilir olmayan Yaşlı (n=129)	Kırılabilir Yaşlı(n=40)	P
TAT uygulamaları hakkındaki görüş				
•Çok etkili	%10,1	%10,1	%10	0,98
•Etkili	%36,1	%33,3	%45	0,18
•Faydası yok	%17,2	%18,6	%12,5	0,47
•Doktor önerirse uygulamam	%33,7	%36,5	%25	0,25
•Fikrim yok	%13	%12,4	%15	0,78
•Zararlı	%2,4	%3,1	%0,0	0,26
Daha önceden ismini duyduğu-bildiği TAT Yöntemi				
•Fitoterapi	%37,9	%40,3	%30	0,26
•Akupunktur	%75,1	%78	%65	0,09
•Kupaterapi	%79,9	%77,5	%87,5	0,25
•Sülük	%86,4	%85,3	%90	0,60
•Hipnoz	%31,4	%32,6	%27,5	0,69
•Ozon tedavisi	%32	%32,6	%30	0,84
•Mezoterapi	%8,9	%7,8	%12,5	0,56
•Apiterapi	%11,8	%14,1	%5	0,16
•Proloterapi	%5,3	%6,3	%2,5	0,35
•Osteopati	%23,7	%25,6	%17,5	0,20
•Refleksoloji	%17,2	%16,3	%20	0,63
•Homeopati	%3	%3,9	%0	0,20
•Karyopraktik	%17,2	%18,6	%12,5	0,47
•Larva tedavisi	%6,5	%7,8	%2,5	0,23
•Müzik terapisi	%29	%29,5	%27,5	1
Daha önce uygulama (N=56)	%33,1	%34,4	%30	0,70
•Fitoterapi uygulama	%29,3	%34,8	%8,3	0,07
•Akupunktur uygulama	%19,3	%22,2	%8,3	0,26
•Kupa uygulama	%42,1	%44,4	%33,3	0,48
•Sülük uygulama	%26,3	%20	%50	0,062
•Diğer TAT uygulama	%7,6	%64,1	%45	0,47
Son 1 yılda uygulama	%16,6	%30,8	%53,3	0,21
Son 1 yılda düzenli uygulama	%16,6	%53,8	%47,7	0,76
Uygulanan yöntemden fayda görme	%69,2	%67,5	%75	0,73
Uygulanan yöntemden olumsuz etkilenme	%1,2	%2,5	%8,3	0,41
TAT sonrası medikal tedavi bırakma (N=6)	%12	%12,8	%9,1	0,37
Yöntemi tekrar uygulamak isteme	%17,8	%60	%50	0,74
Uygulanan yöntemi tavsiye etme	%12,4	%40	%41,7	0,91

Kısaltmalar: TAT=Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp *Normal dağılım parametrelerde ortalamalar arasındaki fark için Student t-testi, normal dağılmayan parametrelerde ortancalar arasındaki fark için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oranlar arasındaki fark için Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda, TAT yöntemlerine Sağlık Bakanlığı'nca onay verildiğinin bilinirliği tüm grupta %26 seviyesinde kalmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin %47,3'ü sorulanan TAT yöntemlerinin Sağlık Bakanlığı'nca onaylı olduğunu bilmediğini belirtirken, %26,6'sı bu konuda fikir belirtmemiştir. Ayrıca çalışmaya katılan tüm gruptakilerin %32'si TAT uygulamalarının Sağlık Bakanlığı tarafından sertifika verilen kişilerce yapılması gerektiğini biliyorken, %41,4'ü TAT uygulayıcılarının sertifika alması gerektiğini bilmediğini belirtmiştir. Gruptakilerin %26,6'sı ise bu konuda fikir beyan etmemiştir.

TAT uygulamalarını kullanan bireylerin %61,8'ine "Sağlık çalışanı olmayan biri" tarafından uygulama yapılırken, %25,5'ine "Hekim", %12,7'sine "Diğer sağlık çalışanı" tarafından uygulama yapılmıştır. Ayrıca herhangi bir TAT uygulaması yaptıran kişilerin %84,6'sı uygulamayı yapan kişiye sertifikası olup olmadığını sorgulamadan uygulama yaptırmıştır.

TARTIŞMA

Yaşam süresinin uzaması ve yaşlanan nüfusun artmasıyla birlikte, kronik hastalık yükü, artan bakım ih-

tiyacı, sağlık çalışanlarının hastalarına yeterli süreyi tanıyamaması, konvansiyonel tıptaki ilaçların yan etkilerinden korkma veya ilaç kullanmama isteği bireylerin ilgisini TAT uygulamalarına yönlendirmiştir ve bu ilginin artarak süreceği düşünülmektedir.

Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, kırsal kesimde yaşayan 60 yaş üstü hastalarda TAT uygulama oranı %98,3'e ulaşıyorken, il merkezinde yapılan başka bir çalışmada TAT uygulama oranı %50-60 arasında belirlenmiştir (7,8). Huzurevlerinde yapılan başka bir çalışmada ise TAT uygulama oranı %59,1 olarak bulunmuştur (17). Bizim yaptığımız çalışmada ise Ankara da 3. Basamak hastaneye başvuran hastalar arasında TAT uygulama oranı %33 seviyesinde bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar elde etmiş olmamız seçilen örneklem grubu ile ilgili olabilir. Daha önceki çalışmalar kırsal kesim ve huzurevi gibi bir örnekleme kapsarken, bizim çalışmamız büyük şehirde ve üniversite hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Bizim çalışmamızda bireylerin sağlık sistemine ve hastanelere ulaşımının diğer yapılmış çalışmalara göre daha kolay olduğu göz önünde bulundurulduğunda, TAT uygulama oranının daha düşük olması beklenen bir sonuç olabilir.

TAT uygulama nedenleri çok çeşitlidir. Tıbbi tedaviden duyulan hoşnutsuzluk, hastalıklarla başa çıkmada destek, hastalık duygusunun getirdiği umutsuzluk veya gerginlikten kaçış, siyasi veya dini inanç bunlardan bazılarıdır. Bizim çalışmamızda ise TAT uygulamalarına başvuru nedenleri arasında "tedaviye ek katkı sağlamak" (%41,1) en sık başvuru nedeni iken %17,9'u "tedavisini yetersiz görmesi" olarak belirtmiştir. Bu sonuç göstermektedir ki TAT uygulayan bireylerin neredeyse yarıya yakını mevcut tedavisi ile istediği sonuca ulaşmamakta ve daha iyi bir sağlık durumu beklentisindedir. Ayrıca kırılğan olan ve olmayan yaşlı bireyler arasında TAT uygulamaları hakkındaki görüşler birbirine benzer bulunmuştur. Bu sonuca baktığımızda, modern tıbbın bu bireyler için yetersiz kaldığı veya bu bireylerin gerekli tıbbi yardımı alamadığı sonucu çıkartılabilir. Bu durumun tüm toplumdaki oranı net olarak bilinmemektedir. Kanıta dayalı tıbbin yetersiz kaldığı hastalıklar dışında kalan hasta grubu eğer sağlık uygulamalarına ulaşamıyorsa, alıta yatan durumları araştırmak ve gerekli sağlık politikalarını hayata geçirmek önemlidir.

Modern tıbbın iyileştiremediği kanserli hastalar, kronik hastalığı olanlar, HIV/AIDS hastaları arasında yüksek TAT kullanımı bildirilmiştir (18-20). Bu bilimsel veriler ışığında değerlendirildiğinde, kronik hastalığı çok olan, çoklu ilaç kullanan kırılğan hastaların TAT uygulamalarına başvuru oranlarının daha yüksek olması beklenebilir. Diğer bir yandan kırılğan bireylerin hastane başvurusu sıklığının yüksek olduğu, toplum kaynaklarını daha çok kullandığı ve medikal beklentilerinin olduğu bilinmektedir (16). Bu açıdan bakıldığında ise kırılğan hastaların TAT uygulamalarına başvurmak yerine güncel tıbbi yaklaşımlara daha çok başvuracağı

düşünülebilir. Çalışmamızın sonucunda kırılğan olan ve olmayan bireylerin TAT uygulamalarına karşı benzer bir görüş ve tutumda olduklarını gösterdik. Ayrıca kırılğan olan yaşlılar ile kırılğan olmayan yaşlılar arasında daha önce TAT uygulama oranları da istatistiksel olarak benzer bulundu. Ayrıca düzenli TAT uygulama ve son 1 yılda TAT uygulama oranları arasında da gruplar arasında fark saptanmadı. Fitoterapi, kupa terapisi, akupunktur uygulamaları ve diğer TAT uygulamaları kırılğan olan ve olmayan gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Özetle, TAT uygulama oranları kırılğan olan ve olmayan yaşlılar arasında benzer durumda iken; uygulanan TAT yöntemleri farklılık göstermektedir.

Tüm çalışma grubu incelendiğinde, daha önce yapılmış olan çalışmalardan farklı olarak en sık kullanılan TAT uygulaması kupa uygulama (%42) olarak bulunmuştur. Fitoterapi kullanma sıklığı %29 iken, sülük uygulama sıklığı %26'dır. Türkiye'de ve yurt dışında yapılmış çalışmalara göre en sık kullanılan TAT uygulamaları arasında fitoterapi ilk sıralarda yer almaktadır (10, 11, 21). Literatürden farklı olarak kupa uygulamalarının bizim çalışmamızda daha sık görülme nedeni "ağrı" ve "romatolojik hastalık" şikâyetleri ile ilişkilendirilebilir. Çalışma grubumuzdaki hastaların TAT uygulamalarına başvuru şikâyetleri arasında ağrı ve romatolojik hastalıklar ilk sıralarda yer almaktadır. Kupa uygulamasının da lomber disk herniasyonu kaynaklı ağrı, non-spesifik bel ve boyun ağrısı, osteoartrit, fibromyalji, gut artriti gibi hastalıklarda kullanıldığı ve fayda sağladığı gösterilmiştir (22). Fitoterapi uygulaması ise genellikle kanser hastaları, karaciğer hastalıkları, HIV/AIDS, romatolojik hastalıklar, üst solunum sistemi enfeksiyonu veya genel iyilik halinin devamı için kullanılmaktadır (23).

Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde, hastalar TAT uygulamalarını en sık komşu, akraba ve tanıdıkları vasıtasıyla duyduğunu belirtmiştir. Ayrıca televizyon ve internet gibi kitle iletişim araçları da TAT uygulamaları konusundaki farkındalığın artmasını sağlamıştır. Sadece %9 gibi bir hasta grubu sağlık çalışanlarından TAT uygulamaları ile ilgili duyum ve bilgi aldığını söylemiştir. TAT uygulamalarının yasal boyutları sorgulandığında ise hastaların sadece %32'si TAT uygulaması yapan kişinin sertifika alması gerektiğini bilmıştır. TAT uygulayanların %61'i sağlık çalışanı olmayan kişilerdir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, sağlık çalışanlarının TAT uygulamaları konusunda hastalar ile iletişimde olmadığı ve bu uygulamaların çoğu kısmının sertifikası olmayan ehliyetsiz kişilerce yapıldığı düşünülmektedir. Üzerinde önemle durulması gereken bir diğer konu da; yaş kupa, sülük, akupunktur ve larva tedavisi gibi cilt bütünlüğünün bozulduğu ve enfeksiyon riski taşıyan uygulamalardır. Bu uygulamaların hijyenik olmayan şartlar ve ehliyetsiz kişilerce yapılmasının enfeksiyon riskini arttıracığı konusunda toplum bilinçlendirilmelidir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda kırılğan olan ve olmayan bi-

reylerin TAT uygulamalarına karşı benzer bir görüş, tutum ve uygulamada oldukları görüldü. Kronik hastalığı olsun veya olmasın, kırılğan veya normal yaşlı bireylerin hepsi TAT uygulamalarına başvurabilirler. Bu nedenle, her hekimin TAT uygulamaları konusunda bilgi sahibi olması ve sağlığa katkıda bulunabilecek ve semptomatik iyileşme sağlayabilecek bu yöntemlerle ilgili bilgi almak isteyen hastaları aydınlatabilmesi gerekmektedir. Sağlık çalışanlarına ve hekimlere düşen görev, klinik pratikte hastalara TAT uygulamaları kullanıp kullanmadığını sormak, bu konuda yargılayıcı olmamak, TAT uygulamalarının yarar ve zararları konusunda bilgilenecek ve hastalara bilgi vermek, ilaç etkileşimleri, enfeksiyon risklerini bilmek ve bu konuda toplumu bilinçlendirmektir.

KAYNAKLAR

- 1.) Available at <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health> Erişim tarihi 28.6.2020 (Access 28.06.2020)
- 2.) Altun R, Özden A. Tamamlayıcı ve alternatif tıp. Güncel Gastroenteroloji 2004; 8: 231-5.
- 3.) Astin J. Why patients use alternative medicine: results of a national study. JAMA 1998; 279: 1548-53.
- 4.) Shua-Haim J, Ross J. Alternative medicine in geriatrics: competing with or complementing conventional medicine? Clin Geriatr 1999; 7: 5.
- 5.) Frass M, Strass RP, Friehs H, et al. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general population and medical personnel: A systematic review. Ochsner J 2012; 12: 45-56.
- 6.) Cuellar N, Aycocock T, Cahill B, et al. Complementary and Alternative Medicine (CAM) use by African American (AA) and Caucasian American (CA) older adults in a rural setting: a descriptive, comparative study. BMC Complementary and Alternative Medicine 2003; 3: 8.
- 7.) Sağlık T, Demiral S, Odabaş H, et al. Kırsal kesimde yaşayan yaşlı bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. FÜ Sağ. Bil. Tıp Derg. 2013; 27: 19-26.
- 8.) Dedeli Ö, Karadakovan A. Yaşlı bireylerde ilaç kullanımını, tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamalarının incelenmesi. Spatula DD 2011; 1: 23-32.

- 9.) Aktepe M. Yaşlı Hastaların Kullandıkları Tamamlayıcı Ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Belirlenmesi. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Lefkoşa, KKTC, 2019.
- 10.) Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol 2005; 16: 655-63.
- 11.) Yıldırım Y, Tınar S, Yorgun S, et al. The use of complementary and alternative medicine (CAM) therapies by Turkish women with gynecological cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27: 81-5.
- 12.) Algier LA, Hanoglu Z, Özden G, et al. The use of complementary and alternative (non-conventional) medicine in cancer patients in Turkey. European Journal of Oncology Nursing 2005; 9: 138-46.
- 13.) Araz A, Harlak H, Gülgün M. Sağlık davranışları ve alternatif tedavi kullanımı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2007; 6: 112-22.
- 14.) Kanodia AK, Legedza AT, Davis RB, et al. Perceived benefit of Complementary and Alternative Medicine (CAM) for back pain: a national survey. J Am Board Fam Med 2010; 23: 354-62.
- 15.) Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017; 17: 230.
- 16.) Özsürekcı C, Balcı C, Kızırlarslanoglu MC, et al. An important problem in an aging country: identifying the frailty via 9 Point Clinical Frailty Scale. Acta Clin Belg. 2019; 28: 1-5.
- 17.) Erdoğan Z, Akıncı AÇ, Yavuz DE, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine Methods Among Elderly People Living in Nursing Homes. 2017; 7: 60-6.
- 18.) Moschen R, Kemmler G, Schweigkofler H, et al. Use of Alternative/Complementary Therapy in Breast-Cancer Patients-A Psychological Perspective: Supportive Care in Cancer 2001; 9: 267-74.
- 19.) Ong CK, Peterson S, Bodeker GC, et al. Health status of People using Complementary and Alternative Medical Practitioner Services in 4 English Countries. American Journal of Public Health 2002; 92: 1653-6.
- 20.) Wootton JC, Sparber A. Surveys of Complementary and Alternative medicine-Part III-use of Alternative and Complementary Therapies for HIV/AIDS. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2001; 7: 371-7.
- 21.) Falci L, Shi Z, Greenlee H. Multiple Chronic Conditions and Use of Alternative and Complementary Medicine Among US Adults: results from the 2012 national Health Interview Survey. Prev. Chronic Dis 2016; 13: 150501.
- 22.) Okumuş M. Cupping Therapy and Hijamah. Ankara Med J. 2016; 370-82.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 177-182

Çalışmanın öncesinde, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 26.11.2018 tarihli toplantıda 881 karar numarasıyla etik onam alınmıştır.

SENKRON KOLOREKTAL TÜMÖRLER: KLİNİK DENEYİMLERİMİZ

SYNCHRONOUS COLORECTAL CANCERS: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Mustafa Taner BOSTANCI¹, İbrahim YILMAZ², Ahmet SEKİ¹, Mehmet SAYDAM², Koray KOŞMAZ³, İsmail Oskay KAYA²

ÖZET

AMAÇ: Senkron kolorektal kanserler; tüm kolorektal kanserlerin (KRK) %1,1-8,1'ini oluşturur ve preoperatif tespit edilmeleri, cerrahi tedaviyi ve prognozu doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle çalışmamızda kliniğimizde senkron kolon tümörü tanısı koyduğumuz olguların klinikopatolojik özellikleri, tedavi ve sağkalım sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ocak 2009-Aralık 2018 tarihleri arasında, senkron kolon tümörü tanısı almış 17 olgunun hastane kayıtları retrospektif olarak incelenerek; tümör lokalizasyonları, cerrahi teknikler, patolojik özellikler ve hasta sağkalımları değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Kliniğimizde opere edilen 757 KRK hastasının 17'sinde (%2,2) senkron kolon tümörü tespit edilmiş olup, vakaların 14'ü erkek(%82,3) ve 3'ü kadındı (%17,7). Hastaların 16'sında iki senkron tümör tespit edilirken, bir hastada üç senkron tümör tespit edildi. Hastaların 2'sine (%11,7) çoklu kolon rezeksiyonu, 7'sine (%41,1) segmenter kolon rezeksiyonu ve 8'ine (%47,1) geniş kolon rezeksiyon ameliyatı uygulandı. Takipleri devam eden hastaların 2'si hayatını kaybetmiş olup diğer vakaların takipleri devam etmektedir.

SONUÇ: Senkron kolon tümörü tespitinde preoperatif değerlendirme önemli olup; cerrahi tekniği ve hastanın prognozu doğrudan etkilemektedir. Tüm KRK hastaların acil veya elektif ayrımı yapılmaksızın eksiksiz preoperatif değerlendirilmeleri yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Senkron, Kolektomi

ABSTRACT

AIM: Synchronous colorectal cancers forms %1,1-8,1of all colorectal cancers (CRC) and preoperatif diagnosis of them effects directly surgical procedure and prognosis. We present our clinical experience about synchronous CRC patients with their clinicopathologic characteristics, treatment options and survival rates.

MATERIAL AND METHODS: Since January 2009 till December 2018, 17 synchronous CRC diagnosed patients' hospital records were evaluated retrospectively. Localization and histopathology of tumor, surgery procedures and survival rates were concluded.

RESULTS: Synchronous colon tumors were detected in 17 (2.2%) out of 757 CRC patients operated in our clinic, 14 of them were male (82.3%) and 3 were female (17.7%). Two synchronous tumors were detected in 16 patients and three synchronous tumors in one patient. Two patients (11.7%) underwent multiple colon resection, 7 patients (41.1%) underwent segmental colon resection, and 8 patients (47.1%) underwent extensive colon resection. Two of the patients who were followed-up were exitus.

CONCLUSION: Preoperative evaluation of synchronous colon tumor is very important, because presence will change directly the surgical technique and the prognosis of the patient, so all CRC patients should undergo complete preoperative evaluation.

Key Words: Colorectal cancer, Synchronous, Colectomy

¹ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gastroenteroloji Cerrahi Ünitesi, Ankara, Türkiye

² Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gastroenteroloji Cerrahi Ünitesi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Ağustos 2020 / August 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2020 / November 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mustafa Taner BOSTANCI

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gastroenteroloji Cerrahi Ünitesi, Ankara, Türkiye

Gsm:+90 533 317 58 88

E-posta: mtanerbostanci@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Mustafa Taner BOSTANCI (ORCID: 0000-0003-2876-2683),

İbrahim YILMAZ (ORCID: 0000-0003-0759-0974) E-posta: dibrabhiyilmaz@yahoo.com,

Ahmet SEKİ (ORCID: 0000-0003-3737-5722) E-posta: draseki2004@hotmail.com,

Mehmet SAYDAM (ORCID: 0000-0003-0953-4589) E-posta: msaydam2008@hotmail.com,

Koray KOŞMAZ (ORCID: 0000-0003-2111-3162) E-posta: koraykosmaz@hotmail.com,

İsmail Oskay KAYA (ORCID: 0000-0002-1864-896X) E-posta: oskaykaya@gmail.com

GİRİŞ

Kolorektal kanserler, gelişmiş ülkelerde kanserden ölümün önde gelen sebeplerindendirler. Senkron multipl kolorektal kanserler ise soliter tümörlere göre nadir karşılaşılan bir klinik durumdur ve tüm kolorektal kanserler arasında %1,1-8,1 insidansa sahiptirler (1).

Cunliffe ve ark (2), senkron kolorektal kanserleri 1) eş zamanlı birden fazla primer kolorektal kanser olması; 2) eş zamanlı tespit edilen her iki primer tümör arasında en az 5 cm mesafe olması; 3) ilk primer kanserin tespitinden sonraki altı ay içerisinde tespit edilen ikinci bir primer tümör olması şeklinde tanımlamışlardır.

Senkron kolorektal kanserlerin tespiti önemlidir; gözden kaçması halinde ikinci tümör ileri evre metakron kanser şeklinde karşımıza çıkarken preoperatif tespiti halinde ise cerrahi rezeksiyonun genişliğini ve tipini etkilemektedir (3).

Bizler de bu çalışmamızda senkron kolorektal kanseri olan 17 hastanın klinikopatoloji özelliklerini, tedavi ve sağkalım sonuçlarını sunmayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Kliniğimizde Ocak 2009 – Aralık 2018 yılları arasında endoskopik, cerrahi veya patolojik olarak tanısı koyulmuş 17 senkronize kolorektal kanser hastası tedavi edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş, tümörlerin lokalizasyonu, yapılan cerrahi teknikler, tümörlerin patolojik özellikleri, hastalısız sağkalım ve tam sağkalım süreleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastanemiz etik kurulundan 22.07.2019-68/06 no ile etik kurul onayı alınmıştır. Tümörlerin evrelemesinde “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) ‘nin 8. edisyonu kullanılmıştır (4).

BULGULAR

Kliniğimizde belirtilen süre içinde 757 kolorektal kanseri olan hastaya acil veya elektif şartlarda cerrahi tedavi uygulandı. Bu hastaların 40’ında palyatif cerrahi uygulanırken geri kalanında küratif cerrahi uygulandı. 17 hastada (%2,2) senkron kolorektal kanser tespit edildi. Senkron tümör dışında kalan soliter kolorektal tümörlerin 514’ü kolon tümörü iken (%69,46; 514/740), geri kalanı rektum tümörü (%30,54; 226/740) idi. Soliter kolorektal tümör hastalarının %59,8’i erkek (442/740) iken senkron kolorektal tümörü olan hastaların 14’ü erkek (%82,3) 3’ü kadındı (%17,7). Yaş ortalaması soliter kolorektal tümör hastalarında 63,5 iken senkron kolorektal kanser hastalarında 61,7 idi (43-86y).

Senkron kolorektal kanser hastalarının 3’ünde (%17,7) tümöre bağlı mekanik barsak tıkanıklığı nedeniyle acil operasyon yapılırken geri kalanında elektif operasyon yapıldı. Senkron tümörler, elektif vakalarda operasyon öncesi yapılan endoskopik inceleme neticesinde tespit edilirken acil vakaların 1’inde intraoperatif 2’sinde ise patolojik olarak tespit edildi. Tüm hastalara operasyon öncesi toraks ve tüm batin bilgisayarlı tomografi çekildi. 16 hastada 2 senkron tümör tespit edilirken 1 hastada

3 senkron tümör tespit edildi. Bir hastada tanı anında karaciğer metastazı da tespit edildi. Bir hastada atenüe familial adenomatöz polipozis sendromu (aFAP), bir hastada familial adenomatöz polipozis (FAP) sendromu ve bir hastada Lynch sendromu tespit edildi. Lynch sendromu olan hastanın aile bireylerinde kolorektal kanser öyküsü olup mikrosatellit instabilite testi yüksek geldi (MSI-H).

Operasyonlar farklı cerrahlar tarafından yapıldı, rezeksiyon genişliğine ve tipine tümörlerin yerleşimine göre karar verildi. Takip sürecinde her hasta ilk 2 yıl her 3 ayda bir, daha sonrasında 5. yıla kadar da her 6 ayda bir kontrollere çağrıldı. Takip sürecinde 2 hasta hayatını kaybetti. Acil opere edilen 86 yaşındaki erkek hastaya total abdominal kolektomi+uç ileostomi yapılmıştı; hasta taburculuk sonrası sıvı-elektrolit imbalansı ile tekrar acil servise başvurdu ve yoğun bakım ünitesinde öldü. Total abdominal kolektomi+ileorektal anastomoz yapılan 45 yaşındaki erkek hastaya ise operasyon sonrası 15. ayda peritonitis karsinomatoza teşhisi konuldu; hasta bu teşhisten 3 ay sonra öldü. Geri kalan 15 hastanın takip süreleri 15 – 127 ay arasında değişmektedir. Bu sürelerde 1 hastada batin içi nüks kitle, 1 hastada karaciğer metastazı ve 2 hastada da metakron kolon tümörü gelişmiştir ve cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Hastaların demografik özellikleri, tümörlerin klinikopatolojik özellikleri, cerrahi teknikler ve sağkalım verileri **Tablo1**’de verilmiştir.

TARTIŞMA

Senkron kolorektal kanserlerin insidansı, yapılmış diğer çalışmalarda belirtilenlere benzer şekilde, çalışmamızda %2,2 olarak bulunmuştur (5). Soliter kanserlerden farklı olarak senkron kolorektal kanserler erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (6). Senkron kolorektal kanserlerin soliter kanserlere göre daha yaşlı hasta grubunda görüldüğünü belirten yazılar ağırlıktadır (6). Bununla beraber, soliter kanserlere benzer ortalama yaş grubunda görüldüğünü belirten yazılar da mevcuttur (7). Birbirinden farklı olan bu sonuçların asıl sebebi, bazı çalışmalarda daha erken yaş gruplarında görülen FAP, Lynch sendromu veya inflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişmiş senkronöz kanserlerin çalışma dışında tutulması olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde senkronöz kolorektal kanserlerin erkeklerde belirgin olarak daha sık olduğu görülmüştür (14/17; %82,3); bunun yanında soliter tümörlerin de erkek hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Her iki grubun yaş ortalamasının ise birbirine yakın olduğu görülmüştür.

Senkron kolorektal kanserler, genetik veya çevresel bir ortak etiyolojik zeminde gelişirler. Moleküler kolorektal karsinogenetik alanında yapılan çalışmalar göstermiştir ki kromozomal instabilite, mikrosatellit instabilite (MSI) ve gen metilasyonu senkron kanserler için predispozan faktörlerin birçoğunda tespit edilmiştir (8). Özellikle MSI oranını senkron kolorektal kanserlerde soliter olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (9).

Tablo 1. Senkron Kolon Tümörü Vakalarının Dermografik ve Klinikopatolojik Verileri.

Cinsiyet	Yaş	Acil/Elektif	Primer tümör	Sekonder tümör	Diğer	Cerrahi	Primer tümör	Sekonder tümör	İmmuno-histokimya	Adjuvan tedavi	Haftalıksız sağkalm	Sağkalm
K	79	E	Çekum	Rektum	Tubuler adenom (6 adet)	SaH+ AAR	T3N0M0 (2A)	T2N0M0 (1)	-	-	-	Hayatta (15 ay)
E	64	E	Çekum	Sağ kolon	Tubuler adenom (1 adet)	GSaH	T3N1bM0 (3B)	T3N0M0 (2A)	-	+	-	Hayatta (28 ay)
E	71	E	Sigmoid	Sağ kolon	Villöz adenom (5 adet) Karaciğer metastazı (1 adet)	ToAK+İRA+karaciğer metastazektomi	T3N1aM1a (4A)	TisN0M0 (0)	-	+	-	Hayatta (31 ay)
E	75	E	Hepatik fleksura	Sigmoid	-	ToAK +İRA	T3N1bM0 (3B)	T2N0M0 (1)	-	(tedavi red)	-	Hayatta (36 ay)
K	46	A	Sigmoid	Hepatik fleksura	Multipl adenomatöz polip (aFAP)	ToAK +İRA	T3N0M0 (2A)	TisN0M0 (0)	-	+	-	Hayatta (33 ay)
E	86	A	Çekum	İnen kolon	Tubuler adenom (1 adet)	ToAK +Uİ	T3N0M0 (2A)	T3N0M0 (2A)	-	-	-	Ex(1,5 ay)
E	61	E	Sigmoid	İnen kolon	-	LSoH	T2N1M0 (3A)	TisN0M0 (0)	-	+	-	Hayatta (46 ay)
E	57	E	Çekum	Hepatik fleksura	İnce barsak invazyonu	GSaH	T4bN1bM0 (3C)	T2N0M0 (1)	KRAS+ NRAS- BRAF-	+	Metakron kolon tm (31 ay-kolon rezk)	Hayatta (44 ay)
E	59	E	Rekto-sigmoid	İnen kolon	-	SoH	T2N0M0 (1)	T1N0M0 (1)	-	-	-	Hayatta (43 ay)
E	67	E	Sigmoid	İnen kolon	-	SoH	T3N0M0 (2A)	T2N0M0 (1)	-	-	-	Hayatta (50 ay)
K	45	A	Sigmoid	İnen kolon	Tubuler adenom (11 adet)	SoH+UK	T3N2bM0 (3C)	TisN0M0 (0)	KRAS+ NRAS+	+	Karaciğer met (6 ay metastazektomi)	Hayatta (60 ay)
E	80	E	Çekum	Çıkan kolon	-	GSaH	T4aN1aM0 (3B)	TisN0M0 (0)	-	+	Batın içi nüks kitle (24 ay-kitle eksizyon)	Hayatta (60 ay)
E	45	E	Sigmoid	İnen kolon	Çekumda üçüncü tümör (T3N2bM0)	ToAK +İRA	T4aN2bM0 (3C)	T4aN2bM0 (3C)	-	+	Peritonitis karsinomatoza (15 ay)	Ex(18 ay)
E	53	E	Rekto-sigmoid	Çekum	Çıkan kolonda üçüncü tümör(T1N0M0)	ToPK+İPAA	T4aN1bM0 (3B)	T3N0M0 (2A)	-	+	-	Hayatta (61 ay)
E	63	E	Çekum	İnen kolon	-	ToAK +İRA	T3N0M0 (2A)	T3N0M0 (2A)	-	-	-	Hayatta (68 ay)
E	56	E	Rekto-sigmoid	Transvers kolon	Tubuler adenom(15 adet)	ToAK +İRA	T3N1aM0 (3B)	T3N0M0 (2A)	-	+	-	Hayatta (120 ay)
E	43	E	Çekum	Rekto-sigmoid	Lynch sendromu	SaH+AR	T3N0M0 (2A)	T3N0M0 (2A)	MSI-H	+	Metakron kolon tümörü (113 ay-tamamlayıcı abdominal kolektomi)	Hayatta (127 ay)

**aFAP: ateniye familial adenomatöz polipozis; FAP: familial adenomatöz polipozis; SaH: Sağ hemikolektomi; SoH: Sol hemikolektomi; AAR: Aşağı anterior rezeksiyon; GSaH: Genişletilmiş sağ hemikolektomi; ToAK: Total abdominal kolektomi; İRA: İleorektal anastomoz; LSoH: Laparoskopik sol hemikolektomi; ToPK: Total proktokolektomi; İPAA: İleal poş anal anastomoz; AR: Anterior rezeksiyon; Uİ: Üç ileostomi; UK: Üç kolostomi

Hereditör kolorektal kanser sendromları (FAP, Lynch sendromu), inflamatuvar barsak hastalıkları, serrated polipozisler belirtilen predispozan durumlardır. Bu predispozan durumlarda senkron kolorektal kanser insidansı %10-20'lere çıkmaktadır (10).

Ariba ve ark (11) ise yaptıkları çalışmada senkron kolorektal kanserlerin gelişiminde genetik faktörlerden daha çok çevresel faktörlerin etkin olduğunu öne sürmüştür. Pajares (8) ise çalışmasında familyal etiyo-patojenik faktörlerin daha çok metakron kolorektal kanser gelişiminde kişisel faktörlerin ise daha çok senkron kolorektal kanserlerin gelişiminde etken olduğunu belirtmiştir.

Özellikle DNA metilasyonu üzerine etki ederek tümörigenezise yol açan kişisel faktörler arasında alkol, sigara, vücut kitle indeksinin >21 olması gösterilmektedir (12,13). Ancak bütün bu tespitlere rağmen senkronöz kolorektal kanserlerin ancak %10'unda etken faktörler tam olarak tanımlanabilmektedir. Bizim çalışmamızda ise 3 hastada (3/17; %17,7) hereditör kolorektal kanser sendromu tespit edilmiştir (14).

Senkron kolorektal kanserlerin tespiti hem prognoz hem de cerrahi tedavi kararı açısından önemlidir. Senkron tümörlerin soliter tümörlere göre daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmektedir (15). Dolayısıyla zamanında tespit prognoz daha da kötüleşmesini önler. Senkron kolorektal kanserler için cerrahi tekniğini, rezeksiyonun genişliğini ve dolayısıyla operasyon sonrası yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktör tümörlerin lokalizasyonudur. Bazı çalışmalarda senkron kolorektal kanserlerin daha çok sağ kolona yerleşimli olduğu belirtilmektedir (16). Bununla beraber sol kolon yerleşiminin veya farklı kolon segmentlerinde yerleşimin daha sık olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (17). Çalışmamızda ise senkron tümörler olguların 3'ünde sağ kolon (%17,7); 5'inde sol kolon (%29,4), 9'unda ise farklı segmentlerde (%52,9) yerleşim göstermektedir.

Aynı kolon segmentine lokalize senkron tümörlerin cerrahi tedavisi lokalize segmentin radikal anatomik rezeksiyonudur. Ancak farklı segment yerleşimli tümörler için uygulanacak cerrahi teknik konusunda ise geçmişten günümüze birbirinden farklı tercihlerin halen kabul gördüğü yapılan çalışmalarla bildirilmektedir. Bazı yazarlar gözden kaçabilecek tümörler nedeniyle ileride metakron tümöre bağlı tekrarlayan cerrahilerden korumak için senkron kolorektal kanserlerde geniş rezeksiyonlar önermişlerdir (18,19). Bazı yazarlar ise çoklu kolon rezeksiyonun daha fizyolojik olduğunu savunmuşlardır (20,21).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda soliter senkron kolorektal kanserlerde çoklu kolon rezeksiyonun operasyon sonrası komplikasyon, hastanede yatış süresi ve sağ kalım açısından geniş rezeksiyonlardan farklı bir sonuç göstermediği belirtilmektedir (5). You ve ark (22), çoklu segmental kolon rezeksiyonu yapılan hastalarda

geniş rezeksiyon yapılanlara göre günlük ortalama defekasyon sayısının daha az ve hayat kalitesinin çok daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.

Biz kendi vakalarımızın 2'sinde (%11,7) çoklu kolon rezeksiyonu, 7'sinde (%41,1) segmenter kolon rezeksiyonu, 8'inde (%47,1) geniş kolon rezeksiyonu yaptık. 2 Hastada metakron kolon tümörü geliştiğini tespit ettik. Hastalardan 57 yaşında erkek olan hastaya genişletilmiş sağ hemikolektomi yapılmıştı ve metakron tümör 31 ay sonra gelişti. Lynch sendromu teşhisi koyulmuş olan 43 yaşındaki erkek hastaya ise çoklu kolon rezeksiyonu yapılmıştı ve 113 ay sonra metakron tümörü tespit edildi. Bu sonuçlardan yola çıkarak hereditör kolorektal kanser sendromu olan hastalarda geniş rezeksiyon yapılması gerektiği kesindir. Ayrıca genç yaşta senkron kolorektal kanser tespit edilen hastalarda detaylı klinik ve moleküler değerlendirme gerektiğini düşünmekteyiz. Öyle ki Berg ve ark da (23) çalışmalarında yeni tanı konulmuş tüm hastalarda Lynch sendromu açısından tarama yapılması gerektiğini belirtmektedirler.

Senkron kolon tümörünün tespitini güçleştiren bir durum da distal yerleşimli bir tümöre bağlı gelişen mekanik barsak obstruksiyonudur. Özellikle seroza/subseroza tutulumu göstermeyen ikinci bir primer tümörün tespiti güç olabilmektedir. Böyle durumda intraoperatif kolonoskopi veya üç kontrastlı bilgisayarlı tomografi önerilmektedir (24). Acil opere ettiğimiz senkron kolon tümürlü hastalardan ikisinde kolonoskopiye ihtiyaç duyulmamıştır. Bu vakalardan ilki aFAP tanısı olan ancak operasyonu daha önceden reddetmiş bir hastadır; diğer hasta ise sağ kolon yerleşimli senkron tümörü intraoperatif elle tespit edilmiş olan hastadır. Her iki hastada da doğrudan geniş kolon rezeksiyonu kararı verilmiştir. Kliniğimizde intraoperatif kolonoskopi uygulama imkanımız mevcuttur; ancak üçüncü hastanın opere edildiği tarihte kliniğimize ait kolonoskopi ünitesi bulunmamaktaydı, dolayısıyla kolonoskopi yapılamamıştır. Senkron kolon tümörü de patolojik inceleme sonucu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın zayıf tarafları operasyonların farklı cerrahlar tarafından yapılmış olması; senkron kolorektal kanserli hasta sayısının farklı cerrahi tekniklerin fonksiyonel sonuçlarının kıyaslanamaması; prognoz açısından soliter tümörlerle kıyaslama yapılamamasıdır.

Sonuç olarak, senkron tümörlerin tespitinde operasyon öncesi değerlendirme önemlidir. Tümörün tespiti cerrahi tekniği ve prognozu doğrudan etkilemektedir. Özellikle tıkaçıcı kolorektal kanserlerde acil operasyon esnasında dikkatli bir eksplorasyon yapılması gereklidir.

*Çalışmamız daha önceden bildiri veya makale olarak yayınlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1)Kato T, Alonso S, Muto Y, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan. World Journal of Surgical Oncology. 2016; 14: 272.

- 2) Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, et al. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1984; 71: 941–3.
- 3) Leersum NJ, Aalbers AG, Snijders HS, et al. Synchronous colorectal carcinoma: a risk factor in colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2014; 57: 460–6.
- 4) Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer 2017: 252-4.
- 5) Lee BC, Yu CS, Kim J, et al. Clinicopathological features and surgical options for synchronous colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar; 96: e6224.
- 6) Lam AK, Chan SS, Leung M. Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 6815-20.
- 7) Latournerie M, Jooste V, Cottet V, et al. Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers. *Br J Surg*. 2008; 95: 1528-33.
- 8) Pajares JA, Perea J. Multiple primary colorectal cancer: Individual or familial predisposition? *World J Gastrointest Oncol*. 2015 ; 7: 434-44.
- 9) Noshok K, Kure S, Irahara N, et al. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1609-20.
- 10) Cai SJ, Xu Y, Cai GX, et al. Clinical characteristics and diagnosis of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2003; 9: 284-7.
- 11) Arriba M, Sánchez R, Rueda D, et al. Toward a Molecular Classification of Synchronous Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Characterization. *Clin Colorectal Cancer*. 2017; 16: 31-7.
- 12) Drew DA, Nishihara R, Lochhead P, et al. A Prospective Study of Smoking and Risk of Synchronous Colorectal Cancers. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 493-501.
- 13) Borda A, Martínez-Peñuela JM, Muñoz-Navas M, et al. Synchronous neoplastic lesions in colorectal cancer. An analysis of possible risk factors favouring presentation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100: 139-45.
- 14) Lam AK, Carmichael R, Gertraud Buettner P, et al. Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. *Am J Surg*. 2011; 202: 39-44.
- 15) Thiels CA, Naik ND, Bergquist JR, et al. Survival following synchronous colon cancer resection. *J Surg Oncol*. 2016 Jul; 114: 80-5.
- 16) Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and “early” metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 1093–9.
- 17) Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum*. 1996;39: 329–34.
- 18) Wang HZ, Huang XF, Wang Y, et al. Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 2136–9.
- 19) Çağlıküleki M, Bayramoğlu E, Yılmaz S, et al. Kolon ve rektumun senkronize tümörleri. *UCD*. 1999; 15: 96-100.
- 20) Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, et al. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1989; 157: 299–302.
- 21) Holubar SD, Wolff BG, Poola VP, et al. Multiple synchronous colonic anastomoses: are they safe? *Colorectal Dis*. 2010; 12: 135–40.
- 22) You YN, Chua HK, Nelson H, et al. Segmental vs. extended colectomy: Measurable differences in morbidity, function, and quality of life. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51: 1036–43.
- 23) Berg AO, Armstrong K, Botkin J, et al.: Recommendations from the EGAPP Working Group: Genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med*. 2009; 11: 35–41.
- 24) Akça T, Dağ A, Çolak T, et al. Kolon Ve Rektumun Senkronize Tümörleri. *Kolon Rektum Hast Derg*. 2010; 20: 166-71.

MİDE KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF SERUM CRP VE IL-6'NİN PROGNOSTİK DEĞERİ**PROGNOSTIC VALUE OF PREOPERATIVE CRP AND IL-6 LEVELS IN GASTRIC CARCINOMA PATIENTS**Buket ALTUN ÖZDEMİR¹, H. Belma KOÇER², Mustafa BALCI³**ÖZET**

AMAÇ: İnterlökin-6 (IL-6) inflamasyon ve tümör oluşumunda anjiyogenesiz yollarında rol oynar. C-reaktif protein (CRP) inflamasyon belirteçidir ve birçok kanserin progresyonuna eşlik etmektedir. Bu çalışmada, mide kanseri tanısı ile ameliyat edilen hastalarda preoperatif CRP ve IL-6 düzeylerinin prognoza etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde mide kanseri tanısıyla elektif koşullarda ameliyat edilen 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, histopatolojik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Preoperatif dönemde alınan kan örneklerinde CRP ve IL-6 düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: IL-6 düzeyinin tanıdaki metastaz, mortalite ve CRP düzeyi ile anlamlı ilişkisi saptandı. CRP düzeyine etki eden faktörler ise, uzak metastaz, mortalite, CEA ve IL-6 olarak belirlendi. Multivaryant analizde CRP yüksekliğinin IL-6 düzeyini başka faktörlerden bağımsız olarak artırdığı saptandı. Hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler; CA 19-9, IL-6, CRP yüksekliği, kötü differensiyasyon, ileri tümör evresi, Lauren sınıflandırması, preoperatif metastaz varlığı olarak saptandı. IL-6, CRP, CEA yüksekliği, differensiyasyon, evre, duvar invazyon kalınlığı, Lauren sınıflamasında diffüz tip bulunması, lenfatik invazyon varlığı, preoperatif metastaz varlığı ve hastanın kemoterapi tedavisi alması toplam sağkalıma etki eden faktörler olarak saptandı. Nüks ve/veya metastaz gelişme riski; tanıda CRP değeri yüksek olan hastalarda 6.8 kat, hastalığa bağlı mortalite riski IL-6 değeri yüksek olan hastalarda 15.9 kat fazladır.

SONUÇ: Mide kanserinde, preoperatif serum CRP ve IL-6 düzeylerinin ölçülmesi, hastalığın malignite potansiyelini ve progresyonunu yansıtır. Bu nedenle hastaların takibi ve tedaviye yanıtlarını monitörize etmede yararlı tümör belirteçleri olarak kullanılabilirler.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, prognostik faktörler, IL-6, CRP

ABSTRACT

AIM: Interleukin-6 (IL-6) plays a role in pathways in inflammation and angiogenesis in tumor formation. C-reactive protein (CRP) is a marker of inflammation and accompanies the progression of many cancers. In this study, the effect of preoperative CRP and IL-6 levels on the prognosis of patients with gastric cancer was investigated.

MATERIALS AND METHODS: Forty-five patients who underwent elective surgery for gastric cancer in our clinic between January 2002 and April 2004 were included in the study. Demographic, histopathological and clinical characteristics of the patients were evaluated. CRP and IL-6 levels were measured in preoperative blood samples.

RESULTS: IL-6 levels were significantly correlated with preoperative metastasis, mortality, and CRP levels. Factors affecting CRP levels were preoperative and postoperative metastasis, mortality, CEA, and IL-6. Multivariate analysis showed that CRP elevation increased IL-6 levels independently of other factors. Factors affecting disease-free survival were; CA 19-9, IL-6, CRP, differentiation, tumor stage, Lauren classification, and presence of preoperative metastasis. Factors affecting total survival were; IL-6, CRP, CEA elevation, differentiation, stage, wall invasion thickness, presence of diffuse type in Lauren classification, presence of lymphatic invasion, presence of preoperative metastasis, and chemotherapy treatment.

CONCLUSION: Measurement of preoperative serum CRP and IL-6 levels in gastric cancer reflects the malignant potential and progression of the disease. Therefore, they can be used as useful tumor markers in monitoring patients and monitoring their response to treatment.

Keywords: Gastric carcinoma; Prognostic factors; IL-6; CRP

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³ Transmed Özel Tıp Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Eylül 2020 / September 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2020 / November 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Buket ALTUN ÖZDEMİR

Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği Bilkent, Çankaya, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 530 510 26 18

E-posta: drbuketozemir@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Buket ALTUN ÖZDEMİR (ORCID: 0000-0002-1043-8108),

H. Belma KOÇER (ORCID: 0000-0002-9888-0661) Gsm: +90 532 647 97 63

E-posta: kocerb@yahoo.com,

Mustafa BALCI (ORCID: 0000-0003-2950-2074) Gsm: +90 532 653 89 04

E-posta: balci.m@hotmail.com

Bu çalışma 2003 Yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tez İnceleme Kurulu tarafından onaylanmış ve aynı hastanenin 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde uzmanlık tezi olarak gerçekleştirilmiştir. İlgili hastane kapanmış olduğundan onay numarasına ulaşılamamıştır.

GİRİŞ

Prognostik faktörlerin, kanserde önemli bir yeri vardır. Günümüzde bu faktörler, özellikle yüksek riskli alt grupların belirlenmesi ve klinik sonuçların tahmininde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda mide kanseri için araştırılan başlıca prognostik faktörler; tümörün büyüklüğü, duvar invazyon derinliği, lokalizasyonu, yaş, cins, lenf nodu metastazı varlığı ile sayısı, histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi gibi kriterlerdir (1,2).

Son yıllarda yeni prognostik değişkenler bulunmuştur. Belli onkogen, tümör supresör genler ve diğer moleküller mekanizmalar üzerinde çalışılmaktadır. Biz de çalışmamızda, preoperatif serum C-reaktif protein (CRP) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerinin bilinmesinin, hastanın takibi ve sağkalımında önemli birer prediktif faktör olarak kullanıp kullanılmayacağını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mide kanseri tanısıyla elektif koşullarda ameliyat edilen 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif olarak tasarlandı ve etik kurul onayı alındı. Hastalar preoperatif dönemden başlamak üzere tüm detayları içeren özel takip formları düzenlendi. Erken postoperatif dönemde (1ay) ölümcül seyreden ve takipleri 1 yıldan daha az olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Anamnez ve fizik muayene bulguları ile mide tümörü düşünülen hastalara, laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapıldı. Tüm hastalara endoskopik girişim uygulanarak biyopsi alındı. Biyopsi sonucu ile mide kanseri tanısına varıldı. Tümörün lokalizasyonu ve preoperatif klinik evrelemeye göre uygulanacak olan cerrahi yöntem belirlendi. Uzak metastazı olmayan ve palyatif rezeksiyon yapılmayan hastalara D2 lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Operasyon sırasında inoperatif kabul edilen hastalara ise biyopsi alınarak operasyona son verildi.

Çalışma için hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör yerleşim yerleri, tümör çapı, yapılan ameliyat tipleri, histopatolojik sonuçları, preoperatif serum IL-6 ve CRP düzeyleri, preoperatif tümör belirteçleri (CEA, CA-19-9, CA-15-3), kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) tedavileri ve postoperatif hastaliksız sağkalım süreleri ve toplam sağkalım süreleri incelendi.

Hastalar 60 yaş ve altı, 60 yaş üzeri olmak üzere iki grupta incelendi. Tümör yerleşimleri kardiy, korpus, antrum ve diffüz tip olarak incelendi. Tümör çapı 0-5cm, 5-10cm ve >10cm olarak üç grupta incelendi. Histopatolojik parametreler içerisinde tümörün histolojik tipi, differansiyasyon derecesi, TNM evrelemesi, duvar invazyon derecesi, lenf nodu metastaz varlığı, lenfatik invazyon, venöz invazyon, perinöral invazyon, taşlı yüzük hücre içermesi, Ming sınıflandırması (infiltratif tip, genişleyen tip) ve Lauren sınıflandırması (intestinal tip, diffüz tip) araştırıldı (3,4).

Postoperatif takipte metastaz ve/veya nüks zamanı araştırıldı. Hastaliksız sağkalım olarak operasyon zamanın-

dan metastaz/nüks ortaya çıkma zamanına kadar geçen süre, toplam sağkalım olarak operasyon zamanından son takip süresi veya ölüme kadar geçen süreye kadar geçen süre alınmıştır. Hastalar, ilk yıl üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir ve sonrasında yılda bir kez takip edildiler.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan preoperatif dönemde kan örnekleri alınarak serumları laboratuvarında - 80°C' de saklandı. Bu kan örneklerinde CRP ve IL-6 düzeyleri çalışıldı. CRP düzeyi immunonefelometrik yöntemle çalışıldı (BN 100 system, Dade-Behring, Almanya). CRP düzeyi için referans olarak 3 mg/L kabul edildi ve üzerindeki değerler yüksek olarak alındı. IL-6 düzeyleri ise ELISA yöntemi ile ölçüldü (Bender MedSystems, Austria). IL-6 düzeyi için standart kurve oluşturularak, optik dansitometrede ölçülen değerler pg/ml değerinden hesaplandı. Referans değeri olarak 1,4 pg/ml değeri alındı ve üzerindeki değerler yüksek olarak saptandı.

Hastaların bilgileri "SPSS for Windows (10.5)" bilgisayar programına kaydedildi. Parametreler ile CRP, IL-6 değeri arasındaki değerlendirmelerde; independent sample T-test veya Kruskal Wallis testi uygulandı. CRP ve IL-6 yüksekliği ile parametreler arasındaki korelasyonu saptamada univariant analizler olarak Chi-square (Ki-kare) yöntemi kullanıldı. Univariant analizlerde anlamlı çıkan faktörlerin multivariant analizle incelemesinde Logistic regresyon modeli uygulandı. Hastaların sağkalımları Kaplan-Meier testi uygulandı, sağkalıma ve hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler multivariant analizde Cox regresyon testi ile değerlendirildi. Bu analizler sonucunda p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama hasta yaşı 59.42 ± 13.75'di. Hastalara ait demografik özellikler Tablo-1'de gösterilmiştir. Tümör lokalizasyonları; 9 (%20) olguda kardiy, 11 (%24,4) olguda korpus, 15 (%33,3) olguda antrum ve 10 (%22,2) olguda ise diffüz idi. Olguların 11'i (%24,4) iyi diferansiye adenokarsinom, 6'sı (%13,4) orta diferansiye adenokarsinom, 18'i (%40) az diferansiye adenokarsinom, 1'i (%2,2) müsinöz, 2'si (%4,4) taşlı yüzük hücreli, 1'i (%2,2) nöroendokrin ve 6'sı (13,4) histolojik tip belirlenemeyen tümörlerdi.

Olguların 19'una (%42,2) total gastrektomi, 16'sına (%35,6) subtotal gastrektomi, 7'sine (%15,5) tanısal laparotomi uygulanırken ve 3'üne (%6,7) cerrahi yapılmadı.

Tümörlerin ortalama çapı 7,46 ± 3,70 cm (2-15 cm) olarak bulundu. TNM evrelerine göre hastalar gruplandırıldığında; Evre I' de 4 hasta (%8,9), Evre II' de 8 hasta (%17,8), Evre III' de 20 hasta (%44,4), Evre IV' de 13 hasta (%28,9) vardı.

Hastalar duvar invazyon derinliğine göre değerlendirildiğinde; T1: 4 hasta (% 8,9), T2: 1 hasta (%2,2), T3: 18

hasta (%40), T4: 22 hasta (%48,9) olarak bulunmuştur. Lenf nodu metastazı 31 hastada (%68,9), lenfatik damar invazyonu 10 hastada (%22,2), sinir invazyonu 15 hastada (%33,3), venöz invazyon ise 13 hastada (%28,9) mevcuttu. On (%22,2) hasta ise inoperabl olduğundan lenfatik damar, sinir ve venöz invazyonları belirlenemedi.

Histopatolojik değerlendirmede 45 hastanın 39'unun tümörünün histolojik olarak dağılımı **Tablo1**'de gösterilmiştir. Hastalardan 6'sının histolojik tipi belirlenememiştir. Ming sınıflandırmasına göre; 13 hasta (%28,9) infiltratif patern, 22 hastada (%48,9) ise ekstansif yayılım mevcuttu. On (%22,2) hasta inoperabl olduğundan değerlendirme yapılamadı.

CA 15-3 ölçülen 34 hastanın, 28'inde (%82,4) normal iken hastaların 6'sında ise yüksek (%17,6) bulundu. Hastaların 7'sinde (%17,9) CA19-9 yüksekliği ve 9'unda (%22,5) ise CEA yüksekliği saptanmıştır. CRP hastaların 16'sında (%35,6) normal, 29'unda ise (%64,4) yüksek olarak bulunurken, IL-6 ölçülen 45 hastanın; 23'ünde (%51,1) normal, 22'sinde ise (%48,9) yüksek olarak saptandı.

Tanıda 13 (%28,9) hastada metastaz saptanırken, postoperatif takiplerde 10 (%22) hastada daha metastaz saptandı. Postoperatif takipte 3 hastada (%6,7) nüks saptandı. Postoperatif dönemde 30 hastaya (%66,7) KT uygulanırken, 15 (%33,3) hasta komorbiditeleri nedeniyle dolayı KT almadı. RT alan hasta sayısı 17 (%37,8) iken; almayan hasta sayısı ise 26 (% 62,2) idi.

Hastalar ortalama 14,4 (1-45) ay takip edildi. Ortalama hastalısız sağkalım 10,75 (0-42) ay, ortalama toplam sağkalım ise 14,4 (1-45) aydır. Çalışma sonunda 45 hastanın 20'si (%44,4) halen yaşamakta iken, 25 hasta (%55,6) ölmüştür.

Klinikopatolojik Parametreler İle IL-6 Değerinin Karşılaştırılması:

IL-6 düzeyi ile sadece; tanıdaki metastaz ($p=0,018$), mortalite ($p=0,085$) ve CRP ($p=0,000$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Preoperatif metastaz varlığında, CRP yüksekliğinde IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri yüksek olanlarda postoperatif mortalite daha yüksek saptanmıştır. Diğer parametreler ile IL-6 düzeyi arasında ilişki yoktur (**Tablo-1**). Multivaryant analiz ile CRP yüksekliğinin IL-6 düzeyini başka faktörlerden bağımsız olarak artırdığı saptanmıştır. CRP yüksekliği olan hastalarda IL-6 değerinin yüksek olma insidansı 15 kat daha fazladır ($p=0,001$).

Kliniko-patolojik Parametreler İle CRP Değerinin Karşılaştırılması:

CRP düzeyi ile sadece; tanıdaki metastaz ($p=0,012$), mortalite ($p=0,017$), takip sürecindeki metastaz ($p=0,047$), CEA ($p=0,046$) ve IL-6 ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**Tablo-2**). CRP yüksekliğini bağımsız olarak etkileyen faktörler, multivaryant analiz sonucu CEA yüksekliği ve IL-6

yüksekliği olarak bulunmuştur. CEA yüksekliği olan hastalarda CRP yüksekliği olma riski 14 kat, IL-6 yüksekliği olan hastalarda CRP yüksekliği olma insidansı ise 18 kat daha yüksektir.

Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi:

Hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler; CA 19-9 ($p=0,031$), IL-6 ($p=0,049$), CRP ($p=0,0003$) düzeyi, histopatolojik tip ($p=0,06$), TNM evresi ($p<0,001$), Lauren sınıflandırması ($p=0,055$), tanıda metastaz ($p<0,001$) varlığı olarak saptandı.

Toplam sağkalımı etkileyen faktörlerin; IL-6 ($p=0,0327$), CRP ($p=0,003$), CEA ($p=0,0335$) yüksekliği, histopatolojik tip ($p=0,0002$), TNM evresi ($p<0,001$), duvar invazyon kalınlığı ($p=0,0006$), Lauren sınıflamasında difüz tip bulunması ($p=0,0344$), lenfatik invazyon varlığı ($p=0,022$), tanıda metastaz varlığı ($p=0,000$) ve hastanın KT alması ($p=0,05$) olduğu saptandı.

Nüks ve/veya metastaz gelişme riski; tanıda CRP değeri yüksek olan hastalarda 6,8 kat, Lauren sınıflandırmasına göre difüz tipte büyüme paterni gösteren hastalarda ise 5,3 kat daha fazladır (**Tablo-3**).

Preoperatif serum IL-6 değerinin yüksekliği, CEA değerinin yüksekliği, ileri evre, Lauren sınıflandırmasına göre difüz tip yayılımının olması ve hastalarda tanıda metastaz varlığının olması toplam sağkalıma başka faktörlerden bağımsız olarak etki etmektedir.

Hastalığa bağlı mortalite riski IL-6 değeri yüksek olan hastalarda 15,9 kat, CEA değeri yüksek olan hastalarda 11,7 kat, ileri evrede bulunan hastalarda 0,1 kat, difüz tip Lauren sınıflandırmasına sahip olan hastalarda 13,9 kat ve preoperatif metastazı olan hastalarda 1,5 kat daha fazladır (**Tablo-4**).

TARTIŞMA

Prognostik faktörlerin çoğunluğu özel hasta gruplarında klinik sonuçları, özellikle riskli hasta gruplarında tekrarlamayı önceden saptamada kullanılmaktadır. Son yıllarda; yeni prognostik değişkenlerin bulunması yönüne çabalar artmıştır.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, mide tümörleri en çok 50-70 yaşları arasında görülür (5,6). İleri yaşın mide kanseri olgularında anlamlı bir kötü prognostik faktör olduğu öne sürülürken, bunun tersi yönde fikirler de vardır (1,7,8). Gastrik kanser insidansı gelişmiş ülkelerde 75-84 yaşta pik yapmaktadır. Bizim çalışmamızda yaşın sağkalıma etki eden bir faktör olmadığı saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğu erkektir (6). Kadın cinsiyetin mide kanserinde daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu yönünde bilgiler mevcuttur (2). Ancak bizim çalışmamız bu sonucu desteklemedi. Mide kanserinin insidans ve mortalite oranlarının düşmesine rağmen gastrik kanser tanıli hastaların %30'undan azı 5 yıldan fazla sağkalıma sahiptir (9).

Tablo-1: Hastaların demografik ve tümöre ait özellikleri ile IL-6'nın klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

PARAMETRELER	IL-6 normal (n, %)	IL-6 yüksek (n,%)	P değeri
Cinsiyet			0,309
Erkek	12 (46,4)	15 (53,6)	
Kadın	10 (58,8)	7 (41,2)	
Yaş			0,317
<60	11 (57,9)	8 (42,1)	
>60	12 (46,2)	14 (53,8)	
Tümör çapı			0,297
0-5cm	8 (72,7)	3 (27,3)	
5-10cm	10 (47,6)	11 (52,4)	
>10cm	5 (71,4)	2 (28,6)	
Evre			0,39
1	2 (50,0)	2 (50,0)	
2	3 (37,5)	5 (62,5)	
3	13 (65,0)	7 (35,0)	
4	5 (38,5)	8 (61,5)	
Duvar invazyonu			0,170
T1	2 (50,0)	2 (50,0)	
T2	1 (100,0)	0 (0)	
T3	10 (55,6)	8 (44,4)	
T4	10 (45,5)	12 (54,5)	
Lenfatik invazyon			0,215
Var	8 (80,0)	2 (20,0)	
Yok	13 (52,0)	12 (48,0)	
Venöz invazyon			0,112
Var	10 (76,9)	3 (23,1)	
Yok	11 (50,0)	11 (50,0)	
Sinir invazyonu			0,637
Var	9 (60,0)	6 (40,0)	
Yok	12 (60,0)	8 (40,0)	
İnfiltratif patern			0,311
Var	9 (69,2)	4 (30,8)	
Yok	12 (54,5)	10 (45,5)	
Lenf nodu metastazı			0,546
Var	16 (53,3)	10 (45,5)	
Yok	7 (50,0)	14 (46,7)	
Preoperatif metastaz			0,018
Var	3 (23,1)	10 (76,9)	
Yok	10 (43,5)	12 (37,5)	
Postoperatif metastaz			0,227
Var	10 (43,5)	13 (56,5)	
Yok	13 (59,1)	9 (40,9)	
CEA			0,636
Normal	17 (54,8)	14 (45,2)	
Yüksek	5 (55,6)	4 (44,4)	
CA-19-9			0,182
Normal	18 (56,3)	14 (43,8)	
Yüksek	2 (28,6)	5, (%71,4)	
CA-15-3			0,220
Normal	17 (60,7)	11 (39,3)	
Yüksek	2 (33,3)	4, (66,7)	
CRP			0,000
Normal	14 (87,5)	2, (12,5)	
Yüksek	9 (31,0)	20 (69,0)	
Mortalite			0,085
Yaşayan	13 (65,0)	7 (35,0)	
Exitus	10 (40,0)	15 (60,0)	
Lauren			0,420
İntestinal	10 (62,5)	6 (37,5)	
Diffüz	9 (52,9)	8 (47,1)	

Tablo-2: CRP'nin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

Parametreler	CRP normal N (%)	CRP yüksek N (%)	P değeri
Cinsiyet			0,175
Erkek	8 (28,6)	20 (71,4)	
Kadın	8 (47,1)	9 (52,9)	
Yaş			0,136
<60	19 (47,2)	10 (52,6)	
>60	7 (26,9)	19 (73,1)	
Tümör çapı			0,159
0-5cm	7(63,6)	4 (36,4)	
5-10cm	6 (28,6)	15 (71,4)	
>10cm	3 (42,9)	4 (57,1)	
Evre			0,157
1	3 (75,0)	81 (25,0)	
2	3 (37,5)	5 (62,5)	
3	8 (40,0)	12 (60,0)	
4	2 (15,49)	11 (84,6)	
Duvar invazyonu			0,156
T1	3 (75,0)	1 (25,0)	
T2	1 (100,0)	0 (0)	
T3	6(33,3)	12 (66,7)	
T4	6 (27,3)	16 (72,7)	
Lenfatik invazyon			0,479
Var	4 (36,4)	7 (63,6)	
Yok	11(44,0)	14 (56,0)	
Venöz invazyon			0,482
Var	5 (38,5)	8 (61,5)	
Yok	10 (45,5)	12 (54,5)	
Sinir invazyon			0,521
Var	6 (40,0)	9 (60,0)	
Yok	9 (45,0)	11 (55,0)	
İnfiltratif patern			0,226
Var	4 (30,8)	9 (69,2)	
Yok	11 (50,0)	11(50,0)	
Lenf nodu metastazı			0,388
Var	10 (33,3)	20 (66,7)	
Yok	6 (42,9)	8 (57,1)	
Preoperatif metastaz			0,012
Var	1 (7,7)	12 (92,3)	
Yok	15 (46,9)	17 (53,1)	
Postoperatif metastaz			0,047
Var	5 (21,7)	18 (78,3)	
Yok	11 (50,0)	11 (50,0)	
CEA			0,048
Normal	15 (48,4)	16 (51,6)	
Yüksek	1 (11,1)	8 (88,9)	
CA-19-9			0,154
Normal	14 (43,8)	18 (56,3)	
Yüksek	1 (14,3)	6 (85,7)	
CA-15-3			0,389
Normal	14 (50,0)	14 (50,0)	
Yüksek	2 (33,3)	4 (66,7)	
IL-6			0,000
Normal	14 (60,9)	9 (39,1)	
Yüksek	2 (9,1)	20 (90,9)	
Mortalite			0,017
Yaşayan	11 (55,0)	9 (45,0)	
Ölen	5 (20,0)	20 (80,0)	
Lauren			0,012
İntestinal	8 (50,0)	8 (50,0)	
Diffüz	4 (23,5)	13 (%76,5)	

Tablo-3: Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörlerin multivaryant analizle değerlendirilmesi

Parametreler	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
CRP değeri	1,90	0,043	6,8	1,058	43,693
Lauren sınıflandırması	1,68	0,052	5,3	0,980	32,72

Tablo-4: Toplam sağkalımı etkileyen faktörlerin multivaryant analizle değerlendirilmesi

Parametreler	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
IL-6	2,76	0,014	15,94	1,755	144,847
CEA	2,46	0,012	11,73	1,732	79,546
Evre	4,62	0,019	0,010	0,000	0,469
Lauren sınıflandırması	2,63	0,036	13,98	1,192	164,103
Preoperatif metastaz	0,436	0,036	1,54	0,040	60,278

Tümör lokalizasyonu oranlarımız literatür ile uyumlu bulundu (10,11). Proksimal yerleşimli mide kanserleri daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir, ancak bizim çalışmamız bu sonucu desteklememiştir (12).

Tümör büyüklüğü 5cm'den küçük, 5-10cm arası ve 10cm'den büyük olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla; %67, %36, ve %16 olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 10cm'den büyük tümörü olan hastalarda toplam sağkalım, diğerlerine göre daha düşük bulundu.

Cerrahi rezeksiyon yapılan mide kanserli olgularda lenf nodu metastazının bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (13). Lenf nodu tutulum sayısı arttıkça sağkalımın azaldığı bildirilmektedir (14). Ayrıca metastatik lenf nodu sayısının, çıkarılan lenf nodu sayısına oranının %25'ten fazla olmasının prognozu kötü yönde etkilediği belirtilmiştir (1,14). Birçok çalışmada özellikle genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun uzun dönem sağkalım ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (15,16). Evre II ve IIIA mide kanseri hastaları için ≥ 26 lenf nodunun çıkartılması ile tanımlanan radikal lenf nodu diseksiyonunun bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (15). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda istatistiksel anlamlı çıkmasa da lenf nodu metastazı olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduklarını saptadık.

Lauren sınıflamasının sağkalımla ilişkili olmadığını bildirenlerin yanı sıra, sadece opere edilen hasta grubunda ilişkili olduğunu bildirenler de bulunmaktadır (1,17,18). Bizim çalışmamızda da diffüz tip tümörü olan hastalarda sağkalımın, intestinal tipte tümörü olanlara göre daha az olduğu saptandı.

Tümör hücre diferansiyasyonunun prognostik önemini vurgulayan ve prognozla ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (1,12,19-21). Çalışmamızda da diferansiyasyon derecesi azaldıkça prognozun kötüleştiği bulunmuştur.

Literatürde tümörün duvar invazyon derinliği ile sağ-

kalım arasında ilişki tespit edilmiştir (1,17). Bizim çalışmamızda da bu ilişki doğrulanmıştır. Literatürde lenfatik ve perinöral invazyon varlığının, ileri evre mide kanserlerinde daha sık olarak bulunduğu ve bu tümörlerin kötü diferansiye olduğu bildirilmiştir (18,22). Tümörün vasküler invazyonunun kötü sağkalım ile ilişkisi olabileceğini söyleyenlerin yanı sıra, bu görüşe karşı olanlar da mevcuttur (2,19,21). Çalışmamızda da bu hastaların toplam sağkalımlarının daha kısa olduğu bulunmuştur.

Makroskopik ve mikroskopik olarak tamamen cerrahi rezeksiyonun gerçekleştirilebilmesinin sağkalımı kesin olarak belirlediği konusunda hiçbir şüphe yoktur.(19) Bununla birlikte total gastrektomi yapılan hastalar ile subtotal gastrektomi yapılanların sağkalım oranlarının arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (17). Bizim sonuçlarımız da benzerlik göstermektedir.

Evre II ve III hastalarda küratif tümör rezeksiyonu sonrası uzun hastaliksız sağkalım veya toplam sağkalım sürelerinin adjuvan KT ile arttığı gösterilmiştir (23,24). Neo-adjuvan KT'nin mide kanseri ileri evrelerinde küratif rezeksiyon şansını sağlayarak sağkalımı arttırabilme potansiyeli olabilir (25). Çalışmamızda hiçbir hastaya neoadjuvant KT verilmemiştir. Adjuvan KT'nin toplam sağkalımı uzattığı, ancak hastaliksız sağkalıma etkisi bulunmadığı görülmüştür.

Mide kanseri için bağımsız prognostik etkileri gösterilmiş olan CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'ün ölçümü takipte relapsın saptanmasında yardımcı olabilir (20,26). Çalışmamızda yüksek CEA değerinin toplam sağkalımı kötü yönde etkileyen bağımsız bir faktör olduğu, yüksek CA 15-3 ve CA 19-9 değerlerinin ise hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler olduğu bulunmuştur.

IL-6; proinflatuar bir sitokin olup immün cevabın başlamasında temel rol oynar (27). Ancak kanser gelişimi, metastaz ve patogenezindeki rolü net olarak bilinmemektedir (28).

IL-6, sistemik stres yanıtı ve immünregulasyonda

önemli bir sitokindir. IL-6 esas olarak T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlardan salınır. Travma, cerrahi veya stres sırasında seviyesi önemli ölçüde yükselir (26). IL-6 ve CRP'nin malignitelerin patogenezinde ve büyümesinde potansiyel bir rol oynadığı öne sürülmüştür. CRP, inflamatuvar sitokinlere; özellikle IL-6'ya yanıt olarak hepatositler tarafından üretilir. Bu sitokin ayrıca tümör hücrelerinde parakrin ve otokrin tarzında da etki gösterebilir. Kolorektal, akciğer, over ve mide kanseri olan hastaların kanında yüksek IL-6ve CRP konsantrasyonları tespit edildi. IL-6 ve CRP düzeylerinin mide kanserinin tümör evresi, tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastaz varlığı gibi klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bazı klinik araştırmalar, sağkalım için prognostik faktör olarak IL-6'nın potansiyel önemini ortaya koymuştur (28). Malignitede inflamasyon ve anjiogenezis mekanizmalarından biri de IL-6 yoludur. Ayrıca CRP'de inflamasyon için bilinen belirteçlerdendir. Birçok kanser tipinin progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (29).

Gastrik kanserin tümör evresi, tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodlarının varlığı gibi klinikopatolojik özellikleri IL-6ve CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar CRP ve IL-6'nın gastrik kanser hastalarının sağkalımı için prognostik bir faktör olacağını göstermektedir (30-34).

Çalışmamızda IL-6'nın 1,4pg/ml'nin üzerinde olması gastrik kanser hastaları için sağkalım süresini azaltan bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamıza paralel olarak Ashiva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IL-6 düzeyinin 1,97pg/ml 'nin üzerinde olması, hastaliksız (1-3 yıl) sağkalım sürelerini azalttığını göstermişlerdir (34). Ayrıca bu çalışmada hepatik metastazlı hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Kim ve arkadaşları yaptığı 115 mide kanseri hastası içeren çalışmada IL-6ve CRP düzeyleri tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve TNM evresi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca peritoneal metastaz IL-6 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (29). Bizim çalışmamızda uzak metastaz varlığı ile IL-6 düzeylerinin yüksekliği ile ilişkilidir. Bu çalışmada IL-6 eşik değeri 6,77pg/dl olarak alınmış. Bu değer üstünde olan hastalarda hastalığın progresyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu univaryant analizde gösterilmiştir. Ancak multivaryant analizde IL-6 yüksekliği ile progresyon süresi ve total sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızla paralel olarak IL-6 ve CRP düzeylerinin pozitif koreolasyon gösterdiği saptanmıştır (29).

Mide kanserli hastalarda serum IL-6 düzeylerinin hastalığın durumu ile ilişkili olduğu; rezeksiyon sonrası azaldığı ve rekürrens ile arttığı gösterilmiştir (26,35). Bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirenlerin yanı sıra, bunu kabul etmeyenler de bulunmaktadır (26,36). Bizim çalışmamızda; mide kanserinde IL-6

seviyesi kontrol sağlıklı kişilere göre daha yüksekti ve sağkalımla ilişkisi desteklendi. Bununla birlikte IL-6, hastaliksız sağkalımda bağımsız bir faktör değildi.

IL-6 ve CRP düzeylerinin pozitif korelasyonu literatürde olduğu gibi çalışmamızda da gösterilmiştir (35). Mide kanserinde serum CRP yüksekliği ile azalmış sağkalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Küratif mide cerrahisi sonrasında CRP değerleri düşerken, tümörün nüksü ile birlikte tekrar yükselmektedir (31). Çalışmamızda CRP'nin hem hastaliksız sağkalım hem de toplam sağkalımı etkileyen bir parametre olduğu saptanmıştır.

Guo ve arkadaşları, 1058 gastrik kanser hastasında yaptıkları çalışmada CRP ve nötrofil lenfosit oranının gastrik kanserin postoperatif sağkalımda bağımsız prediktif faktör olduğunu bulmuşlardır (30). CRP>4,29gr/dl olan mide kanserli hastalarda mortalitenin bağımsız risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda CRP'nin 3gr/dl'nin üzerinde olması univaryant analizde mortaliteyi arttıran bir faktör olarak bulunmasına rağmen, multivaryant analizde toplam sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Ancak hastaliksız sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Nozoe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif serum CRP yüksekliği gastrik kanserli hastalar için 5 yıllık sağkalımı azaltan bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada CRP değeri 5mg/lt üzerinde pozitif kabul edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada tümör evresinin yüksekliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı varlığı da yüksek serum CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (31). Ancak bu iki çalışmada evre 4 hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden CRP yüksekliği ve uzak metastaz ilişkisi belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda CRP yüksekliği uzak metastazla da ilişkili bulunmuştur. Jiang ve arkadaşları 268 evre 4 mide kanserli hastaları içeren çalışmalarında çalışmamızla uyumlu olarak yüksek CRP düzeylerinin hastalığın ileri evresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (33).

SONUÇ

Preoperatif ölçülen IL-6 ve CRP değerleri mide kanserinin malign potansiyelini gösteren bir tümör belirteçidir. IL-6 toplam sağkalıma etki eden bağımsız bir faktör, CRP ise hastaliksız sağkalıma etki eden bağımsız bir faktördür. IL-6 ve CRP, mide kanserli hastaların tedaviye cevabını takip etmek için uygun ve duyarlı tümör belirteçleri olarak kullanılabilir. Bu belirteçlere bakılarak preoperatif malign potansiyeli yüksek tümörler belirlenerek daha agresif bir cerrahi ve adjuvant tedavi uygulanabilir, hasta daha yoğun bir kontrol altında tutulabilir.

Etik Beyanname: Bu çalışma hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1.)Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. Cancer. 1993; 72: 2089-97.

- 2.)Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, et al. DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histopathologic differentiation. Arch Surg. 1989; 124: 314-8.
- 3.)Ming SC. Gastric carcinoma. A pathological classification. Cancer. 1977; 39: 2475-85.
- 4.)Cimerman M, Repse S, Jelenc F, et al. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. Int Surg. 1994; 79: 27-32.
- 5.)Moore JR. Gastric carcinoma: 30-year review. Can J Surg. 1986; 29: 25-8.
- 6.)Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. Am Fam Physicians. 2004; 69: 1133-40.
- 7.)Yokota T, Kunii Y, Saito T, et al. Prognostic factors for gastric cancer in the elderly. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 451-3.
- 8.)Guggenheim D.E, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Surg Oncol. 2013; 107: 230-6.
- 9.)den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease?. Curr Gastroenterol Rep. 2016; 18: 34.
- 10.)Korenaga D, Moriguchi S, Orita H, et al. Trends in survival rates in Japanese patients with advanced carcinoma of stomach. Surg Gynecol Obstet. 1992; 174: 387-93.
- 11.)Lawrence W Jr, Menck HR, Steele GD Jr, et al. The National Cancer Data Base Report on gastric cancer. Cancer. 1995; 75: 1734-44.
- 12.)Böttcher K, Becker K, Busch R, et al. Prognostic factors in stomach cancer. Results of a uni- and multivariate analysis. Chirurg. 1992; 63: 656-61.
- 13.)Msika S, Chastang C, Houry S, et al. Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: a multivariate analysis. World J Surg. 1989; 13: 118-23.
- 14.)Okusa T, Nakane Y, Boku T, et al. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1990; 170: 488-94.
- 15.)Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. Br J Surg. 1993; 80: 1015-8.
- 16.)Gall FP, Hermanek P. Systematic lymph node dissection in curative therapy of stomach cancer. Chirurg. 1993; 64: 1024-31.
- 17.)Compan AF, Medrano J, Calpena R, et al. Gastric carcinoma: study of the most eminent prognostic factors. Eur J Surg Oncol. 1993; 19: 533-8.
- 18.)Steälä LP, Kosma VM, Marin S, et al. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. Br J Cancer. 1996; 74: 766-72.
- 19.)Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, et al. Tumor-cell dissociation at the invasive front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. Int J Cancer. 1992; 50: 202-7.
- 20.)Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. Cancer. 1994; 73: 2703-8.
- 21.)Heiss MM, Babic R, Allgayer H, et al. Tumor -associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. J Clin Oncol. 1995; 13: 2084-93.
- 22.)Lisborg P, Jatzko G, Horn M, et al. Radical surgery (R2 resection) for gastric cancer. A multivariate analysis. Scand J Gastroenterol. 1994; 29: 1024-8.
- 23.)Kubota T. New chemotherapy strategies for gastric cancer. In Vivo. 2008; 22: 273-8.
- 24.)Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol. 2011; 29: 4387-93.
- 25.)Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DT, et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II to study with methotrexate and 5-fluouracil. Br J Surg. 1991; 78: 955-8.
- 26.)De Vita F, Romano C, Orditura M, et al. Interleukin-6 serum correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. J Interferon Cytokine Res. 2001; 21: 45-52.
- 27.)Komoda H, Tanaka Y, Honda M, et al. Interleukin-6 levels in colorectal cancer tissues. World J Surg. 1998; 22: 895-8.
- 28.)Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Szmitkowski M. Rola interleukiny 6 oraz białka C-reaktywnego w raku żołądka [The role of interleukin-6 and C-reactive protein in gastric cancer]. Pol Merkur Lekarski. 2010; 29: 382-6.
- 29.)Kim DK, Oh SY, Kwon HC, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. BMC Cancer. 2009; 9: 155.
- 30.)Guo J, Chen S, Chen Y, et al. Combination of CRP and NLR: a better predictor of postoperative survival in patients with gastric cancer. Cancer Manag Res. 2018; 10: 315-21.
- 31.)Nozoe T, Iguchi T, Adachi E, et al. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator for gastric cancer. Surg Today. 2011; 41: 510-3.
- 32.)Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, et al. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. PLoS One. 2015; 10: e0143080.
- 33.)Jiang X, Hiki N, Nunobe S, et al. Prognostic importance of the inflammation-based Glasgow prognostic score in patients with gastric cancer. Br J Cancer. 2012 Jul 10; 107: 275-9.
- 34.)Ashizawa T, Okada R, Suzuki Y, et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. Gastric Cancer. 2005; 8: 124-31.
- 35.)Wu CW, Wang SR, Chao MF, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 1417-22.
- 36.)Kim HK, Song KS, Park YS, et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. Eur J Cancer. 2003; 39: 184-91.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 188-195

Bu çalışma 2003 Yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tez İnceleme Kurulu tarafından onaylanmış ve aynı hastanenin 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde uzmanlık tezi olarak gerçekleştirilmiştir. İlgili hastane kapanmış olduğundan onay numarasına ulaşılamamıştır.

SURGICAL OUTCOMES IN ELDERLY PATIENTS WITH OBSTRUCTED COLORECTAL CANCER: SINGLE CENTER EXPERIENCE**OBSTRUKSİYONA NEDEN OLMUŞ KOLOREKTAL KANSERLİ YAŞLI HASTALARDA ACİL CERRAHİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Enis DİKİCİER¹, Muhammed Burak KAMBUROĞLU², Emre GONULLU², Yeşim AKDENİZ², Kayhan OZDEMİR², Barış MANTOĞLU², Havva Belma KOCER¹, Fehmi CELEBİ¹

ABSTRACT

AIM: Colorectal cancer is the most common cause of large bowel obstruction in elderly. The aim of this study is to compare the clinical findings and perioperative outcomes of elder and younger colorectal cancer patients who were urgently operated for obstruction in our department.

MATERIAL AND METHOD: The files of patients who underwent emergency surgery for acute mechanical bowel obstruction due to colorectal cancer between January 2015 and December 2019 at the Sakarya University School of Medicine, Department of General Surgery were retrospectively reviewed.

RESULTS: A total of 187 patients who had emergency operation due to colorectal cancer-related obstruction in a 5-year period were included. 55.6% (n = 104) were over the age of 65, 46.4% (n = 83) were under the age of 65. ASA scores, tumor localization, and mean total hospital stay, duration of intensive care unit stay were statistically different between the two groups (p <0.05, p <0.022, p = 0.011). No significant difference detected in terms of mortality (p = 0.103).

CONCLUSION: Obstructive colorectal cancers in geriatric patients who require emergency surgery form a more challenging group than the elective conditions. Our study shows that similar outcomes can be achieved in terms of postoperative complications, early mortality and oncological principles; with the younger cohort.

Keywords: Colorectal cancer, elderly, emergency surgery, large bowel obstruction.

ÖZET

AMAÇ: Kolorektal kanserler, yaşlılarda kalın bağırsak tıkanıklığının en yaygın nedenidir. Bu çalışmanın amacı, bölümümüzde acil olarak obstrüksiyon nedeniyle ameliyat edilen yaşlı ve genç kolorektal kanserli hastaların klinik bulgularını ve perioperatif sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında, kolorektal kansere bağlı akut mekanik barsak tıkanıklığı nedeniyle acil ameliyat edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: 5 yıllık sürede, kolorektal kansere bağlı tıkanıklık nedeniyle acil ameliyat olmuş toplam 187 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların %55,6 'sı (n = 104) 65 yaş üzerinde, %46,4'ü (n = 83) 65 yaşın altındaydı. ASA skorları, tümör lokalizasyonu, ortalama toplam hastanede kalış süresi ve yoğun bakımda yatış süresi iki grup arasında istatistiksel olarak farklıydı (p <0.05, p <0.022, p = 0.011). Mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.103).

SONUÇ: Acil cerrahi gerektiren geriatric hastalarda obstrüktif kolorektal kanserler, seçici koşullara göre daha zorlayıcı bir gruba oluşturmaktadır. Çalışmamız, geriatric gruptaki hastalarda postoperatif komplikasyonlar, erken mortalite ve onkolojik prensipler açısından genç grup ile benzer sonuçların elde edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, yaşlı, acil cerrahi, kalın barsak tıkanıklığı.

¹ Sakarya University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya, Turkey

² Sakarya Research and Educational Hospital, Department of General Surgery, Sakarya, Turkey

Geliş Tarihi / Submitted : Ekim 2020 / October 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Aralık 2020 / December 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Enis DİKİCİER

Sakarya University School of Medicine, Department of General, Surgery, Sakarya, Turkey

Gsm: +90 505 252 08 02

E-mail: enisdikicier@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Enis DİKİCİER (ORCID: 0000-0002-5074-0299),

Muhammed Burak KAMBUROĞLU (ORCID: 0000-0003-2242-5723)

Gsm: +90 530 866 96 54 E-mail: mburakkamburoglu@gmail.com,

Emre GONULLU (ORCID: 0000-0001-6391-4414)

Gsm:+90 530 928 63 31 E-mail: emregonullu@gmail.com,

Yeşim AKDENİZ (ORCID: 0000-0001-7820-7448)

Gsm: +90 507 237 30 26 E-mail: dryesimakdeniz@gmail.com,

Kayhan OZDEMİR (ORCID: 0000-0002-8041-198X)

Gsm:+90 553 380 02 89 E-mail: drkayhan1@gmail.com,

Barış Mantoglu (ORCID: 0000-0002-2161-3629)

Gsm: +90 505 815 93 79 E-mail: barismantoglu@gmail.com,

Havva Belma Koçer (ORCID: 0000-0002-9888-0661)

Gsm: +90 532 647 97 63 E-mail: bkocer@sakarya.edu.tr,

Fehmi Çelebi ORCID: 0000-0003-1157-8556)

Gsm: +90 532 443 12 86 E-mail: fcelebi@gmail.com

The study was approved by the Sakarya University Ethics Committee with the date of 29.05.2020 and the number 295.

INTRODUCTION

Colorectal cancers are the third most common cause of cancer worldwide and the fourth most common cause of cancer-related deaths. More than half of the colorectal cancers affect geriatric age group and the incidence increases with the prolonged lifetime (1). Colorectal cancer is the most common cause of large bowel obstruction in elderly. The rate of colorectal tumors causing large bowel obstruction that required surgery is reported 15-30% (2). While mortality is 10% in patients who are surgically treated for obstruction in all age groups, the rate is 22% due to the comorbidities in the geriatric age group (3). There exist a limited number of studies informing about elder patients, with obstruction due to colorectal cancer who required immediate surgery (4). The aim of this study is to compare the clinical findings and perioperative outcomes of elder and younger colorectal cancer patients who were urgently operated for obstruction in our clinic.

MATERIAL and METHODS

The files of patients, who underwent emergent surgery for acute mechanical bowel obstruction due to colorectal cancer between January 2015 and December 2019 at the Sakarya University Faculty of Medicine General Surgery Department were reviewed retrospectively. The diagnosis of obstruction was made clinically and radiologically. The emergency operation criteria were, determined as the cases admitted to the emergency department with ileus findings and hospitalized and operated within 48 hours. The time assessment used in; emergency operation identification was 48 hours according to the 'Timing of Acute Care Surgery classification proposed by the World Society of Emergency Surgery' study (5). Patients who underwent endoscopic treatment and those who were operated surgically but whose histopathological diagnosis was revealed non-tumor causes were excluded from the study. The cases included in the study were divided into two main groups over 65 and under. Data of all cases were recorded in terms of gender, age, ASA score, co-morbidities, surgical procedure performed, tumor localization, histopathological results, type of operation, morbidity and early mortality. Postoperative complications were listed according to Clavien-Dindo classification (6). Histopathological results were reviewed in terms of tumor type, T and N stage, surgical margin positivity and number of harvested lymph nodes. According to the histopathologic reports, cases with surgical margin negativity and 12 or more lymph nodes, were accepted appropriately treated according to oncological principles. Ostomy procedure was applied to the patients who required neoadjuvant therapy and though R1 resection could not be achieved.

Descriptive analyses were performed to provide information on the general characteristics of the study population. The numeric variables were presented as mean \pm standard deviation. Categorical variables were presented as a count and percentage. All of the

analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25.0 software (IBM Corp.; Armonk, NY, USA). The normality of the data was determined by the Shapiro-Wilk test. Mann-Whitney U test was used for the variables that did not follow a normal distribution; Student's t-test was used for the variables that followed a normal distribution. Categorical variables analyzed by Fisher's exact test or Pearson Chi-Square test. A p-value <0.05 was considered significant.

The study was approved by the Sakarya University Ethics Committee with the date of 29.05.2020 and the number 295.

RESULTS

A total of 187 patients who had emergent operation due to colorectal cancer-related obstruction in a 5-year period were included in the study. 55.6% (n = 104) of the cases were over the age of 65, 46.4% (n = 83) were under the age of 65, the average age was 56.38 ± 12.39 years (27-94). The demographic, clinical and pathological findings of the patients are summarized in **Table 1**. There was no significant difference in gender between the two groups (p = 0.82). As expected, co-morbidities were more common in patients over 65 years of age (60.5% vs 36.1%), but no statistical difference was found between the two groups (p > 0.05). The most common co-morbidity was hypertension with 37.4%. While the rate of patients with at least 2 or more co-morbidities in the age group over 65 was 34.6%, this rate was 21.6% in the group under 65 years of age the rate of ASA 4-5 was 0% under 65 years of age and 32% over 65 years of age. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of ASA score (p < 0.05). There was a statistically significant difference between the two groups in terms of tumor localization (p < 0.042). Caecum was the tumor localization in 32% of the patients below 65 years of age, the major localization in 49% of the patients over 65 were the splenic flexura and more distal parts (**Table 2**). Tumor type was reported as adenocarcinoma in all cases. No statistically significant difference was found between the two groups in terms of T stage and N stage (T: p=0.97, N: p=0.35). The proportion of T3-T4 stage cancers was not different between the two groups and most of the cases had advanced stage tumors in both groups (elderly 94.2%, non-elderly 96.4%). pN2 rates were 19.2% and 22.8% in the elderly and non-elderly, respectively.

The number of lymph nodes collected was found 15.26 ± 6.18 vs 15.83 ± 5.85 , respectively in the elderly and non-elderly group (p = 0.80) and there was no statistically significant difference between the two groups. When the number of lymph nodes collected in terms of curative surgery was compared, the rates of patients with 12 or more lymph nodes were 86.6% and 84.4% in the elderly and non-elderly. There was no statistical difference between the two groups (p = 0.80). There was no significant difference between the two groups in terms of surgical procedure (p = 0.071).

Table 1 : The demographic, clinical and pathological findings of the patients

	Elderly N (%) (n=104)	Non-elderly N (%) (n=83)	Total N (%) (n=187)	P Value
Mean Age	84±8.16	53±8.39	56.38± 12.39	NS
Gender				0.82
Male	70 (67.3)	48 (7.8)	118 (63.1)	
Female	34 (32.49)	35 (42.2)	69 (36.8)	
ASA Score				<0.05
1	8 (80)	2 (20)	10 (5.4)	
2	24 (39.4)	37(60.6)	61(32.6)	
3	41(49)	43(51)	84(45)	
4	32(100)	0	32(17)	
Comorbidities				>0.05
Hypertension	47 (45.1)	23 (27.7)	70 (37.4)	
Diabetes	16 (15.3)	9 (10.8)	25 (13.3)	
Respiratory disease	9 (8.65)	5 (6.02)	14 (7.48)	
Cardiovascular disease	10 (9.61)	2 (2.4)	12 (6.41)	
Renal Failure	3 (2.88)	1 (1.2)	4 (2.13)	
CVD	9 (8.65)	1 (1.2)	10 (5.34)	
T				0.97
1	1 (0.96)	1 (1.2)	2 (1.06)	
2	5 (4.8)	2 (2.4)	7 (3.74)	
3	57 (54.8)	47 (56.6)	104 (55.6)	
4	41 (39.4)	33 (39.7)	74 (39.5)	
N				0.35
0	50 (48.01)	37 (44.57)	87 (46.52)	
1	33 (31.79)	23 (27.7)	66 (35.2)	
2	21(20.19)	23 (27.7)	44 (23.52)	
Number of Harvested Lymph Nodes	15.26±6.18	15.83±5.85,	15.7±5.9	0.8
12 or more lymph nodes	90 (86.6)	70 (84.4)	160 (85.5)	
Surgical approach				>0.05
Laparoscopic	1 (0.53)	5 (2.67)	6 (3.2)	
Open	103 (99.47)	78 (97.33)	181 (96.8)	
Mortality	12 (75)	4 (25)	16 (8.55)	0,103
Length of stay in hospital	11.6±8.03	9.65±5.31	10.7±7.02	0,022
Length of stay in ICU	4.46±5.8	1.15±2.46	2.5±4.44	0,011

ASA: American Society of Anesthesia, CVD: Cerebro Vascular Disease ICU: Intensive Care Unit

Table 2: Tumor Localization

Tumor Localization	Elderly N (%) (n=104)	Nonelderly N (%) (n=83)	Total N (%) (n=187)
Caecum	16 (8.6)	28 (15)	44 (23.5)
Ascending colon	4 (2.1)	4 (2.1)	8 (4.2)
Hepatic flexure	11 (5.9)	9 (4.8)	20 (10.6)
Transverse colon	3 (1.6)	5 (2.7)	8 (4.3)
Splenic flexure	19 (10.2)	6 (3.2)	25 (13.4)
Descending colon	5 (2.7)	4 (2.1)	9 (4.8)
Sigmoid colon	25 (13.4)	12 (6.4)	37 (19.8)
Rectum	21 (11.2)	15 (8)	36 (19.2)

The right and left hemicolectomy rates were similar in both groups (54% nonelderly / 65% elderly, respectively). Hartmann's procedure was more frequently performed in the elder group (45.1% vs 18%), while left colorectal resection with protective ileostomy in the elder group was 3.8%, and 5.7% in the non-elder group. A total of 5 patients who underwent

ostomy without surgical resection were also listed (4 sigmoidostomy / 1 ileostomy) (Table 3). There was no difference between the two groups in terms of surgical procedure (open resection vs laparoscopic resection). Laparoscopic surgery was performed at the rate of 0.53% in the elder group and 2.67% in the non-elder group.

Table 3: Type of Operations

Type of Operations	Elderly N (%) (n=104)	Non-elderly N (%) (n=83)	Total N (%) (n=187)
Right hemicolectomy	34 (43.6)	44 (56.4)	78 (41.7)
Left Hemicolectomy	7 (6.73)	9 (10.8)	16 (8.55)
Left Hemicolectomy + Hartmann procedure	25 (24.03)	4 (4.81)	29 (15.5)
Anterior resection	5 (4.8)	5 (6.02)	10 (5.3)
Anterior resection + Hartmann procedure	9 (8.65)	3 (3.61)	12 (6.41)
Low Anterior	5 (4.8)	3 (3.61)	8 (4.27)
Resection			
Low Anterior			
Resection + Hartman procedure	12 (11.5)	8 (9.63)	20 (10.6)
Low Anterior			
Resection + Diverting Loop Ileostomy	5 (4.8)	4 (4.81)	9 (4.81)
Ostomy	3 (2.88)	2 (2.4)	5 (2.67)

Table 4 : Postoperative Complications

Postoperative Complica-tions	Elderly N (%) (n=104)	Nonelderly N (%) (n=83)	Clavien-Dindo Classification
Surgical site infections	15 (14.4)	17 (20.4)	2,3b
Anastomotic leak	6 (5.7)	7 (8.4)	3b,5
Intraabdominal Abscess	2 (1.92)	0	3a
Evisceration	3 (2.88)	0	3b
Necrotizing fasciitis	1 (0.96)	0	3b
Pleurisy	2 (1.92)	0	2
Stoma complications	0	2 (2.4)	3b
Atelectasis	0	1 (1.2)	2
Ileus	0	1 (1.2)	2

The mean total hospital stay was 10.7 ± 7.02 (3-73 days) (elderly 11.6 ± 8.03 / non-elderly 9.65 ± 5.31) and the difference was statistically significant ($p < 0.022$). A statistically significant difference was also found between the two groups in favor of the elderly in terms of the duration of intensive care ($p = 0.011$).

There was no difference between the two groups in terms of complications ($p = 0.3$). In 58 patients (31%, 29 in each group), 9 different complications occurred (**Table 4**). The most common complication was wound infection with 17.1%. 37.9% of the complications was grade 1-2 and 62.1% was grade 3 and above, according to Clavien-Dindo classification. 16 patients (8.55%) died during the first 30 days. There was no significant difference between the two groups in terms of mortality ($p = 0.103$), but 3/4 of the cases with mortality were over 65 years of age (**Table 1**).

DISCUSSION

The worldwide increase in the elderly population, the increase in the incidence of colorectal cancer in all age groups has increased the incidence of complicated - advanced stage - colorectal cancer cases such as obstruction. In agreement with literature, postoperative complication and mortality data of elderly and emergency surgery patients are worse than elective and young age patients (7).

Age is not the only poor prognostic factor in the evaluation of mortality and short-term outcomes of colorectal surgery (8). However, significantly higher comorbidity in elder patients and more frequent complications such as obstruction reduce the success of surgical treatment. Approximately 3/4 of advanced colorectal cancers causing obstruction in the literature are cases over 65 years of age (9). In our study, although co-morbidity rate was higher in the elder group, no statistical difference was detected between the elder and younger groups. Co-morbidity rate in the geriatric group was 60.5% in accordance with the literature with 8.55% (10). Although the rate of patients with ASA 4-5 score was significantly higher in the elderly group, the mortality rate in elderly patients were not different from the young patients.

In terms of complications, there was no difference between the old and young groups. Postoperative complication rates vary in different series in elder patients operated with colorectal cancer related obstruction (10.3% - 60.9%) (10). In our series, this rate was found to be 27.8%.

While colorectal cancers are reported common in all age groups and males, there was no significant difference in terms of gender in our patients. Almost half of the patients

who participated in the study were female patients. This difference can be explained by the fact that the study includes only the group of patients with colorectal cancer who have been operated for obstruction, as similar studies (11).

The type of surgery to be applied in emergency surgical procedures for colorectal cancer may differ depending on tumor placement, intraoperative findings, patient-related factors and surgical experience (12). In our study, no statistical difference was found between the groups in terms of laparoscopic intervention. The poor medical condition, especially high wand values and excessive comorbid diseases of the elderly group are the reason why almost all of the cases are operated by open method.

The right hemicolectomy and primary anastomosis procedure were preferred in cases that caused obstruction from the right side 41.4% (n = 78), which is the widely accepted surgical option. The incidence of leak detected in cases was 2.56% (n = 1) and is consistent with the literature (13).

Obstruction is a frequent symptom in colorectal tumors originating from the left colon. In our study, in accordance with the literature, tumors were located in the right side under the age of 65 and in the left side in the elder group with a significant difference (14). The Hartman procedure, which serves a rapid operation and does not involve anastomosis leakage risk; was frequently used in the left-side obstructive tumors in elder patients. However, in recent years, increasing number of studies have indicated the applicability of resection and anastomosis even in elderly and complicated cases according to suggested single-stage oncological principles (15). Many authors also argue that a single-stage surgery option should be applied in selected cases, findings in our study is also compatible with this argument (16).

The most important point that determines the curative treatment success of colorectal cancers is, to perform surgical resection according to oncological principles. It is accepted that the number of lymph nodes collected for correct staging should be 12 and above (17). Advanced age and emergency operation have been reported as negative factors for collecting the exact the number of lymph nodes, in many studies (18,19). Our findings are consistent with the reported rates in the literature regarding these items: The number of lymph nodes collected, en-block resection according to oncological principles and surgical margin negativity, which altogether reflects the applicability of curative resection in both elder and emergency operation group (20,21).

As a conclusion, obstructive colorectal cancers in geriatric patients who require emergency surgery form a more challenging group than the elective conditions. Our study shows that similar outcomes can be achieved in terms of postoperative complications, early mortality and oncological principles; with the younger cohort. We suggest it is worth to perform appropriate surgical

treatment in elder and emergent colorectal cancer cases. The limitations of this study may be small sample size and retrospective design. Prospective randomized studies in geriatric patients with similar clinical status are needed to achieve more reliable results.

Acknowledgment: The authors declare no conflict of interest.

Disclosure statement: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Variability of Data and Materials: All the data is available on the hospital software but please contact author for data request.

Funding: There is no funding resource to declare.

REFERENCES

- 1) Douaiher J, Ravipati A, Grams B, et al. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol.* 2017; 115: 619-30.
- 2) Bayraktar B, Ozemir IA, Kefeli U, et al. Colorectal stenting for palliation and as a bridge to surgery: A 5-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2015; Aug 21; 21: 9373-9.
- 3) Costa G, Frezza B, Fransvea P, et al. Clinico-pathological features of colon cancer patients undergoing emergency surgery: a comparison between elderly and non-elderly patients. *Open Med (Wars).* 2019; Oct 2; 14: 726-34. doi: 10.1515/med-2019-0082.
- 4) Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *Ca-A Cancer Journal of Clinicians.* 2001; 51: 15-36
- 5) Kluger Y, Ben-Ishay O, Sartelli M, et al. World society of emergency surgery study group initiative on Timing of Acute Care Surgery classification (TACS). *World J Emerg Surg.* 2013; 8: 17
- 6) Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992; 111: 518-26.
- 7) Smothers L, Hynan L, Fleming J, et al. Emergency surgery for colon carcinoma. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2003; 1: 24-30
- 8) Hermans E, van Schaik PM, Prins HA, et al. Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer. *J Oncol.* 2010; 2010: 865-908. Doi:10.1155/2010/865908
- 9) Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* Jan-Feb 2014; 64: 9-29. doi: 10.3322/caac.21208.
- 10) Menegozzo CAM, Teixeira Jr F, Couto Netto SD, et al. Outcomes of Elderly Patients Undergoing Emergency Surgery for Complicated Colorectal Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Clinics (Sao Paulo).* 2019; 74: e1074. Published online 2019 Aug 13. doi: 10.6061/clinics/2019/e1074
- 11) Aquina CT, Becerra AZ, Xu Z, et al. Nonelective colon cancer resection: A continued public health concern. *Surgery.* 2017; 161: 1609-18. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.01.001>
- 12) Balducci L, Aapro M. Complicated and complex: helping the older patient with cancer to exit the labyrinth. *J Geriatr Oncol.* 2014; 5: 116-8.
- 13) Hsu T.C. Comparison of One-Stage Resection and Anastomosis of Acute Complete Obstruction of Left and Right Colon. *Am J Surg.* 2005; Apr; 189: 384-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.06.046.
- 14) K.K. Tan, R. Sim. Surgery for obstructed colorectal malignancy in an Asian population: predictors of morbidity and comparison between left and right-sided cancers. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 295-302
- 15) Webster PJ, Aldoori J, Burke DA. Optimal management of

malignant left-sided large bowel obstruction: do international guidelines agree? *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 23. Published online 2019 May 22. doi: 10.1186/s13017-019-0242-5 PMID: PMC6530001

16) Ghazal AH, El-Shazly WG, Bessa SS, et al. Colonic Endolumenal Stenting Devices and Elective Surgery Versus Emergency Subtotal/ Total Colectomy in the Management of Malignant Obstructed Left Colon Carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013 Jun; 17: 1123-9. doi: 10.1007/s11605-013-2152-2. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23358847

17) NCCN Clinical practice guidelines in Oncology: Colon Cancer. Available at www.nccn.org. Accessed March 10, 2013.

18) Bilimoria KY, Stewart AK, Palis BE, et al. Adequacy and

importance of lymph node evaluation for colon cancer in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2008; 206: 247-54.

19) Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: Systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 433-41.

20) Xu Z, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Emergent Colectomy Is Independently Associated with Decreased Long-Term Overall Survival in Colon Cancer Patients. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21: 543-53. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3355-8>

21) Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, et al. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis.* 2009; 11: 733-9.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 196-201

The study was approved by the Sakarya University Ethics Committee with the date of 29.05.2020 and the number 295.

COVID-19 PANDEMİSİNİN GENEL CERRAHİ KLİNİĞİNDE ACİL VE ELEKTİF CERRAHİ GİRİŞİMLERE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: KESİTSEL ÇALIŞMA**EVALUATION OF THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON EMERGENCY AND ELECTIVE SURGICAL INTERVENTIONS IN GENERAL SURGERY CLINIC: A CROSS-SECTIONAL STUDY**Enver İLHAN¹, Mehmet Burak ÖZTOP², Orhan ÜREYEN¹, Mehmet YILDIRIM¹**ÖZET**

AMAÇ: Covid-19 pandemisi cerrahi kliniklerinde ameliyat programlarının oluşturulmasında aksamalara neden olmuştur. Bu nedenle elektif/acil cerrahi açıdan hasta profilinde değişimler ve hastane gelirlerinde azalmaya neden olmuştur. Bu çalışma da 2020 yılının 3 aylık Covid pandemisi dönemi 2019 yılının aynı periyodu ile karşılaştırılarak gelecek dönemler için çıkarımlar sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Eğitim ve Araştırma Hastanemizde 2019 ve 2020 yılları Mart, Nisan ve Mayıs aylarında Genel Cerrahi Kliniğinde tedavi edilen hastalar hastane veri kayıt sisteminden çıkarılarak, demografik özellikleri, cerrahi girişimlerin tipleri, malign/benign olgular, yatış süresi, mortalite ve geri ödeme miktarları ile değerlendirildi. Çalışmanın sonuçlarında istatistik olarak nicel ve nitel değişkenin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığına bakıldı.

BULGULAR: 2019 yılında 947 olgu, 2020 yılında 165 olgu ameliyat edildi. Kadın/erkek oranı 2019 ve 2020 yıllarında sırası ile 1/1.04 ve 1/1.08 bulundu. Yaş ortalaması 2019 yılı için 50.57, 2020 için 47.59 bulundu (p=0.041). 2019 yılında % 80 olan elektif ameliyat sayısı 2020 yılında %34.5 bulundu (p=0.000). Aynı dönemlerde malign/benign oranı 1/10.9 ve 1/3.1 bulundu. Hastanede kalış süreleri ise sırasıyla 3.01 ve 5.92 gün olarak bulundu. Tedavisi şifa ile sonuçlanan hastalarda anlamlı azalma olmuştur.

SONUÇ: Pandemiler programlı yatışların gecikmesine neden olmakta ve hasta profilini değiştirmektedir. Bu nedenle, pandemi sürecinde elektif hastaların tedavisinin ertelenmemesi ve dolayısı ile ekonomik kaybında önüne geçilmesi için pandemi dışı hizmet verecek hastanelerin belirlenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Covid-19, pandemi, cerrahi girişim, acil, elektif

ABSTRACT

AIM: The Covid-19 pandemic caused disruptions in the surgery programs of the surgical clinics. For this reason, pandemic has caused changes in the patient profile and a decrease in budget income. By comparing the 3-month Covid pandemic period of 2020 with the same period of 2019, implications for future periods are aimed.

MATERIAL AND METHOD: In this research, we searched the patients treated in our Training and Research Hospital in March, April and May at the 2019 and 2020. The documents were removed from the data registry system. The demographic characteristics, types of surgical procedures, malignant / benign cases, length of stay, mortality and reimbursement were examined. In the results of the study, it was examined whether there was a statistically significant difference between the groups of quantitative and qualitative variables. It was examined whether there was a statistically significant difference between the quantitative and qualitative variable groups.

RESULTS: In our study, 947 cases were operated in 2019 and 165 cases in 2020. The female / male ratio was 1 / 1.04 and 1 / 1.08 in 2019 and 2020, respectively. The average age was 50.57 for 2019 and 47.59 for 2020 (p = 0.041). Elective surgery was 80% in 2019 and 34.5% in 2020 (p = 0.000). Malignant / benign ratio was found to be 1 / 10.9 and 1 / 3.1 during the same periods. The length of hospital stay was 3.01 and 5.92 days, respectively. There was a significant reduction in patients whose treatment resulted in healing.

CONCLUSION: Pandemics delay scheduled hospitalizations and change the patient profile. For this reason, we think that it would be beneficial to determine the hospitals that will provide non-pandemic service in order not to delay the treatment of elective patients during the pandemic process and thus to prevent economic loss.

Keywords: Covid-19, pandemic, surgical procedures, emergency, elective

¹ SBÜ, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

² İl Sağlık Müdürü, İzmir İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Bornova Türkan Özlhan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Ekim 2020 / October 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2020 / November 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Orhan ÜREYEN
SBÜ, İzmir Bozyaka SUAM, Genel Cerrahi Kliniği, Bozyaka, İzmir, Türkiye
Tel: +90 232 250 50 50
E-posta: drureyen@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Enver İLHAN (ORCID: 0000-0003-3212-9709),
Mehmet Burak ÖZTOP (ORCID: 0000-0003-2713-6381) E-posta: burakoztop@yahoo.com,
Orhan ÜREYEN (ORCID: 0000-0002-7820-9088) E-posta: drureyen@yahoo.com,
Mehmet YILDIRIM (ORCID: 0000-0001-9948-9106) E-posta: mehmetyildi@gmail.com

Çalışma için SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15345988 sayılı ve 2020-210 başvuru numarası ile onam alınmıştır.

GİRİŞ

Covid 19 pandemisi tüm dünyada sağlık sistemine ön hazırlıksız bir dönemde etki ederek ağır hasar vermiştir. Pandemi cerrahi bir hastalık olmasa da, pandeminin önceliği nedeniyle cerrahi kliniklerinde çalışan hekim, sağlık personeli ile hastanede normal hasta yatakları ile yoğun bakım yataklarının ve ventilatör gibi ekipmanın bu yöne kaydırılması, acil ve onkolojik hastalar dışında Covid-19 pandemisi ile mücadelede odaklanılması nedeniyle cerrahi kliniklerinde verilen normal hizmeti olumsuz yönde etkilemiştir. Genel cerrahlar olarak görevimiz cerrahi işlemleri yapmak olsa da, uzman ve asistanlar pandemi hastası triajında ve pandemi servislerine dönüşen kliniklerde görev almak durumunda kalmışlardır. Bu süreçte elektif ameliyatlara ertelenerek sadece acil ve kanser hastalarına girişimler yapılabilmektedir(1). Elektif girişimlerin ötelenmesi, böyle belirsiz bir süreçte Covid-19+ olgularına tanı koyma zorluğu yanında, Covid-19+ hastaların kitlesel olarak hospitalize edileceği planlandığı için hastane imkanlarının optimal şartlarda kullanıma açılması amacı ile planlanmıştır(2).

Bu dönemde mutlak endikasyonu olmayan ayaktan cerrahi girişimler de geri bırakılarak hekim, hemşire gibi sağlık çalışanlarının dışarıdan hasta ile teması en aza indirilmiş ve pandemi alanlarındaki gereksinimi karşılamak üzere gerekli görevlendirmeleri yapılmıştır. Bu dönemde Dünya Sağlık Teşkilatınca da önerildiği şekilde T.C. Sağlık Bakanlığı talimatları doğrultusunda Genel Cerrahi hekimlerinin tüm koruyucu önlemleri alınmış olup, bunun bir sonucu olarak kliniklerde toplu ziyaret yapılması, asistan eğitim programları, akademik toplantılar askıya alınmak durumunda kalmıştır. Ancak unutulmamalıdır ki genel cerrahi klinikleri ve bu bağlamda hastaneler gelirlerini yaptıkları işlemlerin fatura karşılıklarını sosyal güvenlik kurumlarından almaktadırlar. Maalesef bu dönem de genel cerrahi kliniklerinin hizmet üretim fonksiyonlarındaki zorluklar gelir kazanmalarını engellemiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı sağlık çalışanlarının bu olumsuz durumdan etkilenmemesi için gerekli tedbirleri almış ve çalışanların normalde aldıkları ücretlerin üzerinde kendilerine ödeme yapmıştır. Ancak bu da kamu kurumu üzerine ek maliyet yüklemiştir. Biz de bu nedenle, pandemi hastanesi olarak yapılandırılan hastanemiz genel cerrahi kliniğinin, pandeminin pik yap-

tığı 3 aylık dönemini 2019 yılının aynı 3 aylık dönemi ile karşılaştırarak ameliyat olgularının profilini ortaya koyarak benzer durumlarda geliştirilmesi gereken stratejiler için yol haritası belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eğitim ve Araştırma Hastanemizde 2020 yılı; Mart, Nisan ve Mayıs aylarında Genel Cerrahi Kliniği hasta havuzunun, 2019 yılının aynı aylarındaki verilerinin kesitsel karşılaştırılması için veriler hastanemiz veri kayıt sisteminden çıkarıldı. Hastalar acil servis den yatan acil hastalar ve polikliniklerden yatan elektif grup olarak iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların demografik özellikleri(cinsiyet, yaş;grup 1: 20-40 yaş, grup 2: 40-60 yaş ,grup3: 60 yaş üzeri), yapılan cerrahi girişimlerin tipleri, malign/benign olgular, yatış süresi, hastalık sonucu ve mortalite ile değerlendirildi.

Çalışmanın sonuçları tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenler için verilerin dağılımına göre; ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum), nitel değişkenler için vaka sayısı (yüzde) verilmiştir. Nicel değişken bakımından iki gruba sahip nitel değişkenin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığına normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student T testi kullanılarak bakıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne göre yapılmıştır. Ayrıca çalışma için SBU İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15345988 sayı ve 2020-210 başvuru numarası ile onam alınmıştır.

BULGULAR

Mart- Nisan- Mayıs dönemleri için 2019 yılında 947 olgu, 2020 yılında 165 olgu ameliyat edildi. Kadın/erkek oranı 2019 ve 2020 yıllarında sırası ile 1/1.04 ve 1/1.08 bulundu. Yaş ortalaması 2019 yılı için 50.57, 2020 için 47.59 bulundu (p=0.041). 2020 yılında yaş grupları arasında hasta sayısı anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.025). 2019 yılında % 80 olan elektif ameliyat sayısı 2020 yılında %34.5 bulundu (p=0.000) (**Tablo 1**). Aynı dönemlerde malign olgu oranı sırasıyla %8.3 ve %24.4 olup malign/benign oranı 1/10.9 ve 1/3.1 bulundu (**Tablo 2**). Hastanede kalış süreleri ise sırasıyla 3.01 ve 5.92 gün olarak bulundu. Tedavisi şifa ile sonuçlanan hastalarda anlamlı azalma görüldü (%87.6 vs %78.8).

Tablo1: Vakaların yıllara göre yaş, cinsiyet ve demografik açıdan karşılaştırılması

Hasta özellikleri	2019 Yılı (n:947)	2020 Yılı (n:165)	p
Yaş	50.57(mean) (14-91)	47.9(mean) (16-90)	0,041*
Cinsiyet(K/E)	464/483 (%49/%51)	79/86 (%47.9/%52.1)	0,79***
Acil/Elektif	188/759 (%20/%80)	108/57 (%65.5/%34.5)	0,000***
Malignite tanısı(var/yok)	79/868 (%8.3/%91.7)	40/125 (%24.2/%75.8)	0,000***
Hastanede kalış(gün)	3.01 (mean) (0-177)	5.92(mean) (0-55)	0,000**
Sonuç	Şifa	830(%87.6)	130(%78.8)
	Sevk	33(%3.5)	18(%10.9)
	Haliyle	81(%8.6)	11(%6.7)
	Exitus	3(%0.3)	6(%3.6)
Yaş	Grup 1	243(%25.6)	57(%34.5)
	Grup 2	496(%52.4)	83(%50.3)
	Grup 3	208(%22.0)	25(%15.2)

Kısaltmalar; n: olgu sayısı, K: Kadın, E: Erkek, *student t testi, **Mann-Whitney u,***ki-kare testi

Tablo 2: Yapılan operasyon tiplerinin karşılaştırılması

Yapılan operasyon alanı	2019 Yılı n(%)	2020 Yılı n(%)
Acil gastrointestinal sistem	98(%10.3)	57(%34.5)
Abdominal herni	135(%14.3)	5(%3)
Alt gastrointestinal sistem	80(%8.4)	14(%8.5)
Üst gastrointestinal sistem	20(%2.1)	1(%0.6)
Hepatopankreatikobiliyer sistem	190(%20.1)	7(%4.2)
Meme-Endokrin cerrahisi	90(%9.5)	29(%17.6)
Bariatrik cerrahi	17(%1.8)	0(%0)
Transplantasyon	18(%1.9)	0(%0)
Yanık cerrahisi	43(%4.5)	26(%15.8)
Diğer	256(%27)	26(%15.8)

Kısaltmalar; n: olgu sayısı

TARTIŞMA

Dünya Sağlık teşkilatının pandemi ilanından sonra, 20 Mart 2010 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin bir kısmı pandemi hastanesi olması nedeni ile bu süreçte elektif cerrahi işlemlerin iptali ve ertelenmesini gerektirdi. Bunun nedeni cerrahi hastaların, artmış nozokomiyal enfeksiyon riski yanında cerrahi ve anestezi stresine maruz kalarak enfeksiyona açık duruma gelmesiydi (3). Böylece acil ve onkolojik vakalar dışında tüm ameliyatlara ertelendi. Ortaya çıkan bu durum, hastaneler bütçelerini önceki yılların gelir gider tablosuna göre yaptıkları için hastalar ve hastaneler için çalışan dışlinin durmasına neden oldu. Bu durum gelişmiş ülkelerde bile sosyal güvencesi olmayan hastaların ve dolayısı ile kamu kurumlarının üzerine yüksek gider olmasına neden oldu (4). Pandemi de hastanelere yük getirecek hasta volumünün belirsizliği ve kliniklerin Covid- 19 hastalarına ayrılmasını gerektirmesi yanında, enfekte olma olasılığı belirsiz hastaların major cerrahi gerektiren hastalar ile yatırılması istenmeyen komplikasyonlar yanında hukuki sorunlarada neden olabilmektedir. Benzer durum çalışmamızda da görülmüş olup 2019 yılında elektif ameliyatlara acil olguların 4 katı iken 2020 yılında acil ameliyatlara elektif vakaların 2 katı olmuştur. Laparoskopik ve bariatrik cerrahi uygulamalarında da enstrümantasyona bağlı olarak cerrahi ekibin enfekte olması yanında, obesite hastalarında Covid- 19' a bağlı ağır komplikasyonların görülmesi nedeni ile ameliyatlara ertelenmesi önerilmiştir (5). Bu nedenle acil ve beklemeye alındığında gecikmenin hasta için onarımı mümkün olmayacak gecikmeler ve tıbbi sorunların ortaya çıkacağı olgular dışında elektif vakalar ertelenmiş oldu (6-8). Bu durumun olası faydası; elektif ameliyat gereken hastaların karantina tedbirleri nedeni ile evlerinde kalarak enfekte olmamaları ya da enfeksiyon bulaştırmamalarıdır (9). Bu ertelene sayı çok yüksek olup,190 ülkede 12 haftada ertelenen vaka oranı%72.3 olup, hasta sayısı 28 milyon üzerinde bulunmuştur. Bu çalışmada ertelenen benign cerrahi girişimlerin oranı %81.7 bulunmuştur (10). Nitekim bizim de benign ameliyatlarımız 7 kat azalmış, malign ameliyatlarımız Covid-19 pandemisinde % 8.3 iken, 2020 de 3 kat artmıştır. Ayrıca benign hasta sayısı kadar olmamakla birlikte malign hastalarda da girişimlerde azalma olsa da, bu hasta grubu immün

yetmezlikleri, enfeksiyona yatkınlıkları nedeniyle önem göstermekte olup özellikle Covid-19 ile ilgili eğitim ve hijyen kurallarının eğitiminin verilmesi gereken grubu oluşturmaktadırlar (11). Bizim serimizde, 2020 yılında yapılan cerrahi girişimler değerlendirildiğinde acil gastrointestinal sistem, meme-endokrin cerrahisi ve yanık ameliyatlarında sırası ile 3.4, 8 ve 4 kat artış görülmüştür. Hastanemizde, 2020 yılının aynı döneminde obezite ameliyatları ve transplantasyon yapılamamıştır.

Hastanede ortalama kalış süreside çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 2019 yılında en uzun yatış süresi 155 gün iken 2020 yılında 55 gün olmuştur. Ayrıca Covid-19 pozitif olup acil ve elektif ameliyat yapılan bir hasta serisinde morbidite oranı %5.21 görülürken, mortalite de %38 bulunmuştur (12). Serimizde mortal olgu sayısı az olmakla birlikte, 2020 yılında anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Cerrahi girişim geçiren hastalarımız Covid-19 negatif hastalardan oluşmaktaydı.

Elektif ameliyatlara acil vakalara kıyaslandığında hastane bütçesinin açık ara önde gelir kaynaklarındandır. Amerikan Sağlık Araştırmaları ve Kalite Kurumu verilerine göre hastane yatışları tüm gelirin %48' ini oluşturmaktaydı (2). Başvuran hasta başına 700 dolar fazla katkısı olmaktadır. Pandemi sürecinde bu katkının kaybolması yanında hastaneler için koruyucu ekipman ve destek malzeme giderleri ek masraflara neden olmuştur.

Bu süreçte bünyesinde multidisipliner yaklaşımla hizmet edecek sağlık kadrosu ve donanımlı yoğun bakımlara sahip olmaları nedeni ile afilliye hastaneler ile eğitim ve araştırma hastaneleri en çok etkilenen grup olmaktadır. Bu sorunu ötelemek için aynı şehirde birden çok hastanenin bulunduğu durumlarda temiz hastanelerden seçilmiş olanı en az %25 kapasite ile ameliyatlara devam etmesi gündeme getirilmiştir. Tüm elektif girişimlerin ertelenmesi özellikle eğitim hastanelerinde bir önceki yıla göre %50 ye varan gelir azalması ile birlikte olmaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde bir üniversite hastanesinde 2019 yılının ilk çeyreğinde 154 milyon dolar olan cerrahi girişim geliri, 2020 yılının aynı döneminde 78 milyon dolara düşmüştür (13). Klinikler yeni gelen hastanın üzerine %20 kapasite artı-

şı yapsalar bile eski hastaların ameliyat edilerek bitirilmesi yaklaşık 45 gün alacaktır. Elektif cerrahi, Covid-19 yükü olmayan hastanelerde yapılmalı ve hastanede kalış süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Güvenlik konuları için, ameliyat için ilk düşünülen hastalar Covid-19 enfeksiyon durumu / maruziyeti, yaş, ASA fiziksel durum sınıflandırma sistemi / risk faktörleri, sosyo-profesyonel durum ve cerrahi endikasyona göre dikkatle seçilmelidir (14).

Elektif vakaların bir triyaj temelinde tekrar yapılmaya başlaması güncel Covid-19 prevalansının değerlendirilmesi ile öncelikle sağlık otoriteleri ve daha sonrada hastane ve cerrahların normale dönüş planları ile yapması ile mümkündür (15). Sağlık otoriteleri tarafından pandemi sonrası dönemde hangi elektif vakaların cerrahisinin öncelikli olacağına dair bir sınıflama yapılmamıştır. Cerrahlar tarafından ameliyat bekleme listelerinde önceliklerin, yandaş hastalıkları tedavi edilmiş yaşlı hastalar, semptomlar da kötüleşmesi olan olgular, işe erken dönme ihtiyacı olan gruplara verilmesi gerekmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak maliyet etkinliğin yapılamamış olması ve pandemi döneminde yapılan elektif ameliyatların standardizasyonunun oluşturulmamasıdır.

Pandemiler, programli yatışların gecikmesine neden olmakta ve hasta profilini değiştirmektedir. Bu nedenle pandemi sürecinde pandemi harici elektif hastaların da tedavisinin ertelenmemesi ve dolayısı ile ekonomik kaybında önüne geçilmesi için pandemi dışı hizmet verecek hastanelerin belirlenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz

Herhangi bir potansiyel çıkar çatışması yoktur. Finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1.)Squitieri LMS, Chung KC. Survivingthe COVID-19 Pandemic. Plast Reconstr Surg. 2020; 146: 437-46.
- 2.)Stewart A. Hospitals forfeit major revenue stream by delaying electives urgeries -5 things to know. Becker's ASC Review 2020;

1.800.417.2035.

- 3.)Spolverato G, Capelli G, Restivo A, et al.The management of surgical patients during the corona virus dieases 2019 (COVID-19) pandemic. Surgery 2020; 168: 4-10.
- 4.)Health Management Associates (2020). COVID-19 Impact on medicaid, marketplace, and the uninsured, by State. Available at: <https://www.healthmanagement.com/wp-content/uploads/HMA-Estimates-of-COVID-Impact-on-Coverage-public-version-for-April-3-830-CT.pdf>.
- 5.)Rubino F, Cohen RV, Mingrone G, et al.Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of Access to surgery. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8: 640-8.
- 6.)Gok AFK, Eryılmaz M, Ozmen MM, et al. Recommendations for trauma and emergency general surgery practice during COVID-19 Pandemic. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2020; 26: 335-42.
- 7.)Gilat R, Haunschild ED, Tauro T, et al. Recommendation to optimize safety of elective surgical care while limiting the spread of COVID-19: Primum Non Nocere. Arthrosc Sports Med Rehabil. 2020;2:177-83
- 8.)Ellis R, Hay-David AGS, Brennan PA. Operating during the COVID-19 pandemic: How to reduce medical error. British J Oral Maxillofacial Surg. 2020; 58: 577-80.
- 9.)Alfano V, ErcolanoS. The efficacy of lockdown against covid-19: a cross-country panel analysis. Appl Health Econ Health Policy. 2020; 18: 509-17.
- 10.)Nepogodiev D, Bhangu A. Elective surgery cancellations due to the covid-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. Br J Surg 2020; 107:1440-9
- 11.)Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurajji A, et al. A Practical approach to the management of cancer patients during the novel corona virus disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group .The Oncologist 2020; 25:e936-45.
- 12.)COVID Surg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: An International Cohort Study. Lancet 2020; 396: 27-38.
- 13.)Whithford E. Pandemic hits academic hospitals hard. Inside Higher RAMA on Healthcare ED May 4, 2020. Avalible at: <https://ramaonhealthcare.com/pandemic-hits-academic-hospitals-hard/>
- 14.)Mouton C , Hirschmann MT, Ollivier M, et al. COVID-19 - ESSKA Guidelines and recommendations for resuming elective surgery.J Exp Orthop 2020; 7: 28.
- 15.)Wiseman SM, Crump RT, Sutherland JM.Surgical wait list management in Canada during a pandemic: many challenges ahead. Can J Surg 2020; 63: 226-8.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 202-205

Çalışma için SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15345988 sayı ve 2020-210 başvuru numarası ile onam alınmıştır.

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞINA EŞLİK EDEN PNÖMOTORAKSTA OTOLOG KAN İLE PLÖREDEZİS**AUTOLOGOUS PLEURODESIS IN PNEUMOTHORAX WHICH DEVELOPED IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**Eray ÇINAR¹, Kubilay İNAN², Özgür Ömer YILDIZ³**ÖZET**

AMAÇ: Plevral aralıkta serbest hava görülmesi olarak tanımlanan pnömotoraksın sekonder sebepleri arasında en sık görülen patoloji Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)'dır. KOAH'lı hastalarda sınırlı pulmoner rezerv nedeniyle pnömotoraks tedavisinin hızlı ve etkin olması önemlidir. Bu çalışmanın amacı, KOAH hastalarında gelişen pnömotoraksta otolog kan ile yapılan plöredezis işleminin sonuçlarını incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde şubat 2017-şubat 2020 yılları arasında KOAH hastalığı olan ve pnömotoraks sebebiyle tüp torakostomi uygulanan ve otolog kan ile plöredezis işlemi yapılan olgular incelendi. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, plöredezis sonrası semptomlar, nüks oranları, komplikasyon ve hastanede yatış süreleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Yaş ortalaması 65,5 (54-76) olan 27 olgunun tamamı sigara içen erkek hastalardan oluşmaktaydı. Olguların hava kaçağı ortalama süresi 9 (5-16) gün, ortalama yatış süresi 12 gün (8-19), 3 aylık takiplerindeki nüks oranı ise %11.1 olarak (3 olgu) bulundu. Olguların hiçbirinde plöredezis sonrası allerjik reaksiyon, enfeksiyon ve ağrı gözlenmedi. 1 olguda (%3,7) işlem sonrası cilt altı amfizemi, 5 olguda (%18,5) dispne gelişti. Olgularda yaş arttıkça işlem sonrası saturasyon düşüklüğünün anlamlı olarak arttığı izlendi. Saturasyon değerinin artmasının dispne şikayetini anlamlı şekilde azalttığı, yüksek saturasyon değerlerinin 3 aylık periyotta nüks oranını anlamlı şekilde azalttığı gözlenmektedir (p<0,05).

SONUÇ: KOAH hastalarında nüksün önlenmesi için yapılan plöredezis işleminin otolog kan ile yapılması, basit ağrısız, maliyet etkin, avantajlı ve etkin bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Sekonder spontan pnömotoraks, KOAH, Plöredezis

ABSTRACT

AIM: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most common pathology among the causes of secondary pneumothorax defined as free air in the pleural space. It is important that pneumothorax treatment must be fast and effective in patients with COPD due to limited pulmonary reserve. The aim of this study is to examine the results of pleurodesis performed with autologous blood in pneumothorax developing in COPD patients.

MATERIAL AND METHOD: Patients with COPD disease who underwent tube thoracostomy due to pneumothorax and pleurodesis with autologous blood between February 2017 and February 2020 in our clinic were analyzed. They were retrospectively evaluated in terms of age, gender, smoking history, symptoms after pleurodesis, recurrence rates, complications, and length of hospital stay.

RESULTS: All 27 patients with a mean age of 65.5 (54-76) were male patients who were smoking. The mean duration of air leak was 9 (5-16) days, the mean hospitalization time was 12 days (8-19), and the recurrence rate was 11.1% (3 cases) in the 3-month follow-up. None of the cases had allergic reaction, infection or pain after pleurodesis. Subcutaneous emphysema developed in 1 case (3.7%), and dyspnea in 5 cases (18.5%). As the age of the cases increased, it was observed that the decrease in saturation after the procedure increased significantly. It is observed that the increase in the saturation value significantly reduces the dyspnea complaint, and the high saturation values significantly reduce the recurrence rate in the 3-month period (p <0.05).

CONCLUSION: Performing pleurodesis with autologous blood for the prevention of relapse in COPD patients is a simple painless, cost effective, advantageous and effective treatment method.

Keywords: Secondary spontaneous pneumothorax, COPD, Pleurodesis

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı, Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

² Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted :Kasım 2020 / November 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Aralık 2020 / December 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Özgür ÖMER YILDIZ

Üniversiteler Cad., 1604. Sok. No: 9 Bilkent, Çankaya, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 533 814 73 14 E-posta: dr.ooyildiz@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Eray ÇINAR (ORCID: 0000-0002-4564-6097),

Kubilay İNAN (ORCID: 0000-0002-1409-4760) E-posta: kubilay_nan@yahoo.com

Özgür Ömer YILDIZ (ORCID: 0000-0001-7314-3131) E-posta: dr.ooyildiz@gmail.com

Ankara Şehir Hastanesi 1. Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı 11/11/2020 tarih ve E1-20-1313 sayı nosu ile etik kurul onayı alınmıştır.

GİRİŞ

Spontan pnömotoraks travma ya da herhangi bir girişim olmadan kendiliğinden plevral aralıkta hava toplanmasıdır. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer spontan pnömotoraks altta yatan herhangi bir akciğer hastalığının eşlik etmediği daha çok genç bireylerde görülmesine karşın, sekonder spontan pnömotoraks altta yatan akciğer patolojisi olan hastalarda ve ileri yaşta görülmektedir (1,2). Sekonder pnömotoraks birçok hastalık provake etse de Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) en sık görülen sebeptir (3).

KOA'lı hastalar düşük solunum kapasitesine sahip olduklarından eşlik eden pnömotoraks durumunda mortalite ve morbidite oranları yükselir. Bu nedenle bu durum acil tanı ve tedavi gerektirmektedir (4,5). KOA ve pnömotoraksta bir çok tedavi yöntemi tanımlanmış olsa da en sık kullanılan yöntem tüp torakostomidir. Tüp torakostomi sonrası tetrasiklin, talk, bleomisin gibi çeşitli ajanlarla yapılan kimyasal plöredezis tedavide kullanılmaktadır. Çalışmamızda diğer ajanların aksine lokal ve sistemik yan etkilerinin olmaması ve kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle otolog kan ile yaptığımız plöredezis sonuçlarımızı literatür eşliğinde karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2017 ve şubat 2020 tarihleri arasında KOA olan ve pnömotoraks geliştiği için tüp torakostomi uygulanan ve otolog kan ile plöredezis yapılan 27 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyaları incelenerek yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, plöredezis işleminin yapıldığı gün, işleme bağlı yan etkiler, komplikasyonlar, erken nüks oranları ve hastanede yatış süreleri veri tabanına kaydedildi. Olgularda tüp torakostomi uygulandıktan 5 gün sonra hava kaçağı miktarına bakılmaksızın ardışık 3 gün süreyle 50 cc otolog kan ile plöredezis işlemi yapıldı. Brakial venlerden alınan 50cc kan toraks dreni ile su altı drenaj sisteminin bağlantı konnektöründen distal geçiş klempe edilerek verildi. Ardından 50cc %0,9 NaCl solüsyonu gönderilerek plöredezis işlemi uygulandı. Klemplenen line 1 saat kapalı tutuldu. Hastalar yataklarında supin, prone, sol ve sağ lateral dekubit ve trandelenburg pozisyonlarına getirilerek kanın plevral yapraklar arasında tam olarak dağılması amaçlandı. Oksijen saturasyon düşüklüğü, ağrı ve dispne olmadıysa ek 1 saat daha tüp bağlantısı yukarı kaldırılarak kanın geri akmasını engelleyecek şekilde klempe edilmeden tutulmuştur. Plöredezis sonrası olgular allerjik reaksiyonlar, ağrı, dispne, oksijen saturasyon seviyeleri, cilt altı amfizem gelişme durumlarına göre tekrar değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows, Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak kategorik değişkenler ise frekans ve yüzdeler ile sınıflandırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Correlation testi ile karşılaştırıldı.

Ankara Şehir Hastanesi 1. Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı 11/11/2020 tarih ve E1-20-1313 sayı nosu ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Ortalama yaşları 65 (54-76) olan 27 olgunun tamamı erkek ve sigara içicisi idi. Ortalama 60 paket yıl sigara kullanımı mevcuttu. Başvuru semptomu olarak olguların tamamında (%100) dispne, 26 olguda pnömotoraks gelişen tarafta ağrı (%96) bulunmaktaydı. Ortalama hastanede yatış süresi 12 (8-19) gün olarak tespit edildi. Plöredezis sonrası ortalama oksijen saturasyon değeri 90,6 (81-95) olarak belirlendi. Plöredezis sonrası en sık görülen semptom dispne (%18,5) olup dispne gelişen hastaların ortalama saturasyon değeri 83,6 (81-86) olarak tespit edildi. Bu olgular bronkodilatör tedavi ve yüksek nazal oksijen tedavisine cevap verdi.

Olguların hiçbirinde plöredezis sonrası allerjik reaksiyon, enfeksiyon ve ağrı gözlenmedi. 1 olguda (%3,7) işlem sonrası 20. dakikada cilt altı amfizemi, 5 olguda (%18,5) ilk yarım saatte dispne gelişmiş olup bu olgular dren klemplenmeden 2 saat deve boynunda takip edildi. Hava kaçağı ortalama süresi 9 (5-16) gün olan olguların ortalama yatış süresi 12 gün (8-19), 3 aylık takiplerindeki nüks oranı ise %11.1 olarak (3 olgu) bulundu.

Plöredezis işlemi sonrasında oksijen saturasyon düşüklüğü ve dispne şikayeti gelişen olguların ortalama yaşı 70,6 olup, ortalama yatış süresi 14,6 gündür. Oksijen saturasyon düşüklüğü olmayan olguların ise ortalama yaşı 64,4 ortalama yatış süresi ise 11,4 olarak tespit edilmiştir. Saturasyon düzeyi düşük olan olguların yatış gün sürelerinin uzadığı belirlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Saturasyon düzeyi ile yaş, dispne, cilt amfizemi gelişimi ve nüks arasında da negatif ilişki belirlenmiştir. Bu karşılaştırmalarda saturasyon düzeyi ile yaş, dispne ve 3 aylık kontrollerdeki nüks oranları arasındaki negatif ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Buna göre; yaş arttıkça saturasyon düşüklüğünün anlamlı olarak fazla izlendiği, saturasyon değerinin artmasının dispne şikayetini anlamlı şekilde azalttığı, yüksek saturasyon değerlerinin 3 aylık periyotta nüks oranını anlamlı şekilde azalttığı gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Sekonder spontan pnömotorakslı olgular kadın cinsiyette daha sık bildirilse de sadece KOA etyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, sigara içen erkeklerde daha sık karşılaşılmaktadır (6,7). Bizim de olgularımız tamamı KOA tanısı almış erkek ve sigara kullanıcısı idi. Sekonder pnömotorakslı olgular genellikle orta ve ileri yaş hastalarda görülmektedir. Bizim serimizde de hasta yaşlarının ortalaması 65,5 idi ve literatür ile uyumluydu (8).

Sekonder pnömotorakslı olgularda başvuru semp-

tomları arasında sırt ağrısı ve dispne görülmektedir. Dispne bulgusu, solunum seslerinde hafif azalmadan, ciddi solunum yetmezliğine kadar değişebilen aralıkta olabilmektedir (5). Olgularımızın başvuru semptomları arasında dispne (%100) ve ilgili hemitoraksta göğüs ağrısı (%96) oranındaydı.

Bizim olgularımızda ortalama hava kaçağı süresi 9 (5-16) gün olarak bulundu. Türkyılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer olarak sadece göğüs tüpü takılarak veya göğüs tüpü yoluyla plöredezis uygulanarak tedavi edilen hastalarda drenaj süresi ortalama $10,0 \pm 9,9$ gün (1-65 gün) idi (4). Bazı yazarlar, hasta yatış süresinin uzaması ve tedavi maliyetindeki artış nedeniyle ilk atakta dahi uzamış hava kaçağında cerrahi tedaviyi önermektedirler (9). Pnömotoraksta tüp torakostomi ve tekrarlayan plöredezisler ile birçok vakanın cerrahisiz olarak tedavi edebileceğini, KOAH olgularında yaygın amfizem nedeniyle cerrahi tedavi ile morbidite ve mortalitenin artabileceğini düşünürüz.

Plöredezis için en sık kullanılan ajanlar olan tetrasiklin ve talkın yan etkileri bildirilmiştir. KOAH'lı hastalar düşük solunum kapasitesine sahip olduklarından bu yan etkileri tolere etmekte oldukça sıkıntı yaşarlar. Bu nedenle KOAH hastalarında daha az yan etkiye sahip otolog kan ile plöredezis düşük nüks ve yan etki oranları ile güvenle uygulanabilmektedir (4).

Sekonder pnömotoraksta altta yatan akciğer hastalığı ve ileri yaşa bağlı olarak rekürrens oranları daha yüksektir ve %43 olarak bildirilmektedir (10). KOAH'lı hastalarda her pnömotoraks atağının mortaliteyi 4 kat artırabileceği bildirilmiştir (5). Bu nedenle nüksün önlenmesi oldukça önemlidir. KOAH'lı hastalarda gelişen pnömotoraks tedavisinde plöredezis yapılmaz ise hastaların %40-50 sinde tekrar pnömotoraks görülebilmektedir (11). Sekonder pnömotorakslı olgularda klinik, primer spontan pnömotoraksa göre daha kötü seyretmektedir ve basit aspirasyonla başarı şansı oldukça düşüktür (% 37'ye karşılık % 75) (12). Bu nedenle "ACCP" (American Collage of Chest Physicians) klavuzunda bu tür hastalarla karşılaşıldığında tüp torakostomi uygulanmasını ve rekürrensi önlemek için plöredezis yapılmasını önermektedirler (13). Tokat ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lı hastalardaki nüks oranlarını %27 olarak bildirmişlerdir (H). Bizim 27 hastamızın 3'ünde erken nüks görülmüş olup oranı %11,1 olarak bulunmuştur.

SONUÇ

Plöredezis işlemi, KOAH hastalarında gelişen pnömotoraksta tüp torakostomiye ek tedavi basamağı olup nüks oranlarını azaltılmak için göğüs cerrahları tarafından tercih edilen bir uygulamadır. Bu işlemin otolog kan ile yapılması basit, kolay uygulanabilir, kolay erişilebilir, ağrısız, maliyet etkin ve avantajlı olması tercih edilebilirliğini arttırmaktadır.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests. **Funding:** There is no financial support.

KAYNAKLAR

- 1.)Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 1997;10:1372-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10061372>.
- 2.)Henry M, Arnold T and Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003;58:39-52. https://doi.org/10.1136/thorax.58.suppl_2.ii39.
- 3.)Çelik B, Nadir A, Şahin E, et al. Nüks spontan pnömotorakslı olgularda risk faktörleri, klinik ve radyolojik değerlendirme. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*; 2008;16:107-12.
- 4.)Türkyılmaz A, Erdem AF, Aydın Y, et al. Treatment of Secondary Spontaneous Pneumothorax: 100-Patient Experience. *Eurasian J Med*. 2007;39:97-102.
- 5.)Williams-Johnson J, Williams EW, Hart N, et al. Simultaneous spontaneous bilateral pneumothoraces in an asthmatic. *West Indian Med J*. 2008;57:508-10.
- 6.)Gök M, Ceran S, Sunam G ve ark. Spontan pnömotorakslı kadın olguların değerlendirilmesi. *Tıp Araştırma Der* 2007; 5: 27-30.
- 7.)Light RW. Management of spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:245-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.1.245>.
- 8.)Kuzucu A, Soysal O, Ulutaş H. Optimal timing for surgical treatment to prevent recurrences of spontaneous pneumothorax. *Surg Today* 2006;36:865-68. <https://doi.org/10.1007/s00595-006-3263-0>
- 9.)Kuzucu A, Soysal Ö, Ulutaş H. Spontan Pnömotoraksta Rekürrens ve Cerrahi Tedavide Zamanlama. *Inönü Üni Tıp Fak Der* 2005;12:16972.
- 10.)Light RW, O'Hara VS, Moritz TE, et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax. Results of a department of veterans affairs cooperative study. *JAMA* 1990;264:2224-30.
- 11.)Tokat AO, Karasu S, Özkan M, Kısacık E, Çakmak H. Sekonder Spontan Pnömotoraks: Etiyoloji ve Tedavi Yöntemleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2010;63:111-3. https://doi.org/10.1501/Tıpfak_0000000773
- 12.)Baumann MH, Strange C. Treatment of spontaneous pneumothorax: A more aggressive approach? *Chest* 1997;112:789-804. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.789>.
- 13.)Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001; 119: 590-602. <https://doi.org/10.1378/chest.119.2.590>.

THE EFFECT OF CALCIUM DOBESILATE ON THE PREVENTION OF INTRAABDOMINAL ADHESIONS: AN EXPERIMENTAL STUDY

KALSİYUM DOBESİLAT'IN İNTRAABDOMİNAL ADEZYON ÖNLEYİCİ ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Berkay KÜÇÜK¹, Salih TUNCAL², Osman AYDIN³, Yılmaz ÜNAL², Yusuf Murat BAĞ², Zeynep ADIYAMAN⁴, Mehmet ŞENES⁴, Pınar CELEPLİ⁵, Sema HÜCÜMENOĞLU⁵, Bülent KILIÇOĞLU², Kemal KISMET², Ertuğrul ERTAŞ⁶

ABSTRACT

AIM: It was aimed to demonstrate the efficacy of Calcium Dobesilate (Ca-Dob) in preventing postoperative intra-abdominal adhesion formation in an experimental cecal abrasion model.

MATERIALS AND METHODS: Thirty female Wistar Albino rats used in the study were randomized into 3 groups. Laparotomy was performed in the sham group, the cecum was removed from the abdomen and replaced without any further processing. In the control group, after cecal abrasion and peritoneal resection no processing was applied. In the Ca-Dob group, abdomen was closed after cecal abrasion and peritoneal resection, then 100 mg/kg/day Ca-Dob was administered orogastrically for 21 days only this group. All rats were sacrificed on 21st day. The adhesions were evaluated. Tissue samples taken from the peritoneum and intestines were sent for histopathological examination to determine the degree of inflammation and fibrosis. Tissue and blood samples were taken for biochemical analysis.

RESULTS: Statistically, inflammation, microscopic adhesions and fibrosis scores were found to be significantly lower in the Ca-Dob administered rats compared to the control group ($p < 0.05$). Tissue Malondialdehyde (MDA), Fluorescent Oxidation Products (FOP) and Total Oxidation Status (TOS) values were found to be significantly lower statistically compared to the control group ($p = 0.001$). Tissue Total Sulfhydryl (Total SH) values were found to be statistically significantly higher ($p < 0.05$) in the sham group compared with the control group. Finally; serum MDA and serum TOS values in the Ca-Dob group, was statistically significantly lower ($p < 0.05$) compared to control group.

CONCLUSION: Ca-Dob was found to be efficacious in preventing the formation of adhesions. In addition to the demonstrated anti-inflammatory effect histopathologically, the effect of antioxidant effect demonstrated biochemically was concluded to participate to the adhesion preventive efficacy of Ca-Dob. Nevertheless, there is a need for further studies to assess the precise mechanism of the preventing of abdominal adhesions of Ca-Dob.

Keywords: Calcium Dobesilate, Anti-inflammatory, Antioxidant, Adhesion, Experimental

ÖZET

AMAÇ: Kalsiyum Dobesilat'ın (Ca-Dob) postoperatif intraabdominal adezyon oluşumunu önlemedeki etkinliğini deneysel çekal abrazyon modelinde göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Çalışmada kullanılan 30 adet Wistar Albino dişi rat randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Sham grubuna laparotomi yapıldı, çekum batin dışına alındıktan sonra herhangi bir işlem yapılmadan batına konuldu. Kontrol grubuna çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu sonrası herhangi bir işlem yapılmadı. Ca-Dob grubuna çekal abrazyon ve periton rezeksiyonu yapıldıktan sonra batin kapatıldı, sadece bu gruba 21 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda orogastrik yolla Ca-Dob verildi. Tüm ratlar postoperatif 21. gün sakrifiye edildi. Adezyon değerlendirmesi yapıldı. Periton ve barsaktan alınan doku örnekleri inflamasyon ve fibrozis derecelerini belirlemek için histopatolojik incelemeye gönderildi. Ayrıca, biyokimyasal analiz için doku ve kan örnekleri alındı.

BULGULAR: Ca-Dob uygulanan sıçanlarda inflamasyon, makroskopik adezyon ve fibrozis skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Yine, Ca-Dob grubunda doku Malondialdehit (MDA), doku Floresans Oksidasyon Ürünleri (FOÜ) ve doku Toplam Oksidan Durum (TOD) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p = 0.001$). Ayrıca sham grubundaki doku total serbest sülfidril grupları (Total SH) değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Son olarak; Ca-Dob grubunda serum MDA ve serum TOD değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$).

SONUÇ: Ca-Dob'ın çekal abrazyon modelinde adezyon oluşumunu engellemede etkin olduğunu tespit ettik. Histopatolojik olarak gösterilen antiinflamatuvar etkinin yanı sıra, biyokimyasal olarak saptanan antioksidan etkinin, Ca-Dob'ın adezyon önleyici etkinliğinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, Ca-Dob'ın karın adezyonlarını önlemesinin kesin mekanizmasını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum Dobesilat, Antiinflamatuvar, Antioksidan, Adezyon, Deneysel

¹ Numune Education and Research Hospital, Intensive Care Clinic, Ankara, Turkey

² Ankara Education and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

³ Türkiye Yüksek İhtisas Education and Research Hospital, Department of Gastroenterological Surgery, Ankara, Turkey

⁴ Ankara Education and Research Hospital, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

⁵ Ankara Education and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey

⁶ Duzce University Health Practices and Research Center, Department of General Surgery, Duzce, Turkey

Geliş Tarihi / Submitted : Eylül 2018 / September 2018

Kabul Tarihi / Accepted : Aralık 2020 / December 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Berkay KÜÇÜK

Numune Education and Research Hospital, Intensive Care Clinic, Ankara, Turkey

Tel: +90 505 807 22 91

E-mail: berkaykck@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

BERKAY KÜÇÜK (ORCID: 0000-0002-5166-1429), SALİH TUNCAL (ORCID: 0000-0002-6633-6557),

OSMAN AYDIN (ORCID: 0000-0002-1827-8604), YILMAZ ÜNAL (ORCID: 0000-0001-9712-5827),

YUSUF MURAT BAĞ (ORCID: 0000-0002-0159-9356), ZEYNEP ADIYAMAN (ORCID: 0000-0003-0198-2870),

MEHMET ŞENES (ORCID: 0000-0002-7924-5478), PINAR CELEPLİ (ORCID: 0000-0001-7643-6263),

SEMA HÜCÜMENOĞLU (ORCID: 0000-0002-6898-4101), BÜLENT KILIÇOĞLU (ORCID: 0000-0002-4922-211X),

KEMAL KISMET (ORCID: 0000-0002-6358-2373), ERTUĞRUL ERTAŞ (ORCID: 0000-0002-2939-1899)

This study was approved by the Ethics Committee of the Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital

INTRODUCTION

Peritoneal adhesions are a result of peritoneal healing, causing significant morbidity and mortality. Postoperative peritoneal adhesions remain a serious problem in surgery for which there is no solution as yet. To date, a wide range of pharmacological agents and methods have been used in the prevention of postoperative intra-peritoneal adhesions and for prophylaxis. However, the conflicting results of these studies have rendered the prevention of postoperative intra-peritoneal adhesions an issue of importance in modern surgery (1).

Calcium Dobesilate (Ca-Dob) is a synthetic agent used in clinical practice for the treatment of chronic venous insufficiency, diabetic retinopathy, and of microangiopathies. Studies have also shown antioxidant, endothelial function regulation, and antiaggregant effects (2,3). Calcium Dobesilate is used in the treatment of venous diseases because of its known effects on improving the disorders of capillary function, reducing free oxygen radicals, increasing nitric oxide (NO) synthesis and its release, and preventing desquamation of endothelial cells (4,5).

In this study, it was aimed to examine the antioxidant effect of Calcium Dobesilate administered orally, in the potential prevention of intra-abdominal adhesion formation in a rat cecal abrasion model.

MATERIAL AND METHODS

Animals

This study was approved by the Ethics Committee of the Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital. A total of 30 Wistar Albino female rats, each weighing 225 ± 25 gr. were randomly separated into 3 groups of 10 and kept in cages at $21 \pm 2^\circ\text{C}$, and in a 12 hour light/dark cycle.

Surgical Procedure

Surgical intervention was performed under sterile conditions by the same team. All the rats were fasted for 12 hours before the intervention. No rats were administered any enteral and/or parenteral antibiotics during the study. Anesthesia was administered of intramuscular 30 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar[®]; Parke-Davis, Istanbul, Turkey) and 5 mg/kg xylazine (Rompun[®]; Bayer, Istanbul, Turkey). Abdominal entry was made with a midline incision in all rats. After this intervention, the following procedures were applied to the groups:

Group 1 (Sham): The cecum was removed from the abdomen then replaced without any other procedure.

Group 2 (Control): Cecal abrasions and peritoneal resections were performed with no further treatment.

Group 3 (Calcium Dobesilate group): Cecal abrasions and peritoneal resections were performed then 100 mg/kg/day Calcium Dobesilate was administered orogastrically for 21 days.

Cecal abrasions were formed by applying sterile gauzes to the anterior wall until subserous hemorrhage occurred. Peritoneum resections were performed by extraction of pieces of peritoneum with a diameter of 1 cm, in the area of the peritoneum facing where the cecal abrasions were applied. On completion of the interventions, the abdomens of the rats in all 3 groups were closed using continuous fascia and skin 3/0 silk sutures.

Throughout the duration of the experiment, all rats received a standard rat diet. On the 21st postoperative day, all the rats were sacrificed using high-dose ketamine anesthesia. The abdomens of the rats were opened with a U-shaped incision extending from the pelvis to the bilateral costal arches. Intraperitoneal adhesions were scored according to the Leach et al.'s clinical adhesion scoring systems. Macroscopic adhesion scores were performed by a group of surgeons, blinded to the study groups of the animals using a method based on expansion, appearance, and resistance to applied forces (Table 1) (6).

To investigate the mechanism of the effect, tissue samples taken from the peritoneum and intestines were sent for histopathological examination to determine the degree of inflammation and fibrosis. Tissue and blood samples were taken for biochemical analysis.

Histopathological Evaluation

The rat intestinal tissue samples, 3x2 cm in dimensions were fixed in 10% formaldehyde solution for 1 day, and then embedded in paraffin after ethanol graded dehydration (50%, 75%, 96%, and 100%) and xylene rendered transparency phases. Tissue sections were examined following staining by Hematoxylin & Eosin (H & E) and Mason Trichrome. Histopathological examination was performed using OLYMPUS brand, BX51TF model, x4, x10, x20, x40 magnification. The presence of any inflammation in the H&E stained slices, and the presence of any fibrosis in the Mason-Trichrome stained ones were

Table 1. Macroscopic adhesion scoring

Score	Expansion (Adhesion/incision)	Appearance	Resistance
0	Absent	Absent	Absent
1	Less than 25%	Tulle, transparent, avascular	Easy detachment
2	25-50%	Opaque, translucent, avascular	Detached by traction
3	50-75%	Opaque, translucent, capillary	Detached by sharp dissection
4	more than 75%	Opaque, thick veins are present	

*Adhesion score is equal to the sum of all scores attributed on each part. The highest possible score is 11.

evaluated by pathologists, blinded to the study groups. The evaluation was performed using the semiquantitative histopathological scoring system: Fibrosis scores; 0: Absent, 1: Mild, weak, 2: Moderate intensity, 3: Severe, intense. Inflammation scores; 0: Absent, 1: Giant cells, lymphocytes and plasma cells, 2: Giant cells, plasma cells, eosinophils and neutrophils, 3: A large number of inflammatory cells, formation of microabscess (7-9).

Biochemical Analysis

Tissue homogenates for biochemical examination were prepared as follows: Tissue homogenates of 1/10 (w/v) were prepared in 50 mM PBS in iced water with a Heidolph DIAX 900 homogenisator. Malondialdehyde (MDA), fluorescent oxidation products (FOP) and total sulfhydryl (Total SH) groups were examined in the homogenate, and Total Oxidation Status (TOS) was examined in the supernatant. The supernatant was obtained by centrifuging the tissue homogenates at +4 °C and 15,000 g for 10 minutes (10).

MDA measurement was performed using the Ohkawa et al method based on the principle of measurement of the optical density of the color, formed by the MDA combined with thiobarbituric acid in the acidic media, at 532 nm. 0.2 ml 8.1% sodium dodecyl sulfate, 1.5 ml 20% acetic acid with a pH of 3.5, and 1.5 ml 0.8% thiobarbituric acid solution were added to 0.5 ml plasma and the mixture was heated at 95° C for 60 minutes. After cooling, it was centrifuged at 4000 revolution speed for 10 minutes. The top layer absorbance was measured at 532 nm. As a standard, the MDA amount in the sample was calculated with the calibration graph using 1, 1.3, 3-tetraethoxypropane. Results were defined as nmol/ml for the plasma, and nmol/g for the tissues (11).

The TOS measurement was performed using the calorimetric method based on the cumulative oxidation of the molecules in the sample from ferrous ion to ferric ion. The results were expressed as $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L (12).

Statistical Analysis

Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 15.0 for Windows software (SPSS Inc, Chicago, IL). All variables were normally distributed about the mean. Data were presented as mean \pm standard deviation (SD). Differences between the groups were evaluated with one-way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis variance analysis, whichever was appropriate. When the p values from the variance analysis were statistically significant, the Tukey honestly significant difference (HSD) or Mann-Whitney U multiple comparison tests were used to determine which group was different from the others. A value of $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 6 rats died on postoperative day 1; 3 rats in the sham group, 1 rat in the control group, and 2 rats in the

Calcium Dobesilate group. All rats were sacrificed on the 21st post-operative day by high dose ketamine anesthesia.

Macroscopic Adhesion Scores

Macroscopic mean adhesion scores in Ca-Dob applied rats (3.25 ± 0.84) and in the sham group (1.28 ± 0.61) were statistically significantly lower ($p < 0.05$ for both groups) compared to the control group (6.33 ± 1.80). The difference between the sham and the Ca-Dob group was not statistically significant ($p > 0.05$).

Histopathological Results

The mean histopathological scores of the groups are presented in **Table 2**. Inflammation scores were statistically significantly lower in the Ca-Dob group compared to the control group ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed between the sham group and Ca-Dob group ($p > 0.05$).

Table 2. The mean histopathological scores of the groups

	Fibrosis	Inflammation
Sham (n=7)	0.14 \pm 0.06	0.71 \pm 0.33
Control (n=9)	1.44 \pm 0.11 ^{a, b}	2.67 \pm 0.48 ^{a, b}
Ca-Dob (n=8)	0.25 \pm 0.08	1.00 \pm 0.024

^a:Significant difference has been observed between the sham group and the control group: $p < 0.05$

^b:Significant difference has been observed between the control group and the Ca-Dob group: $p < 0.05$

Fibrosis scores were found to be statistically significantly lower in the Calcium Dobesilate administered group compared to the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the sham group and the Ca-Dob group ($p > 0.05$).

The histopathological images are presented in **Figures 1 and 2**.

Biochemical Results

All the groups were evaluated in respect of tissue MDA, FOP, total SH, and serum MDA and TOS values (**Table 3**).

When all the groups were evaluated in terms of tissue MDA, the values were statistically significantly lower in the Ca-Dob and the sham group compared to the control group ($p < 0.05$).

Tissue FOP values were statistically significantly lower in the Ca-Dob and in the sham group compared to the control group ($p < 0.05$). The values were statistically significantly lower in the sham group compared to the Ca-Dob group ($p < 0.05$).

Tissue Total SH values were evaluated in all groups and found to be statistically significantly higher in the sham group compared to the control group ($p < 0.05$). No statistically significant results were observed between the Ca-Dob and control group, and between the sham and Ca-Dob group ($p > 0.05$).

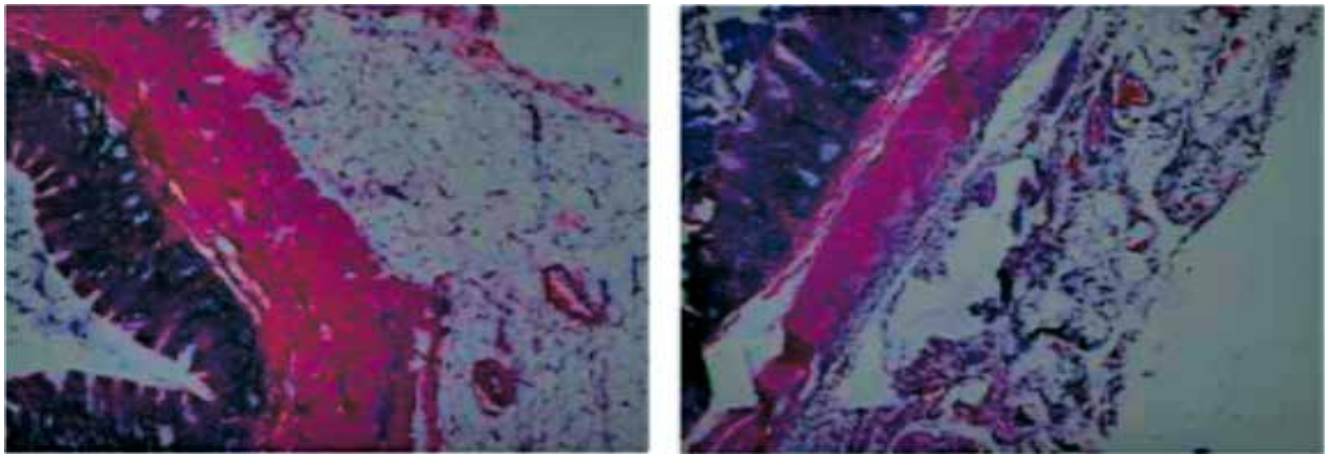


Figure 1. A. Sham group **B.** In the Ca-Dob group, inflammation and fibrosis on the serosal surface of the colon wall was observed to be less or not present. (Hematoxylin & Eosin stain, H & E) (x100)

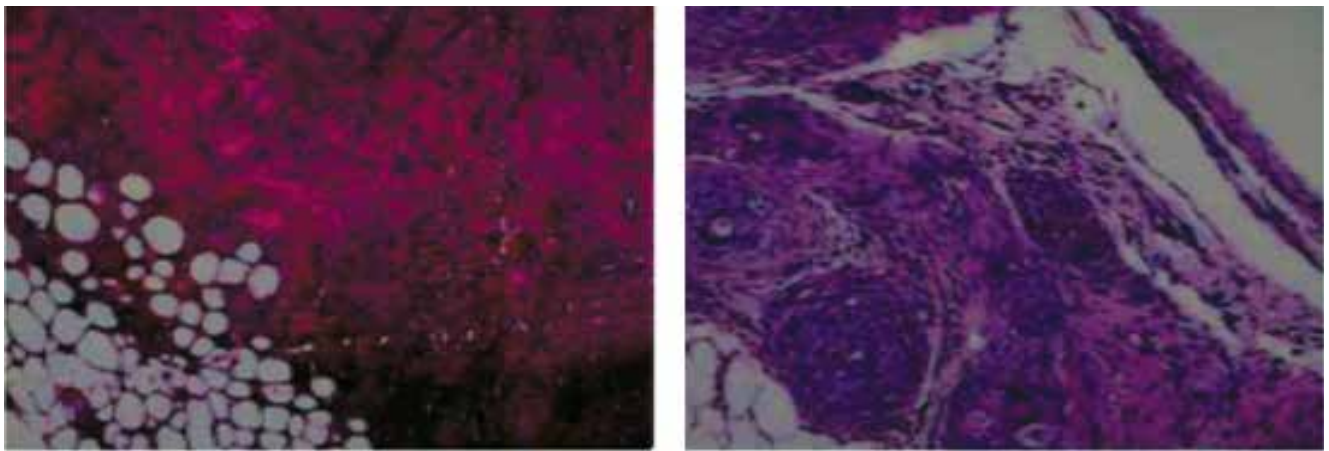


Figure 2. A. In the control group, intense inflammation loci were observed adjacent to theserosal surface on the colon wall (x100) **B.** The cells forming the inflammation consist of foreign body-type multinucleated giant cells, eosinophilic leukocytes, lymphocytes, and plasma cells (x200)

Table 3. The mean values of oxidative stress parameters

	Sham	Control	Ca-Dob
Tissue MDA (nmol/g protein)	16.85 ± 4.66	119.27±27.21 ^{a,b}	30.03 ± 8.42
Tissue FOP (RFU/g protein)	60.42±14.16	272.33±68.43 ^{a,b}	100.62±37.12 ^c
Tissue Total SH (umol/g protein)	42.28 ± 15.66	18.00 ± 5.17 ^a	27.62±6.44
Serum MDA (nmol/L)	42.00±10.51	115.55±24.32 ^{a,b}	57.12±12.14 ^c
Tissue TOS (nmol H ₂ O ₂ equivalent/g protein)	1358.42±307.86	2624.00 ± 531.81 ^{a,b}	1779.87 ± 300.41 ^c
Serum TOS (umol H ₂ O ₂ equivalent/L)	18.25±3.14	43.19±14.70 ^{a,b}	25.74±6.25 ^c

^a:Significant difference has been observed between the sham group and the control group: p<0.05

^b:Significant difference has been observed between the control group and the Ca-Dob group: p<0.05

^c:Significant difference has been observed between the sham group and the Ca-Dob group: p<0.05

All the groups were evaluated in terms of tissue TOS and the results were statistically significantly lower in the sham group compared to the control group (p<0.05). The values were observed to be statistically significantly lower in the Ca- Dob group compared to the control group (p<0.05). The values were statistically significantly lower in the sham group compared to the Ca-Dob group (p<0.05).

When all the groups were evaluated in terms of Serum MDA, the values in the sham group were found to be statistically significantly lower compared to the control group (p<0.05). The values were observed to be statistically significantly lower in the Ca-Dob group compared to the control group (p<0.05). The values were statistically significantly lower in the sham group compared to the Ca- Dob group (p<0.05).

When the groups were evaluated in terms of Serum TOS, the values were statistically significantly lower in the sham group compared to the control group ($p < 0.05$). The values were observed to be statistically significantly lower in the Ca-Dob group compared to the control group ($p < 0.05$). The values were statistically significantly lower in the sham group compared to the Ca-Dob group ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The formation of postoperative adhesions is accepted as a part of peritoneal healing. The main causes of postoperative adhesions are reported to be peritoneal trauma, tissue ischemia, infections and foreign bodies (13).

Adhesions render re-laparotomies difficult and increase the rate of complications. Similarly, adhesions hamper laparoscopic surgery and sometimes make it impossible to perform. Bowel injuries, which occur during the detachment of adhesions are serious complications, seen at a rate of 20% (14). In addition to causing a prolonged duration for adhesiolysis, anesthesia, and operation, they constitute probable risk factors for blood loss, organ damage, fistula formation, and bowel resection (15).

Peritoneal wound healing differs from skin wound healing in the phases of both epithelialization and fibrin deposition. Unlike skin wounds that heal from the edges, repair of peritoneal defects starts from the underlying mesenchymal layer. Consequently, both large and small peritoneal defects heal relatively quickly (16).

Precautions to be taken to minimize adhesion formation include the application of delicate and appropriate surgery methods, avoiding excessive manipulation of tissues, providing adequate hemostasis, not leaving ischemic and necrotic tissues in the abdomen, preventing desiccation of the intestines, fighting against intra-abdominal infections, using the least reactive suture material, and keeping any foreign substances such as powder and starch away from the abdomen. However, even in situations where all these precautions have been applied meticulously, the formation of adhesions cannot always be prevented (1,17,18). In addition, the use of laparoscopic methods to minimize peritoneal trauma during operations has not completely prevented adhesion formation (19).

Local intraperitoneal oxidative stress contributes to the formation of peritoneal adhesions. Oxidative stress of the peritoneum increases the formation of adhesions by not only disturbing the mesothelial fibrinolytic activity, but also by increasing angiogenic factors, which cause over-healing of the peritoneum (20).

Free oxygen radical scavengers have been shown to reduce the formation of adhesions significantly in ileal ischemia-reperfusion and experimental endometriosis models. Besides the cytotoxic effects of free oxygen radicals on mesothelial cells, it has been demonstrated that they induce apoptosis. These mechanisms lead to

progressive mesothelial damage during surgery and an increase in postoperative adhesions. In addition to causing mesothelial cell death, free oxygen radicals have a negative effect on the fibrinolytic properties of the mesothelium. Free oxygen radicals inhibit fibrinolysis by increasing plasminogen activator-inhibitor release from mesothelial cells (20).

In the targeting of the phases of the adhesion formation mechanism, several agents have been tried such as steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antihistamines, heparin, methylene blue, aprotinin, urokinase, melatonin, recombinant tissue plasminogen activators, dextran, vitamin E or carboxymethyl cellulose to act as a barrier, hyaluronic acid, amniotic fluid, honey, and fibrin glue to reduce the initial inflammatory response, to prevent fibrin formation, to increase fibrinolysis, and to prevent collagen storage (21-24).

The primary objective of studies on the prevention of postoperative adhesions has been to reduce or eliminate adhesions without disturbing the physiological healing. Although many studies have been conducted on the causes and prevention of adhesions, no methods or drugs have yet been developed to prevent postoperative adhesion formation (1).

Calcium Dobesilate is a synthetic sulfobenzene derivative and an angioprotective agent, which can be administered orally or intravenously. In clinical practice, it is used in the treatment of chronic venous insufficiency, diabetic retinopathy and microangiopathies. In addition, studies have demonstrated its effects on antioxidation, endothelial function regulation, and anti-aggregation (2,3). The effect on the endothelium is seen through the increase in endothelial NO synthesis. With this antioxidant effect, it reduces capillary permeability, increases lymphatic drainage, and decreases blood viscosity. Experimental studies have demonstrated that it increased nitric oxide synthase activity (4,5). Calcium Dobesilate conducts its anti-aggregant activity on cyclic adenosine monophosphate (cAMP) by activating the adenylate cyclase enzyme. It also exhibits an antioxidant effect by eliminating the free oxygen radicals which activate endothelial damage (25-27).

In an investigation of the effect of Calcium Dobesilate on intestinal ischemia, reperfusion injury, and the antioxidant system in rats, Seker et al. (28) identified that Calcium Dobesilate reduced the serum and tissue oxidative stress index by increasing the total antioxidant capacity. In addition, the histopathological analysis demonstrated that Calcium Dobesilate reduced tissue damage.

In a rat model study by Brunet et al. (27), Calcium Dobesilate was found to protect peritoneal vascularization by decreasing the permeability caused by free oxygen radicals. Furthermore, Calcium Dobesilate was reported to be protective against oxidative stress and inflammation in human varicose veins due to the antioxidant and anti-inflammatory effects. Garay et al. (29) stated that Calcium

Dobesilate could protect against diabetic endothelial dysfunction and reduced apoptosis in addition to antioxidant activity.

In the current study, postoperative adhesion development was seen to occur less in the Calcium Dobesilate group compared to the control group. In the histopathological evaluation of the tissues, Calcium Dobesilate was seen to have reduced the development of inflammation and fibrosis at statistically significant rates.

In addition, biochemical evaluations of tissue and serum enzyme activities demonstrated a significantly positive effect on the prevention of oxidative stress. It was concluded that this biochemically determined antioxidant effect resulted in the efficacy of Calcium Dobesilate in the prevention of adhesions.

CONCLUSION

The results of this study demonstrated that Calcium Dobesilate, which is a cheap and reliable molecule, administered at specified therapeutic doses and times, was effective in preventing inflammation and fibrosis, reduced oxidative stress, and ultimately decreased intraperitoneal adhesion formation macroscopically. Previous studies have also shown its antioxidant, endothelial function regulatory, and anti-aggregant effects. To the best of our knowledge, this is the first study in the literature that investigates the effect of Calcium Dobesilate on the prevention of experimental abdominal adhesions. Nevertheless, there is a need for further studies to assess the precise mechanism of the preventing of abdominal adhesions of Calcium Dobesilate.

Disclosure Statement: The authors state that there is no ethical problem or conflict of interest.

REFERENCES

- 1.)Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg.* 2007;50:291-300.
- 2.)Saba D, Yavuz H, Senkaya I, et al. The effects of calcium dobesilate on skeletal muscle ischemia reperfusion injury. *Turkish J Thor Card Vasc Surg.* 2000;8:797-801.
- 3.)Angehlm F. Swiss study group. Efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency. *Curr Ther Res.* 1995;56:346-357.
- 4.)Ruiz E, Lorente R, Tejerina T. Effects of calcium on dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta. *Br J Pharmacol.* 1997;121:711-716.
- 5.)Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 1997;122:1502-1508.
- 6.)Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, et al. Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertil Steril* 1998; 69: 415-418.
- 7.)Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene

- mesh: A randomized controlled study. *Surgery.* 1999;25:211-216.
- 8.)Celepli S, Kismet K, Kaptanoğlu B, et al. The effect of oral honey and pollen on postoperative intraabdominal adhesions. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22:65-72.
- 9.)Karimi M, Yazdan AS, Parsaei P, et al. The effect of ethanol extract of rose (*Rosa damascena*) on intra-abdominal adhesions after laparotomy in rats. *Wounds.* 2016;28:167- 174.
- 10.)Wu T, Rifai N, Roberts LJ 2nd, et al. Stability of measurements of biomarkers of oxidativestress in blood over 36 hours. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1399-1402.
- 11.)Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipidperoxides in animal tissues by thiobarbituricacid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-358
- 12.)Verde V, Fogliano V, Ritiene A, et al. Use of N,N-dimethyl-p-phenylenediamine to evaluate the oxidative status of human plasma. *Free Radic Res.* 2002;36: 869-873.
- 13.)Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, et al. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma *Surgery.* 1998;123:539-544.
- 14.)Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Brit J Surg.* 2000;87:467-471.
- 15.)Ergul E, Korukluoğlu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg.* 2008;6:253- 260.
- 16.)Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Control and Prevention of Peritoneal Adhesions in Gynecologic Surgery. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl 1):S1-5.
- 17.)González-Quintero VH, Cruz-Pachano FE. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2:38-45.
- 18.)Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg.* 2011;9:589-594.
- 19.)Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4545-4553.
- 20.)Ten Raa S, van den Tol MP, Sluiter W, et al. The role of neutrophils and oxygen free radicals in post-operative adhesions. *J Surg Res.* 2006;136:45-52.
- 21.)Ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:48-59.
- 22.)Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM, et al. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal antiinflammatorydrug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecol Oncol.* 1993;48:76-79.
- 23.)Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, et al. Pentoxifylline, a methylxanthine derivative, makes postsurgical adhesion reformation in rabbits. *Obstet Gynecol.* 1990;75:926-928.
- 24.)Hellebrekers BW, Trimpos-Kemper TC, Trimpos JB, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril.* 2000;74:203-212.
- 25.)Cerrahoglu M, Taner KA, Iskesen I, et al. Calcium dobesilate reduces oxidative stress in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg.* 2009;50:695-701.
- 26.)Tejerina T, Ruiz E. Calcium Dobesilate: pharmacology and future approaches. *Gen Pharmacol.* 1998;31:357-360.
- 27.)Brunet J, Farine JC, Garay RP, et al. Angioprotective action of calcium dobesilate againstreactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1998;358:213-220.
- 28.)Seker A, Bardakci O, Eryilmaz S, et al. Does calcium dobesilate protect against intestinal ischemia-reperfusion injury induced in rats? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:2168- 2173.
- 29.)Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol.* 2005;4:221-232.

THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS AND 25-(OH) VITAMIN D, FGF 23 IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA ARTERİYEL SERTLİK İLE 25- (OH) VİTAMİN D, FGF 23 ARASINDAKİ İLİŞKİ

Suleyman KARAKOSE¹, Zeynep BAL², Burak SAYIN², Mehtap ERKMEN AKDOĞAN², Dilek GOKUSTUN³, Emre TUTAL², Siren SEZER²

ABSTRACT

AIM: Vascular calcification (VC) is highly prevalent in maintenance hemodialysis (MHD) population and increasing evidence indicates that abnormalities in mineral metabolism are closely associated with VC and increased mortality in chronic kidney disease (CKD) patients. In our study, we aimed to determine whether high Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and low 25 (OH) Vitamin D levels are a result of high calcium load and whether there is a relationship between 25 (OH) Vitamin D levels and arterial stiffness in CKD patients.

MATERIAL AND METHODS: One hundred and seventeen patients who were receiving MHD 3 times a week for at least 24 months were selected and followed up for 12 months and laboratory results were recorded from patient files. We analyzed the influence of a yearlong cumulative calcium and therapeutic vitamin D (paricalcitol and calcitriol) intake and serum FGF-23 level on endogenous 25(OH)D levels and the impacts of these parameters on the change in annual pulse wave velocity (PWV) measurement results in MHD patients.

RESULTS: Elementary calcium dose was significantly higher in vitamin D insufficiency group than control group (P=0.014). Serum levels of FGF-23 were positively correlated with duration of HD (P=0.001), mean parathyroid hormone (PTH) (P=0.001), mean phosphorus (P) (P=0.009) and mean CaXP (P=0.006). Baseline PWV measurement were similar between two groups, however patients in insufficiency group had higher 12th month PWV measurements compared to control group (P=0.034).

CONCLUSION: Calcium could increase serum FGF23 levels by indeterminate mechanisms independently of serum phosphorus level. Additionally, elevated FGF-23 level was found to be insulting a decline in vitamin D levels which may cause VC and stiffening of the arteries and resulting higher PWV measurements.

Keywords: Calcium load, FGF-23, Vascular calcification, 25-Hydroxy Vitamin D

ÖZET

AMAÇ: Vasküler kalsifikasyon (VK) kronik hemodiyaliz hastalarında (KHH) oldukça yaygındır ve artan kanıtlar, mineral metabolizmasındaki anormalliklerin VK ve artmış mortalite ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda yüksek Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ve düşük 25(OH) Vitamin D düzeylerinin yüksek kalsiyum yükünün bir sonucu olup olmadığını ve KHH'da 25(OH) Vitamin D düzeyleri ile arteriyel sertlik arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: En az 24 aydır haftada 3 kez olmak üzere kronik hemodiyaliz programında olan yüz on yedi hasta seçildi ve 12 ay boyunca takip edildi. Laboratuvar sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi. Bir yıllık kümülatif kalsiyum (Ca) ve terapötik D vitamini (parikalsitol ve kalsitriol) alımının ve serum FGF-23 seviyesinin 25(OH) Vitamin D seviyeleri üzerindeki etkisini ve bu parametrelerin yıllık pulse wave velocity (PWV) ölçüm sonuçlarındaki değişim üzerindeki etkilerini analiz ettik.

BULGULAR: Bazal kalsiyum dozu D vitamini yetersiz olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0,014). FGF-23'ün serum seviyesi hemodiyaliz süresi (P=0,001), ortalama paratiroid hormon (PTH) (P=0,001), ortalama fosfor (P) (P=0,009) ve ortalama CaXP (P=0,006) ile pozitif korelasyon gösterdi. Başlangıçtaki PWV ölçümü iki grup arasında benzerdi, ancak yetersizlik grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre 12. aydaki PWV ölçümleri daha yüksekti (P=0,034).

SONUÇ: Kalsiyum, serum fosfor seviyesinden bağımsız olarak belirsiz mekanizmalar ile serum FGF23 seviyelerini artırabilir. Ek olarak, yüksek FGF-23 düzeylerinin vitamin D seviyelerinde düşüşe neden olarak VK'na ve arterlerin sertleşmesine yol açarak daha yüksek PWV ölçümlerine neden olabileceği bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Kalsiyum yükü, FGF-23, Vasküler kalsifikasyon, 25-Hidroksi Vitamin D

¹ Nephrology Department, University of Health Sciences, Konya Research and Training Hospital, Konya, Turkey

² Nephrology Department, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³ Internal Medicine Department, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2020 / March 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Eylül 2020 / September 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Suleyman KARAKOSE
Nephrology Department, University of Health Sciences, Konya Research and Training Hospital, Konya, Turkey
Phone: +90 332 221 00 00 Fax: +90 332 321 18 54
E-mail: suleymankarakose@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Suleyman KARAKOSE (ORCID: 0000-0003-4680-7435),
Zeynep BAL (ORCID: 0000-0002-9237-7619) E-mail: zeynepberki@yahoo.com,
Burak SAYIN (ORCID: 0000-0001-8287-6572) E-mail: buraksayin@hotmail.com,
Mehtap Erkmn AKDOĞAN (ORCID: 0000-0003-3377-7214) E-mail: mehtap94@yahoo.com,
Dilek GOKUSTUN (ORCID: 0000-0002-4573-0352) E-mail: drgokustun@hotmail.com,
Emre TUTAL (ORCID: 0000-0001-9747-9414) E-mail: emretutal@gmail.com,
Siren SEZER (ORCID: 0000-0002-7326-8388) E-mail: sirenzezer@hotmail.com

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee of Başkent University Faculty of Medicine, where the studies were conducted (approval number: KA11/255), and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

INTRODUCTION

Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of death among chronic kidney disease (CKD) patients (1,2). Vascular calcification (VC) is highly prevalent in maintenance hemodialysis (MHD) population and increasing evidence indicates that abnormalities in mineral metabolism such as hyperphosphatemia, hypercalcemia, high calcium-phosphorus product and secondary hyperparathyroidism are closely associated with VC and increased mortality in CKD patients (3). Arterial stiffness is a predictor of cardiovascular events in CKD population. Pulse wave velocity (PWV) is a non-invasive, reproducible and inexpensive diagnostic tool to determine arterial wave reflection, subclinical arterial disease and arterial stiffness (4).

Patients with renal failure have low serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)] because they usually have decreased exposure to sunlight, have reduced ingestion of foods that are natural sources of vitamin D, and insufficient endogenous vitamin D synthesis in the skin (5). Both the endothelial and smooth muscle cells of the vascular wall have local 1- α -hydroxylase activity and vitamin D receptors (VDR). Activation of these receptors causes anti-inflammatory, anti-proliferative and antifibrotic effects through reduced expression of cytokines and calcification promoter metalloproteinases and through increased expression of calcification inhibitors. Reduced vitamin D levels in CKD patients are closely associated with endothelial dysfunction, VC, arterial stiffness and high CV mortality (6,7).

Serum Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) secreted by osteoblasts, is a phosphaturic hormone that inhibits 1- α -hydroxylase and prevents conversion of 25-OH vitamin D to 1,25(OH) vitamin D. FGF-23 levels increase and serum vitamin D levels decrease long before serum phosphate levels increment during the progression of CKD. Although increased serum phosphorus is the primary trigger for FGF-23; it had been speculated that other factors including calcium, renin-angiotensin-aldosterone system and inflammation could also influence FGF-23 synthesis (7-9). Recent studies suggested that there was a differential influence of phosphate binders on serum FGF-23 level. It has hypothesized that not only accumulation of phosphorus, but also deposition of calcium could have influence on serum FGF-23 levels (10).

In our study, we hypothesized that high FGF-23 and low endogenous vitamin D levels might be a result of high calcium load and aimed to determine the relationship between endogenous vitamin D levels and arterial stiffness in CKD patients. We also hypothesized that the drugs used in renal osteodystrophy could have an impact on low endogenous vitamin D levels in dialysis patients. We analysed the influence of a yearlong cumulative calcium and therapeutic vitamin D (paricalcitol and calcitriol) intake, and serum FGF-23 level on endogenous 25(OH) levels and the impacts

of these parameters on the change in annual PWV measurement results in MHD patients.

Patients and Methods

Study Population

This is an observational, prospective, single-center study. One hundred and seventeen patients who were receiving MHD 3 times a week for at least 24 months were selected from 350 patients according to the following exclusion criteria; Kt/V < 1.4, chronic inflammation of unknown etiology, malign disease history in past 5 years, having chronic liver disease, using calcimimetics, severe hyperparathyroidism (serum PTH > 800 pg/mL), using drugs that could affect calcium or bone metabolism (calcitonin, bisphosphonates, and glucocorticoids), pregnancy or breastfeeding, prior parathyroidectomy procedure, patients receiving any other form of vitamin D, including "native" or as a dietary supplement, patients who were diagnosed as malnourished, having inflammatory bowel disease. The laboratory results were recorded from patient files. The institutional review board approved the protocol used in this study. Definitions of insufficiency (<30 ng/mL) and normal values (>30 ng/mL) for 25(OH)D were based on KDIGO guidelines (11). Patients were divided into two groups according to 25(OH)D levels: Insufficiency (INS group, 25(OH)D <30 ng/mL) and control group (CON group, 25(OH)D >30 ng/mL).

Biochemical Analysis and Pulse Wave Velocity Analysis

Blood sample was obtained directly through an arteriovenous fistula or central catheter on a mid-week non-dialysis day. Predialysis serum concentrations of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, albumin, hemoglobin, C reactive protein (CRP) levels were assessed and recorded monthly. PTH, bicarbonate and uric acid levels were measured every 3 months. Serum FGF-23 and 25(OH)D levels were measured at the end of the one year follow-up period. Serum samples were separated from clotted blood by immediate centrifugation (1500g for 10 min), aliquoted and stored at -80°C until assay. Serum levels of FGF-23 were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercially available standard kits (Uscn Life Science Inc., Wuhan, P.R China). Serum 25(OH)D was measured with a high-performance liquid chromatography (HPLC) method provided by "IMMUCHROM GmbH" (Heppenheim, Germany).

PWV were assessed at the beginning of study and end of the follow-up period. Femoral and carotid artery wave forms were consecutively obtained using the SphygmoCor apparatus and customized software. Continuous pulse pressure wave signals were recorded with a tonometer positioned at both the base of the right common carotid artery and over the femoral artery (Millar arterial pressure tonometer, SphygmoCor machine; pulse wave velocity (PWV; PWV Inc., Westmead, Sydney, NSW, Australia). Distances from the carotid sampling sites to the manubrium of the sternum

and from manubrium sternum to femoral artery were measured. The mean transit time (t) between the feet of simultaneously recorded waves was determined from 10 consecutive cardiac cycles. PWV was calculated from the distance between measurement points and the measured time delay as follows: $PWV = D/t$ (D, distance in meters; t, time in seconds). The methodology was previously described and validated (12).

Vitamin D Receptor Activator and Phosphate Binder Treatment

One hundred and nine (93.1%) patients were receiving active forms of vitamin D: 53.8% (n=63) intravenous (iv) calcitriol, with a mean dose of 0.5 ± 0.5 µg/week, and 39.3% (n=46) iv paricalcitol, with a mean dose of 5.9 ± 4.2 µg/week. All patients were under therapy with phosphate binders: 31 (26.5%) were taking calcium carbonate, 28 (23.9%) were receiving sevelamer and 58 (49.6%) were taking combined phosphate binder medication.

Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences version of 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the data analysis. Data were submitted to a frequency

distribution analysis using the Kolmogorov-Smirnov test. Values displaying a normal distribution are expressed as mean \pm SD, and values with a skewed distribution are expressed as median (interquartile range). Differences between numeric variables were tested with the independent-samples Student t-test or Mann-Whitney U test, whichever was appropriate. Related data were compared using the paired samples t-test or Wilcoxon test, whichever was appropriate. Categorical data were compared using the chi-square test. A value was considered statistically significant at $P < 0.05$.

Ethical Approval

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee of Başkent University Faculty of Medicine, where the studies were conducted (approval number: KA11/255), and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

RESULTS

Demographic and initial clinical characteristics of the insufficiency and control groups were similar (**Table 1**).

Table 1. Demographical and clinical characteristics of all subjects, comparison of laboratory findings and baseline and 12th month of pulse wave velocity measurements of the groups

	Insufficiency Group (n:91)	Control Group (n:26)	P value
Age (year)	54.5 \pm 13.2	51.8 \pm 14.6	0.360
Gender (F)	41, 45.1%	9, 34.6%	0.345
Duration of dialysis (month)	84	96	0.443
Etiology of CKD			
DM	24, 26.4%	8, 30.8%	0.732
HT	17, 18.7%	1, 3.8%	
GN	10, 11%	5, 19.2%	
PCKD	6, 6.6%	1, 3.8%	
Other	21, 23.1%	7, 26.9%	
Unknown	13, 14.3%	4, 15.4%	
Mean PTH	550.7 (561.2)	621.2 (350.7)	0.943
Mean Ca	8.9 \pm 0.53	9.0 \pm 0.51	0.563
Mean P	5.8 \pm 0.89	5.3 \pm 0.87	0.006
Mean CaxP	52.2 \pm 8.7	47.7 \pm 9.1	0.023
Mean ALP (U/L)	112.1 (84.3)	106 (86)	0.653
Mean albumin(g/dL)	3.8 \pm 0.25	3.8 \pm 0.22	0.486
Mean Hemoglobin (g/dL)	11.1 (1.1)	10.9 (1.2)	0.350
Mean CRP(mg/L)	6.3 (10.6)	6.5 (14.1)	0.495
Mean HCO₃	17.2 \pm 2.4	17.5 \pm 1.9	0.631
Uric acid	6.9 \pm 0.9	6.5 \pm 0.8	0.162
FGF-23 (pg/mL)	25 (42.4)	15.6 (23.5)	0.039
25-OH-Vitamin D (µg/L)	21 (7)	33.5 (11.5)	0.001
PWV_{baseline} (m/s)	7.7 \pm 2.3	7.1 \pm 1.8	0.177
PWV_{12th month} (m/s)	8.4 \pm 2.8	7.1 \pm 1.9	0.034

CKD=Chronic Kidney Disease, DM=Diabetes mellitus, HT=Hypertension, GN=Glomerulonephritis, PCKD=Polycystic Kidney Disease, PWV=Pulse Wave Velocity

The insufficiency group had significantly higher P and Ca ' P levels as compared to the control group (P = 0.006, P=0.023 respectively; Table 1). We found no significant differences in the mean values of PTH, Ca, ALP, albumin, hemoglobin, CRP, bicarbonate and uric acid between the groups (Table 1). FGF-23 level was significantly higher in INS group than in control group (P = 0.039). PWV multivariate regression analysis results at the 12th month were given in Table 2.

Table 2. PWV multivariate regression analysis at the 12th month

Variables	Multivariate Analysis			
	B	Wald	OR (95%CI)	P
Age	0.068	4.920	1.071 (1.014-1.089)	0.027
Mean Ca	0.564	0.504	1.757 (0.980-2.451)	0.478
Mean P	0.877	0.909	2.404 (0.478-4.911)	0.341
Mean Ca _x P	-0.179	3.326	0.836 (0.803-0.868)	0.681
FGF-23	-0.022	0.201	0.998 (0.990-1.006)	0.655
25-OH-VitaminD	-0.781	3.619	0.925 (0.890-0.960)	0.048

There was no significant difference in terms of mean equivalent dose of vitamin D receptor activator and sevelamer dose between two groups. Administered elementary calcium dose was significantly higher in

insufficiency group than control group (P=0.014, Table 3). Type of Vitamin D Receptor Activator (VDRA) treatment was also similar between two groups (Table 3).

Serum levels of FGF-23 were positively correlated with duration of HD (P=0.001), mean PTH (P=0.001), mean P (P=0.009) and mean Ca_xP (P=0.006). Serum levels of 25(OH)D were negatively correlated with mean phosphorus (P=0.039), mean administered elementary calcium dose (P=0.017) and PWV2 (P=0.035) (Fig1). On multivariate regression analysis, levels of 25(OH)D were independently associated with the adjusted dose of elementary calcium (P= 0.048).

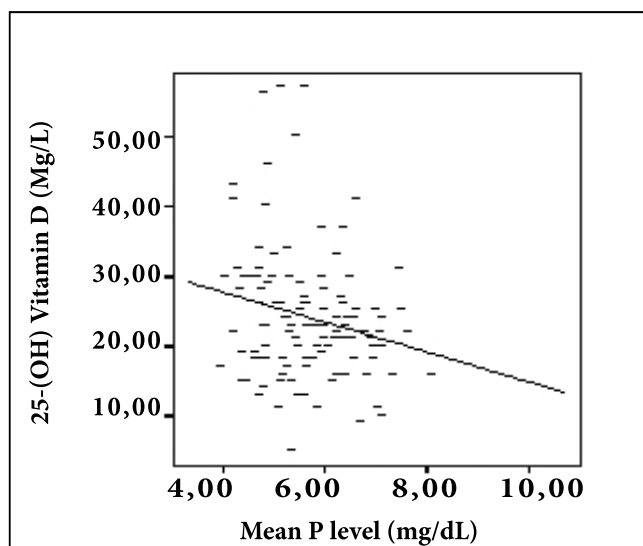


Figure 1. Correlations between 25-hydroxyvitamin D3 serum levels and mean P, mean elementary calcium and PWV 12th month

Table 3. Adjusted equivalent Vitamin D dose, phosphate binder dose for two groups and comparison of groups according to the type of VDRA treatment

Median (IR) n, %	Insufficiency Group (n:91)	Control Group (n:26)	P value
Mean administered equivalent Vitamin D dose (mcg/week)	3.4 ±4.9	2.4 ± 4.1	0.441
Mean oral load of elementary calcium (mg/week)	5.6 ±8.1	3.6 ± 5.2	0.014
Mean oral load of sevelamer dose (mg/week)	19.8 ±18.8	12.4 ±25.5	0.135
Patients under paricalcitol treatment (n, %)	37 (40.7%)	9 (34.6 %)	0.592
Patients under calcitriol treatment (n, %)	48 (52.7 %)	15 (57.7 %)	
Patients without VDRA treatment (n, %)	6 (6.6 %)	2 (7.7 %)	

VDRA=Vitamin D Receptor Activator

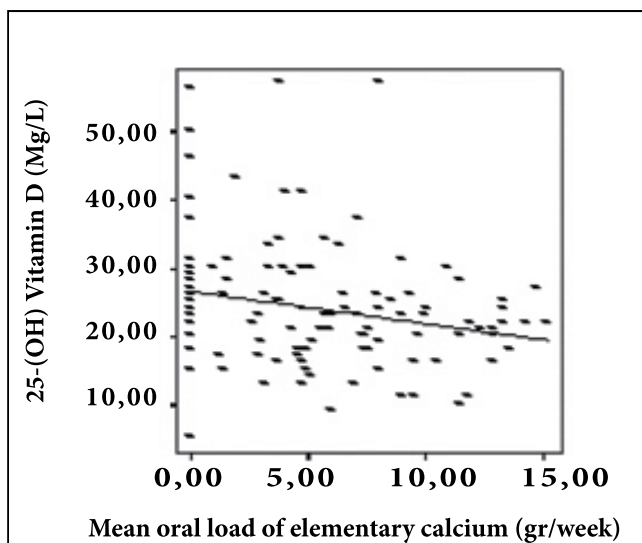


Figure 1. Correlations between 25-hydroxyvitamin D3 serum levels and mean P, mean elementary calcium and PWV 12th month

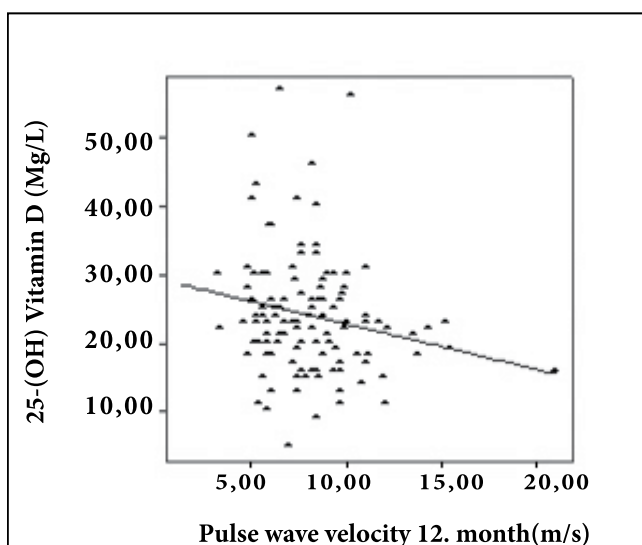


Figure 1. Correlations between 25-hydroxyvitamin D3 serum levels and mean P, mean elementary calcium and PWV 12th month

DISCUSSION

Patients with renal failure have low serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] because they are relatively inactive, have decreased exposure to sunlight, have reduced ingestion of foods that are natural sources of vitamin D, and the endogenous synthesis of vitamin D in the skin is also compromised in uremic patients (5). Reduced vitamin D levels have also been recently associated with arterial stiffness in dialysis patients (13). According to our results, patients who have low vitamin D seem to be a major determinant for arterial stiffness in CKD patients ongoing hemodialysis. Patients who have low vitamin D levels were found to have significantly higher PWV measurements compared to patients who have normal or high vitamin D levels. PWV of the 2 groups were similar at baseline but after 12 months of

follow-up; vitamin D insufficiency group exhibited a significant increase compared to the control group who had stable PWV measurements.

We hypothesized that the drugs used for renal osteodystrophy could have an impact on arterial stiffness and we analyzed the influence of cumulative calcium-based agents, sevelamer and vitamin D analogue treatments of the groups. Serum FGF-23 levels were also compared between the 2 groups as a prognostic marker of CV disease in CKD. Phosphate-binders have different effects on FGF-23 levels. Recent studies showed that lanthanum carbonate and sevelamer were effective in reducing FGF23 levels; this effect was not observed with calcium carbonate (14,15). In this context, calcium could increase serum FGF23 levels by indeterminate mechanisms independently of serum phosphate level. Additionally, elevated FGF-23 levels were found to be associated with a decline in vitamin D levels which may cause VC and stiffness of the arteries and resulting higher PWV measurements. Though we could not show a direct relationship between FGF23 levels and phosphate binders, we showed that serum levels of vitamin D were found to be negatively correlated with mean oral load of elementary calcium and PWV measurements. Moreover, on multivariate analysis, serum 25(OH) D levels were independently associated with the mean administered dose of elementary calcium load in 12 months period. In literature, the relationship between FGF23 with phosphate binders was generally shown in predialysis patients (16,17). In dialysis patients this relationship has not yet been clearly demonstrated in this respect our study was valuable. Park KM. et al. reported that there was no association between serum 25(OH)D levels and arterial stiffness in non-dialysis CKD and MHD patients (18); but their set point for 25(OH)D was lower than KDIGO recommendations. On the other hand, Seker T et al. reported that 25(OH) D levels were associated with increased arterial stiffness in healthy subjects (19).

We revealed that patients who have low vitamin D levels are prone to higher calcitriol or paricalcitol and calcium-based phosphorus binding agents. This state causes higher calcium phosphorus exposure which results a higher risk for CV mortality. The mean administered active vitamin D receptor activator and the mean oral load of sevelamer doses were similar for the two groups during the follow-up period. Oral cumulative load of elementary calcium was significantly higher in the vitamin D insufficiency group compared to control group.

Our study had some limitations due to the fact of being an observational and cross-sectional study. Although we revealed that low vitamin D levels are closely associated with accelerated arterial stiffness in CKD patients, we do not have enough data to comment on whether low vitamin D levels was a reason or a result of arterial stiffness and higher FGF-23 levels in our study

group. Our main drawbacks are relatively small number of groups, and vitamin D and FGF levels were measured cross-sectional and indirectly shows the relationship between calcium supplementation and FGF-23/vitamin D axis. Nevertheless, we revealed a criticizing view to the classical treatment of renal osteodystrophy. Larger-scale longitudinal multicenter studies are needed to confirm our results and to evaluate the possible outcome of treatments with vitamin D, calcium-based and calcium-sparing phosphate binding agents on FGF-23 and arterial stiffness.

Targeting to control renal osteodystrophy and serum PTH levels in CKD patients ongoing HD, high phosphorus levels and minimum calcium supplementation may create higher FGF-23 levels and worsening of arterial stiffness by accelerating calcium-phosphorus product and vascular calcification. The positive effect of calcium-sparing phosphate-binding agents on VC and arterial stiffness may be the result of lower cumulative calcium intake and the better control of calcium-phosphorus product. We suggested that better phosphorus control and reducing calcium supplementation in CKD patients should be a goal in renal osteodystrophy treatment in CKD patients for avoiding CV events.

REFERENCES

- 1.)Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
- 2.)Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
- 3.)Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int.* 2017; 91: 808-817.
- 4.)Suzuki H, Inoue T, Dogi M, et al. Role of Pulse Wave Velocity in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3–5 on Long-Term Follow-Up. *Pulse (Basel)* 2014; 2: 1-10.
- 5.)Jean G , Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients.* 2017; 9: 328.
- 6.)Molina P, Carrero JJ, Bover J, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8: 686-701.
- 7.)Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2015; 2015:868961.
- 8.)Olauson H, Larsson TE. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22: 397-404.
- 9.)de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, et al. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1603-9.
- 10.)Kamr AM, Dembek KA, Hildreth BE et al. The FGF-23/klotho axis and its relationship with phosphorus, calcium, vitamin D, PTH, aldosterone, severity of disease, and outcome in hospitalized foals. *Equine Vet J.* 2018; 50: 739-746.
- 11.)Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl* 2013; 3: 73-90.
- 12.)Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM.* 2002; 95(2): 67-74.
- 13.)London GM, Guérin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 613-20.
- 14.)Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Hyperphosphatemia and phosphate binders: effectiveness and safety. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 109-12.
- 15.)Ritz E, Gross ML. Hyperphosphatemia in renal failure. *Blood Purif.* 2005; 23: 6-9.
- 16.)Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 177-85.
- 17.)Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 286-91.
- 18.)Kyung Mi Park, Hak Hoon Jun, Jinkun Bae, et al. 25-hydroxyvitamin D Levels was not Associated with Blood Pressure and Arterial Stiffness in Patients with Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology* 2017; 18: 28.
- 19.)Seker T, Gür M, Kuloglu O, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with both arterial and ventricular stiffness in healthy subjects. *Journal of Cardiology* 2013; 62: 361–365.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 215-220

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee of Başkent University Faculty of Medicine, where the studies were conducted (approval number: KA11/255), and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

1900 METRE RAKIMDA HEMOGLOBİN YÜKSEKLİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN OLGULARIN ETİYOLOJİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**ETIOLOGY OF PATIENTS WHO ADMINISTERED BY THE ELEVATED HEMOGLOBIN LEVEL AT 1900 METER RAKIM: ONE CENTER EXPERIENCE**Gülden SİNCAN¹, Suat SİNCAN², Ömer TOPDAĐI³, Beyza YÜKSEL⁴, Fuat ERDEM¹, Raşsan YILDIRIM⁵**ÖZET**

AMAÇ: Hemoglobin yüksekliğinin nedenleri primer, sekonder ve idyopatik olup; en önemli sekonder nedenlerden birisi yüksek rakımdır. Biz bu çalışmada 1900 metre rakımda olan Erzurum ilinde, hematoloji polikliniğine hemoglobin yüksekliği nedeniyle başvuran hastaların etiyolojik nedenlerinin araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 180 hasta dahil edildi. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı polisitemia vera tanı kriterlerine uygun olarak; hemoglobin değeri kadınlarda >16 g/dl, erkeklerde >16,5 g/dl ise yüksek olarak kabul edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve yaş, cinsiyet, hemogram parametreleri, eritropoietin değeri, dalak boyutu, JAK2 mutasyon varlığı, kemik iliği biyopsi sonuçları, komorbid hastalıkları ve sigara alışkanlığı kaydedildi.

BULGULAR: Olguların yaş ortalaması 50,35±15,97 olup; 50 (%27,8) olgu kadın, 130 (%72,2) olgu erkek idi. Olguların 176'sın da (%97,8) mutlak, 4'ün de (%2,2) rölatif hemoglobin yüksekliği saptandı. Hemoglobin değerinin üst sınırı rakıma göre düzeltildiğinde 12 (%6,7) kadın, 16 (%8,9) erkek olgunun hemoglobin değeri normaldi. Olguların 17'sin de (%9,4) polisitemia vera, 152'sin de (%84,4) sekonder polisitemi saptanırken; 7 (%3,9) olgu idyopatik olarak değerlendirildi. 15 (%8,3) olguda JAK2V617F, 1 (%0,6) olguda ekson 12 pozitif idi.

SONUÇ: Yüksek rakımda bulunan yerleşim yerlerinde, hemoglobin değerinin rakıma göre düzeltilerek ileri tetkike karar verilmesi, gereksiz tetkik yapılmasını engelleyip maliyeti azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Primer polisitemi, sekonder polisitemi, yüksek hemoglobin

ABSTRACT

AIM: The causes of elevated hemoglobin are primary, secondary and idiopathic; one of the most important secondary reasons is high altitude. We aimed to investigate the etiological causes of patients who applied to the hematology outpatient clinic because of the elevated hemoglobin in Erzurum (1900 meters).

MATERIAL AND METHOD: 180 patients were included in our study. In accordance with the diagnostic criteria of polycythemia vera published by the World Health Organization; hemoglobin value was considered high if >16 g/dl in women and >16.5 g/dl in men. The files of the patients were analyzed retrospectively and the age, gender, hemogram parameters, erythropoietin level, spleen size, the presence of JAK2 mutation, bone marrow biopsy findings, comorbid diseases and smoking habit were recorded.

RESULTS: The mean age of the patients was 50.35±15.97, 50 (27.8%) of them were women and 130 (72.2%) were men. Absolute and relative hemoglobin elevation were determined in 176 (97.8%) cases and 4 (2.2%) cases, respectively. When the upper limit of hemoglobin value was corrected for altitude, 12 (6.7%) female and 16 (8.9%) male cases had normal hemoglobin value. While polycythemia vera was detected in 17 (9.4%) of all cases and secondary polycythemia in 152 (84.4%) of all cases; seven (3.9%) cases were evaluated idiopathically. JAK2V617F was positive in 15 (8.3%) cases and exon 12 positive in 1 (0.6%) case.

CONCLUSION: In cities at high altitudes, the correction of the hemoglobin value according to the altitude and the decision for further investigation can prevent unnecessary investigations and reduce the cost.

Keywords: Primary polycythemia, secondary polycythemia, elevated hemoglobin

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye³ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye⁴ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Edirne, Türkiye⁵ Medikal Park Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted :Haziran 2020 / June 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Aralık 2020 / December 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gülden SİNCAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Palandöken, Erzurum, Türkiye

Gsm: +90 505 272 42 64

E-posta: guldensincan@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Gülden Sincan (ORCID:0000-0002-7671-7628),

Suat Sincan(ORCID:0000-0003-3170-2753) Gsm: +90 505 218 31 80

E-posta: suatsincan@gmail.com,

Ömer Topdağı (ORCID: 0000-0002-9690-4447) Gsm: +90 532 252 48 78

E-posta: omertopdagi@hotmail.com,

Beyza Yüksel (ORCID: 0000-0003-3112-9467) Gsm: +90 506 272 99

E-posta: beyzayuksel@trakya.edu.tr,

Fuat Erdem (ORCID: 0000-0002-0377-7291) Gsm: +90 533 778 81 76

E-posta: fuaterdem@yahoo.com,

Raşsan Yıldırım (ORCID: 0000-0002-5717-3936) Gsm: +90 533 438 49 11

E-posta: rahsanyildiri@hotmail.com,

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ATA.0.01.00/85 numarası ile etik kurul onayı alındı ve çalışma dizaynı Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

GİRİŞ

Hemoglobin (hb) değeri için, normal aralık yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında polisitemia vera tanısı için hb cut-off değerini kadınlarda hb>16,5 g/dl ve erkeklerde hb>18,5 g/dl olarak belirlemiştir. Ancak DSÖ tarafından 2016 yılında bir revizyon yapılmış ve polisitemia vera tanısı için hb değeri, kadınlarda hb>16 g/dl ve erkeklerde hb>16,5 g/dl'ye indirilmiştir (1). Bu durum polisitemi etiyojisi için daha fazla hastanın tetkik edilmesine yol açmıştır. Bu nedenle hb yüksekliği nedeniyle hematoloji polikliniklerine başvuru da artmıştır. Hb yüksekliği ile başvuran bir hastada öncelikle stres eritrositozu ve hemokonsantrasyona bağlı yalancı (rölatif) eritrositozun dışlanması gerekir. Gerçek polisitemi ise primer, sekonder veya idyopatik olabilir. Primer polisitemi nedenleri eritropoietin (EPO) reseptör mutasyonları ile ilişkili olarak konjenital veya polisitemia vera (PV) gibi edinsel olabilir. PV insidansı ABD de 1.9/100000/yıl olup, primer polisiteminin en sık nedenidir (2). Sekonder polisitemi methemoglobinemi, eritrosit 2,3 bifosfogliserat eksikliği, hemoglobinopatiler (yüksek oksijen afiniteli hemoglobin) gibi konjenital nedenlere bağlı olabilir. Sekonder polisitemi daha sıklıkla yüksek rakım, kronik akciğer hastalığı, uyku-apne hastalığı, sağdan sola şantlarla seyreden kardiyak hastalıklar, eritropoietin salgılayan tümörler (Wilms tümörü, renal adenom, serebellar hemanjioblastom, hepatoselüler karsinom, uterus fibromyomu), böbrek hastalıkları (polikistik böbrek hastalığı, Bartter sendromu, postrenal transplantasyon) ve androjen tedavisi ile ilişkili olan edinsel nedenlere bağlıdır. Tüm tetkikler yapılmasına rağmen idyopatik eritrositozlu vakalar olabilir. Prevalansı 110/100000'dür (3).

Yüksek rakımda hb değeri hipoksi nedeniyle kompanzatuvar olarak artar. Bu nedenle, DSÖ rakıma göre hemoglobinin değerinin düzeltilmesini önermektedir. Erzurum yaklaşık 1900 metre rakımda olup; DSÖ 2000 metre rakım için hb değerinde 0,8 g/dl e kadar olan yüksekliği normal kabul etmektedir. Dolayısıyla Erzurum ili için eritrositoz açısından hb değerinin üst sınırını kadınlarda 16,8 g/dl, erkeklerde ise 17,3 g/dl olarak kabul etmek daha doğru olacaktır. Biz, bu çalışmada yüksek rakımda bulunan Erzurum ilinde, hb yüksekliği nedeni ile polikliniğimize başvuran hastaların etiyojistik nedenlerinin incelenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ATA.0.01.00/85 numarası ile etik kurul onayı alındı ve çalışma dizaynı Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. 1 Ocak 2017 - 1 Ocak 2018 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne hemoglobin yüksekliği nedeni ile başvuran hastaların, hastane otomasyon sistemi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Farklı zamanda bakılan iki ayrı hemogram değerlendirmesinde, erkeklerde hb >16g/dl, kadınlarda hb >16,5 g/dl olan 180 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamından bilgilendirilmiş onam

formu alındı. Demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği olan olgular çalışmaya alınmadı. Olgular öncelikle rölatif polisitemi nedeni olabilecek kusma, ishal, diüretik kullanımı ve dehidratasyon bulguları açısından değerlendirildi. Dehidratasyon bulguları saptanan olgular hidrate edildi. Hidrasyonla hemoglobin değerleri düzelse rölatif polisitemi olarak kabul edildi. Rölatif polisitemi saptanmayan olgularda ise EPO düzeyine bakıldı. EPO düzeyi yüksek ve kliniği PV ile uyumlu olmayan olgular sekonder polisitemi etiyojisi açısından değerlendirildi. EPO düzeyi yüksek olmayan veya klinik olarak PV düşünülen olguların JAK2V617 mutasyonuna bakıldı. Pozitif saptanırsa kemik iliği biyopsisi yapıldı. Negatif saptanırsa JAK2 ekson 12 testi istendi. JAK2 ekson 12 testi pozitif saptanan olgulara da kemik iliği biyopsisi yapıldı. Negatif saptanan olgularda ise polisiteminin diğer nedenleri araştırıldı. Hastaların hb (referans aralığı: 11,9-15,9 g/dl), hct, EPO (referans aralığı: 2,59-18,5 mIU/ml), batın ultrasonografisindeki (USG) dalak boyutu, JAK2V617F ve ekson 12 mutasyonu varlığı durumu, kemik iliği biyopsi bulguları, sigara alışkanlığı, komorbid hastalık durumu kaydedildi. PV tanısı DSÖ'nün 2016 yılında revize ettiği kriterlere göre konuldu. Bu revizyona göre;

Majör kriterler:

- 1) Hemoglobin erkek için >16,5 g/dL, kadın için >16 g/dL veya hematokrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
- 2) Kemik iliği biyopsisinde yaşa göre hipersellüler kemik iliği
- 3) JAK2 mutasyon varlığı

Minör kriter:

- 1) Subnormal EPO düzeyi'dir.
- Tanı için 3 major kriter veya ilk 2 major ve 1 minör kriter gereklidir.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) 20 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Hasta özelliklerinin iki grup arasında karşılaştırılması Student T testi ile yapıldı. Fisher'in kesin testi ise gruplar arası kategorik sonuçları karşılaştırmak için kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 50,35±15,97 yıl (minimum: 20 yıl, maksimum: 91 yıl) olup; 50 (%27,8) olgu kadın, 130 (%72,2) olgu erkek idi. Kadın olguların yaş ortalaması 54,09±14,54 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 48,93±16,31 yıl olup; erkek ve kadınların yaş dağılımı anlamlı farklı değildi (p=0,06). Olguların 176'sında (%97,8) mutlak, 4'ünde (%2,2) rölatif hb yüksekliği saptandı. Rölatif hb yüksekliği saptanan olguların tamamı kadın idi.

On iki kadın (%6,7), 16 erkek (%8,9) olgunun hb değeri

rakıma göre düzeltilince normaldi. Olguların 17'sin de (%9,4) PV, 152'sin de (%84,4) sekonder polisitemi saptanmış olup; 7 (%3,9) olgu ise idyopatik olarak değerlendirildi. PV ve sekonder polisitemili olguların özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. PV'lı olguların 12'si (%70,6) erkek, 5'i (%29,4) kadın idi ve bu olguların 15'in de (%88,2) JAK2V617F, 1'in de (%5,9) ekson 12 pozitif olup; olguların tamamının eritropoietin değeri düşüktü. Kemik iliği biyopsi bulguları hiperselüler kemik iliği ile uyumluydu. Sekonder polisitemi nedenleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Olguların tamamının hb değeri $18,4 \pm 1,09$ g/dl, RBC $6,6 \pm 0,87$ $10^6/\mu\text{L}$, lökosit: $10,06 \pm 4,01$ $10^3/\mu\text{L}$, trombosit: $285,03 \pm 181,66$ $10^3/\mu\text{L}$, MCV: $87,93 \pm 8,48$ fl, eritropoietin: $11,97 \pm 12,38$ IU/L, hematokrit % $57,61 \pm 4,12$ idi. Hb, hct, lökosit ve trombosit sayıları kadın ve erkek grupta anlamlı farklı idi (**Tablo 3**).

Sekonder polisitemi nedeni olan hastalıklar dışında 24 (%13,3) olguda hipertansiyon, 14 (%7,8) olguda koroner arter hastalığı, 9 (%5) olguda diyabetes mellitus, 3 olguda atriyal fibrilasyon (%1,7), 1'er (% 0,6) olguda pulmoner tromboemboli ve epilepsi mevcut idi.

TARTIşMA

Eritrositöz primer, sekonder veya idyopatik olabilir. Rumi ve arkadaşları (4) yaptıkları çalışmada izole eritrositöz 102 olguyu incelemişler ve olguların %13'ün de polisitemia vera, %49'un da sekonder polisitemi ve %31'in de idyopatik eritrositöz saptamışlardır. Desnoyers ve arkadaşları (5) 16-35 yıl yaş aralığında olan 56 olguyu incelemiştir. Hb değeri $>18,5$ g/dl ve/veya hematokrit >52 olan erkek olguları, hb $16,5$ g/dl ve/veya

hematokrit >48 olan kadın olguları çalışmaya dahil etmişlerdir. Yedi (%12,5) olguda rölatif eritrositöz, 25 (%44,6) olguda sekonder eritrositöz, 24 (%42,9) olguda idyopatik eritrositöz saptamışlar ve hiçbir olguda primer polisitemi tesbit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %10,7'sinde PV saptanmış olup, Rumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Desnoyers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece 16-35 yaş arası olguların incelenmesi ve PV'nın sıklıkla 60 yaş civarında görülmesi nedeniyle çalışma sonuçlarımız farklı olabilir. Bizim çalışmamızdaki idyopatik eritrositöz vakaları %3,88 olup, literatüre göre daha düşüktür. Bunun nedeni hastanemizde eritropetin, JAK2 mutasyonu, batın ultrasonografisi ve kemik iliği biyopsisi işlemlerine kolay ulaşım nedeniyle vakaların etiyojik nedenlerinin sıklıkla saptanabilmesi ile açıklanabilir.

Jang ve arkadaşları 89 eritrositöz hastayı incelemişler ve 38 olguda PV, 51 olguda PV dışı nedenler saptamışlardır (6). Bu çalışma da PV'lı olguların yaş ortalaması 61 yıl, PV dışı grubun yaş ortalaması 45 yıl olup istatistiksel anlamlı fark vardı. Schwarcz ve arkadaşları ise 43 PV ve 27 sigara ile ilişkili sekonder polisitemi olgusunu karşılaştırmışlar ve iki grup arasında yaş bakımından anlamlı fark saptamışlardır (7). Çalışmamızda da PV ve sekonder polisitemi grubu yaş bakımından benzerdi. Jang ve arkadaşları PV grubunda lökosit ve trombosit sayısının PV dışı gruba göre anlamlı yüksek saptamışlardır. Schwarcz ve arkadaşları da PV grubunda sekonder polisitemi grubuna göre trombosit sayısını anlamlı yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PV grubunda, sekonder polisitemi grubuna göre lökosit ve trombosit değerleri anlamlı yüksek saptandı.

Tablo 1 Polisitemia vera ve sekonder polisitemili olguların özellikleri

	Polisitemia Vera (n:17)	Sekonder Polisitemi (n:152)	p değeri
Yaş	$57,13 \pm 8,87$	$49,68 \pm 16,37$	p=0,08
Hemoglobın (g/dl)	$18,14 \pm 1,07$	$18,43 \pm 1,09$	p=0,32
Hematokrit (%)	$58,36 \pm 2,78$	$57,54 \pm 4,23$	p=0,46
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	$13,19 \pm 2,22$	$9,76 \pm 4,56$	p<0,01
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	$486,93 \pm 244,13$	$265,11 \pm 162,19$	p<0,01
Eritropoietin (mIU/ml)	$2,18 \pm 0,76$	$13,48 \pm 12,64$	p<0,01

Tablo 2 Sekonder polisitemi nedenleri

Hastalık	Kadın Olgu Sayısı (%)	Erkek Olgu Sayısı (%)	Toplam Olgu Sayısı (%)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	10 (%5,6)	23 (%12,8)	33 (%18,3)
Obstrüktif Sleep-Apne Sendromu	6 (%3,3)	8 (%4,4)	14 (%7,8)
Polikistik Böbrek Hastalığı	0	1 (%0,6)	1 (%0,6)
Sigara Kullanımı	15 (%8,3)	89 (%49,4)	104 (%57,8)

Tablo 3 Cinsiyete göre laboratuvar parametreleri

Parametre	Kadın	Erkek	p değeri
Hemoglobın (g/dl)	$17,3 \pm 0,93$	$18,82 \pm 0,83$	p<0,01
Hematokrit (%)	$55,18 \pm 4,13$	$58,54 \pm 3,73$	p<0,01
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	$11,32 \pm 5,96$	$9,59 \pm 3,74$	p=0,02
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	$375,15 \pm 245,57$	$250,77 \pm 36,9$	p<0,01
Eritropoietin (mIU/ml)	$9,93 \pm 16,77$	$12,64 \pm 10,56$	p=0,31

Polisitemia vera'da JAK2V617F mutasyonu %95-97 vaka görülür (8,9). Ekson 12 mutasyonu ise PV olgularının %3-4'ün de görülür (10,11). Bizim çalışmamızda da PV'lı olguların %88,2'sinde JAK2V617F ve %5,9'un da ekson 12 mutasyonu saptanmıştır. Literatüre göre çalışmamızda JAK2V617F mutasyonu pozitiflik oranı düşük, ekson 12 mutasyonu varlığı daha sıktır. Bu durum olgu sayımızın az olmasına bağlı olabilir. PV erkeklerde daha sık görülür. Bizim çalışmamızda da PV'lı olguların %70,6'sı erkek olup literatür ile uyumlu idi.

Yüksek rakımda hipoksinin tetiklediği sekonder polisitemi görülür. Kaya ve arkadaşlarının (12) Erzurum'da yapmış olduğu çalışmada, yüksek rakımın hemogram üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Ortalama RBC, hematokrit ve hemoglobin değerleri deniz seviyesindeki referans değerlere göre hafif daha yüksek iken; ortalama MCV değeri ise daha düşüktür. Bostancı ve arkadaşları (13) Ardahan (rakım: 2000 metre) ve Ankara (rakım: 750 metre) ilinde yaşayan toplam 1600 çocuğu incelemişlerdir. Ardahan ve Ankara'da yaşayan çocuklar arasında hemoglobin, hematokrit ve MCHC değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Akdağ ve arkadaşları (14) Erzurum'da 6-14 yaş arasındaki çocuklarda hb, hct, MCV ve RBC değerlerini deniz seviyesindeki çocuklara göre daha yüksek saptamışlardır. Çalışmamızın yapıldığı Erzurum ili orta derecede yüksek rakımdadır. DSÖ anemi ve polisitemi değerlendirmesi yapılırken, rakıma göre hemoglobin cut-off değerlerinin düzeltilmesini önermektedir. Bizim çalışmamızda da rakıma göre hemoglobin değeri hesaplandığında; kadınların %24'ünde, erkeklerin %12,3'ünde rakıma göre hemoglobin değerlerinin normal olduğu saptanmıştır.

İlk olarak, Smith ve Landaw (15) 1978 yılında sigara içen 22 hastada artmış kırmızı kan hücre volümü tesbit etmişlerdir. Ardından yapılan çalışmalarda sigara kullanımının karbonmonoksit inhalasyonu yoluyla hipoksiye neden olarak hemoglobin değerini artırdığı belirtilmiştir (16). Alkhedaide (17) sigara içen 40 kişi ve sigara içmeyen 40 kişiyi karşılaştırmıştır. Sigara içen grupta Hb değerini sigara içmeyen gruba göre anlamlı yüksek saptamıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise sigara içen 50 vaka ve sigara içmeyen 50 vaka karşılaştırılmış ve sigara içen grupta hb değeri anlamlı yüksek saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da olguların %57,8'inde sigara ilişkili sekonder polisitemi saptanmıştır.

SONUÇ

DSÖ 2016 yılında yaptığı revizyonla PV tanısı için, hem hb değerini daha düşük değere indirmiş, hem de tanı için genetik inceleme ve kemik iliği biyopsisini mutlaka önermiştir. Ancak JAK2V617F mutasyon testi pahalıdır ve kemik iliği biyopsisi invaziv bir işlemdir. Bu nedenle hemoglobin yüksekliği ile başvuran hastalarda, öncelikle rakıma göre hemoglobin cut-off değeri belirlenmelidir. Ayrıca sekonder polisiteminin çalışma-

mızda da en sık görülen nedeni olan sigara alışkanlığı değerlendirilmelidir. Bu şekilde gereksiz ileri tetkik yapılmayarak hem ekonomik yük azaltılabilir, hem de kemik iliği biyopsisi gibi invaziv bir işlem sadece gerekli durumlarda yapılır.

KAYNAKLAR

- 1.) Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018; 8: 15
- 2.) Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol.* 1994; 47: 89-93
- 3.) Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, et al. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol.* 2016; 95: 233-37
- 4.) Rumi E, Passamonti F, Pagano L, et al. Blood p50 evaluation enhances diagnostic definition of isolated erythrocytosis. *J Intern Med.* 2009; 265: 266-74
- 5.) Desnoyers A, Pavic M, Houle PM, et al. Retrospective Study of High Hemoglobin Levels in 56 Young Adults. *Journal of Hematology.* 2018; 7: 43-50
- 6.) Jang G, Choi DR, Jung HA, et al. Analysis of patients with erythrocytosis in a single center: comparison between polycythemia vera and non-polycythemia vera. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9: 4599-604
- 7.) Schwarcz TH, Hogan LA, Endean ED, et al. Thromboembolic complications of polycythemia: Polycythemia vera versus smokers' polycythemia. *J Vasc Surg.* 1993; 17: 518-23
- 8.) Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2006; 335: 2452-66
- 9.) Horn T, Kremer M, Dechow T, et al. Detection of the activating JAK2 V617F mutation in paraffin-embedded trephine bone marrow biopsies of patients with chronic myeloproliferative diseases. *J Mol Diagn.* 2006; 8: 299-304
- 10.) Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 459-68
- 11.) Butcher CM, Hahn U, To LB, et al. Two novel JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera patients. *Leukemia.* 2008; 22: 870-73
- 12.) Kaya H, Kiki İ, Akarsu E, et al. Haematological values of healthy adult population living at moderate altitude (1869m). *Erzurum, Turkey). Turk J Haematol.* 2000; 17: 123-28
- 13.) Bostancı M, Aydın M. Orta Derecede Yüksek Rakımda (Ardahan ~ 2000m) Yaşayan Çocuklarda Yüksekliğin Hematolojik Değerlere Etkisi. *Haydarpaşa Numune Medikal Journal.* 2014; 54: 181-87
- 14.) Akdağ R, Energin M, Kalaycı G, et al. Reference limits for routine haematological measurements in 7-14-years-old children living at a moderate altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). *Scand J Clin Lab Invest.* 1996; 56: 103-109
- 15.) Smith JR., Landaw SA. Smokers' polycythemia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 6-10
- 16.) Eisenga MF, Kieneker LM, Touw DJ, et al. Active smoking and hematocrit and fasting circulating erythropoietin concentrations in the general population. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93: 337-43
- 17.) Alkhedaide AQ. Tobacco smoking causes secondary polycythemia and a mild leukocytosis among heavy smokers in Taif City in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2019; 27: 407-11
- 18.) Shah BK, Nepal AK, Agrawal M, et al. The Effects of Cigarette Smoking on Hemoglobin Levels Compared Between Smokers and Non Smokers. *Sunsari Technical College Journal.* 2012; 1(1): 42-44

RECOMMENDATIONS FOR FAMILY MEDICINE SYSTEM IN TURKEY

TÜRKİYE'DEKİ AİLE HEKİMLİĞİ SİSTEMİ İÇİN ÖNERİLER

İzzet FİDANCI¹, Duygu YENGİL TACİ²

ABSTRACT

As the main component of primary health care services, the Family Medicine system has been introduced in most developed and developing countries, and almost all preventive health care services are provided through this system. A quality family medicine system will also reduce the burden of other healthcare institutions, as it includes ease of access to the patient and secondary protection, and will also increase their quality and efficiency. On the contrary, both the burden of other health institutions will increase and disruptions in preventive health services will occur due to unplanned density in the family medicine system.

Keywords: Family medicine, Primary Care Physicians, Preventive medicine

ÖZET

Birinci basamak sağlık hizmetlerinin ana bileşeni olarak çoğu gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede Aile Hekimliği sistemine geçilmiş olup, koruyucu sağlık hizmetlerinin neredeyse tamamı bu sistem üzerinden verilmektedir. Hastaya ulaşım kolaylığı ve ikincil korumayı da içerdiğinden kaliteli bir aile hekimliği sistemi, diğer sağlık kuruluşlarının yüklerini de azaltacak olup, onların da kalitelerinde ve verimliliklerinde artışa sebep olacaktır. Tam tersi durumda ise hem diğer sağlık kuruluşlarının yükü artacak hem de Aile hekimliği sistemindeki plansız yoğunluk nedeniyle koruyucu sağlık hizmetlerinde aksamalar meydana gelecektir.

Anahtar kelimeler: Aile hekimliği, Birinci Basamak Hekimleri, Koruyucu hekimlik

¹ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Ağustos 2020 / August 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2020 / November 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

İzzet FİDANCI

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 551 420 18 34 E-mail: izzetfidanci@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

İzzet FİDANCI (ORCID: 0000-0001-9848-8697),

Duygu YENGİL TACİ (ORCID: 0000-0003-2978-6863) Gsm:+90 507 760 88 24

E-mail: drduyguyengil@hotmail.com

INTRODUCTION

Primary health care services are provided by the most important and easily accessible health institutions for public health, primarily for preventive medicine. For this step, which can be assigned many additional tasks due to its easy accessibility, the efficiency of the employees should be considered. Therefore, healthcare professionals working in primary health care institutions should not be forced to deal with unnecessary burdens. Studies show that depression and anxiety are more common in healthcare professionals working in this group. It will not be surprising if there is a decrease in employee productivity in the presence of stress. The shortage of time that can be devoted to village guards during the day will also decrease the quality of the service provided. (1).

Disruptions that may occur due to the time spent with additional loads such as unnecessary paper works, especially health reports for the family medicine system, can cause disruptions in the entire health system. It would be best to make health system planning based on long-term and primary healthcare services. The efficiency of healthcare professionals should be reviewed not only for primary healthcare but for all healthcare professionals. Unnecessary paperwork should be removed, and healthcare professionals' motivations should be ensured through the rewarding system (1,2).

In many countries, the family medicine system has been set up autonomously, like private healthcare institutions, and the view that this system has reduced productivity prevails. Employees experience problems at the workplace because family medicine healthcare professionals are doomed to deal with non-health work. The main reason causing these problems is the necessity of money management to be done by healthcare professionals. Healthcare professionals, regardless of the institution, do not want to deal with additional jobs other than healthcare and state that they want to focus on their jobs (3). Employees concentrate on their areas of expertise, as well as in health institutions, especially in variations in the health policies of the employees, thereby increasing both productivity and quality (1).

1. Decreasing the population of family medicine units

The system, which is accepted in the world in order to prevent disruption and quality of primary healthcare services, is a family medicine system that works properly. By looking at the family medicine system components, we can have a better idea of the progress and disruptions of the system. Health professionals (doctor and nurse / midwife) and additional staff (nurse / midwife / emergency medical technician / health officer and cleaning staff) are at the center of these components (4). The high number of patients looked at every day causes loss of motivation and fatigue for all family medicine workers and causes them to move away from professional satisfaction due to their inability to concentrate on their jobs. Therefore, as the first suggestion, we can count the number of population affiliated with Family medicine units to a

reasonable number. In order to realize this situation, the number of family physicians may increase and therefore the population per family physician decreases. In order to prevent disruptions in preventive health services, which are the main component of primary health care services, the number of population connected to family physicians should be reduced, and therefore the quality increase for this step can only be achieved in this way (5).

2. Reduction of excess work

Another problem is to try to solve all health problems based on primary healthcare services and to break down the entire burden of family medicine system. From the perspective of healthcare professionals, unnecessary workload is more important than in all work areas. Since there is no other area directly related to human health and life, the necessary environment should be provided for healthcare professionals to do their jobs properly. The system in which accessibility is most comfortable for public health issues is the family medicine system and a well-functioning family medicine system can increase the quality of health services. The advantages of being easily accessible are desired to be used in other health units and thus may cause malfunctions in the family medicine system (1,4,5).

3. Providing a safe environment

In today's world, increasing violence affects employees in the field of health as well as in all fields, and they may cause problems in their focus on their jobs as well as their selves. Family physicians are confronted with patients every day and are forced to rely on patients no matter what. Especially because of the easy accessibility of primary health care services, the rate of violence encountered at this step is higher. Security officers should be mandatory in family medicine and be under the control of the state. Today's conditions show that it has become imperative to determine and apply the standards required to provide security environments for all bulk areas. In order to prevent violence, there should be laws containing deterrent penalties and sanctions and these laws should also be applied in practice. Studies show that the most deterrent situation for individuals is sanctions for touching the health insurance (6).

4. Regulation of the consultation system

Another subject that varies in countries is the functionality of the consultation system. With the establishment of a healthy consultation system, it will be easier and more effective for patients to reach upper-level health institutions. Apart from the necessary cases, it will be possible to prevent access to the top health institutions and to increase their efficiency only with a healthy family medicine system. The feasibility of the consultation system can only be possible by reducing the population of family medicine units and ensuring that health institutions work in harmony with each other. Due to the consultation system for non-established systems, it becomes more difficult for patients to reach the upper level health institutions (7,8).

5. Authority regulations

The authority to determine the persons registered in the family medicine system is not in the family physicians. While individuals can change family physicians even daily, family physicians do not have the authority to make changes about the registered population. The presence of inappropriate situations or negative situations with family physicians for various reasons will cause problems in mutual relations and may cause disruptions in the walking of health services. The fact that people have the right to choose and change their family physician makes the system open to abuse. Instead of leaving all control to individuals, it should be determined according to the compatibility of individuals with their family physicians and proximity to the address of residence (4,5).

6. Organizing trainings for health literacy

Finally, in order to establish and develop the concept of health literacy, studies should be carried out in order to make the trainings related to this subject continuous from primary school and even from kindergarten. People should know in which situations to apply to which health institutions and people should be informed about how to apply. Countries should declare mobilization, if necessary, in order for the health literacy to become widespread and for the wrong known to be corrected. Only in this way can awareness, awareness and indirectly decrease the severity of health for patients (9,10).

7. Regulation of performance-dependent payment system

In family medicine systems, salary calculations may differ, and the common system is to determine by the calculations made according to the dependent population. Significant reductions in employee motivation are observed due to cuts in wages applied in performance-related payment systems. In most cases where sanctions are imposed on remuneration, especially in cases where the patient cannot be reached, or in case of pregnancy notifications, there are injustices and it is not an appropriate situation to punish employees in this way (11).

8. Issuance of points withdrawal and contract termination provisions

Family medicine workers sign contracts renewed at certain times and are deemed to have accepted the terms of the contract. These provisions allow for the withdrawal of points and termination of contracts and create uneasiness for employees. Knowing that penalties for withdrawal of points may lead to termination of contract when certain points are reached, or that there may be termination without any deduction of points, can be a source of anxiety due to the idea of being unfair in employees (12).

9. Informing the public

In order for the family medicine system to work, people who will benefit from health services should be educated if they need to be informed about the services and conditions to be provided. Informing patients and warning them in inappropriate situations harms the

patient-physician relationship. The issues specified in the health literacy section form the basis of this section, and necessary trainings should be provided to inform patients and should be in cooperation with media organizations. Otherwise, the system awareness of the public will increase the already existing burden of family medicine workers (13).

10. Updating medical science information

Family physicians work intensely as a result of the first contact with the patient. Therefore, there may be deficiencies in terms of following the developments and current information in the field of health. It is a very difficult task to get the Family Physician into the education process without hindering the work order. Most of the time, time adjustment is not possible and this situation can cause both the patients and the family physician to be subjected. Information for health sciences is constantly being updated and sometimes completely changing, and it is very important for health professionals to update their knowledge in terms of both professional competence and patient health (14,15). All education models can be applied, and it should be ensured that online educations are given at regular intervals, in which the family physician will participate in the easiest and most efficient way.

CONCLUSION

The solution for health system improvements will only be provided by the collaboration of all relevant institutions. Suggestions, opinions and complaints, from the unit employees at the bottom of the system to the top health managers, should be evaluated and evaluated. Quality will be increased by making necessary security and system arrangements to provide suitable environments for healthcare workers, which are the main components of the system.

The importance of primary healthcare services should not be forgotten and necessary attention should be given especially if we look at preventive healthcare services. In a health system where family medicine is processed properly and efficiently, it will be possible to increase the quality and efficiency of all health institutions. The sound work of family medicine can create a domino effect and increase the quality by decreasing the density in the upper level health institutions. For this, first of all, the opinions of healthcare professionals in the family medicine system should be used.

REFERENCES

- 1.)Ayhan Başer D, Kahveci R, Koç EM ve ark. Etkin Sağlık Sistemleri İçin Güçlü Birinci Basamak. Ankara Med J. 2015; 15: 26-31.
- 2.)Akman M. Türkiye'de birinci basamağın gücü. Türk Aile Hek Derg. 2014; 18: 70-8.
- 3.)Öztek Z. Sağlıkta Dönüşüm ve Aile Hekimliği. Toplum HB. 2006; 25: 1-6.
- 4.)Uğurlu M, Eğici MT, Yıldırım O ve ark. Aile Hekimliği Uygulamasında Güncel Problemler ve Çözüm Yolları – 2. Ankara Med J. 2012; 12: 4-10.

- 5.)Üstü Y, Uğurlu M. Bir Analiz: Aile Hekimliği Ülkemizde Etkin Kullanılıyor mu? Ankara Med J. 2015, 15: 244-8.
- 6.)Serin H, Serin S, Bakacak M ve ark. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet. STED. 2015; 24: 109-13.
- 7.)Başol E. Gelişmekte olan ülkelerde strateji: Sağlık sisteminde sevk zinciri. Balkan Sosyal Bilimler Dergisi. 2015; 4: 128-140.
- 8.)Bulut S, Uğurluoğlu Ö. Aile hekimlerinin bakış açısı ile sevk zincirinin değerlendirilmesi. Türk Aile Hek Derg. 2018; 22: 118-132.
- 9.)Yılmazel G, Çetinkaya F. Sağlık okuryazarlığının toplum sağlığı açısından önemi. TAF Prev Med Bull. 2016; 15: 69-74.
- 10.)Ölmez E, Barkan O. Sağlık okuryazarlık düzeylerinin belirlenmesi ve hasta hekim ilişkisinin değerlendirilmesi. Balkan Sosyal Bilimler Dergisi. 2015; 4: 121-7.
- 11.)Fettah K, Şahin B. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında

- Çalışan Personelin Performansa Dayalı Döner Sermaye Ek Ödeme Uygulamasına İlişkin Değerlendirmeleri. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2009; 12: 177-201.
- 12.)Doğru EK. Aile Hekimliğinde Disiplin Hükümleri ve İhtar Puanları. TAAD. 2016; 28: 471-94.
- 13.)Kitapçı H, Avcı S. Aile Hekimliği Uygulaması Hakkında Kişilerin Bilgi Düzeylerinin Ölçülmesi ve Beklentilerinin Tespit Edilmesi. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2010; 4: 66-29.
- 14.)Tekin O, Üstü Y, Uğurlu M. Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitiminde Saha Eğitimi. Ankara Med J. 2012; 12: 16-21.
- 15.)Şensoy N, Başak O, Gemalmaz A. Umurlu Aile Hekimliği Merkezi'nde Aile Hekimliği Uygulaması ve Hasta Profili: Aile Hekimliği Alan Eğitimi Gereksinimini Ne Ölçüde Karşılıyor? Kocatepe Tıp Dergisi. 2009; 10: 49-56.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 225-228
Derleme çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

YENİDOĞANDA NADİR BİR TÜMÖR: KONJENİTAL EPULİS

A RARE TUMOR IN A NEWBORN: CONGENITAL EPULIS

Dilek KAHVECİOĞLU¹, Gizem AKPINAR², Ahu ÇOLAK³, Necmi ARSLAN⁴, Mehmet Alparslan GÖNÜLTAŞ⁵

ÖZET

Konjenital epulis, yenidoğanlarda oral kavitenin çok nadir görülen maksiller ya da mandibular gingivadan köken alan iyi huylu, granüler hücreli bir tümördür. Mekanik tıkanıklığa neden olabileceği için solunum sorunları ve beslenme güçlüğü görülebilir. Bu sorunlar nedeni ile doğum esnasında çoklu disiplinler bir yaklaşım gerekir. Doğum öncesi tanı tümörün gestasyonun geç döneminde gelişimi nedeni ile zor olabilir ancak doğum öncesi ultrasonografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile tanı konulabilir. Tedavisi, geciktirilmeden yapılacak olan basit cerrahi eksizyondur. Bu yazıda, doğum öncesi tanısı mevcut olan, hem maksilla hem de mandibuladan köken alan kitle ile doğan ve kitlenin büyüklüğü sebebi ile beslenme problemine yol açabileceğinden genel anestezi altında cerrahi tedavi uygulanan bir konjenital epulis vakası sunuldu.

Anahtar kelimeler: Konjenital, epulis, kitle

ABSTRACT

Congenital epulis is a very rare benign granular cell tumor originating from maxillary or mandibular gingiva of the oral cavity in newborns. It can cause breathing problems and nutritional difficulties due to mechanical obstruction. Because of these problems, a multidisciplinary approach will be required during delivery. Prenatal diagnosis may be difficult due to the development of the tumor in the late stage of gestation, but it can be diagnosed by antenatal ultrasonography or prenatal magnetic resonance imaging. Treatment is a simple surgical excision that will be done without delay. In this article, a case of congenital epulis with a prenatal diagnosis, born with a mass originating from both the maxilla and mandible, and surgical treatment under general anesthesia due to the major cause of the mass causing feeding problem, is presented.

Key words: Congenital, epulis, mass

¹ S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

² S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³ S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵ S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019 / December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Ekim 2020 / October 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Dilek KAHVECİOĞLU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ulucanlar, Altındağ, Ankara

Tel: +90 312 595 32 59 Gsm: +90 505 948 79 40

E-posta: dileksaracoglu@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Dilek KAHVECİOĞLU (ORCID: 0000-0002-9081-5902),

Gizem AKPINAR (ORCID: 0000-0002-3351-218X) E-posta: gizemer06@gmail.com,

Ahu ÇOLAK (ORCID: 0000-0002-9792-2348) E-posta: ahusiyah@gmail.com,

Necmi ARSLAN (ORCID: 0000-0002-5650-1475) E-posta: arslan_necmi@yahoo.com,

Mehmet Alparslan GÖNÜLTAŞ (ORCID: 0000-0002-4024-585X)

E-posta: mehmetagonultas@hotmail.com

Olgu Sunumu çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

GİRİŞ

Konjenital epulis, konjenital granüler hücreli tümör, konjenital granüler epulis, konjenital granüler hücreli miyoblastoma olarak da adlandırılır (1). Bu tümör iyi huylu olmasına rağmen mekanik tıkanıklığa neden olabileceğinden, beslenme sorunlarına ve doğum ve doğum sonrası dönemde bebeğin asfiksi nedeni ile ölümüne yol açabileceği için hızlı cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyar (2). Kitle maksiller gingivada mandibular gingivaya oranla 3 kat daha sık ve kızlarda erkeklere oranla 10 kat daha sık görülür. Cerrahi sonrası tekrarlama bildirilmemiştir. Çoğunlukla tek lezyon halinde görülmesine rağmen, bizim sunacağımız vaka gibi bazı vakalarda büyük ve çoklu lezyonlar gösterilmiştir (1-3).

OLGU SUNUMU

26 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak normal spontan vajinal yol ile 40 hafta 3720 gram doğan kız bebeğin fizik muayenesinde mandibular gingivada 3x3 cm, maksiller gingivada 0.5x0.5 cm kitle tespit edildi. Hastanın beslenme ve solunum problemi olabileceği öngörülerek yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alındı. Hastanın doğum öncesi öyküsünde annede gestasyonel diabetes mellitus olduğu, onun dışında bir özellik olmadığı öğrenildi. Doğum öncesi dönemde anneye yapılan ayrıntılı ultrasonografi (US) taramasında fetal oral kavitede kitle şüphesinin olması üzerine fetal manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapıldığı, MR'da alt dudak ve çenede yerleşimli 24x16x12 mm boyutunda öncelikle epulis lehine değerlendirilen lezyon saptandığı öğrenildi.

Hastanın yatış fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 3720 gr (75-90p), boy: 52 cm (75-90p), baş çevresi: 36 cm (>90p) idi. Baş boyun muayenesinde mandibular gingivada 3x3 cm, maksiller gingivada 0.5x0.5 cm kitle saptandı (Resim 1).

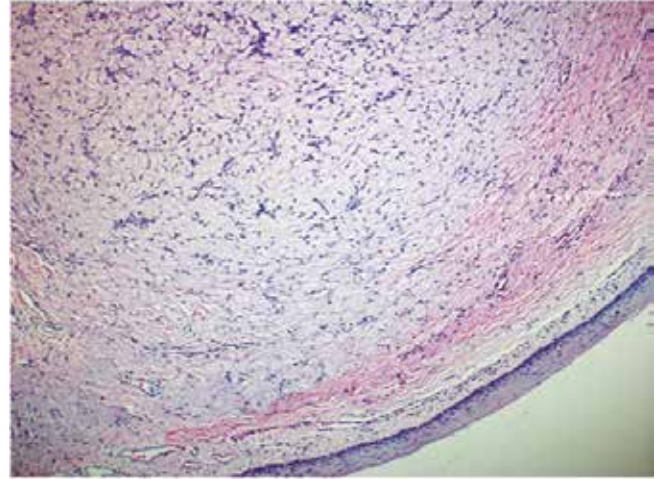


Resim 1: Mandibular gingivada kitle

Diğer fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Yatış laboratuvar bulguları normal idi. Hastaya orogastrik sonda takıldı ve beslenmesi sonda ile yapılmaya başlandı. Takibinde solunum sıkıntısı olmayan hastaya kulak burun boğaz bölümü tarafından doğum sonrası 6. gününde kitle çıkarımı yapıldı. Cerrahi tedavi sonrası

dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendi. Hastaya damar içi ampisilin 50mg/kg/doz günde 3 defa, gentamisin 5mg/kg/gün olacak şekilde ve ağrı kesici olarak parasetamol 10mg/kg/doz günde 4 doz olarak başlandı. Nazogastrik sonda ile cerrahi tedavi sonrası dördüncü saatte beslenmeye başlandı. Kitle çıkarımı sonrasında hastanın mandibular gingivasında bir adet diş görüldü. Cerrahi tedavi sonrası, yara yeri bakımı açısından kulak burun boğaz ile görüşüldü ve önerileri alınarak yara yerine yerel basitrasin pomad tedavisi başlandı ve bir hafta süreyle kullanılması planlandı.

Lezyonun histopatolojik incelemesi, doku yüzeyi çok katlı yassı epitel ile çevrili, infiltratif düzende olmayan, sınırları düzgün eosinofilik sitoplazmaya ve veziküler nukleusa sahip granüler hücreler görüldü ve konjenital epulis ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 2).



Resim 2: Düzgün eosinofilik sitoplazmaya ve veziküler nukleusa sahip granüler hücreler



Resim 3: Postoperatif 1. ayda gingivanın görünümü

Cerrahi sonrası komplikasyon görülmeyen ve yara yerinde sorunsuz iyileşme olan hasta, doğum sonrası sekizinci gününde annesini emerek beslenmeye başladı. İzlemin sekizinci gününde hastanın dişi düştü. Doğum sonrası 12. gününde damar içi antibiyotik tedavisi ta-

mamlanan, annesini emerek tam oral beslenen hasta, kulak burun boğaz önerileri ile bir ay sonra kontrol edilmek üzere taburcu edildi. Hastanın takibinde kitlede tekrarlanma izlenmedi (**Resim 3**).

TARTIŞMA

Konjenital granüler hücreli tümör olarak bilinen konjenital epulis yenidoğanda nadir görülür ve kızlarda 10:1 oranında daha siktir. Tümör iyi huylu olup etiyojisi aydınlatılmamıştır. Tümörün hormon ilişkili olduğunu savunan teoriler vardır ve kızlarda daha sık görülmesi de bunu desteklemektedir ancak net kanıtlanmamıştır (1,2,4).

Tümör gestasyonun 22. haftasından sonra geliştiği ve özgül bulgusu olmadığı için doğum öncesi tanısı zordur (5). Gestasyonun 36. haftasında üç boyutlu fetal US ve MR ile tanı konulabilir ve doğum sonrası farklı disiplinler planlamanın yapılmasına yardımcı olabilir (1, 2, 6,7). Bizim hastamızın da doğum öncesi dönemde yapılan US'de kitle fark edilmiş ve çekilen fetal MR ile tanı konulmuştur.

Genel olarak kitle, tek lezyon olarak ortaya çıkar, ancak vakaların % 5-16 'sında bu vakada görüldüğü gibi çoklu lezyonlar da görülebilir (3, 7, 8). Genellikle tek vakalar şeklinde ortaya çıkar, ailesel yatkınlık bildirilmemiştir. Kesin köken aldığı hücre net olarak bilinmemektedir, ancak bildirilen vakaların çoğu mezenkimal kökenlidir (8). Kitle boyutu birkaç milimetre ile 10 cm arasında değişkenlik göstermektedir (9).

Nadir vakalarda kendiliğinden gerileme bildirilmiştir (10). Ancak özellikle büyük lezyonlarda mekanik tıkanmaya bağlı asfiksi riski nedeniyle hızlı cerrahi müdahale gereklidir. Solunum sıkıntısı, siyanoz, emme ve yutma güçlüğüne neden olabilir (2). Bizim hastamızda 3x3 cm'lik kitle saptanmış olup, kitle ciddi anlamda beslenme güçlüğüne neden olduğu için erken cerrahi müdahale yapılmıştır.

Literatürde cerrahi olarak çıkarılmasının kemik büyümesini ve diş gelişimini etkilediği gösterilmemiştir. Cerrahi müdahale lezyonun boyutuna, sayısına ve lokalizasyonuna göre yerel ya da genel anestezi altında yapılmaktadır (2,3,11). Bizim vakamızda kitlenin büyük, birden fazla ve saplı lezyon olması nedeni ile cerrahi çıkartım genel anestezi ile gerçekleştirildi. Lezyonun histopatolojik incelemesinde

düzgün sınırlı, eozinofilik sitoplazması olan granüler hücreler saptandı ve patoloji sonucu konjenital epulis ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın takibinde tekrar kitle gelişimi gözlenmedi.

SONUÇ

Konjenital epulis, iyi huylu bir tümör olmasına rağmen yenidoğanda ciddi solunum problemlerine ve beslenme sorununa neden olabileceği için erken dönemde cerrahi tedavi uygulanması gereken önemli bir hastalıktır.

Bu vaka sunumunda vakaya konu olan hasta için annesinden onam alınmıştır.

Çıkar çatışması : Yazarların bildirecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Çalışma daha önce herhangi bir toplantıda sunulmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1.)Mahesh KR, Radhika BM, Umashankar DN, et al. Congenital epulis of the newborn. J Oral Maxillofac Pathol. 2015;19:407.
- 2.)Jain N, Sinha P, Singh L. Large congenital epulis in a newborn: Diagnosis and management. Ear Nose Throat J. 2020; 99:79-81.
- 3.)Merrett SJ, Crawford PJ. Congenital epulis of the newborn: a case report. Int J Paediatr Dent. 2003;13:127-9
- 4.)Eghbelian F, Monsef A. Congenital epulis in the newborn, review of the literature and a case report. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;3:198-9.
- 5.)Messina M, Severi FM, Buonocore G, et al. Prenatal diagnosis and multidisciplinary approach to the congenital gingival granular cell tumor. J Pediatr Surg. 2006;41:35-8.
- 6.)Tansuker HD, Sözen E, Polat N, ve ark. Konjenital epulis: Olgu sunumu. Türk Otolarengoloji Arşivi. 2011;49:54-7.
- 7.)Gnassingbe K, Mhluedo-Agbolan K, Bissa H, et al. Congenital giant epulis obstructing oral cavity: newborn emergency. Pan Afr Med J. 2014;17:195.
- 8.)Gupta D, Panda SS, Yadav DK, et al. Congenital epulis: A rare lesion. J Clin Neonatol. 2014;3:220-2.
- 9.)Sharma D, Murki S. Congenital epulis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:104.
- 10.)Ruschel HC, Beilke LP, Beilke RP, et al. Congenital epulis of newborn: report of a spontaneous regression case. J Clin Pediatr Dent. 2008;33:167-9.
- 11.)Bosanquet D, Roblin G. Congenital epulis: a case report and estimation of incidence. Int J Otolaryngol. 2009;2009:508780. doi: 10.1155/2009/508780.

DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA PRESENTED WITH MASSIVE THYROID GLAND ENLARGEMENT AND RESEMBLING THYROID CANCER**MASİF TİROİD BEZİ BÜYÜMESİ İLE PRESENTE OLAN VE TİROİD KANSERİNİ ANDIRAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA**Nebiye YAPICI¹, Fatih KARAAHMET², Murat KEKİLLİ³**ABSTRACT**

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin lymphoma in adults. It accounts for about 30-58% of all Non-Hodgkin lymphomas. The disease often presents as a rapidly growing nodal or extranodal mass with systemic symptoms. It can be presented with a life-threatening emergency such as a sudden neck swelling. We aimed to present a case of neck swelling that was presented at the age of 81 with sudden neck swelling and dyspnea, to whom an urgent tracheostomy was performed.

Keywords: Diffuse Large B Cell Lymphoma, Thyroid Gland, Massive Enlargement

ÖZET

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), Non-Hodgkin lenfomalar arasında erişkinlerde en sık görülen lenfomadır. Tüm Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık % 30-58'ini oluşturur. Hastalık çoğunlukla sistemik semptomlarla birlikte, hızlı büyüyen nodal veya ektranodal kitle şeklinde ortaya çıkar. Ani boyun şişliği gibi hayati tehlike oluşturabilecek acil bir durum ile karşımıza gelebilir. Biz 81 yaşında ani boyun şişliği ve dispne ile başvuran, acilen trakeostomi açılan bir boyun şişliği vakasını sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, tiroid bezi, masif büyüme

¹Department of Internal Medicine Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Private Medicana International Ankara Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019 / December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Aralık 2020 / December 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Nebiye Yapıcı

Department of Internal Medicine Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Gsm: +90 531 382 82 18

Yazar Bilgileri / Author Information:

Nebiye YAPICI (ORCID: 0000-0002-3544-1194),

Fatih KARAAHMET (ORCID: 0000-0002-9846-5804),

Murat KEKİLLİ (ORCID: 0000-0002-3063-8748)

Olgu sunumudur. Etik kurul onayı gerekmemektedir. Hastadan yazılı onam alınmıştır.

INTRODUCTION

Thyroid cancer is the fifth most common cancer in women around the world, and an estimated over 62000 new cases occurred in men and women in 2015. Differentiated thyroid cancer is the most frequent subtype of thyroid cancer. Other -rare subtypes of thyroid cancer- patients present with medullary, anaplastic cancers and lymphoma (1).

The neoplastic causes of massive neck swelling and life threatening condition are associated with anaplastic thyroid cancers and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). DLBCL is the most common form of NHL, accounting for 22 percent of all B cell lymphomas. Although slightly more common in men than women, DLBCL occurs in both men and women. Its incidence usually increases with age and about half of the patients are over 60 years of age. DLBCL is an aggressive lymphoma that can occur in lymph nodes or outside the lymphatic system (gastrointestinal system, testes, thyroid, skin, breast, bone or brain) (2). We aimed to present an 81-year-old patient with a rapidly expanding thyroid gland and neck swelling related to DLBCL.

CASE PRESENTATION

An 81 years-old woman presented with three months history of dyspnea, neck swelling and rapidly enlarging thyroid gland. The patient has a history of hypothyroidism and she was under levothyroxine replacement treatment. On physical examination, she was afebrile, with a blood pressure of 133/66 mmHg, and a pulse of 92 beats per minute. The thyroid gland was visible on inspection. Complete Blood Count showed a white-cell count of 10.810/mm³, the hemoglobin level was 12.7 g/dl, creatinine was 0.79 mg/dl, LDH was 274 IU/L, TSH was 0.13 mIU/L, fT4 was 1.88 ng/dl, fT3 was 3.57 ng/dl and anti-TPO was 46 IU/ml.

The thyroid gland was diffusely enlarged (4-5 times its normal size), hypoechoic and heterogeneous, and a large number of hypoechoic heterogeneous nodular lesions, 55x40mm in size, were observed on ultrasonography. Diffusely enlarged thyroid gland spread to the trachea, extending to the right retrosternal part and causing esophageal compression, and multiple lymphadenopathy was found on the neck on computer tomography imaging (**image 1**). Because of laboratory and radiological findings suspicious of anaplastic thyroid cancer, total thyroidectomy was performed. The pathology of thyroidectomy specimen was reported as Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). Moreover, immunohistochemically, CD3 and CD5 focal positive, CD20 diffuse positive, CD23 negative, EMA and PanCK negative and Ki67 proliferation index was 90%. There wasn't lymphoma involvement on the bone marrow aspiration. Cancer staging was determined as advanced stage (stage III-IV) according to the Ann-Arbor classification. The patient was considered as High Grade DLBCL and started to treat with R-CHOP. The patient died secondary to multiple-organ failure in 2nd cycle of the chemotherapy regimen.



Image 1. Coronal computed tomography (CT) image showing the possible connection of the mass to the thyroid gland

DISCUSSION

DLBCL is the most common histologic subtype of non-Hodgkin lymphoma (2). Patients with DLBCL typically present with a rapidly enlarging symptomatic mass, mostly nodal enlargement in the neck or abdomen (3). On the other hand, anaplastic thyroid cancer is the least common type of thyroid cancer. It is responsible for less than 2% of cases. It is a fast growing and rapidly spreading tumor, which is difficult to treat (4). We present an extremely rare case of DLBCL presenting with massive thyroid gland enlargement and resembling anaplastic thyroid cancer. In these patients, it is important to remember the causes of thyroid cancer in the differential diagnosis. Making the correct diagnosis in these aggressive cancers is very important for treatment.

Primary thyroid lymphoma affects predominantly elderly patients, the majority of them are women over 60 years of age. The condition is rare, accounting for less than 5% of all thyroid malignancies (5) and less than 2% of extranodal lymphomas (6). Thus they are seen infrequently by most pathologists and can be confused with a wide variety of entities, including benign disorders such as Hashimoto's thyroiditis at one end of the spectrum and undifferentiated carcinomas at the other (7).

DLBCL behaves in a more aggressive manner. In general, all thyroid lymphomas present with an enlarging neck mass. Indeed, a rapidly enlarging neck mass should raise suspicion for primary thyroid lymphomas and is reported in greater than 70% of cases, most commonly in those with DLBCL. Early diagnosis contributes to better management, which differs from that of other thyroid malignancies, and ensures increased rates of successful treatment without the need for radical (curative) surgical intervention. The cornerstone of current effective management is the combination of systemic chemotherapy (including biological agents) and loco-regional radiotherapy (8,9).

REFERENCES

- 1)Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388:2783-2795.

- 2)Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018;50:74-87.
- 3)Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood 2006; 107:265.
- 4)Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. Leuk Lymphoma 2010; 51:1658.
- 5)Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26:1-133.
- 6)Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The extranodal lymphomas. Sem. Rad. Oncol. 1995; 5; 281-300.
- 7)Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29: 252-260.
- 8)Wang JH, Chen L, Ren K. Identification of primary thyroid lymphoma with medical imaging: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2014;8:2505-2508.
- 9)Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3131-8.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 232-234

Olgu sunumudur. Etik kurul onayı gerekmektedir. Hastadan yazılı onam alınmıştır.



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

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Makale Başlığı:

Sayın Editör,

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

Bu çalışmanın:

1. Bilimsel etik ve sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurtiçinde veya yurtdışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

1.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

2.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

3.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

4.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

5.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



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

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

7.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

8.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

9.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

10.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

11.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

12.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



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

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Article Title:

Dear Editor,

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

We accept and declare about this study that;

1. Scientific ethics and responsibility belong to us,
2. Previously not published at home or abroad in Turkish or foreign languages
3. Not to be submitted to another publication for publication
4. All publication rights belong to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal in case of acceptance for publication.

1.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

2.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

3.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

4.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

5.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

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

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

7.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

8.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

9.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

10.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

11.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

12.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....



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

YAYIN KURALLARI

GENEL BİLGİLER

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin süreli bilimsel yayın organıdır ve yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir.

Dergi yayımladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılar olmaması şartını gözetmektedir. Editörler ve yayın kurulu, reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

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

- ◆ Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
- ◆ Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
- ◆ Son halini kabul etmelidir.

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, etik kurul onayı ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

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

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

Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile hiçbir ticari ilişkilerinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar, vb), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Çalışma için Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde onay alınan etik kurulun ismi, onay tarih ve sayısı açık olarak belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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



YAYIN KURALLARI

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya "www.tdk.org.tr" adresi ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce İngilizce dil uzmanı ve/veya ana dili İngilizce olan (native speaker) bir kişi tarafından değerlendirilmelidir. Makaleyi, İngilizce yönünden değerlendiren kişi yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan "Teşekkür (Acknowledgement)" bölümünde belirtilmelidir. Dergimize yayımlanmak üzere gönderilen ve değerlendirme sonucunda yayıma kabul edilen makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından ayrıca düzeltilmektedir. Yazarlar bu düzeltmeleri kabul etmiş sayılırlar.

YAYIN PLATFORMU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, TÜBİTAK-DERGİPARK online bilimsel dergi yayıncılık platformu üzerinden elektronik ortamda yayımlanmaktadır (www.dergipark.gov.tr). Dergiye makale gönderimi ve süreç takibi DERGİPARK sistemi üzerinden yürütülmektedir. Makale gönderebilmek için öncelikle DERGİPARK platformuna üye olunmalıdır. Derginin yayın kurallarına <http://dergipark.gov.tr/journal/965/announcement> adresinden elektronik olarak ulaşılabilir. Makalenin DERGİPARK'a yüklenmesini takiben, Derginin e-posta adresine de makalenin DERGİPARK ID numarası ve başlığını da içeren bir bilgilendirme e-postası gönderilmesi gerekmektedir. E-posta adresine yayın kurallarının son kısmından ulaşılabilir.

YAYIN HAKKI

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar, "Yayın Hakları Devir Formu" nu doldurup, makale ile birlikte göndermelidirler. Yayın Hakları Devir Formu olmadan gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir.

Editörden (Editorial):

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

Makale Yorumu (Comment):

Yayımlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından yapılan değerlendirmedir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

Özgün Çalışma (Original Article):

Prospektif, retrospektif her türlü deneysel ve klinik çalışmalar yayımlanabilmektedir. Özgün çalışmalar aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- ◆ **Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 300 kelime içermelidir. Amaç (aim), gereç ve yöntem (material and method), bulgular (results), sonuç (conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır.
- ◆ **Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir.
- ◆ **Giriş (Introduction):** Çalışmanın kısa ve anlaşılır şekilde amacının açıklandığı kısımdır.
- ◆ **Gereç ve Yöntem (Material and Method):** Çalışmada kullanılan gereç, yöntem, istatistik değerlendirme vb nin detaylı şekilde açıklandığı kısımdır. Etik kurul onayı alınması gereken çalışmalar için etik kurul onayının alındığı kurum, tarih ve sayısı açık bir şekilde bu kısımda belirtilmelidir. Etik kurul onayı / bilgilendirilmiş onam formu olmayan yazılar değerlendirmeye alınmadan reddedilecektir.
- ◆ **Bulgular (Results):** Çalışmada elde edilen bulguların detaylı şekilde açıklandığı kısımdır
- ◆ **Tartışma (Discussion):** Elde edilen bulguların güncel literatür eşliğinde tartışıldığı kısımdır.
- ◆ **Sonuç (Conclusion):** Elde edilen bulgular ve tartışma sonunda yazarların vardığı sonucun açıklandığı kısımdır.



YAYIN KURALLARI

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

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

Derleme (Review Article):

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanır. Yazarın derleme konusu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir. Derleme makalelerinin yapısı aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

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

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

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

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

Olgu Sunumu (Case Report):

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

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

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

◆ **Giriş (Introduction):** Olgunun sunum gerekçesinin kısaca belirtildiği kısımdır.

◆ **Olgu (Case)** Olgunun, tanı, tedavi, laboratuvar verilerinin detaylı olarak açıklandığı kısımdır.

◆ **Tartışma (Discussion):** Olgunun tartışıldığı kısımdır.

◆ **Kaynaklar (References):** En fazla 12 tane olmalıdır.

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

Editöre Mektup (Letter to Editor):

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

Tıbbi Eğitim (Medical Education):

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

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

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

◆ **Kaynaklar (References)**



YAYIN KURALLARI

Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri (Book Reviews):

Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

YAZIM KURALLARI

Yazım kurallarına uygun olmayan çalışmalar değerlendirmeye alınmayacaktır. Dergimizin yazım kurallarına uygun taslak formlara <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd/writing-rules> adresinden ya da Dergimizin basılı halinin son kısmından ulaşılabilir.

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word Programı ile "Times New Roman" yazı formatında, 11 punto büyüklüğünde ve 1,5 satır aralığı verilerek yazılmalıdır.

Çalışmanın toplam uzunluğu 5000 kelimeyi geçmemelidir.

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

Editöre Sunum Sayfası:

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

Başlık Sayfası:

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

Özetler:

Yazı çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde Türkçe ve İngilizce hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

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

Kısaltmalar:

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

Özet kısmında kısaltma kullanılamaz.

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

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

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

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



YAYIN KURALLARI

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

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

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

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

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

Kaynaklar:

Kaynaklar makalede yer alış sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce parantez içinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 3 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Yazarlar, kaynakların güncellik ve geçerliliğinden sorumludur. Kongre bildirileri ve tezler ancak çok zorunlu ise kaynak olarak gösterilebilir. Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar ancak tartışma kısmında kullanılabilir. Kaynak olarak gösterilemez. İnternet adresleri tek başına kaynak olarak gösterilemez (www.hurriyet.com.tr gibi). Elektronik ortamda yayımlanmış makaleler ilgili makalenin web adresi ve alıntı yapıldığı tarih belirtilerek kaynak gösterilebilir. Elektronik ortamdaki kaynak kitaplar için de aynı kurallar geçerlidir.

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

Makale için;

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

Özcan NN, Özçam G, Koşar P, et al. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66: 529-32.

Kitap için;

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

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

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

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

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



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

YAYIN KURALLARI

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

Kongre bildirileri için:

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

Tezler için:

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

Elektronik ortamda yayımlanan makaleler için:

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

Elektronik ortamda yayımlanan kaynak kitaplar için:

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

İletişim: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

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

Tel: +90 312 595 3069

Faks: +90 312 363 3396

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

e-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com



EDİTÖRE SUNUM ÖRNEĞİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi Editörlüğüne,

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

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

Çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çalışmamızın tarafınızdan değerlendirilmeye alınmasını arz ederiz.

Tüm yazarlar adına

Sorumlu Yazar

Tarih / İmza



ÖRNEK SAYFALAR

BAŞLIK SAYFASI DÜZENİ

Çalışma Başlığı (Türkçe)
Çalışma Başlığı (İngilizce)

Yazar isimleri (akademik unvan belirtilmeyecektir)
Adı- Soyadı

TÜM YAZARLARIN kurumları, e posta adresleri, telefon numaraları
Örnek:

..... Üniversitesi Tıp Fakültesi,Anabilim Dalı, Şehir ismi, Ülke İsmi,
e posta adresi, telefon numarası

.....Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kliniği, Şehir ismi, Ülke ismi, e posta
adresli, telefon numarası

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Adı-Soyadı

Adres: Yazışma adresi verilecektir

Telefon: +90 -alan kodu- telefon numarası şeklinde verilecektir

E-posta: xxxxxxxx@yyyyyyy.com şeklinde verilecektir

Yazarların ORCID numaraları:

İsim sırasına göre verilecektir



ORİJİNAL ARAŞTIRMALAR İÇİN SON KONTROL LİSTESİ

(Türkçe çalışmalarda Türkçe bölüm başlıkları, İngilizce çalışmalarda İngilizce bölüm başlıkları kullanılacaktır)

ÖZET / İNGİLİZCE ÖZET (En fazla 300 kelime)

AMAÇ / AIM

GEREÇ VE YÖNTEM / MATERIAL AND METHOD

BULGULAR/ RESULTS

TARTIŞMA / DISCUSSION

SONUÇ / CONCLUSION

ANAHTAR KELİMELER / KEYWORDS: En az 3, en fazla 6 adet. Başlıkta geçen kelimelerin aynısı olmamasına dikkat edilecektir

ANA METİN (5000 kelimeyi geçmeyecektir)

GİRİŞ / INTRODUCTION

GEREÇ VE YÖNTEM / MATERIAL AND METHOD

BULGULAR / RESULTS

TARTIŞMA / DISCUSSION

SONUÇ / CONCLUSION

KAYNAKLAR / REFERENCES

TABLO (LAR) / TABLE (S) her biri ayrı sayfada, çalışmada geçme sırasına göre numaralı olacak

GRAFİK (LER) / GRAPHIC(S) her biri ayrı sayfada, çalışmada geçme sırasına göre numaralı olacak

ŞEKİL (LER) / FIGURE (S) her biri ayrı sayfada, çalışmada geçme sırasına göre numaralı olacak



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

GENERAL INSTRUCTIONS

The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is the scientific periodical of Ankara Training and Research Hospital which is published thrice a year in order to reach both local and global medical circle.

Retrospective, prospective or experimental trials, reviews, case reports, editorials, commentaries, letters to the editor, medical book reviews relevant to hot topics of medicine are all welcome.

The journal pays regard to the highest ethical and scientific standards and absence of commercial concerns among the articles. Neither the editor (s) nor the publisher guarantees, warrants or endorses any product or service advertized in this publication.

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

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

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

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

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

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

ETHICAL RESPONSIBILITY

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

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

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

If the proposed publication has a commercial interest or a funder directly or indirectly, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explain the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. Name of the ethical review board, approval date and number should be indicated in the "Materials and Methods" section if needed for that type of article. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.



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

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS

All manuscripts (retrospective, prospective or experimental) with statistical analysis are required to undergo biostatistical review in terms of validity and power analysis to ensure appropriate study design, analysis, interpretation and reporting.

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish Dictionary of Turkish Language Association or online dictionary which belongs to Turkish Medical Foundations must be taken into consideration in Turkish articles. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert or a native speaker prior to submission and his/her name should be indicated in the "Acknowledgements" section in case he/she is not one of the authors. All writing and grammatical mistakes in the articles, which are sent, are corrected by our redaction committee without changing the data presented. Authors are deemed to have accepted these corrections.

PUBLICATION PLATFORM

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is published in electronic form via TÜBİTAK - DERGİPARK online scientific journal publishing platform (www.dergipark.gov.tr). Manuscript submission and process follow-up are carried out through DERGİPARK system. In order to submit an article, you must first to be a member of DERGİPARK platform. The publication rules of the journal are available electronically at <http://dergipark.gov.tr/journal/965/announcement>. Following the upload of the manuscript to DERGİPARK, an e-mail including the DERGİPARK ID number and title of the article should be sent to the journal's e-mail address. The e-mail address can be found at the end of the publication rules.

COPYRIGHT STATEMENT

The publisher owns the copyright of all accepted articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer Form" and peer reviewing will proceed thereafter.

ARTICLE TYPES

The Journal publishes the following types of articles:

Editorial Commentary/Discussion: Usually written by experts other than the authors of a published original article manuscript and published before the manuscripts.

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations are welcome. They should be composed of the following sections:

- **Abstract:** Maximum 300 words (in Turkish and English respectively); the structured abstract should contain the following sections: purpose, material and methods, results, conclusion.
- **Keywords:** Three to five words in accordance with "Medical Subject Headings (MeSH)", Turkish and English, respectively.
- **Purpose:** Brief and clear explanation of the purpose of the study.
- **Material and Method:** Material, methods and statistical analyses are explained in detail. Informed consent and ethical approval should be clearly indicated in this section as mentioned above.
- **Results:** Findings of the study are presented in detail.
- **Discussion:** Findings of the study are discussed in light of the recent literature.
- Conclusions are presented according to the results and discussion sections.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

COVER LETTER

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

TITLE PAGE

A concise, informative title (Turkish and English), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, Office and mobile telephone and fax numbers and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the 'Categories of Articles' and placed in the article file.

KEYWORDS

Provide 2-5 keywords in English and Turkish. Keywords format should conform to that set forth in 'Medical Subject Headings'(MESH). Please consult www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Keywords in Turkish should be the exact translation of MESH terms.

MINI-ABSTRACT

These should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" section. For original research articles and reviews only.

REFERENCES

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at:www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis and web page addresses cannot be given as reference. Examples for writing references (please give attention to punctuation).

Format for journal articles: Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Example: Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79:89-91.

Format for books which have authors and editors more than one; last names and initials, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example: Philips Sj, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM: eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995. p.466-78

Format for books which have single author and editor; authors/editor's last name and initial (s), book title, edition, city, Publisher, date and pages.

Example: Em Mufti M. *Surgical Management of Hydatid Disease*. 1 st ed. London: Butterworth; 1989.p.27-30.

Correspondence: THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cebeci-06534 Ankara-TÜRKİYE

Phone:+90 (312) 595 30 69

www.ankarahastanesi.gov.tr

aeah.tipdergisi@gmail.com



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

•**Acknowledgements:** Individuals other than authors or institutions with contributions to the study are presented. Funding information and conflicts of interest should be indicated if present.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 250 words (in Turkish and English respectively); need not to be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc. Title should be explanatory.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Case Reports: Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively); should not be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Introduction:** Brief description of the purpose of the case report.

•**Case:** The diagnostic and therapeutic progress of the case and laboratory data are presented here.

•**Discussion:** Case is discussed in the light of previous reports.

•**References:** A maximum of 12 citations are allowed.

“Informed Consent” should be obtained from the patient and explained in the main text before the references section.

Letter to the Editor: Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a title and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 5. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author or the editor.

Medical Education: Articles about hot topics supported by latest clinical and laboratory practice which give a medical message to the readers. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively);

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Book reviews: Reviews of up-to-date well-known local and global medical books.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in PC compatible computers with Microsoft Word; “Times New Roman” font with 11 puntos and single spacing is essential.

Cover Letter:

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles and be submitted separately from the main text.

Title Page:

A brief running head should be provided in addition to a concise, informative title (Turkish and English). All authors should be listed with academic degrees and affiliations. In addition, office and mobile phone numbers, e-mail and postal addresses of the corresponding author should be added. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

Abstracts:

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the “Article Types” and placed in the article file.

Keywords:

Located at the bottom of the “Abstract” page, three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)” in Turkish and English should be added.

Abbreviations:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. The same abbreviation is used in the entire text. “Scientific Style and Format” can be referred for international abbreviations. Abbreviations should not be used in the “Abstract” section. Commonly accepted abbreviations (DNA, RNA etc.) can be used as it is. Figures, Photos, Tables and Graphics: Figures, photos, tables and graphics should be numbered in the order of mentioning in the text and placed after “References” section each on a different page. Citations to figures, photos, tables and graphics should be at the end of the relevant sentence. All figures (at the bottom), photos (at the bottom), tables (at the top) and graphics (at the top) should have explanatory legends. If the figures, photos, tables and graphics to be included in the Word document are larger than 1 MB, they may be submitted as an additional jpg or gif file. In this case, the jpg or gif file should be numbered in accordance with the number of the figure, photo, table or graphic in the text.

In order to ensure standardization of the print quality; figures, photos, tables and graphics should be prepared with at least 300 dpi resolution and submitted separately to the system. Abbreviations used in the figures, photos, tables and graphics should be defined at the legend of the relevant image.

Dimensions of the figures, photos, tables and graphics should be between 8cm x 8cm and 16cm x 20cm without any deformations due to resizing. If an illustration has been previously published, it should be accompanied with permission from the original source and this should be mentioned in the legend.

Length, height, and volume measurements given in the article should be indicated as metric (meter, kilogram, liters) units



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

or their multiples/submultiples. Temperature and blood pressure readings should be given as °C and mmHg respectively. Laboratory data should be presented according to International System of Units (SI). Other values can be given provided that it is explained in the text.

References:

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning before the full comma at the end of the sentence in parenthesis. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three then add the “ve ark” or “et al” for Turkish and English references respectively. Format of references should conform to the style used in the Index Medicus (www.icmje.org). Authors are responsible for the up-to-dateness and availability of the references.

Oral/poster presentations and thesis can be cited as a last resort. Personal experiments and unpublished papers can not be given as references, however they can be used in discussion section. Web pages (www.hurriyet.com.tr etc.) can not be cited solely. Online articles can be cited if the web page and date is added.

Examples for writing references (please give attention to punctuation).

Format for journal articles;

Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

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

Format for books;

Last name(s) and initial(s), chapter title, book title, editor's name, edition, city, publisher, date and pages.

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

Format for books which are published other languages than in Turkish;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Format for books if the editor and author are the same person;

Last name(s) and initial(s), chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

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

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler.

Biyoistatik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Format for conference papers;

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, Yigit H, Fakioglu O, Cavusoglu AT, Sakaogullari A, Korkmaz M. “Surgery and Adjuvant Yttrium-90 Radiosynovectomy in The Treatment of Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis (DPVNS) of The Knee”.



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

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

5 th Meeting of the European

Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya/Turkey

Format for theses;

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

Format for online articles;

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

Format for e-books;

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

Correspondence: The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No: 89 06340 Altındag / Ankara / TURKEY

Phone: +90 (312) 595 30 69

Fax: +90 312 363 33 96

www.ankarahastanesi.gov.tr

e-mail: ankarahastanesidergisi@gmail.com



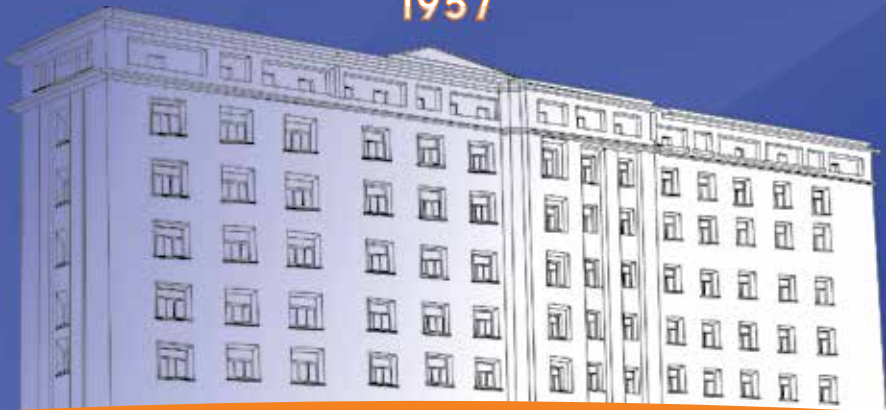
**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

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

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

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR Dizin) ve 2020 Yılından İtibaren Directory of Academic and Scientific Journals Dizini'nde (EuroPub) Dizinlenmektedir.

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1957



www.ankarahastanesi.gov.tr