



ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIP DERGİSİ



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

**2023 / Cilt 56 / Sayı 1
2023 / Volume 56 / Number 1
ISSN:1304-6187**



1



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: 56

Sayı / Number: 1

Yıl / Year: 2023

ISSN:1304-6187

**"Dergimiz 2014 yılından itibaren TÜBİTAK - Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR-Dizin) dizinlenmektedir.
Yer aldığımız diğer dizinler ve platformlar kapak sayfasında belirtilmiştir"**

- Dergimizin Yer Aldığı Dizinler -

TRDİZİN

Google
Scholar

Journal TOCs
The latest Journal Tables of Contents

TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

Scilit

TÜRK MEDLINE
ULUSAL SAĞLIK BİLİMLERİ - SÜRELİ YAYINLAR VERİTABANI

ESJI Eurasian
Scientific
Journal
Index
www.ESJIndex.org

SOBIAD

EuroPub
Directory of Academic and Scientific Journals

**Academic
Resource
Index**
ResearchBib

**ICI WORLD of
JOURNALS**

DRJI
Directory
of Research
Journals
Indexing

BASE
Bielefeld Academic Search Engine

WorldCat®

EBSCO

Central & Eastern
European Academic
Source



EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Değerli Okuyucularımız,

Dergimizin 56. Cildinin ilk sayısı ile karşınızdayız. Yine dolu dolu bir içerikle sizlerle buluşmaya çalıştık. Yeni bir yılda, yeni umutlarla Dergimizi sizlerin beğenisine sunabilmenin mutluluğunu yaşıyoruz. Bu sayımızda yine, büyük emekler sonucunda ortaya koyulan değerli araştırmaları, ideğerlendirme fırsatı bulacaksınız.

Bu sayımızda, Xenotransplantasyon konusunda kapsamlı bir derlemeyi de beğenilerinize sunuyoruz. Doku mühendisliği, yapay dokular, üç boyutlu yazıcılarda doku üretimi gibi popüler konuların yanında farklı türler arasında doku ve organ nakli konusu da son dönemlerin popüler başlıklarından biri haline geldi. Bu konuda son gelişmeleri derlememizde bulabileceksiniz.

Yeni yılda her türlü güzelliğin sizlerle olmasını, yepyeni sayılarda buluşmayı ümit ediyoruz.

Keyifli okumalar dileriz.

Prof. Dr. M. Recep PEKÇİCİ
Editör

YAYIN SAHİBİ

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

EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ¹

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ayşe BURCU²
Prof. Dr. Serap EREL¹
Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN³
Prof. Dr. Medine Aysin TAŞAR⁴
Prof. Dr. Hatice KARADAŞ⁵
Prof. Dr. Ayşe PAMPAL⁶
Doç. Dr. Şerife Mehlika KUŞKONMAZ⁷
Doç. Dr. Hafize Nalan GÜNEŞ⁸
Doç. Dr. Ayşe Zeynep BAL⁹
Doç. Dr. Ahmet ÖZMERİÇ¹⁰
Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ¹¹
Doç. Dr. Ahmet UÇAKTÜRK¹²
Uz. Dr. Müçteba Enes YAYLA¹³

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Hülya BAŞAR³
Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ¹⁴
Prof. Dr. Murat KEKİLLİ¹⁵
Prof. Dr. Zeynep KAPTAN⁵
Prof. Dr. Gökhan KOCA¹⁶
Doç. Dr. Mustafa Sırrı KOTANOĞLU³

Yayın Sekreteri: Mehmet YILMAZ

Yazı İşleri Müdürü: 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

Hacettepe Mah. Ulucanlar Cad. No:89 / 06340

Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

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

E-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com

¹ SBÜ Ankara EAH, Genel Cerrahi Kliniği

² SBÜ Ankara EAH, Göz Hastalıkları Kliniği

³ SBÜ Ankara EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

⁴ SBÜ Ankara EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁵ SBÜ Ankara EAH, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

⁶ SB Ankara EAH, Çocuk Cerrahisi Kliniği

⁷ SBÜ Ankara EAH, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁸ SBÜ Ankara EAH, Nöroloji Kliniği

⁹ SBÜ Ankara EAH, Nefroloji Kliniği

¹⁰ SBÜ Ankara EAH, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

¹¹ SBÜ Ankara EAH, Geriatri Kliniği

¹² SBÜ Ankara EAH, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

¹³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı

¹⁴ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

¹⁵ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

¹⁶ SBÜ Ankara EAH, Nükleer Tıp Laboratuvarı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2023 Yılı; 56.Cilt, 1.Sayısı Nisan 2023 tarihinde yayımlanmıştır.

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

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

Dizgi / Tasarım : Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi - Serhan TAŞ





BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

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

Özgün çalışma / Original Article

SAYFA / PAGE

- Online gaming and smartphone addictions in children and adolescents with primary headaches: a prospective case-control study
Birincil baş ağrısı olan çocuk ve ergenlerde çevrimiçi oyun ve akıllı telefon bağımlılıkları: prospektif bir vaka kontrol çalışması 1 - 5
- Frequency of spondyloarthropathy in patients with end-stage chronic renal failure and receiving hemodialysis therapy
Hemodiyaliz tedavisi almakta olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında spondiloartropati sıklığı 6 - 10
- Factors affecting complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer patients
Triple negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapiye tam yanıtı etkileyen faktörler 11 - 14
- Cerrahi tipi derlenme kalitesi skorunu etkiliyor mu?
Does type of surgery affect quality of recovery score? 15 - 17
- Is early prediction of postpartum wound infection possible? A retrospective cohort study
Doğum sonrası yara enfeksiyonunun erken tahmini mümkün müdür? Retrospektif bir kohort çalışması 18 - 21
- Askerlik çağında ayak deformiteleri ve omurga anomalileri prevalansı: kesitsel çalışma
Prevalence and relationship of foot deformities and spinal anomalies in army recruits: cross-sectional study 22 - 24
- Effect of femoroacetabular impingement on hip fractures
Femoroasetabular sıkışmanın kalça kırıkları üzerine etkisi 25 - 28
- Böbrek biyopsi vakalarımızın analizi: tek merkez deneyimi
Analysis of our renal biopsy cases: a single center experience 29 - 34
- Anesteziyoloji ve reanimasyon hekimleri ile diğer branş hekimlerinin beyin ölümü ve organ bağıışı konularındaki görüşlerinin karşılaştırılması
Comparison of the opinions of anesthesiologists and other physicians on brain death and organ donation 35 - 37
- Evaluation of colorectal cancer surgeries performed in three years
Üç yılda yapılan kolorektal kanser ameliyatlarının değerlendirilmesi 38 - 41

Derleme / Review

- Ksenotransplantasyon
Xenotransplantation 42 - 47

Olgu Sunumu / Case Report

- Guillain barre syndrome in childhood: a case series
Çocukluk çağında guillain barre sendromu: bir olgu serisi 48 - 51



Değerli Araştırmacılarımız;

Sizlerle daha önce de paylaştığımız bazı hususları tekrar hatırlatmak istiyoruz;

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

1. Dergimiz davetli derlemeler dışında derleme çalışmaları kabul etmemektedir.

2. Dergimize gönderilen çalışmalarla birlikte Turnitin ya da iThenticate programlarından elde edilen "benzerlik analizi" raporunun da sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

3. Çalışmalarda kaynak gösteriminde yaşanan sıkıntıları ortadan kaldırmak için "AMA" standartlarında kaynak gösterimi zorunludur. (Detaylı bilgiye "https://www.bcit.ca/files/library/pdf/bcit-ama_citation_guide.pdf" sayfasından ulaşılabilir)

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

Çalışmalarınızı Dergimize gönderirken bu hususlara dikkat etmeniz değerlendirme süreçlerini kolaylaştıracaktır.

Dear Researchers;

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

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

1. Our journal only accept invited reviews.

2. Along with the studies sent to our journal, the "similarity analysis" report obtained from Turnitin or iThenticate programs should also be uploaded to the system.

3. In order to eliminate the problems experienced in citing references in studies, it is obligatory to show references in "AMA" standards. (Detailed information can be found on "https://www.bcit.ca/files/library/pdf/bcit-ama_citation_guide.pdf")

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

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

Online gaming and smartphone addictions in children and adolescents with primary headaches: a prospective case-control study

Birincil baş ağrısı olan çocuk ve ergenlerde çevrimiçi oyun ve akıllı telefon bağımlılıkları: Prospektif bir vaka kontrol çalışması

Arzu YILMAZ¹, Zeynep GÖKER², Rezzan AYDIN GÖRÜCÜ³, Serçin TAŞAR⁴

ABSTRACT

AIM: In pediatric headache, studies evaluating effects of online gaming or smartphone usage on subjects' headache complaint are relatively limited in the literature. This study examined whether there is a relation between primary headaches and online gaming or smartphone addiction in line with causality and whether screen exposure might have an effect on children with headache.

MATERIAL AND METHOD: Children and adolescents, aged 11-18 years old, those diagnosed with primary headaches of tension-type headache or migraine were evaluated in terms of smartphone and online game addiction. Smartphone Addiction Scale-Short Version (SAS-SV) and Online Game Addiction Scale (OGAS) was used. SPSS 17.0 program was used for statistical analyses.

RESULTS: A total of 220 children and adolescents (109 of primary headache, 111 of healthy subjects), mean age was 14.3 years. Girls were significantly higher in headache group (69.7% vs. 55.9%, respectively, $2(1) = 4.524, p = .033$). Academic scores of the participants, ownerships of smartphone, personel computer or internet were all similar between headache and control subjects (for all, $p > .05$). There was no difference between usage of smart-phone (hours/day), online games played (hours/day) and personel computer (hours/day) on a daily basis (for all, $p > .05$). No difference was found between headache and control groups in terms of their SPAS-SV and OGAS scores ($p > .05$).

CONCLUSION: Adolescents with primary headache had similar online game and smart phone usage pattern with their counterparts had. There is a need for further studies regarding primary headaches and its underlying factors in terms of online gaming or smart phone usage.

Keywords: online gaming, smartphone, addiction, child, adolescent, primary headache

ÖZET

AMAÇ: Çocuk yaş grubu başağrılarında çevrimiçi oyun ya da akıllı telefon kullanımının çocuk ve ergenlerdeki başağrı yakınmaları üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalar literatürde görece sınırlıdır. Bu çalışmada, birincil baş ağrıları ile çevrimiçi oyun veya akıllı telefon bağımlılığı arasında bir nedensellik ilişkisi olup olmadığı ve ekrana maruz kalmanın baş ağrısı olan çocuklar üzerinde bir etkisi olup olmadığı incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 11-18 yaş arası çocuk ve ergenlerden, birincil baş ağrısı gerilim tipi baş ağrısı veya migren tanısı alanlar akıllı telefon ve çevrimiçi oyun bağımlılığı açısından değerlendirildi. Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa Versiyonu (ATB-KF) ve Çevrimiçi Oyun Bağımlılığı Ölçeği (COBÖ) kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 programı kullanıldı.

SONUÇLAR: Toplam 220 çocuk ve ergenin (109'u birincil başağrılı, 111'i sağlıklı kontrol) yaş ortalaması 14,3 yıl idi. Kızların oranı başağrısı grubunda anlamlı yüksek bulundu (%69,7 vs. %55,9, $2(1) = 4,524, p = ,033$). Katılımcıların akademik puanları, akıllı telefon, kişisel bilgisayar veya internet sahipliği, baş ağrısı ve kontrol olguları arasında benzerdi (tümü için, $p > ,05$). Günlük akıllı telefon kullanımı (saat/gün), oynanan çevrimiçi oyunlar (saat/gün) ve kişisel bilgisayar (saat/gün) kullanımı arasında bir farklılık saptanmadı (tümü için, $p > ,05$). Baş ağrısı ve kontrol gruplarının SAS-SV ve OGAS puanları birbirine benzer bulundu ($p > ,05$).

TARTIŞMA: Birincil başağrısı olan ergenler, akranlarıyla benzer çevrimiçi oyun ve akıllı telefon kullanım örüntüsüne sahiptir. Çevrimiçi oyun veya akıllı telefon kullanımı açısından birincil baş ağrıları ve altında yatan faktörler hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: çevrimiçi oyun, akıllı telefon, bağımlılık, çocuk, ergen, birincil baş ağrısı

¹University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Child Neurology, Ankara,Türkiye

²University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Children Hospital, Department of Child Psychiatry, Ankara,Türkiye

³University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Child Psychiatry, Ankara,Türkiye

⁴University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara,Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Ocak 2022 / January 2022

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Eylül 2022 / September 2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Arzu YILMAZ

University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Sakarya Mah. Ulucanlar Cd. No:89, 06230, Altındag, Ankara, Türkiye
phone: +90 505 240 5724
fax: +90 312 362 4933
e-mail: arzuotken@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Arzu YILMAZ: arzuotken@yahoo.com, ORCID No: 0000-0003-2550-9324
Zeynep GÖKER: zeynepgoker@hotmail.com, ORCID No: 0000-0002-6489-3800
Rezzan AYDIN GÖRÜCÜ: aydinrezzan@hotmail.com, ORCID No: 0000-0002-8721-4073
Serçin TAŞAR: sercin_gozkaya@yahoo.com, ORCID No: 0000-0002-1197-1000

INTRODUCTION

Primary headaches define unpleasant and discomforting even debilitating pain located in the head that have unknown underlying cause¹. Based on the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), tension-type headache and migraine are mainly frequently seen primary headaches². Tension-type headache is defined as a tight band feeling around the head causing pressure and pulsating-sensation, whereas migraine is a disturbance presenting as a throbbing headache in one side of the head accompanied with nausea, vomiting, and hypersensitivity to light and sound². The underlying factors should be well known in order to diagnose it correctly, to treat it with the right interventions, and even to prevent these disorders³. In pediatric primary headaches, etiological factors of their developments are controversial and children and adolescents who complaint headache is needed to be thoroughly examined⁴ since their negative impact on children's quality of life, their academic and social achievements is crucially prominent⁵.

During childhood and adolescence periods, apart from rapid growth, hormonal, anatomic and physiological changes, cognitive and emotional maturation⁶, technological devices and their usage become inevitable. Online game addiction has become more concerning issue among adolescents because of its causative effect on family relations to their mental health⁷. In this context, there are some studies conducted with adults population pointing out that exposing to the screen causes headaches⁸, and online gaming results in tension-type headache⁹. Similar with this situation, a study conducted with adult subjects showed that there is a relationship between smartphone usage and new-onset primary headache¹⁰. In pediatric headache, however, studies evaluating effects of online game on subjects' headache complaint has not been yet found in the literature. Instead of this, there are some studies conducted in COVID pandemic duration concerning internet addiction or smartphone usage and headache¹¹⁻¹³. For these reasons, children and adolescent those diagnosed with primary headaches of tension-type headache or migraine were evaluated in terms of smartphone and online game addiction and compared with their counter parts. Also, these children were consulted to the Child Psychiatry department to establish a connection between the psychiatric diagnosis (if any), and headache or smartphone addiction.

MATERIAL AND METHODS

Children and adolescents aged 11-18 years that they admitted to University of Health Sciences Ankara Training and Education Hospital Child Neurology Department due to the headache between April 2018 and December 2018 and diagnosed with two primary headaches (tension-type or migraine) using with International Headache Society's International Classification of Headache Disorders (ICHD-3, 2013) criteria². Inclusion criteria for headache group were the following; normal neurological findings of cranial magnetic resonance imaging (MRI) or computerized tomography (CT), not having mental retardation (MR), and agreed to join this study and consulted to the Child Psychiatry department.

Control group was consisted of children or adolescents whom they admitted to the Pediatrics polyclinics due to non-specific complaints including cold, fever, upper respiratory track infections and agreed to participate in this study. Inclusion criteria for control group were the following; normal physical examination findings for neurological disorder, not having headache or mental retardation, and agreed to join this study.

Children and adolescents included in this study fulfilled Smartphone Addiction Scale-Short Version (SPAS-SV) and Online Game Addiction Scale (OGAS) themselves. And then, these participants were consulted to the child psychiatry department to evaluate their mental status. Psychiatric diagnoses were carried out according to the DSM-5 (APA, 2013) criteria by the child psychiatrists¹⁴.

Tools

Demographic variable form: Demographic variables were collected via items that were created by authors. This form included variables of age, gender, academic achievements (%), ownerships of smartphone, personal computer (PC), the Internet, Daily usage of smartphone, online games played and PC as hours for the participants. Academic achievement was expressed as a percentage of the average of all courses out of one hundred full points. Other variables located in this form were mothers' and fathers' age, education levels and their working status and monthly income levels as Turkish lira (TRY). Income levels were categorized as lower (0-2000 TRY), medium (2001-4999 TRY) and higher (5000 TRY and above).

Smartphone Addiction Scale-Short Version: This a 10-item Likert-type self-re-

porting scale with 6-point scaling from largely untrue (as 0) and largely true (as 6) was developed by Kwon et al¹⁵ to evaluate smartphone addiction. Total score of this scale is from 10 to 60. Its Turkish validation and reliability were shown by Akin et al¹⁶. Higher scores point out a risk for addiction. Cronbach alpha coefficient was reported as 0.91. Cut-off or addiction was assigned to be 31 and above.

Online Game Addiction Scale: Developed by Kaya in 2013 with internal consistency of Cronbach alpha coefficient as 0.91, and shown as validated by Basol and Kaya¹⁷, it is a 21-item 5-point Likert-type self-report evaluating scale of online game addiction. Total scores vary from 21 to 105. Higher scores mean higher risk for addiction. Four categories were also possible to evaluate online game addiction as the following; 21-42 scores mean "there is nonegative effects of online gaming on daily life of the individual", 43-63 scores means "mild effect of daily functions", 64-84 as "medium deteriorating effect" and 85-105 as "severely negative effect on functioning of the individual".

Ethical approval was obtained from the Local Ethics Committee of University of Health Sciences Ankara Training and Education Hospital (document numbered with 23.05.2018/0046/469). Written consent were obtained from children's parents and adolescents themselves.

Statistical Analyses: Power analysis of this study revealed that 100 children and adolescent with the primary headache and 100 of control would be sufficient.

Continuous variables were defined as mean, median, minimum-maximum values and categorical ones as frequency (n) and percentage (%). SPSS 17.0 (Chicago Inc., 2008) program was used for statistical analyses. Continuous variables' normal distribution issue was examined via Kolmogorov-Smirnov Test. Student t test or Mann Whitney U test were used to compare between two groups. Triple comparisons was carried out with ANOVA or Kruskal-Wallis test. Categorical variables were compared using the Pearson or Fisher's exact test. Spearman correlation analysis were used for evaluating of SPAS and OGAS scores with other independent variables. $p < .05$ was accepted as significant.

RESULTS

A total of 220 children and adolescents (138 of girls, 82 of boys) were evaluated. Mean age was 14.3 years and there was similarity between headache (n = 109) and control (n = 111) groups ($p > .05$). Gender proportion, on the other hand, was different and girls were significantly higher in headache group (69.7% vs. 55.9%, respectively, $\chi^2(1) = 4.524$, $p = .033$). Academic scores of the participants, ownerships of smartphone, personal computer or internet were all similar between headache and control subjects (for all, $p > .05$). There was also another similarity between usage of smartphone (hours/day), online games played (hours/day) and personal computer (hours/day) on a Daily basis (for all, $p > .05$). Parents' demographics and income levels of two groups were also similar.

Psychiatric comorbidity of the participants was evaluated by child psychiatrists and based on DSM-5 criteria. Consequently, it was noticed that 33.2% of all participants (n = 73/220) did not come for psychiatric examination. Nonetheless, there was not significant difference between headache and control groups in terms of having a psychiatric disorder. Anxiety disorders (5.9%, n = 13), depressive disorder (4.1%, n = 4.1), and attention deficit hyperactivity disorder (1.8%) were mainly found disorders. DSM-5 psychiatric diagnoses and their proportions were presented in the Table 1.

Table 1. Demographics and clinical features of twogroups and their comparisons

	Total	Headache	Control	Statistics	
	n=220	n=109	n=111	t, z or χ^2	p value
Age (years) ^a	14.3 (2.0)	14.4 (1.8)	14.3 (2.1)	-3.27	.744
Gender, n (%)				4.524	.033
Girls	138 (62.7)	76 (69.7)	62 (55.9)		
Boys	82 (37.3)	33 (30.3)	49 (44.1)		
Academic scores (%) ^a	76 (12.3)	76.6 (11.0)	75.4 (13.4)	-.691	.491
SP ownership (years) ^b	2 (0-9)	2 (0-8)	2 (0-9)	-.761	.447
PC ownership (years) ^b	1 (0-17)	1 (0-15)	2 (0-17)	-.975	.330
Internet owner (years) ^b	2 (0-15)	2 (0-15)	2 (0-11)	-.572	.567
SP usage (hours/day) ^b	3 (0-16)	3 (0-16)	3 (0-16)	-.174	.862
Online gaming (hours/day) ^b	0.5 (0-10)	1 (0-10)	1 (0-10)	-1.610	.107
PC usage (hours/day) ^b	1 (0-11)	1 (0-11)	1 (0-11)	-1.369	.171
Mothers^c					
Age (years) ^a	39.5 (5.5)	40.1 (5.8)	39.0 (5.1)	-1.498	.136
Education (years) ^a	6.3 (3.0)	6.1 (2.4)	6.6 (3.4)	1.426	.155
Working status, n (%)	21 (9.9)	6 (5.9)	15 (13.5)	3.483	.062
Fathers^c					
Age (years) ^a	44.1 (7.1)	44.6 (7.8)	43.6 (6.4)	-1.058	.291
Education (years) ^a	7.7 (2.8)	7.4 (2.7)	8.1 (2.9)	1.783	.076
Working status, n (%)	200 (95.7)	96 (95.0)	104 (96.3)	.197	.657
Income (monthly), n (%)					
Lower (0-2000 TL)	115 (52.3)	62 (56.9)	53 (47.7)		
Medium (2001-4999 TL)	97 (44.1)	46 (42.2)	51 (45.9)		
Higher (5000 and + TL)	8 (3.6)	1 (0.9)	7 (6.3)		
Comorbidity, n (%)					
Yes	31 (14.1)	18 (16.5)	13 (11.7)	.938 ^e	.333
No	116 (52.7)	56 (51.4)	60 (54.1)		

Headache group were divided into two groups as tension-type headache (n = 77) and migraine (n = 32) based on Headache Classification Committee of the International Headache Society. Then all demographics were compared with in three groups. Migraine was significantly higher in girls (81.3%, $\chi^2(2) = 7.098$, $p = .029$). There was also a higher rate of psychiatric comorbidity in migraine group than that of tension-type headache (34.4% vs. 9.1%, $\chi^2(2) = 12.014$, $p = .002$). Depression and anxiety were prominently found to be psychiatric comorbidities (see Table 2).

Table 2. The comparison of the variables in terms of having primary headaches

	n=77	n=32	n=111	F or χ^2	p value
	Age (years) ^a	14.2 (1.9)	14.8 (1.7)	14.3 (2.1)	.827
Gender, n (%)				7.098	.029
Girls	50 (64.9)	26 (81.3)	62 (55.9)		
Boys	27 (35.1)	6 (18.8)	49 (44.1)		
Academic scores (%) ^a	77.2 (10.7)	75.0 (10.6)	75.4 (13.4)	.632	.532
SP ownership (years) ^b	2 (0-8)	2 (0-6)	2 (0-9)	.648	.723
PC ownership (years) ^b	1 (0-11)	1 (0-15)	2 (0-17)	1.008	.604
Internet owner (years) ^b	2 (0-11)	2.5 (0-15)	2 (0-11)	.658	.720
SP usage (hours/day) ^b	2.5 (0-16)	2.7 (0-12)	3 (0-16)	.033	.984
Online gaming(hours/day) ^b	0.5 (0-8)	0.5 (0-3)	1 (0-10)	2.610	.271
PC usage (hours/day) ^b	1 (0-10)	0.5 (0-10)	1 (0-11)	2.344	.310
Comorbidity, n (%)					
Yes	7 (9.1)	11 (34.4)	13 (11.7)	12.014 ^e	.002
No	44 (57.1)	12 (37.5)	60 (54.1)		
N/A	26 (33.8)	9 (28.1)	38 (34.2)		
DSM-5 diagnoses, n (%)					
Depressive disorder	2 (2.6)	6 (18.8)	1 (0.9)		
Anxiety disorders	5 (6.5)	5 (15.6)	4 (3.6)		
ADHD	0	0	4 (3.6)		
Communication disorders	0	0	2 (1.8)		
Elimination disorders	0	0	2 (1.8)		
None	44 (57.1)	12 (37.5)	60 (54.1)		
N/A	26 (33.8)	9 (28.1)	38 (34.2)		

^a: Mean (Standard deviation), ^b: Median (minimum-maximum)
 PC: personal computer, SP: smartphone ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder
 F: ANOVA test χ^2 : Kruskal-Wallischi-square test

As regards SPAS-SV and OGAS scores, there was no significant difference between headache and control subjects neither SPAS-SV nor OGAS median scores. There was also similarity between two groups in terms of addiction thresholds for SPAS-SV scores, and risk defined for OGAS (for all variables, $p > .05$, see Table 3).

Table 3. Scale scores of smartphone and onlinegame addictions between two groups

Scores & Categories	Total	Headache	Control	Statistics	
	n=220	n=109	n=111	z or χ^2	p value
SPAS-SV ^b	23 (10-60)	23 (10-60)	23 (10-60)	-.408	.683
SP addiction, n (%)				2.317	.128
Lower (up to 31)	153 (69.5)	81 (74.3)	72 (64.9)		
Upper (31 and above)	67 (30.5)	28 (25.7)	39 (35.1)		
OGAS ^b	38 (11-99)	36 (21-99)	39 (11-99)	-1.315	.189
OG addiction, n (%)				1.424*	.715
No risk (21-42)	142 (64.5)	73 (67.0)	69 (62.2)		
Mild risk (43-63)	62 (28.2)	29 (26.6)	33 (29.7)		
Medium risk (64-84)	11 (5.0)	4 (3.7)	7 (6.3)		
High risk (85-105)	5 (2.3)	3 (2.8)	2 (1.8)		

^b: Median (minimum-maximum)
 z: Mann Whitney U test, χ^2 : Pearsonchi-square test, *: Fisher's exact test
 SP: smart phone, SPAS-SV: Smartphone addiction scores short version, OGAS: Online game addiction scores, OG: Online gaming

These scales' scores were compared with tension-type, migraine and control group should there was a difference in terms of having any specific headache. There was, however, headache subtypes and control subjects were similar SPAS-SV or OGAS median scores ($p > .05$). All variables were shown in the Table 4.

Table 4. The comparison of sub-type headaches' variables with the control subjects

	TTH	Migraine	Control	Statistics	
	n=77	n=32	n=111	z or χ^2	p value
Scores & Categories					
SPAS-SV ^b	22 (10-60)	25 (10-48)	23 (10-60)	.843	.656
SP addiction, n (%)				2.444	.295
Lower (up to 31)	58 (75.3)	23 (71.9)	72 (64.9)		
Upper (31 and above)	19 (24.7)	9 (28.1)	39 (35.1)		
OGAS ^b	38 (21-92)	32 (21-99)	39 (11-99)	2.544	.280
OG addiction, n (%)				2.928*	.831
No risk (21-42)	50 (64.9)	23 (71.9)	69 (62.2)		
Mild risk (43-63)	21 (27.3)	8 (25.0)	33 (29.7)		
Medium risk (64-84)	4 (5.2)	0	7 (6.3)		
High risk (85-105)	2 (2.6)	1 (3.1)	2 (1.8)		

TTH: tension-type headache, M: migraine, χ^2 : Kruskal-Wallis or Pearson chi-square test
 SP: smart phone, SPAS-SV: Smartphone addiction scores short version, OGAS: Online game addiction scores, OG: Online gaming

Correlation analysis, on the other hand, of all samples (n=220) revealed that SPAS-SV were positively correlated with OGAS scores ($r = .425, p < .001$), age ($r = .281, p < .001$), smart phone ownership ($r = .301, p = .001$), personal computer ownership ($r = .158, p = .019$), internet ownership ($r = .298, p = .001$), smart phone Daily usage ($r = .397, p < .001$), time spent Daily for online games ($r = .302, p < .001$), personal computer Daily usage ($r = .326, p < .001$). Similar to this findings, OGAS were positively correlated with smart phone ownership ($r = .212, p = .002$), personal computer ownership ($r = .214, p = .003$), internet ownership ($r = .247, p < .001$), smart phone Daily usage ($r = .226, p = .001$), time spent Daily for online games ($r = .527, p < .001$), personal computer Daily usage ($r = .311, p < .001$).

In headache group (n=109), on the other hand, SPAS-SV were positively correlated with OGAS ($r = .273, p = .004$), age ($r = .333, p < .001$), smart phone ownership ($r = .341, p < .001$), personal computer ownership ($r = .278, p = .003$), internet ownership ($r = .353, p < .001$), smart phone Daily usage ($r = .393, p < .001$), and personal computer Daily usage ($r = .420, p < .001$). OGAS, on the other hand, were positively correlated with smart phone ownership ($r = .207, p = .020$), personal computer ownership ($r = .337, p < .001$), internet ownership ($r = .311, p = .001$), time spent Daily for online games ($r = .535, p < .001$), personal computer Daily usage ($r = .365, p < .001$) (see Table 5).

Table 5. Spearman correlation analysis of the variables of all participants (n = 220) and headache group (n = 109)

	All participants (n = 220)		Headache group (n = 109)	
	SPAS-SV	OGAS	SPAS-SV	OGAS
Age (years)	.281**	NS	.333**	NS
SP-ownership (years)	.301**	.212**	.341**	.207**
PC-ownership (years)	.158*	.214**	.278*	.337**
NET-ownership (years)	.298**	.247**	.353**	.311**
SP usage (hr/day)	.397**	.226**	.393**	NS
OG usage (hr/day)	.302**	.527**	NS	.535**
PC usage (hr/day)	.326**	.311**	.420**	.365**

*: significance at 0.05 (two-tailed), **: significance at 0.01 (two-tailed), NS: Not-significant, hr: hours
 OGAS: Online game addiction scores, SPAS-SV: Smartphone addiction scores short version, SP: Smart phone, PC: Personal computer, NET: The Internet

Interms of gender, boys were found to have significantly higher OGAS than that of girls (median scores 41.5 vs. 34.5, respectively, $z = -2.971, p = .003$, see Table 6).

Table 6. Gender differences in the sample (n = 220) in terms of addiction scales' scores

	Total	Boys	Girls	Statistics	
	n=220	n=82	n=138	z value	pvalue
SPAS-SV ^b	23 (10-60)	21.5 (10-60)	23 (10-60)	-.889	.374
OGAS ^b	38 (11-99)	41.5 (21-99)	34.5 (11-99)	-2.971	.003

^b: Median (minimum-maximum), z: Mann Whitney U test
 SPAS-SV: Smartphone addiction scores short version, OGAS: Online game addiction scores

DISCUSSION

Demographics of all variables were similar between headache and control except headache rate was higher in girls. Girls have been consistently found that they are vulnerable primary headache. Larsson et al 18 reported in a 14-year-long-term follow-up community-based sample consisting of 1266 participants that girls had more headache proportions than that of boys. Based on DSM-5 criteria, there was not significant difference between headache and control groups in terms of having a psychiatric disorder. Although there are some reports pointing out that anxiety and depressive disorder are significantly seen pathologies at a higher proportions in primary headaches 19-21, our samples' psychiatric diagnoses were similar with the controls. One factor that could be intervened with this result might be stemming from that around a third adolescents diagnosed with primary headache were not evaluated by child psychiatrist because they did not come to the psychiatric examination.

As regards headache subtypes, although tension-type headache and migraine's all demographics were similar with that of controls, there was a significance in migraine group in terms of gender and psychiatric comorbidity pointing out that migraine was significantly higher in girls and psychiatric comorbidity had a significantly higher rate in adolescents with migraine than that of tension-type headache or control. Gender differences in primary headache are well-documented in the literature and girls are tend to more vulnerable to develop headache^{1, 3, 18}.

In our samples, depression and anxiety were prominently found to be psychiatric comorbidities. Consistent with this result, one study, conducted by Rousseau-Salvador et al.²⁰ Reported that adolescents with migraine had higher depression and anxiety symptoms than that of youths with tension-type headache. Similar to this report, Blaauw et al.²¹ showed that among 4872 adolescents, anxiety and depression symptoms were 2-times higher in those who had headache than that of not. Our findings revealed only migraine is a risk factor for depression not anxiety and it could be not generalized since a third of headache subject did not.

Addiction evaluations of the subjects with primary headache and compared their findings obtained by SPAS-SV and OGAS with control group revealed that there was no significant difference between headache and control subjects. This suggests that adolescents with headache use their smartphone or play online games as their counterparts do. Since there was no study directly evaluate online game addiction or smart phone use in primary headache subjects, our study's findings could not be compared.

Interms of gender, boys were found to have significantly higher OGAS than that of girls. Online gaming is one of the popular health concern that it might result in adjustment issues of the individuals and it has a risk for addictive behavior development²². Youth boys are simply vulnerable for developing addiction for gaming in electronic-medium²³.

This study was also aimed to whether screen exposure might have an effect on subjects with headache. Although there was no difference between ownership or usage of smartphone, PC, the Internet, there were a significant and positively correlated association between SPAS-SV and OGAS, or smart phone ownership, smart phone Daily usage, time spent Daily for online games and personal computer Daily usage as well. These findings suggest that adolescents are at risk for smart phone or online game addiction as their Daily usage of them increases.

Limitations of this study

There was a limitation of that roughly a third of samples who admitted to the neurology and pediatrics polyclinics could not be examined because they

did not come to the psychiatry consultation. This might affect psychiatric comorbidity rates of the samples. Other limitations worth mentioning is that socioeconomic levels of all participants were from lower-side of the population. In conclusion, headache and control group had similar smart phone use and online game addiction scale scores. Headache, especially migraine is higher with girls and the frequency of psychiatric comorbidity in headache grup general, and in migraine, particular, is significantly higher than that of controls. Boys are in danger for online game addiction with or without headache.

Acknowledgements: None

REFERENCES

- 1.Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med.* 2018;131:17-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.09.005.
- 2.Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013; 33:629-808.
- 3.Burch R. Migraine and tension-type headache: Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am.* 2019;103:215-33. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.003.
- 4.Langdon R, DiSabella MT. Pediatric headache: An overview. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017;47:44-65. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.01.002.
- 5.Tarantino S, Proietti Checchi M, Papetti L, et al. Interictal cognitive performance in children and adolescents with primary headache: a narrative review. *Front Neurol.* 2022;13:898626. doi: 10.3389/fneur.2022.898626
- 6.Monteith TS, Sprenger T. Tension type headache in adolescence and childhood: where are we now? *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:424-30. doi: 10.1007/s11916-010-0149-z.
- 7.Choi C, Hums MA, Bum CH. Impact of thefamily environment on juvenile mental health: esports online game addiction and delinquency. *Int J Environ Public Health.* 2018;15: pii: E2850. doi:10.3390/ijerph15122850.
- 8.Montagni I, Guichard E, Carpenet C, et al. Screen time exposure and reporting of headaches in young adults: A cross-sectional study. *Cephalalgia.* 2016; 36:1020-7. doi: 10.1177/0333102415620286.
- 9.Palanichamy T, Sharma MK, Sahu M, et al. Influence of Esports on stress: A systematic review. *Ind Psychiatry J.* 2020;29:191-9. doi: 10.4103/ipj.ipj_195_20.
- 10.Uttarwar P, Vibha D, Prasad K, et al. Smartphone use and primary headache: A cross-sectional hospital-based study. *Neurol Clin Pract.* 2020; 10:473-9. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000816.
- 11.Tepecik Büyükbaş İ, Çıtak Kurt AN, Tural Hesapçioğlu S, ve ark. Relationship between headache and internet addiction in children. *Turk J Med Sci.* 2019;49:1292-1297. doi: 10.3906/sag-1806-118.
- 12.Cerutti R, Presaghi F, Spensieri V, et al. The potential impact of internet and mobile use on headache and other somatic symptoms in adolescence. A population-based cross-sectional study. *Headache.* 2016;56:1161-70. doi: 10.1111/head.12840.
- 13.Chongchitpaisan W, Wiwatanadate P, Tanprawate S, et al. Trigger of a migraine headache among Thai adolescents smartphone users: a time series study. *Environ Anal Health Toxicol.* 2021;36:e2021006-0. doi: 10.5620/eaht.2021006.
- 14.American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders, Fifth Edition,* Washington DC, 2013.
- 15.Kwon M, Kim D J, Cho H, et al. The Smartphone Addiction: Development and validation of a short version for adolescents(SAS-SV). *PloSone.* 2013; 8: e83558.
- 16.Akin A, Altundag Y, Turan ME, ve ark. The validity and reliability of the Turkish version of the smart phone addiction scale-short form for adolescent. *Procedia-Social and Behavioral Sciences.* 2014; 152:74-7.
- 17.Basol G, Kaya AB. Motivesand consequences of online game addiction: a scale development study. *Arch Neuropsychiatry.* 2018; 55:25-232.
- 18.Larsson B, Sigurdson JF, Sund AM. Long-term follow-up of a community sample of adolescents with frequent headaches. *J Headache Pain.* 2018; 19:79. doi: 10.1186/s10194-018-0908-5.
- 19.Lee SM, Yoon JR, Y, YY, Eom S, et all. Screening for depression and anxiety disorder in children with headache. *Korean J Pediatr.* 2015; 58:64-8.
- 20.Rousseau-Salvador C, Amouroux R, Annequin D, et al. Anxiety, depression and school absteemism in youth with chronic and episodic headache. *Pain Res Manag.* 2014; 19:235-40.
- 21.Blaauw BA, Dyb G, Hagen K, et al. Anxiety, depression and behavioral problems among adolescents with recurrent headache: the YOUNG-HUNT study. *J Headache Pain.* 2014; 15: 38. doi: 10.1186/1129-2377-15-38.
- 22.Borzikowsky C, Bernhart F. Lost in virtual gaming worlds: Grit and its prognostic value for online game addiction. *Am J Addict.* 2018. doi: 10.1111/

ajad.12762.

23.Dong G, Zheng H, Liu X, et al. Gender-related differences in cue-elicited cravings in Internet gaming disorder: The effects of deprivation. *J Behav Addict.* 2018; 7:953-64.

Frequency of spondyloarthropathy in patients with end-stage chronic renal failure and receiving hemodialysis therapy

Hemodiyaliz tedavisi almakta olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında spondiloartropati sıklığı

Uğur ÖZDEMİR¹, Derya KAŞKARI², A. Eftal YÜCEL³

ÖZET

AMAÇ: Spondiloartropati (SpA), renal replasman tedavisi (RRT) alan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda beta2-mikroglobulin (beta2-M) birikimi nedeniyle özellikle aksiyal eklemlerin enflamatuar yıkımına bağlı olarak gelişir. Bu çalışmada, RRT alan SDBY hastalarında SpA sıklığını ve bunun enflamatuar sırt ağrısı (ESA) ile enflamatuar klasik SpA tanı kriter setleri ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Toplam 140 hemodiyaliz tedavisi ile takip edilmekte olan hasta dahil edildi. Hastalardan demografik bilgiler, laboratuvar testleri, klinik bulgular, HLA (insan lökosit antijen) allel alt gruplarının verileri toplandı. SpA'ya bağlı ağrısı olan hastalarda sakroiliak ve ayak lateral grafileri ve tanı netleştirilemeyen hastalardan gerekirse sakroiliak tomografi çekildi. SpA sıklığı, Amor ve ESSG (The European Spondyloarthropathy Study Group) tanı kriter setlerine göre araştırıldı.

BULGULAR: Elli iki hasta (%37) kadındı. Ortanca yaş 51 ± 15 idi. Hastaların 22'sinde (%16) ESA ve 28'inde (%20) sakroiliit saptandı. CRP açısından ESA'ya ve sakroiliite göre anlamlı fark vardı ($p=0.028$, $p=0.043$). 21 (%15) hastada SpA tespit edildi. HLA-A1 varlığı ve HD süresi SpA için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

SONUÇ: SDBY olan ve HD tedavisine girmekte olan hastalarda SpA tanısında radyolojik kriterlere ek olarak ağrının enflamatuar karakterde olup olmadığı ve enflamatuar belirteçler araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Destürkitif spondiloartropati, hemodiyaliz, beta2-mikroglobulin, böbrek yetersizliği

ABSTRACT

AIM: Destructive spondyloarthropathy (dSpA) occurs due to inflammatory destruction of axial joints due to beta2-microglobulin (beta2-M) accumulation in patients with end-stage renal disease (ESRD) receiving renal replacement therapy (RRT). The aim of the study was to investigate the frequency of dSpA in ESRD patients receiving RRT, by the diagnostic criteria sets of inflammatory back pain (IBP) and inflammatory classical SpA.

MATERIAL AND METHOD: A total of 140 patients were included. The data of the demographic informations, laboratory tests, clinical findings, HLA allele subgroups were collected. Sacroiliac and lateral feet X-rays and if necessary sacroiliac tomography were taken in patients with dSpA related pain. dSpA was investigated according to the Amor and ESSG criteria sets.

RESULTS: Fifty two patients were women (37%). The mean age was 51 ± 15 years. IBP and sacroiliitis were detected in 22 (16%) and 28 (20%) of the patients, respectively. There was a significant difference according to sacroiliitis and IBP in terms of CRP ($p=0.028$, $p=0.043$). dSpA were detected in 21 (15%) patients. Presence of HLA-A1 and duration of HD were determined as independent risk factors for dSpA.

CONCLUSION: In the diagnosis of dSpA, the character and inflammatory origin of the pain and inflammatory markers should be investigated in addition to the radiological criteria.

Keywords: Destructive spondyloarthropathy, hemodialysis, beta2-microglobulin, kidney failure

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Mart 2022 / March 2022

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Mart 2023 / March 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Uğur ÖZDEMİR

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Hacettepe Mahallesi, Uluçanlar, Caddesi, No: 89, Altındağ, Ankara, Türkiye
Tel: +90 538 3731764

E posta: ujureuzdemir@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Uğur ÖZDEMİR: 0000-0002-8738-3512, ujureuzdemir@gmail.com
Derya KAŞKARI: 0000-0002-0125-8746, deryakaskari@mynet.com
A. Eftal YÜCEL: 0000-0002-4860-9072, eftal@dr.com

INTRODUCTION

End-stage renal disease (ESRD) is a major global health problem, and the number of patients receiving renal replacement (RRT) therapies treatment is constantly increasing.¹ With the application of RRT, the life expectancy of ESRD patients has been prolonged. One of the problems observed with the prolongation of life in patients receiving RRT is the destructive spondyloarthropathy (SpA). Destructive SpA can be observed in patients undergoing both hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis, but because of the greater number of patients receiving HD treatment, destructive SpA has been associated with HD patients as more. On the other hand, classical SpA is a group of inflammatory arthritis classified as ankylosing spondylitis, reactive arthritis, spondyloarthritis associated with psoriasis, spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease.² In this classical SpA definition, inflammatory back pain (IBP) is the leading component of SpA. IBP definition criteria are known as morning stiffness greater than 30 minutes, improvement in back pain with exercise but not with rest, nocturnal awakening, and alternating buttock pain according to Berlin criteria.² Classical SpA diagnosis can be made by applying some criteria including European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) or Amor.² Apart from this typical classification, it is known that SpA-like clinical findings may develop in patients with ESRD.³ These clinical findings are thought to be mostly related to articular destruction due to B2 microglobulin accumulation.^{4, 5} The clinical findings of destructive SpA differ from the classical SpA group defined above. The diagnosis of destructive SpA is made according to the radiological findings, there are no definitive diagnostic criteria in terms of the character of the pain and other clinical findings.⁵ Destructive SpA often causes pathology in the cervical vertebrae and patients often complain of neck pain.^{6, 7} Destructive SpA may be accompanied by neurological findings related to nerve compression, such as loss of muscle strength, numbness in the related extremity area.^{6, 7, 8, 9} At the same time, the pain characteristics are of sudden onset, continuous, not relieve by rest, and does not decrease with movement. Therefore, the pain character of destructive SpA does not match with the IBP.² However, articular pain related to SpA in ESRD patients RRT can still be expected to be of inflammatory type. The accumulation of beta2-microglobulin in the musculoskeletal system triggers chronic inflammation in destructive SpA patients.^{3, 10} Also, patients with destructive SpA are usually identified and presented in the presence of such an advanced level of destruction as to require surgical intervention.^{6, 7, 8, 9} To our best knowledge, clinical conditions matching the definition of classical spondyloarthropathy associated with IBP criteria in patients with ESRD have not been investigated before. The question of whether there are IBP, sacroiliitis, or spondyloarthropathy conditions by the classical definition in patients with ESRD and undergoing hemodialysis deserves to be investigated. In the light of this information, this cross-sectional clinical study was planned to investigate the findings matching with the classical IBP classification and SpA definition in ESRD patients receiving RRT.

MATERIAL AND METHOD

Patients

A total of 140 patients who were in the hemodialysis program at Baskent University Ankara Hospital Hemodialysis Unit were included in the study. Patients who were diagnosed with spondyloarthropathy, ankylosing spondylitis, septic arthritis, serious infectious diseases (such as peritonitis, catheter infection, pneumonia, sepsis) or whose joint pain started earlier than the date of diagnosis of chronic renal failure (CRF) were not included in the study. This cross-sectional study was approval was obtained from the local ethics committee of Baskent University Faculty of Medicine in accordance with the decision numbered 11/92. Written informed consent was obtained from all patients included in the study. First of all, the data of the demographic information, the etiology of chronic kidney failure, total time of hemodialysis treatment, joint pain conditions, the duration of the pain, the character of pain (inflammatory or not), presence of tenderness in the enthesal sites during physical examination, and the response of the joint pain to the usage of NSAIDs were collected. The condition of the joint pain is inflammatory or not was determined according to the Berlin criteria for IBP.² Sacroiliac direct X-rays and both feet lateral X-rays were taken in all patients who have back pain, cervical spine pain, heel pain, Achilles tendon pain, or asymmetrical lower extremity pain. Obtained direct radiography images were evaluated separately by two rheumatologists. The radiological grading of sacroiliitis was made according to the recommendations of the New York Conference for Population Studies.¹¹ Achilles tendon enthesopathy and epin calcanei were graded as minimal or prominent spurs.¹² If the sacroiliitis status could not be determined clearly when the direct radiographs were evaluated, the bilateral sacroiliac comparative tomography examination was performed. Then, the presence of spondyloarthropathy in the patients was investigated according to the Amor and ESSG criteria sets.²

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS statistics program

version 22. Whether the continuous variables showed normal distribution or not was determined by evaluating the histogram, Kolmogorov - Smirnov test, Skewness, and Kurtosis parameters. Continuous variables with normal distribution are shown as mean \pm standard deviation. Continuous variables without normal distribution are shown as median and interquartile ranges. Categorical variables were presented as frequencies and percentages. Patients were divided into two groups as SpA group and the non-SpA group, also divided into the IBP group and the non-IBP group. The Mann-Whitney U test was used to compare the continuous variables between the two independent groups. The Chi-square test was used to compare categorical variables. Among the variables which had statistically significant differences regarding SpA diagnosis, the logistic regression analysis was performed to determine the variables that were independently related to SpA diagnosis. After the determination of independent risk factors for SpA diagnosis, ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analyzes were performed. The compatibility of AMOR and ESSG criteria sets in the diagnosis of SpA was determined using Kappa statistics. Intraclass correlation coefficient was used to determine the agreement between the two rheumatologists in the evaluation of the direct radiographs in terms of sacroiliitis, epin calcanei, Achilles tendon enthesopathy.

RESULTS

A total of 140 patients were included in the study, and 52 of them were women (37.1%). The mean age of the patients was 51 \pm 15 years. Demographic and clinical information of the patients is presented in table 1.

Table 1. Demographic and some clinical data of patients

Clinical variables	All patients n = 140	SpA Group n = 21 (15%)	NonSpA Group n = 119
Age (years)*	51 \pm 15	52 \pm 8	51 \pm 16
Gender (female, n (%))	52 (37.1)	8 (38.5)	44 (37)
CRF diagnosis time (years)*	10.5 [3.5-16]	14 [10 - 17.5]	9.5 [3-15]
Primary etiology of CRF			
• Essential hypertension	32 (22.9)	5 (23.8)	27 (22.7)
• Unknown etiology	26 (18.6)	4 (19)	22 (18.5)
• Glomerulonephritis	14 (10)	2 (9.5)	12 (10.1)
• Vesicoureteral reflux disease	11 (7.9)	2 (9.5)	9 (7.6)
• Diabetes mellitus	10 (7.1)	1 (4.8)	9 (7.6)
• Polycystic renal disease	9 (6.4)	3 (14.3)	6 (5)
• Nephrolithiasis	7 (5)	3 (14.3)	4 (3.4)
• Pyelonephritis	7 (5)	-	7 (5.9)
• Familial mediterranean fever	4 (2.9)	1 (4.8)	3 (3.5)
• Preeclampsia	2 (1.4)	-	2 (1.7)
• Hydronephrosis	2 (1.4)	-	2 (1.7)
• Renal agenesis	1 (0.7)	1 (4.8)	-
• Systemic lupus erythematosus	1 (0.7)	1 (4.8)	-
• Rheumatoid arthritis	1 (0.7)	-	1 (0.8)
• Alport syndrome	1 (0.7)	-	1 (0.8)
• Wegener's vasculitis	1 (0.7)	-	1 (0.8)
• Cystinosis	1 (0.7)	-	1 (0.8)
HD time (years)*	8 [2.5-13]	13 [6.5 - 15.5]	7 [2-12]
Renal Tx and rejection, n (%)	30 (21.4)		26 (21.8)
Serum CRP (mg/dL)**	7.6 [3.6-16.6]	7.4 [2.7 - 19.5]	7.6 (3.7-16.4)
Sedimentation (mm/hr)**	51 [25-70]	46 [21 - 69]	50 [25-55]
Serum Parathormone (pg/mL)**	352 [176-588]	521 [281 - 1135]	341 [161-553]

n = Number

* mean value \pm standard deviation

** median value [interquartile range]

CRF: Chronic renal failure; HD: Hemodialysis; Tx: Transplantation; CRP: Serum C-reactive protein; mg/dL: milligram/deciliter; mm/hr: millimeters/hour; pg/mL: picogram/ milliliter;

The number of patients suffering from articular pain was 51 (36.4%). The mean age of the onset of joint pain in these patients was 46.5 \pm 14.3 years. Presence of the tendernesses in the lumbar spinous processes, thoracic spinous processes, hip joint, Achilles tendon, heel, and cervical spinous processes was determined as respectively 32 (22.9%), 9 (6.4%), 7 (5%), 4 (2.9%), 4 (2.9%), 1 (0.7%) of the patients. Inflammatory back pain without synovitis was detected in 19 (13.5%) of the patients. Synovitis-related pain without inflammatory back pain was detected in 1 (0.7%) of the patients. Inflammatory back pain and synovitis-related pain were together detected in 3 (2.1) patients. Asymmetric oligoarthritis-related pain in the lower extremity was detected in 4 (2.9%) patients. The distribution of inflammatory pain in each joint area according to Berlin criteria is given in table 2.

Table 2. The distribution of inflammatory back pain in each joint area according to Berlin criteria

Berlin criteria for inflammatory back pain	Inflammatory back pain, N=22 (15.7%)		
	Lumbosacral region of the back n=17 (12.1%)	Thoracic vertebral region of the back n=6 (4.2%)	Cervic: vertebrae of the l n=1 (0.7%)
Morning stiffness of > 30 min duration	17	5	1
Improvement in back pain with exercise but not with rest	17	6	1
Nocturnal awakening (second half of the night only)	14	5	1
Alternating buttock pain	17	6	1

n: The number of the patients

Bilateral sacroiliac X-rays and lateral foot X-rays were performed in 43 of these 51 patients with joint pain. Bilateral sacroiliac X-rays and lateral foot X-rays could not be obtained for the remaining 8 patients who did not want to go x-rayed examination. Computed tomography of sacroiliac joints was performed in 5 patients whose presence of sacroiliitis was not evaluated by direct radiography. Sacroiliitis was detected in a total of 28 (20%) patients according to these sacroiliac X-rays and tomography. Among these patients, sacroiliitis was detected in 9 (6.4%) patients as grade 1, in 12 (8.6%) patients as grade 2, and in 7 (5%) patients as grade 3 (5%). When patients with grade 1 sacroiliitis and patients without sacroiliitis were compared, no statistical difference was found in terms of serum CRP levels ($p=0.143$). But, when patients with \geq grade 2 sacroiliitis and patients without sacroiliitis were compared, a statistically significant difference was found in terms of serum CRP levels ($p=0.028$). Achilles tendon enthesopathy was detected in a total of 16 (11.4%) patients according to these lateral foot X-rays. Among these patients, Achilles tendon enthesopathy was detected in 6 (4.2%) patients as a minimal spur, in 10 (7.1%) patients as prominent spur. Epin calcanei were detected in a total of 19 (13.5%) patients according to these lateral foot X-rays. Among these patients, epin calcanei were detected in 14 (10%) patients as minimal spur, in 5 (3.6%) patients as prominent spur. According to the reliability test between the two rheumatologists, a high degree of correlation was found (intraclass correlation (ICC)=0.758, $p=0.0001$ for the sacroiliitis decision, ICC=0.713, $p=0.0001$ for the epin calcanei decision, ICC=0.646, $p=0.001$ for the Achilles tendon enthesopathy decision). The radiological and clinical differences between patient groups with and without inflammatory back pain are presented in table 3.

Table 3. The radiological and clinical differences between patient groups with and without inflammatory back pain

Parameters	All articular pain, n=51	Patients with IBP, n=22	Patients without IBP, n=29	P value
	serum CRP (mg/dL)**	7 [3-17]	13 [4-22]	
sedimentation (mm/hr)**	48 [20-69]	36 [21-61]	56 [20-74]	0.538
serum PTH (pg/mL)**	383 [142-678]	369 [233-623]	408 [125-735]	0.608
sacroiliitis, n (%)	28 (54.9)	18 (81.8)	10 (34.5)	0.0001
Grade 1, n (%)	9 (17.6)	4 (18.2)	5 (17.2)	0.986
Grade \geq 2, n (%)	19 (37.3)	14 (63.6)	5 (17.2)	0.001*
epin calcanei, n (%)	19 (37.3)	8 (36.4)	11 (37.9)	0.614
Minimal spur, n (%)	14 (27.5)	6 (27.3)	8 (27.6)	0.904
Prominent spur, n (%)	5 (9.8)	2 (9.1)	3 (10.3)	0.843
Achilles TE, n (%)	16 (31.4)	5 (22.7)	11 (37.9)	0.383
Minimal spur, n (%)	6 (11.8)	1 (4.5)	5 (17.2)	0.148
Prominent spur, n (%)	10 (19.6)	4 (18.2)	6 (20.7)	0.764

= Number

E: Tendon enthesopathy; IBP: Inflammatory back pain;

*: There is a statistically significant difference

According to the Amor criteria set, spondyloarthropathy was detected in 21 (15%) patients. According to the ESSG criteria set, spondyloarthropathy was detected in 20 (14.3%) patients. A strong agreement was found between the Amor and ESSG criteria sets (Kappa = 0.8, $p=0.0001$). The clinical and laboratory differences according to SpA diagnosis provided by Amor criteria sets were presented in Table 1. Similarly, statistically significant differences were found in the parameters of diagnosis time of CRF, duration of HD, and presence of nephrolithiasis etiology compared to SpA diagnosis proven by ESSG criteria sets ($p=0.038$, $p=0.043$, $p=0.027$, respectively). The differences between HLA (human leukocyte antigen) alleles according to the SpA diagnosis of the patients were presented in Table 4.

Table 4. HLA subgroups which have statistically significant differences according to SpA diagnosis

HLA subgroups	All patients n=140	SpA Group n=21	Non SpA Group n=119	P values
HLA - BW6, n (%)	39 (27.8)	10 (47.6)	29 (24.4)	0.029*
HLA - A01, n (%)	13 (9.2)	5 (23.8)	8 (6.7)	0.013*
HLA - A32, n (%)	4 (2.8)	3 (14.3)	1 (0.8)	0.001*
HLA - DQ4, n (%)	4 (2.8)	2 (9.5)	2 (1.7)	0.047*
HLA - B37, n (%)	3 (2.1)	2 (9.5)	1 (0.8)	0.012*
HLA - B27, n (%)	3 (2.1)	-	3 (2.5)	0.464

n: number;

*: There is a statistically significant difference

HLA: Human leukocyte antigen; SpA: Spondyloarthropathy

According to logistic regression analysis, having HLA-A1 subgroup allele and duration of hemodialysis treatment were determined as independent risk factors for SpA (Table5).

Table 5. The independent risk factors for SpA according to logistic regression analysis between clinical factors which have statistically significant difference

Parameters	P value	Wald	Exp (B)	95% CI
Nephrolithiasis	0.310	1.032	2.458	0.433 - 13.939
Parathormone	0.131	2.283	1.001	1.000 - 1.002
Total hemodialysis time	0.043	4.108	1.079	1.003 - 1.162
HLA - A01	0.041	4.177	4.104	1.060 - 15.896
Age	0.308	1.037	1.021	0.981 - 1.062

HLA: Human leukocyte antigen; SpA: Spondyloarthropathy

According to the ROC analysis, SpA can develop with a sensitivity of 62% and a specificity of 68% in patients who have been on HD treatment for more than 10.5 years

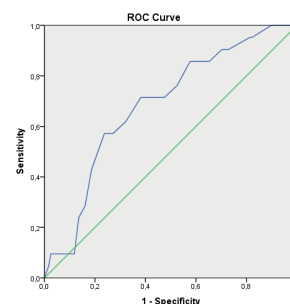


Figure 1: ROC curve analysis for SpA development in terms of total hemodialysis duration
AUC: 0.684, $p=0.007$, likelihood ratio=2, sensitivity=62%, specificity=68%

DISCUSSION

The number of patients diagnosed with ESRD is increasing worldwide, and the proportions of patients with stage 4 - stage 5 according to the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) are predicted about 0.4% and 0.1% of the general population, respectively.¹³ In parallel, the number of patients receiving dialysis treatment is estimated at 2 million worldwide. With the decrease in kidney functions, there is a significant decrease in B2-microglobulin catabolism, which is more evident in the ESRD period.¹⁴ B2-microglobulin is part of class 1 major histocompatibility complex (MHC) normally located in the membrane surface of nucleated cells and it is removed by glomerular filtration and catabolism in the proximal tubule. Especially in the ESRD period, with the decrease in its catabolism, there is an increase in B2-microglobulin accumulation, especially in the musculoskeletal system. However, the accumulation of B2-microglobulin alone is not sufficient for tissue damage and pathological accumulation, but also its conformational change (by unfolding/misfolding of beta2-microglobulin) must be present.¹⁵ Except for this conformational change, as a result of glycation and oxidative changes of the beta2-microglobulin that will develop later, an increase in pro-inflammatory activity in tissue and even necrosis and apoptosis in synovial fibroblasts may occur.¹⁵ Advanced glycation end products of the beta2-microglobulin cause an increase of monocytes and macrophages in the accumulation area.¹⁶ At the same time, glycosylated B2-microglobulin binds to its receptors on macrophages and fibroblasts, causing an increase in the release of pro-inflammatory cytokines.¹⁶ Apart from the decrease in beta2-microglobulin catabolism, the increase in its production may contribute to its accumulation in the tissues. In particular, the increase in the class - 1 MHC expression of lymphocytes may develop due to the increase in the production of proinflammatory cytokines such as IL-1 or TNF alpha due to other clinical reasons.¹⁷ The pathological accumulation of B2-microglobulin in the skeletal system causes some degree of destruction in the articulations by the local effect of the mononuclear leukocytes, and one aspect of this clinical condition is destructive SpA.

As it seems, destructive SpA is not a clinical scenario that includes purely mechanical problems of the skeletal system due to destructions. A destructive SpA is a form of arthritis that is directly related to local inflammation caused by B2-microglobulin accumulation and also systemic inflammation. Therefore, inflammatory joint pain can be expected in the clinical course of destructive SpA. Destructive SpA has not been investigated in terms of inflammatory properties in previously reported cases and clinical studies. At the same time, the current SpA diagnostic criteria were not used for the diagnosis of destructive SpA. For example, in the study of Chikawa T. et al., 33 patients with ESRD in the HD program who underwent lumbar or cervical spinal surgery were evaluated retrospectively according to radiological criteria, and destructive SpA was detected in half of them, but the pain characteristic and inflammatory markers of the patients were not specified.¹⁸ In the study of Naito M. et al., 83 patients in the HD program were evaluated retrospectively according to radiological criteria, and destructive SpA was detected in 29 of them, but the pain characteristic and inflammatory markers of the patients were not specified.⁴ In a multicenter study by Kessler M. et al., a total of 171 patients on HD treatment for more than 10 years were prospectively evaluated, and destructive SpA was detected in 24 of them according to radiological criteria.¹⁹ In this study, the presence of IBP, the presence of sacroiliitis, and also the variability of inflammatory markers between groups were not investigated. In a more recent study by Hayami N. et al., 67 patients' RRT was evaluated, and a total of 24 patients were diagnosed with destructive SpA according to radiological criteria.⁵ Similarly, the pain characteristics of the patients and distribution of inflammatory markers were not evaluated in this study. However, as mentioned above, we think that the diagnosis of IBP, sacroiliitis and SpA in ESRD patients deserves to be investigated by the current classification criteria since destructive SpA has an inflammatory origin.²

In our study, destructive SpA was detected in 15% of the patients when the research was conducted by the classical diagnostic criteria sets for SpA. Although no difference was detected in terms of serum CRP levels compared to the diagnosis of SpA, statistically significant differences were found in terms of advanced sacroiliitis and IBP. As a result, serum CRP levels were found to be higher in the group of patients with IBP and in the group of patients who had radiologically more advanced sacroiliitis. These findings support that the clinical findings of destructive SpA are associated with inflammation origin. We think that investigating destructive SpA by considering only radiological findings may lead to the detection of patients at advanced stages that require surgical intervention. In these patients, it should be considered that patients may have back pain of inflammatory origin, and SpA of inflammatory origin

may develop, and patients should be questioned in terms of inflammatory joint pain. Early radiological imaging in patients with inflammatory joint pain may be useful for early detection of destructive SpA. On the other hand, the radiological findings of destructive SpA are known as narrowing of the intervertebral disc area, cysts, and erosions without significant osteophyte formation on the vertebral surfaces.²⁰ There is no sacroiliitis among these classical radiological diagnostic criteria. However, it can be thought that pathologies occurring on the intervertebral joint surfaces in destructive SpA may also be seen in the sacroiliac joint. Therefore, we think that the sacroiliac joint should also be evaluated in the radiological investigation of destructive SpA. Another finding of our study was that the total duration of HD treatment of the patients was an independent risk factor for the development of destructive SpA. This finding is in agreement with another clinical study on destructive SpA.²¹ Another finding of our study was that having the HLA-A01 allele was an independent risk factor for the development of destructive SpA. At first glance, it may be considered an unexpected finding. However, it is known that there is a relationship between the presence of the HLA-A1 allele and psoriatic arthritis and spondyloarthropathy-related internal derangement of the temporomandibular joint.²²⁻²³⁻²⁴ The presence of the HLA-A1 allele may be a risk factor for the development of destructive SpA. We do not know the clinical significance of this finding, but it is clear that larger-scale studies are needed to support this finding.

CONCLUSION

Destructive SpA is a disease of inflammatory origin, associated with inflammatory back pain and sacroiliitis, and its incidence increases significantly after more than 10 years of hemodialysis treatment. In the diagnosis of destructive SpA, the character and inflammatory origin of the pain and inflammatory markers should be investigated in addition to the radiological criteria. The presence of the HLA-A1 allele may be an independent risk factor for destructive SpA, but this finding needs to be supported by larger studies.

Acknowledgments:

No financial support or grant was received for this study.

Conflicts of Interest:

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Author Contributions:

Concept and Design: U.Ö., A.E.Y.;

Data Collection: U.Ö.;

Analysis: U.Ö., A.E.Y.;

Literature review research and writing of the article: U.Ö., D.K., A.E.Y.;

REFERENCES

1. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol*. 2021;52:98-107. doi: 10.1159/000514550.
2. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop*. 2011;18:107-115. doi: 10.5312/wjo.v2.i12.07.
3. Tsai TT, Kaliya-Perumal AK, Jenq CC, Niu CC, Ho NY, Lee TY, et al. The unresolved problem of beta-2 microglobulin amyloid deposits in the intervertebral discs of long-term dialysis patients. *J Orthop Surg Res*. 2017;12:194. doi: 10.1186/s13018-017-0697-6.
4. Naito M, Ogata K, Nakamoto M, Goya T, Sugioka Y. Destructive spondyloarthropathy during long-term haemodialysis. *J Bone Joint Surg Br*. 1992;74(5):686-690. doi: 10.1302/0301-620X.74B5.1527113.
5. Hayami N, Hoshino J, Suwabe T, Sumida K, Mise K, Hamanoue S, et al. Destructive Spondyloarthropathy in Patients on Long-Term Peritoneal Dialysis or Hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2015;19:393-398. doi: 10.1111/1744-9987.12282.
6. Niu CC, Chen WJ, Chen LH, Shih CH. Destructive spondyloarthropathy mimicking spondylitis in long-term hemodialysis patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120:594-597. doi: 10.1007/s004020000135.
7. Elder BD, Petteys RJ, Sciubba DM, Wolinsky JP. Challenges of cervical reconstruction for destructive spondyloarthropathy in renal osteodystrophy. *J Clin Neurosci*. 2016;30:155-157. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.005.
8. Kaplan P, Resnick D, Murphey M, Heck L, Phalen J, Egan D, et al. Destructive noninfectious spondyloarthropathy in hemodialysis patients: a report of four cases. *Radiology*. 1987;162:241-244. doi: 10.1148/radiology.162.1.3786769.
9. Rafto SE, Dalinka MK, Schiebler ML, Burk DL Jr, Kricun ME. Spondyloarthropathy of the cervical spine in long-term hemodialysis. *Radiology*. 1988;166:201-204. doi: 10.1148/radiology.166.1.3336679.
10. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*.

2016;9:319-328. doi: 10.2147/IJNRD.S84784.

11. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-368. doi: 10.1002/art.1780270401

12. Toumi H, Davies R, Mazor M, Coursier R, Best TM, Jennane R, et al. Changes in prevalence of calcaneal spurs in men & women: a random population from a trauma clinic. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:87. doi: 10.1186/1471-2474-15-87.

13. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3-15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1.

14. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:319-328. doi: 10.2147/IJNRD.S84784.

15. Kaneko S, Yamagata K. Hemodialysis-related amyloidosis: Is it still relevant? *Semin Dial.* 2018;31:612-618. doi: 10.1111/sdi.12720.

16. Hou FF, Jiang JP, Guo JQ, Wang GB, Zhang X, Stern DM, et al. Receptor for advanced glycation end products on human synovial fibroblasts: role in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1296-1306. doi: 10.1681/ASN.V1351296.

17. Schaeffer J, Floege J, Ehlerding G, Koch KM. Pathogenetic and diagnostic aspects of dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;3:4-8. doi: 10.1093/ndt/10.supp3.4.

18. Chikawa T, Sakai T, Bhatia NN, Miyagi R, Sairyo K, Goda Y, et al. Clinical outcomes of spinal surgery in patients treated with hemodialysis. *J Spinal Disord Tech.* 2013;26:321-324. doi: 10.1097/BSD.0b013e318246af73.

19. Kessler M, Netter P, Azoulay E, Mayeux D, Pere P, Gaucher A. Dialysis-associated arthropathy: a multicentre survey of 171 patients receiving haemodialysis for over 10 years. The Co-operative Group on Dialysis-associated Arthropathy. *Br J Rheumatol.* 1992;31:157-162. doi: 10.1093/rheumatology/31.3.157.

20. Hayami N, Hoshino J, Suwabe T, Sumida K, Mise K, Hamanoue S, et al. Destructive Spondyloarthropathy in Patients on Long-Term Peritoneal Dialysis or Hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2015;19:393-398. doi: 10.1111/1744-9987.12282.

21. Maruyama H, Gejyo F, Arakawa M. Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients. *Nephron.* 1992;61:37-44. doi: 10.1159/000186832.

22. Chen J, Yang F, Zhang Y, Fan X, Xiao H, Qian W, et al. HLA-A*01:01 in MHC is associated with psoriatic arthritis in Chinese Han population. *Arch Dermatol Res.* 2019;311:277-285. doi: 10.1007/s00403-019-01902-3.

23. Henry CH, Nikaein A, Wolford LM. Analysis of human leukocyte antigens in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60:778-783. doi: 10.1053/joms.2002.33245.

24. Salvarani C, Macchioni PL, Zizzi F, Mantovani W, Rossi F, Baricchi R, et al. Clinical subgroups and HLA antigens in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7:391-396.

Factors affecting complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer patients

Triple negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapiye tam yanıtı etkileyen faktörler

Ahmet KAYA¹, Havva Belma KOÇER², Yeşim AKDENİZ²

ABSTRACT

AIM: The triple negative breast cancer is a very aggressive type of breast cancer which constituting approximately 10-15% of all cases. Despite the administration of adjuvant chemotherapy, 5-year disease-free survival rates are lower than other types. Response to treatment may indicate patients' long-term outcome. Several studies are associated with pathological complete response. Improved disease-free survival and overall survival. Residual disease after neoadjuvant chemotherapy shows the tumor resistance to treatment. The aim of this study is to explore the relationship between pathological complete response and tumor characteristics.

MATERIAL AND METHOD: Data of 53 triple negative breast cancer patients who were operated at one center after neoadjuvant chemotherapy between 2015-2022 were retrospectively analyzed. The data analyzed with descriptive and inferential statistics using SPSS IBM version 25.

RESULTS: In the evaluation of 53 patients between the ages of 28 and 81 (mean: 50.7), pathological complete response was obtained in 21 of the patients (39.6 %), while 32 (60.4 %) were found to have an incomplete response or no response. Absence of axillary lymph node metastasis before neoadjuvant chemotherapy, high Ki-67 proliferation index and absence of extracapsular invasion in metastatic LN were associated with pathological complete response. Other clinicopathologic parameters were found to have no effect on the results.

DISCUSSION: Patients with a high Ki-67 proliferation index and no axillary involvement are more likely to have a pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy.

CONCLUSION: It can be predicted that the prognosis may be better in patients with high Ki-67 proliferation index and no axillary involvement.

Keywords: Triple negative breast cancer, complete pathological response, neoadjuvant chemotherapy

ÖZET

AMAÇ: Triple negatif tip meme kanseri, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık % 10-15' ini oluşturan çok agresif bir meme kanseri türüdür. Adjuvan kemoterapi uygulamasına rağmen 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları diğer tiplere göre daha düşüktür. Tedaviye yanıt hastaların uzun vadeli sonuçlarını gösterebilir. Bazı çalışmalara göre patolojik tam yanıt hastaliksız sağ kalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel hastalık tümörün tedaviye direncini gösterir. Bu çalışmanın amacı, patolojik tam yanıt ile tümör özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2015-2022 yılları arasında tek merkezde neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen 53 tripl negatif meme kanseri hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Veriler, SPSS IBM sürüm 25 kullanılarak tanımlayıcı ve çıkarımsal istatistiklerle analiz edildi.

BULGULAR: Yaşları 28-81 arasında olan (ortalama: 50,7) 53 hastanın değerlendirilmesinde, hastaların 21' inde (%39,6) patolojik tam yanıt elde edilirken, 32' sinde (%60,4) kısmi yanıt alındığı veya yanıt alınmadığı saptandı. Neoadjuvan kemoterapi öncesi aksiller lenf nodu metastazı olmaması, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ve metastatik LN'de ekstrakapsüler invazyonun olmaması patolojik tam yanıt ile ilişkili olarak tespit edildiğinde diğer klinikopatolojik parametrelerin sonuçlara etkisi olmadığı görüldü.

TARTIŞMA: Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan ve aksiller tutulumu olmayan hastaların neoadjuvan kemoterapiden sonra patolojik tam yanıt alma olasılığı daha yüksektir.

SONUÇ: Eldeki veriler incelendiğinde Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan ve koltuk altı lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda patolojik tam yanıtın yüksek olması nedeniyle prognozun da daha iyi olabileceği öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler: Triple negatif meme kanseri, patolojik tam yanıt, neoadjuvan kemoterapi

¹Manisa City Hospital, Department of Surgical Oncology, Manisa, Türkiye

²Sakarya University, Faculty of Medicine, General Surgery Department, Sakarya, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Ocak 2023 / January 2023

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Şubat 2023 / February 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ahmet KAYA

Adress: Adnan Menderes, 132. Sk. No: 15, 45040, Şehzadeler, Manisa, Türkiye

Phone: +90 506 299 1362

E-mail: akaya21@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9635-4940

Yazar Bilgileri / Author Information:

Havva Belma KOÇER: 0000-0002-9888-0661, bkocer@sakarya.edu.tr

Yeşim AKDENİZ: 0000-0001-7820-7448, dryesimakdeniz@gmail.com

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common solid tumor affecting women, and it's the second leading cause of cancer - related mortality for this group 1. Triple-negative breast cancer (TNBC) is defined histologically as invasive cancer of the breast that lacks staining for estrogen and progesterone receptors (ER and PR), and human epidermal growth factor receptor - 2 (HER2/neu). There about 15-20 % of breast carcinomas illustrate this phenotype ². Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is being used for patients with TNBC with the purpose of achieving pathological complete response (pCR), because patients who have a pCR have improved disease free survival (DFS) compared with the patients that have residual disease in the breast or lymph nodes ³. Several studies are associated with pCR improved DFS and overall survival (OS) ⁴. Tumor characteristics that affect the response to NAC are the absence or low expression of hormone receptors, high Ki-67 or high grade and ductal pathology⁵. pCR rate varies in primary tumor and axillary lymph node according to tumor subtypes. Tumor subtypes are determined by the hormone receptors (ER and PR) and human epidermal growth factor receptor - 2 (HER2) statuses. HER2 overexpressed or hormone receptor negative or triple negative tumors respond better to NAC ⁶. It has been found that the presence of elevated Ki-67 prior to NAC predicts the response to chemotherapy in locally advanced breast cancer. Studies have shown that patients with high Ki-67 levels are an independent factor in predicting pCR after NAC ⁷. NAC increases the patient's survival by causing a pCR in breast cancer. Residual disease after NAC shows the tumor resistance to treatment. Although the pCR is high in TNBC, they are heterogeneous cancers, their response to treatment may be different ⁸. Anticipating TNBC that will give an incomplete response to the treatment before chemotherapy may lead to the application of different protocols such as adding other treatments to the NAC protocol, increasing the dose or extending the duration of chemotherapy.

MATERIAL AND METHOD

This is a descriptive study conducted at one center, and it's approved by the local non-invasive studies ethics committee. All the patients released a written informed consent. In our study, we retrospectively collected clinical, pathological, radiological information of TNBC patients who underwent NAC at the general surgery department of university hospital. Between January 2015 and May 2022, 804 patients were operated for breast cancer in our center, 80 of patients (10%) which were triple negative and 53 of 80 patients (66.3) received NAC. This number and ratios are seen that our TNBC rate is compatible with the literature ⁹. A retrospective review of radiologic, clinic and pathologic data were collected to a database. These data were including demographic, clinical and molecular specifications, tumor diameter before NAC, axillary node involvement status at baseline, defined by physical examination and ultrasound with a needle biopsy if necessary. The initial stage was determined via these data evaluation; and classification made according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) TNM guidelines. All the patients had a diagnosis of TNBC by a tru-cut biopsy. Complete pathology assessment including receptors, HER2/neu status and Ki-67 indexes, were done in pre-treatment biopsy. pCR defines the absence of any residual tumor cells in breast by a histologic evaluation of a tumor specimen. pCR at definitive surgery was defined as the lack of invasive breast cancer in the breast; pathological responses were evaluated according to the Miller - Payne classification system ¹⁰. There are 5 subgroups in the Miller-Payne staging system and grade 1 means no response to NAC, while grade 5 means that the tumor has a pCR to neoadjuvant treatment. Axillary lymph nodes positivity was revealed by fine needle aspiration biopsy. The presence of residual in situ carcinoma was also included in the pCR definition. Grade was based on the modified Nottingham histological scoring system and divided into three grades (1, 2 and 3 for well, moderate, or poorly differentiated respectively). The relationship between age, tumor size before NAC, vitamin D level (N : >30 ng/ml), axillary lymph node involvement, histologic type and Ki-67 level on response were evaluated.

The inclusion criteria of our study were female patients, 18 years of age or older who received NAC for stage I-IV TNBC. The collected data analyzed using descriptive statistics and categorical data were compared by t-test, chi square and fisher exact test, using IBM SPSS Statistics version 25.0 software to identify any significant prognostic factors for pCR in TNBC patients. P value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

The information's of 53 TNBC patients since 2015 to 2022 were included in

this study. Patient characteristics, the comparison of clinical, radiological and pathological characteristics between the pCR (+) and pCR (-) groups were shown in the Table I.

Table 1: Patient characteristics; association of baseline clinical characteristics with pathological response in tumor.

	N (%)	pCR (-), %	pCR (+), %	p- value
Age				
<50	26 (49.1)	18 (56.25)	8 (38.09)	0.470
≥50	27 (50.3)	14 (43.75)	13(61.90)	
Tumor size				
≤2 cm	7 (13.2)	4 (12.5)	3 (14.2)	0.477
2-5cm	37 (69.8)	21 (65.62)	16 (76.1)	
>5 cm	9 (17.0)	7 (21.87)	2 (9.5)	
Histological type				
Invasive ductal	45 (84.9)	27 (84.3)	18 (85.7)	0.810
Other	8 (15.09)	5 (15.7)	3 (14.3)	
Grade				
1	7 (13.2)	5 (15.6)	2 (9.5)	0.268
2	14 (26.4)	9 (28.1)	5 (23.8)	
3	32 (60.3)	18 (56.25)	14 (66.6)	
Ki-67				
<15	3 (5.6)	2 (7.6)	1 (5.9)	0.357
15-29	6 (11.2)	5 (19.2)	1 (5.9)	
≥30	34 (64.1)	19 (73.1)	15 (88.2)	
Unknown	10 (18.8)			
Axillary lymph nodes				
Negative	34 (64.1)	14 (43.75)	20 (95.2)	0.002
Positive	19 (35.9)	18 (56.25)	1 (4.8)	
Extracapsular Invasion				
Negative	11 (68.8)	1 (16.7)	10 (100)	0.214
Positive	5 (31.2)	5 (83.3)	0 (0)	
Vitamin D level (N:>30ng/ml)				
Low	36 (67.9)	21 (91.3)	15 (83.3)	0.331
Normal	5 (9.4)	2 (8.7)	3 (16.6)	
Unknown	12 (22.6)			

The mean age of patients was 50.7 (28-81). Number of patients who showed pCR in the breast was 21 (39.6 %). In the group with Ki-67 level above 30%, 44.1% pCR was obtained, while in the group below 30% pCR was 22.2%. We did not determine a significant difference (p:0.357). Pathological axillary lymph node involvement seen in 19 patients and in this group pCR rate was 5.2 %; in the group including 34 patients without axillary involvement, the pCR rate was 58.8%, it's found that is a predictive factor for pCR (-) (p<0.01). Although the pCR rate was found with the highest rate with a rate of 43.2% in tumors between 2-5 cm, there was no statistically significant difference when compared with tumors larger than 5 cm or smaller than 2 cm (p=0.477). While the rate of pCR was 33.3% in the group with low vitamin D levels (36 patients), the rate of pCR was found to be 60 % in the group with high or normal vitamin D levels (5 patients), but statistically there was not any difference between two groups. (p=0.331). pCR was higher in women with high grade tumors than low grades but statistically no difference found (p=0.268) between the groups. The extracapsular involvement of the metastatic LN didn't cause any difference at pCR (p=0.261). Because of 93% of the tumors were invasive ductal carcinoma, a comparison group could not be created, and further comments were not made on this subject. The highest pCR was obtained in patients without pathological axillary involvement and with a high Ki-67 proliferation index. On the other hand, Vitamin D level, patient's age, the tumor size before NAC and other clinicopathological factors were found not to have no effect on the pCR.

DISCUSSION

Although TNBC has an overall bad prognosis, these patients having NAC have

improved organ conservation rates¹¹. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been widely utilized in treatment of breast carcinoma, and pathological diagnosis after surgery contributed to evaluation of curative effect. Some clinicopathological characteristics and treatment related factors may take essential role in tumor response to NAC¹². This study describes a retrospective analysis of factors affecting pCR outcomes in patients who treated with NAC for TNBC. In the study, having a higher Ki-67 proliferation index and the absence of axillary involvement were found to be the most effective findings on pCR to NAC. It has been widely recognized that axillary lymph nodes involved after NAC plays a very important role in the prognosis of TNBC patients. Axillary lymph nodes response to NAC is an important component of pathological evaluation¹². In our study, the patients that had extracapsular invasion in axillary LN had no pCR in tumor. If capsular invasion can be detected at initially by ultrasound, it can be predicted that which patients will have complete response or not. Although there was no statistically significant result, it was thought that this was related to the low number of patients. This finding may change the way to be followed in treatment in terms of protecting the axilla. Xiaoxian et al. reported a notable relation between pCR and ki-67 proliferation index level both as a categorical variable especially when <15 % was set as the cut-off value for defining higher Ki-67 proliferation index. Their findings were similar to other studies and ours⁷. Several studies were conducted on the proliferation index of Ki-67 but there are relatively few trials addressing the question of the role of Ki-67 in patients who did not achieve pCR. There appear to be some inconsistent data concerning Ki-67 as a prognostic factor in breast cancer patients underwent NAC¹³. Denkert et al. suggests Ki-67 may be considered a both predictive and prognostic marker, although it's effect is the opposite when it comes to prediction or prognosis¹⁴. Another retrospective study was carried out in 120 TNBC patients who treated with NAC. Trial results have confirmed that higher Ki-67 levels are associated with increased response to NAC and also with worse long-term outcome in patients who pCR (-)¹⁵. Breast carcinoma is characterized based on expression of the estrogen (ER), progesterone (PR) and human epidermal growth factor - 2 (Her-2) receptors. There are 4 subtypes which patients with breast cancer can be divided into based on their tumor markers: Luminal A, luminal B, Her-2 or triple negative (TN) type¹⁶. Molecular typing of tumors has allowed clinicians to make clinical decision and make risk stratification. In a meta-analysis including 14,000 patients done by Haque et al. it's found that the pCR rate was 19 %; lowest in luminal-A disease (0.3%), the highest in Her-2 type disease (38.7 %) and second highest in TNBC (23.2%). Molecular profiling is a powerful independent prediction factor of pCR and overall survival (OS)¹⁷. We see more than 38.1% complete pCR in our surgical series. Axillary complete response rate was determined as 58.8 %. This ratio proves that if surgery is performed without NAC, unnecessary axillary lymph node dissection and large mastectomies can be performed. Therefore, NAC should come first in TNBC patients in case of tumor diameter larger than 1 cm and/or axillary involvement. In our study 37% of patients were under age of 50 at the time diagnosis and 63% older than 50 years. There wasn't any difference between two groups in terms of pCR which support our findings too. Olfatbakhsh et al were found no significant difference between pre or postmenopausal status in terms of pCR¹⁸. Biswas et al. detected a differential response rate of TNBC to NAC based on tumor stage, with less pCR observed among women with advanced cancer stage. For patients with stage II disease, the pCR rate was 53 % and 19 % for stage III disease. Their study shows a decreasing pCR rate following NAC with advancing tumor stage¹⁹. Gass et al. reported that pCR rate was higher in women with clinically smaller tumor diameters, histological grade 3, and high Ki-67 proliferation levels²⁰. However, in our study, a statistically significant relationship could not be established between tumor grade or tumor size with pCR. This may be because we rely on a relatively small number of patient groups. Some studies reported a protective role for vitamin D in breast carcinoma development²¹. Vitamin D has been shown to induce cell-cycle arrest via increasing the expression of cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors (p21 or p27) in breast cancer cell lines. Active vitamin D metabolites also can regulate the expression of oncogenes c-fos and c-myc²². Low vitamin D levels were detected in 67.9 % of the patients, and this rate was considered to be higher than the general population. Rainville et al concluded that the TNBC subtype has the lowest average vitamin D levels. This data suggests that low levels of vitamin - D is characteristic of the TNBC²³. In our study, we demonstrated that the level of vitamin - D was found to be lowest in TNBC patients compared to other luminal types. Most of patients had low level of vitamin D but there was no statistically difference in term of pCR. In our study, negative axillary lymph nodes before NAC was found to be a positive predictive marker suggesting a pCR, as Kern et al. similarly stated before²⁴. We also determined that the high

Ki-67 level have positive affect in the pCR but no significant difference found. The presence of extracapsular invasion seems to reduce the likelihood of a pCR. But it should be noted that this study has some limitations; because it's a retrospective study which includes low number of patients.

CONCLUSION

Patients who have a higher Ki-67 proliferation index and lack of axillary involvement are more likely to have a pCR after NAC. We have confirmed the potential use of Ki-67 as a predicting factor for response to NAC. Ki67 >30% was slightly associated with better response to NAC and relatively worse prognosis. Therefore, it can be important to measure the Ki-67 index, which can be used as a marker in the treatment and follow-up of breast cancer. pCR can be considered a reasonable factor for prediction of tumor response and prognosis of the patients.

Author contribution:

AK, BK: Conceived and designed the experiment, performed the experiments, wrote the paper.

YA: Contributed reagents, materials, analysis tools or data, statistical calculation.

BK: Review & editing, supervision, project administration.

REFERENCES

1. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2017. Toronto, ON. Canada Cancer Society; 2017.
2. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. "Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study," *Journal of the American Medical Association*, 2006; 295(21):2492-502.
3. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: Results from the I-SPY 1 trial CALGB150007/150012, ACRIN 6657. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30:3242-49.
4. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al., "Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer," *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(8):1275-81.
5. Del Prete S, Caraglia M, Luce A, et al. Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A single center experience. *Oncology Letters*. 2019; 18:3873-79.
6. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(7):1037-44.
7. Li XB, Krishnamurti U, Bhattarai S, et al. Biomarkers Predicting Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *American Journal of Clinical Pathology*. 2016; 145(6):871-8.
8. Kennedy RD, Quinn JE, Johnston PG, Harkin DP. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet*. 2002; 360(9338):1007-14.
9. Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study, *Annals of Medicine and Surgery*. 2019;49:44-8. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.11.021>
10. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003; 12: 320-7
11. Amos KD, Adamo B, Anders CK. Triple-Negative Breast Cancer: An Update on Neoadjuvant Clinical Trials. *International Journal of Breast Cancer* .2012;2012: 385978
12. Lv Y, Li Y, Mu W, et al. Factors Affecting Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Primary Breast Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020; 30(04):389-93.
13. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncology*. 2010; 11: 174-83.
14. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, et al. Strategies for developing Ki-67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast*. 2015; 24(2): 67-72
15. Ács B, Zámbov V, Vízkeleti L, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagnostic Pathology*. 2017; 12: 20.
16. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018; 23(5):556-565
17. Haque W, Verma V, Hatch S, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* .2018; 170:559-567. <https://doi.org/10.1007/s12539-018-1000-0>

doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3

18. Olfatbakhsh A, Tafazzoli-Harandi H, Najafi S, et al. Factors Impacting Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Single-Center Study, *International Journal of Cancer Management*. 2018; 11(5):e60098. doi: 10.5812/ijcm.60098.
19. Biswas T, Efird JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8:112712-19
20. Gass P, Lux MP, Rauh, C, et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18; 1051. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4925-1>.
21. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, et al. Inhibitory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol*. 2001; 15:1370–80.
22. Colston KW, Hansen CM. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2002; 9:45–59.
23. Rainville C, Khan Y, Tisman, G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases Journal* 2. 2009;8390. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-8390>.
24. Kern P, Von Minckwitz G, Puetter C, et al. Prognostic Impact of Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy in 648 Patients with Triple-negative Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2015; 35: 5479-84

Cerrahi tipi derlenme kalitesi skorunu etkiliyor mu?**Does type of surgery affect quality of recovery score?**Meltem BEKTAŞ¹**ÖZET**

AMAÇ: Cerrahi sonrası derlenme hasta özellikleri, cerrahi işlem ve anestezi gibi çeşitli faktörlerden etkilenen karmaşık bir durumdur. Quality of Recovery-15 (QoR-15) anketi anestezi ve cerrahi sonrası derlenme kalitesini ölçmede kullanılan ve hasta tarafından belirlenen sonuçları olan bir anketir. Çalışmamızda elektif septorinoplasti veya orta kulak cerrahisi geçirecek hastalarda derlenme kalitesini değerlendirmede QoR-15 ölçeğinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya etik kurul izni ve hasta onamı alındıktan sonra, septorinoplasti ve orta kulak cerrahisi geçirecek hastalar dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ASA skoru, eğitim durumu, cerrahi tipi, anestezi ve cerrahi süresi kaydedildi. Hastalardan operasyondan önce ve operasyondan 24 saat sonra iki kez Quality of Recovery-15 anketini doldurmaları istendi. Anket sonucu alınan puanlar mükemmel, iyi, orta ve kötü olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 51 septorinoplasti (Grup 1) ve 53 orta kulak cerrahisi geçirecek (Grup 2) toplam 104 hasta dahil edildi. Anestezi ve cerrahi süresi Grup 1'de, Grup 2'ye göre anlamlı uzun bulundu. Preoperatif dönemde değerlendirilen QoR-15 skoru ortalaması her iki grupta 135 puanın üzerinde ve mükemmel grubunda idi. Postoperatif QoR-15 skorları değerlendirildiğinde, Grup 1'de ortalama 122.2±16 ve Grup 2'de 136.4±11.8 olarak saptandı (p=0,0001). QoR-15 skorları grup içi karşılaştırıldığında, her iki grupta postoperatif dönemde preoperatif döneme göre anlamlı azalma olduğu bulundu (p<0,0001).

SONUÇ: Hastanın derlenme kalitesini sınıflandırmak, hastaneden taburcu olmaya hazır olup olmadığını değerlendirmek için ek bir araç olabilir. QoR-15 anketi kısa sürede ve hasta tarafından kolay yapılabilmesi nedeniyle, hasta bakımını geliştirmede standart izlem aracı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif derlenme, Quality of Recovery-15, anket, genel anestezi

ABSTRACT

AIM: Postoperative recovery is a complex process affected by various factors such as patient characteristics, surgical procedure, and anesthesia. The quality of recovery-15 (QoR-15) questionnaire is a patient-reported outcome measurement of quality of recovery after anesthesia and surgery. In this study, we aimed to measure and compare the effectiveness of the QoR-15 questionnaire in patients undergoing septorhinoplasty and chronic otitis media surgeries under general anesthesia.

MATERIAL AND METHOD: After obtaining institutional ethics committee approval and patient consent, patients scheduled for elective septorhinoplasty and chronic otitis media surgeries were enrolled to the study. Demographic characteristics, ASA score, educational status, type of surgery, duration of anesthesia and surgery were recorded. Patients completed the QoR-15 questionnaire preoperatively and 24 hours postoperatively. The scores of the questionnaire were classified as excellent, good, moderate and bad.

RESULTS: A total of 104 patients presenting for elective septorhinoplasty (Group 1, n=51) and chronic otitis media surgery (Group 2, n=53) were included in the study. Duration of anesthesia and surgery were found longer in Group 1 compared to Group 2. The mean QoR-15 scores were above 135 points in both groups and classified as excellent, preoperatively. The mean postoperative QoR-15 scores were 122,2±16 and 136,4±11,8 in Group 1 and 2, respectively (p=0,0001). In within group comparisons, there was a significant decrease in postoperative QoR-15 scores compared to preoperative scores in both groups (p<0,0001).

CONCLUSION: To evaluate and classify the patient's recovery could guide the physician to assess the readiness for discharge from hospital. As the QoR-15 questionnaire can be performed easily and in a short time by the patient, it can be used as a standard follow-up tool to improve patient care.

Keywords: Postoperative recovery, Quality of Recovery-15, questionnaire, general anesthesia

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:****Meltem BEKTAŞ**

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Hacettepe Mahallesi, Ulucanlar Caddesi, No: 89, 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 595 3175
e-posta: meltembektas@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8255-5004

Yazar Bilgileri / Author Information:

GİRİŞ

Cerrahi sonrası derlenme, hasta özellikleri, cerrahi işlem ve anestezi gibi çeşitli faktörlerden etkilenen karmaşık bir durumdur.¹ Hastanın cerrahi ve anestezi sonrası normal aktivitelere devam edebilmesi başarılı postoperatif derlenme için önemli bir göstergedir.² Derlenme kalitesini gösteren birçok araç mevcuttur. Son yıllarda hasta tarafından algılanan derlenme kalitesi kavramı dikkat çekmektedir.^{3,4} Quality of Recovery-40 anketi (QoR-40), postoperatif erken evrelerde derlenme kalitesini ve sağlık durumunu değerlendirmek için kullanılan bir değerlendirme testidir. İlk olarak 2000 yılında Myles ve ark. tarafından tanımlanmış ve 2014 yılında Karaman ve ark. tarafından Türkçe dilinde geçerli bir test olduğu gösterilmiştir.^{5,6} QoR-40, hastaların ağrı, fiziksel konfor, fiziki bağımsızlık, psikolojik destek ve duygusal durumunun değerlendirildiği 40 sorudan oluşmaktadır. Birçok farklı ülkede çevirisi yapılmış ve yaygın olarak kullanılmaktadır.⁷ Quality of Recovery-15 (QoR-15) 2013'te Stark ve ark. tarafından geliştirilmiş ve valide edilmiş kısa bir postoperatif derlenme ölçeğidir.⁸ QoR-40 ölçeğinin kısaltılmış halidir. Daha kısa olması ve kısa sürede tamamlanması nedeniyle kullanımı kolaydır.^{7,8} QoR-40'ta olduğu gibi hasta tarafından ağrı, fiziksel konfor, fiziki bağımsızlık, psikolojik destek ve duygusal durumunun değerlendirildiği 15 soru içerir. Testin sonucunda 0 ile 150 arasında bir puan saptanır, daha yüksek sonuç daha iyi derlenme kalitesi anlamına gelir.^{2,9} Son güncelleme ile klinik olarak önemli minimal fark, yani anlamlı değişikliği gösteren en düşük fark, QoR-15 için 6'dır.^{10,11}

Bu çalışmada elektif septorinoplasti ve orta kulak cerrahisi geçirecek hastalarda cerrahi sonrası derlenme kalitesini değerlendirmede "Quality of Recovery-15" derlenme ölçeğinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya etik kurul izni (SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 23.11.2022 tarih, 1148/2022 sayılı) ve hasta onamı alındıktan sonra genel anestezi altında septorinoplasti veya orta kulak cerrahisi geçirecek 18-65 yaş arası, ASA-I-III grubu okur-yazar hastalar dahil edildi. Mental retardasyonu veya psikiyatrik hastalığı olan, okur-yazar olmayan, çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, ASA skoru, eğitim durumu, cerrahi tipi, anestezi ve cerrahi süresi kaydedildi. Hastalar operasyondan önce ve operasyondan 24 saat sonra iki kez ziyaret edilerek QoR-5 anketini

QoR-15T Hasta Anketi		
Tarih: --/--	Ameliyat Öncesi: <input type="checkbox"/>	Ameliyat Sonrası: <input type="checkbox"/>
BÖLÜM A		
Son 24 saattir nasıl hissediyorsunuz?		
0=hiçbir zaman (kötü) ve 10= her zaman (iyi)		
1	Rahat nefes alabilme	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
2	Yemekten keyif alabilme	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
3	Dinlenmiş	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
4	İyi bir uyku uyuma	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
5	Kendi başınıza kişisel bakımınızı ve temizliğinizi yapabileceğiniz	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
6	Ailenizle ve arkadaşlarınızla iletişim kurabileceğiniz	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
7	Doktorlardan ve hemşirelerden destek alma	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
8	İşe ya da günlük ev işlerine dönebilme	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
9	Rahat ve kontrollü olma	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
10	Genel bir iyilik halinde olma	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
BÖLÜM B		
Son 24 saat içinde aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?		
10=hiçbir zaman (iyi) ve 0= her zaman (kötü)		
11	Orta şiddetli ağrı	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
12	Çok şiddetli ağrı	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
13	Bulantı veya kusma	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
14	Endişe veya kaygı	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman
15	Özintü veya moral bozukluğu	hiçbir zaman <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> her zaman

Şekil 1. Quality of Recovery-15 Anketi

doldurmaları istendi. Uygulanan anket testi sorularına verilen cevaplar, Vizüel Analog Skala yardımıyla sayıya dönüştürülüp kaydedildi. Vizüel Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır. 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımlı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Soruların cevapları 10 her zaman, 0 hiçbir zaman olarak kaydedildi. QoR-15 testi skorları mükemmel (QoR-15 > 135 puan), iyi (122 ≤ QoR-15 ≤ 135 puan), orta (90 ≤ QoR-15 ≤ 121 puan) ve kötü (QoR-15 < 90 puan) olarak sınıflandırıldı.⁸

İstatistiksel analiz için Medcalc Statistical Software version 19.2 (Medcalc Software Ltd., Ostend, Belgium) programı kullanıldı. Ölçülebilir değerlerin dağılımı Shapiro testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler Student t-testi, çarpık dağılım gösteren veriler Mann-Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sayımla elde edilen verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya septorinoplasti geçirecek 51 hasta (Grup 1) ve orta kulak cerrahisi geçirecek 53 hasta (Grup 2) olmak üzere toplam 104 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması Grup 1'de 27±9 yıl ve Grup 2'de 40±14 yıl olarak bulundu (p<0.0001). Grup 1'de 38 kadın, 13 erkek hasta ve Grup 2'de 25 kadın, 28 erkek hasta vardı (p<0.05). ASA skorları açısından gruplar arası farklılık yoktu (p>0.05). Eğitim durumu değerlendirildiğinde lisans mezunu hasta sayısı Grup 1'de anlamlı yüksekti (p<0.05).

Grup 1'de cerrahi ve anestezi süresi sırasıyla 175.6±53.6 dk ve 205.3±53.1 dk iken Grup 2'de 109±39.2 dk ve 138±41.6 dk idi. Anestezi ve cerrahi süresi Grup 1'de, Grup 2'ye göre anlamlı uzun bulundu (p<0.0001).

Preoperatif dönemde değerlendirilen QoR-15 skoru Grup 1'de ortalama 138.4±7.6 (min-max:119-150) ve Grup 2'de ortalama 141.3±8 (min-max:113-150) olarak saptandı (p=0.03). Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da, her iki grubun ortalaması 135 puanın üzerinde ve mükemmel grubunda idi.

Postoperatif dönemde QoR-15 skorları değerlendirildiğinde Grup 1'de ortalama 122.2±16 (min-max:88-150) ve Grup 2'de ortalama 136.4±11.8 (min-max:99-150) olarak saptandı (p=0.0001).

QoR-15 skorları grup içi karşılaştırıldığında, her iki grupta postoperatif dönemde preoperatif döneme göre anlamlı azalma olduğu bulundu (p<0.0001).

Grupların QoR-15 skorları alt dört kategoriye ayrılarak (mükemmel (QoR-15 > 135), iyi (122 ≤ QoR-15 ≤ 135), orta (90 ≤ QoR-15 ≤ 121) ve kötü (QoR-15 < 90)) değerlendirildiğinde, preoperatif dönemde Grup 1'de 36 hasta (%70.6), Grup 2'de 41 hastanın (%77.4) mükemmel sınıfında yer aldığı görüldü. Postoperatif dönemde ise Grup 1'de 11 hasta (%21.6), Grup 2'de 34 hasta (%64.2) mükemmel sınıfında idi. Grup 1'de orta sınıfta yer alan hasta sayısı preoperatif dönemde 3 (% 5.9) iken, postoperatif dönemde 23'e (% 45.1) yükseldiği bulundu (p<0.0001). Grup 1'de fiziksel konforu gösteren sorulara (1-4. Sorular) ait puanların postoperatif dönemde belirgin azaldığı görüldü. Grupların QoR-15 skorlarının preoperatif ve postoperatif döneme ait sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların QoR-15 skorlarının preoperatif ve postoperatif döneme ait sınıflandırması

Grup	Mükemmel		İyi		Orta		Kötü	
	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop
Grup 1 (Septorinoplasti)	36 (%70.6)	11 (%21.6)	12 (%23.5)	16 (%31.4)	3 (%5.9)	23 (%45.1)	0 (%0)	1 (%2)
Grup 2 (Orta Kulak Cer.)	41 (%77.4)	34 (%64.2)	11 (%20.8)	13 (%24.5)	1 (%1.9)	6 (%11.3)	0 (%0)	0 (%0)

(p<0.0001, χ^2 :23.0)

TARTIŞMA

Postoperatif derlenme kalitesini değerlendirmek için birçok ölçek geliştirilmiştir ancak günümüzde hasta tarafından bildirilen sonuçları dikkate alan değerlendirmeler önem kazanmıştır.^{12,13} Derlenme hastanın normal fonksiyonlarına ve günlük hayatına geri dönmesi dönemidir. Derlenmesi iyi olmayan hastaların iyileşme ve taburcu olmalarının gecikeceğini tahmin edebiliriz.⁹ Genel olarak hasta tecrübesini iyileştirmek amacıyla, hasta odaklı sonuçların değerlendirilmesi önerilmektedir.^{14,15}

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda QoR-40 ile VAS ve hastanede kalış süresi

arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. 5 QoR-40 anketinin kısaltılmış formu olan QoR-15 ölçeği, kullanım kolaylığı ve daha az zaman alması açısından klinik pratikte yerini almaya başlamıştır.^{10,16} QoR-15 ölçeği Türkçe'ye çevrilmiş ve ülkemizde de validasyon çalışmaları yapılmıştır.^{3,17} Çalışmamızda operasyon tipi açısından özellikle solunum yolunda girişim olan septorinoplasti hastaları ve solunum yoluna cerrahi girişim uygulanmayan orta kulak cerrahisi hastaları derlenme kalitesi yönünden karşılaştırıldı. Preoperatif ve postoperatif QoR-15 değerlerine bakıldığında her iki grupta da postoperatif QoR-15 skorlarının anlamlı derecede azaldığı görüldü. Özellikle septorinoplasti cerrahisi uygulanan grupta bu azalma daha belirgindi. Solunumu etkileyen cerrahinin hastanın fiziksel konforunu etkileyen soruların puanında azalmaya yol açması nedeniyle bu anlamlı farkın oluştuğunu düşünmekteyiz. Wessels ve ark. yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada elektif veya yarı acil ortopedik cerrahi geçiren hastalarda derlenme kalitesini ve bunu en çok etkileyen faktörleri değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda postoperatif QoR-15 skorunda bazal skora göre anlamlı azalma saptanmış ve bu azalmanın bazal skoru daha düşük olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Derlenme kalitesini en çok etkileyen faktörün de ağrı olduğu bulunmuştur.¹⁸ Değişik türde cerrahi geçirecek hastalar arasında farklılık olup olmadığı daha çok katımlı anketlerle daha iyi bir şekilde belirlenebilir. Postoperatif erken dönemde ortaya çıkan sorunların zamanında tanınması ve yönetilmesi hayat kurtarıcı olabilir. QoR ölçeğinde 4 sınıfa kategorizasyon, saptanan değerlerin kliniğe uyarlanması açısından optimizasyon sağlamaktadır. QoR ölçeğini rutin postoperatif yönetim işleyişine dahil etmek postoperatif komplikasyon gelişimi açısından yüksek riskli hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Buna ek olarak kötü bir QoR skoru hastanede uzun yatış ile de ilişkilidir. QoR-15 postoperatif komplikasyonlar açısından erken uyarıcı bir skor olarak da kullanılabilir, hatta cerrahiden 24 saat sonra 105'in altında bir değer bir aya kadar ortaya çıkabilecek bir komplikasyonu öngörmeyi sağlar.¹⁹ Kleif ve ark. yakın zamanda laparoskopik appendektomi hastalarında yaptıkları bir çalışmada postoperatif 24. saatte değerlendirilen QoR-15 ölçeğinde kötü sonucun 30 güne kadar olan artmış postoperatif komplikasyon riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.⁸ Çalışmamızda grupların sonuçları 4 sınıf kategorisinde değerlendirildiğinde yine septorinoplasti hastalarında postoperatif dönemde orta kategoride yer alan hastalarda belirgin artış görülmektedir. Hastalar postoperatif ilk 24 saat takip edilmiş ve 24. saatte ikinci değerlendirme yapılmıştır. Bu süre içinde her iki grupta yer alan hastalarda herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır. Ancak uzun dönem komplikasyonlar açısından özellikle septorinoplasti grubunun daha yüksek risk taşıdığı kanaatindeyiz.

SONUÇ

Quality of Recovery anketlerinde önerilen sınıflandırma klinisyenlere ameliyat sonrası dönemde kullanılmak üzere hasta tarafından belirtilen bir sonuç sağlayabilir. Bir hastanın iyileşmesini sınıflandırmak, hastaneden taburcu olmaya hazır olup olmadığını değerlendirmek için ek bir araç olabilir. İntraoperatif ve erken postoperatif olay oranlarının düşük olmasına rağmen, 30 günlük mortalite ve morbidite son bir kaç yılda nispeten değişmeden kalmıştır. Bu da optimizasyonun esas olarak postoperatif dönemde iyi bakım yapılması olduğunu göstermektedir.²⁰ QoR-15 anketi kısa sürede ve hasta tarafından kolay yapılabilmesi nedeniyle, hasta bakımını geliştirmede standart izlem aracı olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- 1.Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth.* 2000; 84 (1): 6-10.
- 2.Chazapis M, Walker EMK, Rooms MA, Kamming D, Moonesinghe SR. Measuring quality of recovery-15 after day case surgery. *Br J Anaesth.* 2016; 116 (2): 241-248.
- 3.Kara U, Şimşek F, Kamburoğlu H, et al. Linguistic validation of a widely used recovery score: quality of recovery-15 (QoR-15). *Turk J Med Sci.* 2022; 46(2): 427-435.
- 4.Neville A, Lee L, Antonescu I, et al. Systematic review of outcomes used to evaluate enhanced recovery after surgery. *Br J Surg.* 2014;101(3):159-170.
- 5.Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Br J Anaesth.* 2000; 84(1): 11-15.
- 6.Karaman S, Arıcı S, Doğru S, et al. Validation of the Turkish version of the Quality of Recovery-40 questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;

12(1): 8.

- 7.Gornall BF, Myles PS, Smith CL, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2013; 111(2): 161-169.
- 8.Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. *Anesthesiology.* 2013;118(6):1332-1340.
- 9.Kleif J, Gögenur I. Severity classification of the quality of recovery-15 Score - An observational study. *J Surg Res.* 2018; 225: 101-107.
- 10.Myles PS, Myles DB, Galagher W, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Minimal clinically important difference for three quality of recovery scales. *Anesthesiology.* 2016;125(1):39-45.
- 11.Myles PS, Myles DB. An updated minimal clinically important difference for the QoR-15 scale. *Anesthesiology.* 2021;135(5):934-935.
- 12.Miller TE, Mythen M. Successful recovery after major surgery: moving beyond length of stay. *Perioper Med.* 2014;3:4.
- 13.Bowyer A, Jakobsson J, Ljungqvist O, Roysse C. A review of the scope and measurement of postoperative quality of recovery. *Anaesthesia.* 2014;69(11):1266-1278.
- 14.Myles PS, Boney O, Botti M, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (STEP) initiative: patient comfort. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):705-711.
- 15.Leger M, Campfort M, Cayla C, Lasocki S, Rineau E. Postoperative quality of recovery measurements as endpoints in comparative anaesthesia studies: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2021;126(6):e210-212.
- 16.Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ.* 1998;316(7132):690-693.
- 17.Selvi O, Azizoğlu M, Temel G, et al. Translation and validation of the Turkish version of the quality of postoperative recovery score QoR-15: A multi-centred cohort study. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2022; 50(6): 443-448.
- 18.Wessels E, Perrie H, Scribante J, Jooma Z. Quality of Recovery Following Orthopedic Surgery in Patients at an Academic Hospital in South Africa. *Anesth Analg.* 2021; 133(2): 507-514.
- 19.Campfort M, Cayla C, Lasocki S, Rineau E, Leger M. Early quality of recovery according to QoR-15 score is associated with one-month postoperative complications after elective surgery. *J Clin Anesth.* 2022; 78:110638.
- 20.Smit-Fun VM, Cox PBW, Buhre WF. Role of the anaesthetist in postoperative care. *Br J Surg.* 2020; 107(2): e8-e10.

Is early prediction of postpartum wound infection possible? A retrospective cohort study**Doğum sonrası yara enfeksiyonunun erken tahmini mümkün müdür? Retrospektif bir kohort çalışması**

Mujde Can IBANOGLU¹, Seval YILMAZ ERGANI¹, Ece Sevin CUKUROVA¹, Ceren POLAT KAMACI¹, Hande Nur ONCU¹, Cantekin ISKENDER¹, Yaprak ENGIN-USTUN¹

ÖZET

AMAÇ: Çalışmada sezaryen sonrası yara enfeksiyonlarında delta-nötrofil indeksi (DNI) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) değerlerinin prognostik önemi olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2015-2019 yılları arasında üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yara enfeksiyonu gelişen ve sezaryen sonrası tekrar hastaneye yatırılan yüz on hasta çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunda da aynı sayıda hasta mevcuttu. Ameliyattan 12 saat önce (0. gün) ve 24 saat sonra (1. gün) ölçülen DNI, lökosit sayısı ve nötrofil yüzdesini içeren laboratuvar testleri değerlendirildi. Bu sonuçların yara enfeksiyonu için prediktif değeri olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30,6 (17-55) yıl, vücut kitle indeksi 28,4±3,95 kg/m² idi. NLR 0. gün için optimal eşik değeri 4.0 idi, %80 duyarlılık, %38.7 özgüllük, 1.31 pozitif olabirlik oranı, 0.52 negatif olabirlik oranı tespit edildi. Yara enfeksiyonu gelişimi için etkili olan faktörler NLR gün 0, 1 ve delta NLR olarak bulunmuştur. Ayrıca vücut kitle indeksinin 27'den büyük olması, sezaryen sayısının birden fazla, ameliyat süresinin 50 dakikadan fazla ve 30 dakikadan az olması da yara enfeksiyonu gelişimini etkileyen faktörler olarak saptanmıştır.

SONUÇ: Çalışmanın sonucunda, sezaryen sırasındaki NLR değerlerinin sezaryen sonrası enfeksiyon gelişimini öngördüğünü gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen, delta-nötrofil indeksi (DNI), nötrofil/lenfosit oranı (NLR)

ABSTRACT

AIM: This study investigated whether delta neutrophil index (DNI) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) values have prognostic significance for wound infection after cesarean section.

MATERIAL AND METHOD: In this retrospective study, one hundred and ten patients who developed wound infection and were rehospitalized after cesarean section in a tertiary health center between 2015 and 2019 formed the study group. The same number of patients were in the control group. Laboratory tests including DNI, leukocyte count, and percentage of neutrophils which were measured 12 hours before surgery (day 0) and 24 hours after surgery (day 1) were assessed. It was investigated whether these findings had predictive value for wound infection.

RESULTS: The mean age of patients included in the study was 30.6 (17-55) years and body mass index was 28.4±3.95 kg/m². The optimal cut-off value for NLR day 0 was 4.0, with a sensitivity of 80%, a specificity of 38.7%, a positive likelihood ratio of 1.31, a negative likelihood ratio of 0.52, and an area under the receiver operating characteristic curve (ROC) of 0.606. NLR day 0, 1, and delta NLR were factors that were effective in the development of wound infection. Additionally, it was discovered that the body mass index above 27, the frequency of cesarean sections over 1, and the length of the operation (more than 50 minutes or less than 30 minutes) all had an impact on the development of wound infection.

CONCLUSION: We showed that NLR values during cesarean section predicted the development of infections after cesarean section.

Keywords: Cesarean section, delta-neutrophil index(DNI), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)

¹Department of Obstetrics, Ankara Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Eylül 2022 / September 2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mujde Can IBANOGLU

Address: Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital,

06010, Ankara, Türkiye.

Tel: +90 532 308 9488

e-mail: drmujdecancan@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8413-2064

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Aralık 2022 / December 2022

Yazar Bilgileri / Author Information:

Seval YILMAZ ERGANI: 0000-0002-7017-8854, dr.svl7@gmail.com

Ece Sevin CUKUROVA: 0000-0001-7914-3319, ecesevincukurova@gmail.com

Ceren POLAT: 0000-0002-7216-1968, cerenpolat93@gmail.com

Hande Nur ONCU: 0000-0002-9407-2704, handekayahan@gmail.com

Cantekin ISKENDER: 0000-0003-1376-5734, c_iskender@yahoo.com

Yaprak ENGIN-USTUN: 0000-0002-1011-3848, ustunayaprak@yahoo.com

INTRODUCTION

Cesarean section (CS) is an important obstetric procedure to save the life of both mother and fetus. In 2012, an estimated 22.9 million deliveries were performed by cesarean section.¹ However, cesarean section is a surgical procedure associated with some complications, which include surgical site infections. The rate of wound infection after cesarean section varies from 3% to 15% worldwide.² This variation in incidence is influenced by many factors, including population risk factors, perioperative practices, and incisional procedures. Despite the increase in cesarean section rates, the risk of wound infection has declined rapidly over the past three decades. The most important factor in this success has been the development of hygiene conditions, antibiotic prophylaxis, and sterile procedures.³ However, infection after cesarean section is still associated with increased maternal morbidity and mortality. It prolongs the mother's hospital stay and increases the cost of care. Surgical site infection is defined as an infection that occurs at the surgical site within 30 days of the procedure.⁴ *Staphylococcus aureus* is the most common microorganism and is isolated in 15-20% of cases.⁵ Identification of these risk factors and prognostic markers is critical for targeted interventions to reduce infection rates.

The delta-neutrophil index (DNI) is a calculation that indicates the percentage of immature granulocytes in whole blood.⁶ It is calculated by measuring the light reflected from various leukocyte subtypes as a result of the cytochemical myeloperoxidase reaction and can be easily measured with an equipment that produces a complete blood count.⁷ Increased immature granulocytes in peripheral blood are of prognostic and diagnostic significance in infections and sepsis.⁸ During stress or infection, newer forms of neutrophils enter the bloodstream in increasing numbers.^{6, 8} They have been found in the literature to be a useful marker for diagnosis and mortality in spontaneous bacterial peritonitis.⁹ Cho et al. showed in an analysis of obstetric patients that DNI levels are higher in severe preeclampsia (PE) than in healthy or mild PE and can be used to determine the severity of the disease.¹⁰ The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes.¹¹ Neutrophils and lymphocytes are known to play an important role in inflammation.¹² The NLR has been shown to play a predictive role in the prognosis of chronic and acute inflammatory processes, even when the total white blood cell count is normal.¹³ With this in mind, we aimed to investigate whether DNI and NLR levels have prognostic value in postpartum wound infections after cesarean section.

MATERIAL AND METHOD

This study strictly complied with the provisions of the Declaration of Helsinki on Research Involving Human Subjects and was approved by the Ethics Committee (date: 04/21/2022, approval number: 05/27). All participants signed a written informed consent form and gave verbal consent.

For this retrospective study, postpartum patients who received care at a tertiary hospital maternity clinic and delivered by cesarean section between January 2015 and December 2019 were studied. Women were defined as having infection if they developed fever or clinical signs of infection during their postpartum hospitalization or were readmitted for fever or clinical signs of infection up to forty-two days after delivery (CS). In the control group, the first three patients who had a cesarean section in the first week of the month were randomly selected until the same number of patients as in the study group was reached. Inclusion criteria for the study were singleton pregnancy and delivery by cesarean section. Exclusion criteria were multiple pregnancy, fetal anomalies, intrauterine exitus, and placental abnormalities. Accordingly, 110 patients were included in the study group. The total number of patients was 220, and data were obtained from patients' medical records. The data included various demographic, obstetric, and neonatal variables.

Laboratory tests, including DNI, leukocyte count, and neutrophil percentage, were measured within 12 hours before surgery (day 0) and 24 hours after surgery (day 1). DNI level is routinely determined at our institution during complete blood count examination. Delta DNI and NLR were calculated by subtracting day 1 from day 0. Blood samples were brought to the hematology laboratory in tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid. These samples were centrifuged at 1500 g rpm for 10 minutes, and the DNI value (%) was calculated using the automated hematology instrument (Mindray BC-6000) available in our laboratory. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count.

Analysis was performed using SPSS version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, New York). The Kolmogorov-Smirnov test was used for the normal distribution and the Student t test for the data analysis. For data that did not conform to the normal distribution, the Mann-Whitney U test was used. Receiver operating characteristic analysis was performed to determine the appropriate cut-off point for the independent markers and to calculate the

sensitivity and specificity values. A statistically significant p value was considered to be less than 0.05.

RESULTS

In this study, 110 patients were hospitalized for wound infection after cesarean section, and the same number of patients were included in the control group. The demographic characteristics of these patients are shown in

Table 1. Clinical and disease characteristics of patients and control group.

Patients	Study Population (n: 110)	Control Group (n: 110)	p
Age (mean (min-max))	26.5 (19-42)	34.7 (17-55)	0.06
Parity			
0	3 (2.7 %)	8 (7.2 %)	0.85
1-2	7 (6.3 %)	16 (14.5 %)	
> 2	100 (90.9%)	86 (78.1%)	
Body Mass Index (kg/m ²)	29.3 ± 4	27.5 ± 3.9	0.001
Smoking	18(25.7%)	9(12.9%)	0.067
Gestational Diabetes	20 (18.2 %)	10 (9 %)	0.052
Emergent Cesarean Delivery	14 (12.7%)	10(9 %)	0.396
Number of previous cesarean delivery			
1	38(34.5%)	37(33.3%)	0.018
2	23(20.9%)	17(15.3%)	
3	7(6.3%)	3(2.7%)	
4	3(2.7%)	1(0.9%)	
Operative time (minutes)	49 ± 17	55 ± 15	0.009
>50 minutes (n)	40	56	0.035
< 30 minutes (n)	17	7	0.029

The mean age of the patients included in the study was 30.6 (17-55) years, and the body mass index was 28.4±3.95 kg/m². The number of patients diagnosed with gestational diabetes mellitus in the study group was 20 (18.2%). As the number of cesarean sections increased, the likelihood of wound infection increased (p=0.018). The duration of cesarean section was shorter in the study group (49±17min, 55±15 min, p=0.018). DNI and NLR values, obtained from complete blood count parameters in the study group and control group, are summarized in

Table 2. Characteristics of DNI and NLR values of participants.

Patients	Study Group (n: 110)	Control Group (n: 111)	p
DNI day 0	2.46±3.07	2.62±3.12	0.054
DNI day 1	1.28±2.37	1.37±2.97	0.771
Δ DNI	1.17±3.60	1.25±3.60	0.67
NLR day 0	6.75±5.11	6.21±4.68	0.62
NLR day 1	10.08±6.08	8.38±5.63	0.98
Δ NLR	3.32±6.91	2.17±7.30	0.54

There was no significant difference between the two groups with respect to these values.

The NLR values for predicting postcesarean wound infection were shown in

Table 3. ROC analysis for NLR in postcesarean wound infection.

	Preoperative NLR	Postoperative NLR	Delta NLR
Area under Curve	0.606	0.772	0.655
Cut-off *	4	9	3.2
Sensitivity (95 % CI)	80 (71.3- 87.2 %)	84.6 (76.4- 90.7 %)	76 (67.3- 83.9 %)
Specificity (95 % CI)	38.7 (29.6 – 48.5)	62 (52.5 – 71.2)	49.6 (39.9 – 59.2)
Positive likelihood ratio	1.31 (1.1-1.56)	2.23 (1.74 – 2.87)	1.51 (1.22-1.87)
Negative likelihood ratio	0.52 (0.33- 0.8)	0.25 (0.16 -0.39 %)	0.48 (0.32- 0.7)

The optimal cut-off value for NLR day 0 was 4.00, with a sensitivity of 80% (71.3-87.2), a specificity of 38.7% (29.6-48.5), a positive likelihood ratio of 1.31 (1.1-1.56), a negative likelihood ratio of 0.52 (0.33-0.80), and an area under the receiver operating characteristic curve of 0.606. The optimal cut-off value for NLR day 1 was 9.00, with a sensitivity of 84.6% (76.4-90.7), a specificity of 62% (52.5-71.2), a positive likelihood ratio of 2.23 (1.74-2.87), a negative likelihood ratio of 0.25 (0.16-0.39), and an area under the ROC curve of 0.772. The optimal cut-off value for delta NLR was 3.2, with a sensitivity of 76% (67.3-83.9), a specificity of 49.6% (39.9-59.2), a positive likelihood ratio of 1.51 (1.22-1.87), a negative likelihood ratio of 0.48 (0.32-0.70), and an area under the ROC curve of 0.655

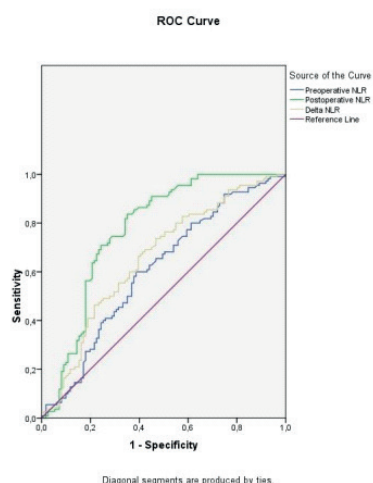


Figure 1: ROC curve for NLR in postcesarean wound infection.

Factors that were effective for the development of wound infection were NLR at day zero, day one, and delta NLR. It was found that the body mass index above 27, the frequency of cesarean sections over 1, and the length of the operation (more than 50 minutes or less than 30 minutes) all had an impact on the development of wound infection.

Multivariate analysis of these data is summarized in Table 4.

Table 4. Multivariable logistic regression analysis of the risk factors for postcesarean wound infection.

	Odds Ratio	95 % confidence interval	P value
Preoperative NLR	2.58	1.12 – 5.96	0.026
Postoperative NLR	7.8	3.53 – 17.3	0.001
Delta NLR	2.28	1.03 – 5.03	0.041
BMI > 27	2.94	1.47 – 5.92	0.002
Previous cesarean > 1	3.88	1.56 – 9.66	0.004
Smoking	2.17	0.69 – 6.79	0.181
Gestational Diabetes	1.59	0.58 – 4.38	0.367
Emergent Cesarean Delivery	0.87	0.28 – 2.74	0.816
Operative time > 50 minutes	0.34	0.16 – 0.72	0.005
Operative time < 30 minutes	3.91	1.25 – 12.2	0.019

DISCUSSION

In this retrospective study, 110 patients who developed wound infection after cesarean section were compared with the control group. Specifically, postoperative NLR score, number of previous cesarean sections, and duration of surgery were found to be effective risk factors for wound infection.

There are several methods to define surgical site infection based on objective criteria.¹⁴ There are many risk factors including presence of infection, advanced age, smoking and immobilization.¹⁵ Biomarkers available for the diagnosis of sepsis or infection include white blood cell (WBC) count, lactic acid, procalcitonin, and C-reactive protein (CRP).¹⁶ A "left shift" results from the release of immature neutrophils into the circulation during infection and an increase in the ratio of immature to total granulocytes.¹⁷ However, it is difficult to accurately measure immature granulocytes, and their diagnostic value is controversial.¹⁸

Previous studies have shown that there is an association between DNI and morbidity and mortality, particularly in non-surgical sepsis patients.^{19, 20} It has been highlighted that DNI levels at day 3 were found to be particularly significant in studies that did not include obstetric procedures and measured each day before and after surgery.²¹ Some studies have investigated whether DNI levels during hospitalization can be used for prediction. For example, one study reported that the optimal DNI threshold for predicting mortality in patients with gram negative bacteremia was 7.6%.²² Park et al. reported that a DNI value above 6.5% was a good indicator of severe sepsis and septic shock.²³ Lee et al. reported that a DNI value of 2% 72 hours after the onset of neonatal sepsis was associated with 7-day mortality. In our study, the effect of DNI levels in blood samples from pregnant patients before and after cesarean section on wound infections was investigated and no conclusive results were obtained.

NLR is a proinflammatory marker and has been shown to be a reliable marker of systemic inflammation.¹² It is controversial whether NLR is a predictive parameter for infections associated with abdominal surgery. On the other hand, a study examining complete blood count parameters in wound infections after cesarean section found that NLR and PLR were independently associated with infection control after CS.²⁵ It is well known that prolonged hospitalization is required as a result of these infections, which may affect the bond between mother and child. The use of antibiotics results in increased costs. For these reasons, it is important to be prepared for these infections and take appropriate precautions. Known risk factors for infections after CS include maternal age, obesity, diabetes mellitus, fewer prenatal care visits, chorioamnionitis, repetitive cesarean section, emergency cesarean section, operation time longer than 60 minutes, clamp closure, and high blood loss.²⁶ Similar to the literature, NLR values before and after cesarean section were found to have predictive value for wound infection in our study. In addition, high body mass index, increased number of previous cesarean sections, and duration of operation time were found to be effective. In addition, the center where this study was conducted is a branch hospital where the same routine procedures are used

for every cesarean section, the same suture materials are used, and the same procedures are performed regardless of the individual. Review of patient records confirmed that no blood transfusion was performed and that no additional complications appeared in the operative reports. We found that shortened surgical time independently increased the risk of wound infection after CS. This could be due to the emergency CS in which the aseptic technique cannot be followed because of the rapid delivery of the baby.

The small sample size and retrospective design are the main limitations of our study. In addition, the sample size had to be kept smaller in this study because we had to take the values before the pandemic Covid-19 and it was not known whether the pandemic would affect the complete blood count parameters. Now that the impact of the pandemic is diminishing, it is appropriate to conduct prospective studies on this topic.

CONCLUSION

We have shown that NLR levels during cesarean section can predict the development of infections after cesarean section. This is the first study in which DNI and NLR values were evaluated together in wound infections after cesarean section. Further studies are needed in this regard.

Acknowledgments: None

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding: The study did not receive funding.

Disclosures

Approval was obtained by the institutional review board from Ankara Etilik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital on 21/04/2022, #05/27.

Authorship Contributions: Conception and design of the study: MCI, CI

Acquisition of data: MCI, SYE, ESC, HNO

Analysis and/or interpretation of data: MCI, CP, YEU, CI

Drafting the manuscript: MCI, ESC, HNO, CI

REFERENCES

- Zuarez-Easton S, Zafran N, Garmi G, et al. Postcesarean wound infection: prevalence, impact, prevention, and management challenges. *Int J Womens Health*. 2017; 9; 81.
- Olsen MA, Butler AM, Willers DM, et al. Risk factors for surgical site infection after low transverse cesarean section. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:477-84.
- Sinha B, van Assen S, Friedrich AW. Important issues for perioperative systemic antimicrobial prophylaxis in surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014; 27: 377-81.
- Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*. 2008; 70: 3-10.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36:309.
- Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008; 38: 241-46.
- Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, et al. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. *Early Hum Dev*. 2019; 131: 6-9.
- Nierhaus A, Klatt S, Linssen J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis—a prospective, observational study. *BMC Immunol*. 2013; 14: 1-8.
- Kong T, Kim TH, Park YS, et al. Usefulness of the delta neutrophil index to predict 30-day mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2017;7: 15718.
- Cho HY, Jung I, Kim SJ, et al. Increased delta neutrophil index in women with severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2017; 78:1-6.
- Vemulapalli LS. Determining the Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Ascertaining the Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes. In: Anand A. ed. *Issues and Developments in Medicine and Medical Research*. BP International. 2022.p.136-140.
- Wang J, Zhu QW, Cheng XY, et al. Clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in women with hyperglycemia. *Postgrad Med*. 2020; 132: 702-8.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5-14.
- Copanitsanou P, Kechagias VA, Galanis P, et al. Translation and validation of the Greek version of the "ASEPSIS" scoring method for orthopaedic wound infections. *Int J Orthop Trauma Nurs*. 2019; 33: 18-26.
- Liu JM, Deng HL, Chen XY, et al. Risk factors for surgical site infection after posterior lumbar spinal surgery. *Spine* 2018; 43: 732-7.
- Urrechaga E. Reviewing the value of leukocytes cell population data (CPD) in the management of sepsis. *Ann Transl Med*. 2020; 8: 953.
- Hesselink L, Spijkerman R, van Wessem KJ, et al. Neutrophil heterogeneity and its role in infectious complications after severe trauma. *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 1-11.
- Bang HJ, Kim K, Shim H, et al. Delta neutrophil index for predicting mortality in trauma patients who underwent emergent abdominal surgery: a case controlled study. *PLoS One* 2020; 15: 0230149.
- Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55: 259-66.
- Uk NAA, Atherton JJ, Bauersachs J, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-200.
- Park JH, Byeon HJ, Lee KH, et al. Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res*. 2017; 66: 863-70.
- Kim JW, Park JH, Kim DJ, et al. The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. *PLoS One*. 2017; 12: e0182325.
- Kong T, Park YS, Lee HS, et al. The delta neutrophil index predicts development of multiple organ dysfunction syndrome and 30-day mortality in trauma patients admitted to an intensive care unit: a retrospective analysis. *Scientific Reports*. 2018; 8: 1-11.
- Lee SM, Eun HS, Namgung R, et al. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2013;102: e13-e16.
- Rotem R, Erenberg M, Rottenstreich M, et al. Early prediction of post cesarean section infection using simple hematological biomarkers: A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 245: 84-8.
- Castillo E, Mclsaac C, MacDougall B, et al. Post-caesarean section surgical site infection surveillance using an online database and mobile phone technology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39: 645-51.

Askerlik çağında ayak deformiteleri ve omurga anomalileri prevalansı: Kesitsel çalışma

Prevalence and relationship of foot deformities and spinal anomalies in army recruits: cross-sectional study

Toygun Kağan EREN¹, Kubilay Uğurcan CERİTOĞLU², Hakan YOLAÇAN³, Cem Nuri AKTEKİN¹

ABSTRACT

AIM: To investigate the prevalence and relationship of pes cavus, planus and spinal anomalies in military age males.

MATERIAL AND METHODS: Patients who applied to the hospital due to military service application between January 2019 and November 2019 were examined. Male patients between the ages of 18 and 30 were included in the study. Patients with neurological or muscular disease, patients with a history of fractures or surgical interventions in the foot or spine region, and patients with missing data were excluded from the study. Patients were radiologically evaluated; in terms of pes planus, pes cavus, lumbarization, sacralization, posterior fusion defect in the vertebra, spondylolisthesis and scoliosis deformities; The relationship between foot and spine anomalies was investigated. The cases were divided into groups according to Body Mass Index (BMI) and the relationship between foot and spine anomalies and BMI was also evaluated.

RESULTS: 450 patients were included in the study. The mean age was 22.9 ±3.01 years. The mean BMI was 23.04 ±2.3. While 343 (80%) of the patients had normal BMI, 82 (18.9%) were overweight and 3 (1%) were obese. Foot deformity was observed in 22 (4.9%) patients (21 patients with pes planus and 1 patient with pes cavus). The number of patients with spinal deformity was 82 (18.2%). The most common spinal anomaly was posterior fusion defect with 32 (7.1%) cases. When the relationship between the prevalence of foot deformities and spinal anomalies was examined, no significant difference was found between the groups. (p = 0.779) When the patients were grouped in terms of BMI, no significant difference was found between the groups.

CONCLUSION: The prevalence of pes planus was higher than the prevalence of pes cavus in the patients. The most common spinal anomaly was posterior fusion defect. The frequency of pes planus or pes cavus was not found to be associated with spinal anomalies.

Keywords: Foot deformity, spine deformity, pes planus, scoliosis, pes cavus

ÖZET

AMAÇ: Askerlik çağındaki erkeklerde pes kavus, planus ve spinal anomalilerin prevalansını ve ilişkisini araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2019-Kasım 2019 tarihleri arasında askerlik başvurusu nedeniyle hastaneye başvuran hastalar incelenmiştir. Çalışmaya 18 – 30 yaş arası, erkek hastalar dahil edilmiştir. Nörolojik veya musküler hastalığı olan hastalar, ayak veya omurga bölgesinden geçmişte kırık veya cerrahi müdahale öyküsü olan hastalar ve verileri eksik olan hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar, radyolojik olarak; Pes planus, pes kavus, lumbalizasyon, sakralizasyon, vertebrada posterior füzyon defekti, spondilolistezis ve skolyoz deformiteleri açısından değerlendirilmiş; ayak ve omurga anomalilerinin ilişkisi incelenmiştir. Olgular Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre gruplara ayrılarak, ayak ve omurga anomalileri ile VKİ ilişkisi değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 450 olgu dahil edildi. Ortalama yaş 22,9 ±3,01 olarak bulundu. Ortalama VKİ ise 23,04 ±2,3 olarak bulundu. Hastaların 343'ünün (%80) normal VKİ değerine sahipken 82'sinin (%18,9) fazla kilolu, 3'ünün (%1) ise obez olduğu görüldü. 22 hastada (% 4,9) ayak deformitesi olduğu görüldü (21 hastada pes planus 1 hastada pes kavus). Omurga deformitesi görülen hasta sayısı ise 82'ydi (%18,2). En sık görülen omurga deformitesi, 32 (%7,1) olgu ile posterior füzyon defektiydi. Hastalarda ayak deformitesi görülme sıklığı, omurga deformitesi görülme sıklığı ilişkisi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. (p =0,779) Hastalar VKİ açısından gruplandırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ: Hastalarda pes planus görülme sıklığı pes kavus sıklığından daha fazla olduğu görülmüştür. En sık görülen omurga anomalisi posterior füzyon defekti olmuştur. Pes planus veya pes kavus sıklığının omurga anomalileri ile ilişkisi bulunmamıştır

Anahtar Kelimeler: Ayak deformitesi, omurga deformitesi, pes planus, skolyoz, pes kavus

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Çanakkale, Türkiye

³Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Aksaray, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Kasım 2022 / November 2022

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Mart 2023 / March 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Toygun Kağan EREN

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Hacettepe Mahallesi, Ulucanlar Caddesi, No: 89, Altındağ, Ankara, Türkiye

Orcid: 0000-0002-4526-4216

E-posta: toyguneren@gmail.com

Tel: +90 533 438 8853

Yazar Bilgileri / Author Information:

Toygun Kağan EREN: 0000-0002-4526-4216, toyguneren@gmail.com

Kubilay Uğurcan CERİTOĞLU: 0000-0002-7111-6831, kceritoglu@gmail.com

Hakan YOLAÇAN: 0000-0002-2449-9745, hyolacan@hotmail.com

Cem Nuri AKTEKİN: 0000-0001-5240-8516, cemnuri@yahoo.com

GİRİŞ

Pes planus, medial longitudinal ark eğriliğinin normalden daha düz olmasıyla ortaya çıkan bir patolojidir.¹ Yenidoğan ayağında ayak tabanı daha düz görünür. Medial ark, yük verme ve yürüme sonrasında belirginleşmeye başlar.² Obezite, tendon patolojileri, kas ve bağ dengesizliği, ayakkabı seçimi gibi birçok faktör etiolojide yer almaktadır.³ Pes planus asemptomatik olabileceği gibi, ağrı veya fonksiyonel problemler de ortaya çıkarabilir.

Pes planus prevalansı açısından farklı sonuçlar ortaya konmuş olsa da erişkinlerde %30'a varan oranlar bildirilmiştir.⁴ Aynı zamanda görülme sıklığı ırka göre değişebilir ve Afrikalı-Amerikalarda %38'e kadar çıkabilmektedir.⁵ Prevalans çocuklarda daha da yüksek olabilir. Chang ve arkadaşları 7-12 yaş arası çocuklarda bu oranın %67 olduğunu, obez çocuklarda ise bu oranın %75'e yükseldiğini bildirmişlerdir.⁶ Buna rağmen, ligament laksitesi azaldığı için yaş arttıkça prevalans azalmaktadır. Medial ark 12-13 yaş arası mature olmaktadır.⁷ Diğer yandan erken ayakkabı giymek de ayak arklarının gelişmesini bozmaktan suçlanmaktadır.⁸

Skolyozu olan hastalarda, pes kavus prevalansının arttığı raporlanmıştır. Özellikle serebral palsi, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, poliomyelit ve serebellospinal dejenerasyon gibi nörolojik ve musküler hastalıklarla birlikte pes kavus görülme sıklığı artmaktadır.⁹ Diğer yandan idiopatik skolyoz hastalarında ligamentöz laksitenin fazla olduğu ifade edilmektedir.¹⁰ Bu gibi faktörler nedeniyle omurga anomalileri ve ayak deformiteleri arasındaki ilişki net değildir. Bu çalışmadaki amaç, nörolojik hastalığı olmayan genç erişkin erkeklerde ayak deformiteleri ve omurga anomalileri prevalansını belirlemek ve bu anomaliler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'ndan etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, 2019 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesine askerlik için başvuran erkek olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Planlanmış olan kesitsel çalışmada, olgu sayısı %50 görülme sıklığı kabulüyle hesaplandığında en az 341 olarak bulunmuştur. Randomizasyon açısından yılın ilk ayı başvuran hastalar dahil edilmiş ve böylece 450 hasta incelenmiştir. Çalışmaya 18-30 yaş arası, askerlik (askeri öğrenci veya sözleşmeli askerlik) için başvurmuş hastalar dahil edilmiştir. Nörolojik veya musküler hastalığı olan hastalar, ayak veya omurga bölgesinden geçmişte kırık veya cerrahi müdahale öyküsü olan hastalar ve verileri eksik olan hastalar, başka bir merkezden bir patoloji nedeniyle sevk edilmiş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların boy, kilo ve vücut kitle endeksi (VKİ) değerleri hesaplanmış ve hastalar VKİ'ye göre 18-25 ise Normal, 25-30 ise fazla kilolu, 30'dan büyük ise obez olarak gruplandırılmıştır. Radyolojik olarak ise ayak, lomber, skolyoz grafileri ve vertebra tomografileri incelenmiştir. Ayak ve omurga anomalileri ile VKİ ilişkisi değerlendirilmiştir. Basarak çekilen ayak grafilerinde kalkaneal yükseklik açısı 20 dereceden küçük hastalar pes planus, 30 dereceden büyük hastalar ise pes kavus olarak değerlendirilmiştir.¹¹



Resim 1: Sağ ayak basarak grafisi. Kalkaneal inklinasyon açısı ölçümü

Pes planus, pes kavus, lumbalizasyon, sakralizasyon, vertebrada posterior füzyon defekti, spondilolistezis ve skolyoz deformitelerinin sıklığı araştırılmıştır.

İstatistiksel Analizler:

Araştırmada yapılan analizler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences Chicago, IL, ABD) 21.0 programı ile yapılmıştır. Tüm testler %95 güven düzeyinde yapılacak, hata payı 0,05 olarak belirlenip, p değeri 0,05 değerinden küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Dağılımlarının normal olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılıma uyan gruplarda Student-t test, normal dağılıma uymayan gruplarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oransal değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ise Ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya tümü erkek olmak üzere 450 olgu dahil edildi. Ortalama yaş 22,9 ±3,01 olarak bulundu. Ortalama boy 176,4 ±6,2, vücut ağırlığı 71,8 ±9,1, VKİ ise 23,04 ±2,3 olarak bulundu. Hastaların 343'ünün (%80) normal VKİ değerine sahipken 82'sinin (%18,9) fazla kilolu, 3'ünün (%1) ise obez olduğu görüldü. 22 hastada (% 4,9) ayak deformitesi olduğu görüldü

Tablo 1: Ayak deformitesi görülme sıklıkları

Deformite		N	%
Pes Planus	Unilateral	3	0,7
	Bilateral	18	4
Pes Kavus	Unilateral	-	-
	Bilateral	1	0,2

Omurga anomalisi görülen hasta sayısı ise 82'ydi (%18,2). En sık görülen omurga anomalisi, 32 (%7,1) olgu ile posterior füzyon defektiydi

Tablo 2: Omurga deformitesi görülme sıklıkları

Deformite	N	%
Posterior Füzyon Defekti	32	7,1
Sakralizasyon	28	6,2
Lumbalizasyon	10	2,2
Skolyoz	9	2
Spondilolistezis	2	0,4
Füzyon	1	0,2
Deformite yok	368	81,8

Hastalarda ayak deformitesi görülme sıklığı, omurga anomalisi görülme sıklığı ilişkisi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. (p =0,779)

Tablo 3: Ayak deformitelerinin omurga deformiteleri ile ilişkisi

		Omurga Deformitesi		p
		Yok	Var	
Ayak Deformitesi	Yok	349	79	0,779
	Var	19	3	

Hastalar VKİ açısından gruplandırıldığında, Normal ve Normalden yüksek indeksi hastalar arasında, deformite görülme sıklıkları arasında anlamlı fark bulunmadı

Tablo 4: Vücut Kitle Endeksi değerlerinin deformite ile ilişkisi

		Vücut Kitle Endeksi		p
		Normal (n=362)	Fazla + Obez (n=88)	
Ayak Deformitesi	Yok	343	85	0,591
	Var	19	3	
Omurga Deformitesi	Yok	293	75	0,350
	Var	69	13	

Aynı zamanda pes planus görülme sıklığı, VKİ gruplarına göre karşılaştırıldığında da gruplar arası anlamlı fark olmadığı görüldü. (p=0,395)

TARTIŞMA

Tamamı erkek hastaları inceleyen çalışmamızın en önemli sonucu, ayak deformitesi görülme oranının %4,9 omurga anomalisi görülme oranının ise %18,2 olarak belirlenmesi ve bu iki parametre arasında ilişki bulunmamasıdır. 2017'de 250 sağlıklı bireyin incelendiği bir çalışmada, pes planus görülme oranı erkeklerde %12,8, kadınlarda ise %14,4 olduğu bildirilmiştir. Farklı olarak bu çalışmada yaş aralığı 18-21 arasında olup, pes planus tanı kriteri ise Naviküler

Drop Testidir.² Aynı testle gerçekleştirilen Hintli erişkinleri inceleyen başka bir çalışmada ise pes planus sıklığı %11,2 olarak bulunmuştur. Hindistan'da ark indeksin tanı kriteri olarak kullanıldığı kesitsel bir çalışmada ise pes planus sıklığı %5,2'dir. Başka bir kesitsel çalışmada ise pes planus sıklığı %26,6 olduğu bildirilmiştir ve tanı pedograf yardımıyla konulmuştur.¹ Yine pedograf ile tanı konulan bir araştırmada, pes planus sıklığı erkeklerde %17,5 olarak bildirilmiştir.¹² Suudi Arabistan ordusunda yapılan bir çalışmada ise pes planus görülme sıklığı %5,2 olarak ortaya konmuştur.¹³ Görüldüğü gibi aynı ülkede yapılan çalışmalarda bile pes planus görülme sıklığı oldukça değişkendir. Çalışmamızda pes planus görülme sıklığı %4 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak radyografik kalkaneal inclinasyon tanı kriterini kullanmamız bu farklı oranın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Ayrıca ayak patolojilerinin görülme sıklıklarının ırktan ırka da farklı oranda olabileceği bildirilmiştir. Özellikle Afrika-Amerikalılarda pes planus görülme sıklığı 3 kata kadar çıkabilmektedir.⁵ Vücut kitle endeksinin ayak deformitelerine etkisi incelendiğinde, özellikle VKİ artışının pes ayak yapısını etkileyebileceği ifade edilmiştir. 14,15 Ayrıca obez çocukların ayak izi açılarının azaldığı gösterilmiştir.¹⁶ Obezite ve pes planus ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, 1158 okul çocuğu VKİ'ye göre gruplara ayrılmış ve VKİ arttıkça pes planus görülme oranının arttığı bildirilmiştir.¹² Yine pediatrik popülasyonun incelendiği bir çalışmada, pes planusun, VKİ artışıyla ilişkisi olduğu ortaya konmuştur.¹⁷ Çalışmamızda ise VKİ'ye göre pes planus sıklıkları değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. İncelenen popülasyonun erişkin olmasının bu farklılıkta rolü olabilir. Aenumulapalli ve ark. erişkin olguları inceledikleri çalışmalarında, çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde VKİ ile pes planusu ilişkili bulmamışlardır.² Skolyoz görülme sıklığını ve pes kavus ilişkisini araştıran, 3544 olgunun dahil edildiği bir okul taramasında skolyoz görülme sıklığı %1,4 olarak bulunmuştur.⁹ İranlı hastaların incelendiği bir meta-analizde, okul çağı hastalarda skolyoz görülme sıklığı erkeklerde %1,17'dir. Çalışmamızda ise benzer olarak skolyoz görülme sıklığı %2'dir Literatürde skolyotik hastalarda pes kavus sıklığı incelenmiştir ve pes kavus ile skolyozun ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁸ Belabassi ve ark. yaptığı çalışmada idiopatik skolyoz ile pes kavus arasında ilişki bulunmamıştır.¹⁹ Grivas ve ark. da idiopatik skolyozla pes kavus arasında ilişki bulunmamış, hatta sağlıklı popülasyonda pes kavusun daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.⁹ Çalışmamızda ise yalnızca tek hastada pes kavus bulunmuştur ve pes planus ile skolyoz arasında ilişki bulunmamıştır. Aynı zamanda omurga deformite görülme sıklığının ayak deformite sıklığı ile ilişkisi sorgulandığında da gruplar arası anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Sakralizasyon görülme sıklığı farklı çalışmalarda %3,6 ile %18 arasında değişmektedir ve genelde bilateral olarak görülmektedir.²⁰ Bu çalışmada da sakralizasyon olgularının %6,2'sinde görülmüştür. Sakralizasyon insidansı Arap popülasyonda %10, Avustralya aborjinlerinde ise %18 olarak bulunmuştur.²⁰ Muhtemelen ırka bağlı faktörler söz konusudur. İngiltere'de erişkin olguların incelendiği bir çalışmada posterior füzyon defekti oranı %23 olarak bulunmuştur. Fakat çalışmalara göre, prevalans oldukça değişkendir. Farklı çalışmalarda %1,2'den %50 ye kadar farklı oranlar bildirilmiştir.²¹ Amerika Birleşik Devletlerinde, 1995 ile 2005 yılları arasındaki verileri incelendiğinde, muhtemelen halk sağlığı politikaları sayesinde, spina bifida sıklığının %2,68'den %1,9'a düştüğü görülmüştür.²² Bu nedenle erişkin popülasyonda da yıllar geçtikçe muhtemelen görülme sıklığı azalması beklenmektedir. Yaş azaldıkça prevalansın azaldığı gösterilmiştir.²¹ Bizim çalışmamızda da genç erişkin popülasyonda posterior füzyon defekti sıklığı %7,1 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda bildirilen oranlarda bu kadar fark olma nedeni, minimal defektlerin değerlendirmeye bağlı olarak normal veya patolojik kabul edilmesi olabilir. Değerlendirmedeki bu standardizasyon farkları, farklı oranların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Çalışmanın limitasyonlarından biri çalışmanın retrospektif karakterde olmasıdır. Ayrıca hastaların klinik değerlendirmelerinin incelenmemesi limitasyonlardan biridir fakat radyolojik olarak objektif değerlendirme yapılarak hastalar incelenmiş ve karşılaştırmalar yapılmıştır.

Sonuç: Hastalarda pes planus görülme sıklığının, pes kavus sıklığından daha fazla olduğu görülmüştür. En sık görülen omurga anomalisi posterior füzyon defekti olmuştur. Pes planus veya pes kavus sıklığının omurga anomalileri ile ilişkisi bulunmamıştır.

Yazar Katkıları

TKE: Araştırma tasarımı, veri değerlendirmesi ve analizi, makale yazımı ve düzenleme.

KUC: Araştırma tasarımı, veri toplama.

HY: Veri toplama ve ölçümler.

CNA: Veri değerlendirmesi, makale yazımı ve düzenleme.

KAYNAKLAR

- 1.Pita-Fernandez S, Gonzalez-Martin C, Alonso-Tajes F, et al. Flat Foot in a Random Population and its Impact on Quality of Life and Functionality. J Clin Diagn Res. 2017;11 (4):LC22-LC27.
- 2.Aenumulapalli A, Kulkarni MM, Gandotra AR. Prevalence of Flexible Flat Foot in Adults: A Cross-sectional Study. J Clin Diagn Res. 2017;11 (6):AC17-AC20.
- 3.Smith MA. Flat feet in children. BMJ. 1990;301 (6758):942-3.
- 4.R A, Malar A, J H, G S. The cause and frequency of PES Planus (Flat Foot) problems among young adults. Asian Journal of Medical Sciences. 2021;12 107-111.
- 5.Golightly YM, Hannan MT, Dufour AB, Jordan JM. Racial differences in foot disorders and foot type. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64 (11):1756-9.
- 6.Chang JH, Wang SH, Kuo CL, Shen HC, Hong YW, Lin LC. Prevalence of flexible flatfoot in Taiwanese school-aged children in relation to obesity, gender, and age. Eur J Pediatr. 2010;169 (4):447-52.
- 7.Bhoir MTA, D. B.; Diwate, A. Prevalence of flat foot among 18-25 years old physiotherapy students: cross sectional study. Indian Journal of Basic and Applied Medical Research. 2014;3 (4):272-278.
- 8.Rao UB, Joseph B. The influence of footwear on the prevalence of flat foot. A survey of 2300 children. J Bone Joint Surg Br. 1992;74 (4):525-7.
- 9.Grivas TB, Stavlas P, Koukos K, Samelis P, Polyzois B. Scoliosis and cavus foot. Is there a relationship? Study in referrals, with and without scoliosis, from school screening. Stud Health Technol Inform. 2002;88 10-4.
- 10.Ghayem-Hasankhani E, Omid-Kashani F. Generalized Ligamentous Laxity; a Parameter Should not to be Forgotten in Preoperative Planning of Adolescent Idiopathic Scoliosis. Iranian Red Crescent medical journal. 2012;14 (11):702-4.
- 11.Flores DV, Mejia Gómez C, Fernández Hernando M, Davis MA, Pathria MN. Adult Acquired Flatfoot Deformity: Anatomy, Biomechanics, Staging, and Imaging Findings. RadioGraphics. 2019;39 (5):1437-1460.
- 12.Pourghasem M, Kamali N, Farsi M, Soltanpour N. Prevalence of flatfoot among school students and its relationship with BMI. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica. 2016;50 (5):554-557.
- 13.Abdel-Fattah MM, Hassanin MM, Felembane FA, Nassaane MT. Flat foot among Saudi Arabian army recruits: prevalence and risk factors. Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit. 2006;12 (1-2):211-7.
- 14.Dowling AM, Steele JR, Baur LA. Does obesity influence foot structure and plantar pressure patterns in prepubescent children? International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2001;25 (6):845-52.
- 15.Adoración Villarroja M, Manuel Esquivel J, Tomás C, Buenafé A, Moreno L. Foot structure in overweight and obese children. International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2008;3 (1):39-45.
- 16.Riddiford-Harland DL, Steele JR, Storlien LH. Does obesity influence foot structure in prepubescent children? International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2000;24 (5):541-544.
- 17.Tenenbaum S, Hershkovich O, Gordon B, et al. Flexible pes planus in adolescents: body mass index, body height, and gender--an epidemiological study. Foot Ankle Int. 2013;34 (6):811-7.
- 18.Carpintero P, Entrenas R, Gonzalez I, Garcia E, Mesa M. The relationship between pes cavus and idiopathic scoliosis. Spine (Phila Pa 1976). 1994;19 (11):1260-3.
- 19.Belabassi Y, Moreau J, Gheran V, et al. Synthesis and Characterization of PEGylated and Fluorinated Chitosans: Application to the Synthesis of Targeted Nanoparticles for Drug Delivery. Biomacromolecules. 2017;18 (9):2756-2766.
- 20.Kubavat D, Nagar SK, Ojaswini M, Trivedi D, Paras S, Patil S. A Study of Sacralisation of Fifth Lumbar Vertebra in Gujarat. National Journal of Medical Research. 2012;2 (02):211-213.
- 21.Fidas A, MacDonald HL, Elton RA, Wild SR, Chisholm GD, Scott R. Prevalence and patterns of spina bifida occulta in 2707 normal adults. Clinical radiology. 1987;38 (5):537-42.
- 22.Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida - United States, 1995-2005. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2009;57 (53):1409-13.

Effect of femoroacetabular impingement on hip fractures

Femoroasetabular sıkışmanın kalça kırıkları üzerine etkisi

Hakan YOLAÇAN¹, Zafer GÜNEŞ², Cem Nuri AKTEKİN³

ABSTRACT

AIM: The aim of this study is to find out if there is a relationship between femoroacetabular syndrome and the risk of hip fractures that have been known with high morbidity and mortality rates.

MATERIAL AND METHOD: Between January 1st of 2015 and January 1st of 2020, data of 243 patients with intertrochanteric fracture, 126 patients with femoral neck fracture and 250 trauma patients of over 65 years old that had admitted to our hospital's emergency department but had no fracture on both pelvis AP X-ray and pelvis CT, were evaluated retrospectively. While central edge angle, acetabular index and Singh index were measured on AP X-ray of pelvis, alfa-angle, anterior offset with anterior offset ratio were calculated on pelvis CT.

RESULTS: No significant differences were found between the groups forming the hip fracture and the control group in terms of gender, age and Singh index, indicating that these factors were homogeneously distributed between the groups and had no effect on the factors investigated ($p>0.05$). The central edge angle, acetabular index, alpha angle, anterior offset and anterior offset ratio were found to be significantly different ($p<0.05$) in both hip fracture group compared to the control group in favor of femoroacetabular impingement.

CONCLUSIONS: The analysis results support our hypothesis and show that femoroacetabular impingement may cause hip fracture. As a result, the relationship of femoroacetabular impingement with hip fractures, which is the cause of high mortality and morbidity should be kept in mind.

Keywords: intertrochanteric fracture, femoral neck fracture, femoroacetabular impingement, femoroacetabular syndrome
Level of evidence: III

ÖZET

AMAÇ: Femoroasetabular sıkışma, asetabulum ve proksimal femurun anormal ilişkisi sonrası meydana gelen periartritik değişikliklerin eşlik ettiği kalça eklemının ağırlı bir hastalığıdır. Eklem hareketlerinin kısıtlanmasına yol açar ve bu durum kalçanın normal biyomekaniğini bozarak anormal yüklenmelere sebep olur. Bu çalışmanın amacı femoroasetabular sıkışmanın indirekt etki ile yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan kalça kırığı riskini artırıp artırmayacağını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 1 Ocak 2015 – 1 Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemize acil servisine başvuran ve tarafımıza konsulte edilerek intertrokanterik femur kırığı olan 243 hasta ve femur boyun kırığı olan 126 hasta ile travma nedeniyle acil serviste değerlendirilen aynı yaş grubuna sahip ve yapılan pelvis AP grafi ve pelvis BT tetkiklerinde herhangi bir fraktür saptanmayan 250 bireyin verileri retrospektif olarak incelenmiştir. X-ray görüntülerde merkez kenar açısı, asetabuler indeks, anterior ofset, anterior ofset oranı ve Singh indeksi; pelvis BT kesitlerinde ise alfa açısı ölçüldü.

BULGULAR: Kalça kırığını oluşturan her iki grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve Singh indeksi açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup bu faktörler için gruplar arası homojen dağılımın gerçekleştiğini ve araştırılan faktörler üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir. Merkez kenar açısı, asetabuler indeks, alfa açısı, anterior ofset ve anterior ofset oranının ise kalça kırığı bulunan grupta kontrol grubuna göre femoroasetabular sıkışma lehine anlamlı derecede farklı çıktığı görülmüştür.

SONUÇ: Femoroasetabular sıkışmanın kalça eklem artrozuna neden olduğu ve bunun da kalça eklemi biyomekaniğini bozduğu bilinmektedir. Çalışmamızda bozulan bu biyomekaniğe bağlı olarak indirekt yoldan kalça kırığı olduğu araştırılmış olup analiz sonuçları hipotezimizi destekleyerek femoroasetabular sıkışmanın kalça kırığına neden olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İntertrokanterik femur kırığı, femur boyun kırığı, femoroasetabular sıkışma, intertrochanteric fracture, femoral neck fracture, femoroacetabular impingement

¹ Aksaray Training and Research Hospital, Orthopaedics and Traumatology, Aksaray, Türkiye

² Ankara Training and Research Hospital, Orthopaedics and Traumatology, Ankara, Türkiye

³ Yıldırım Beyazıt University, Orthopaedics and Traumatology, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Aralık 2022 / December 2022

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Mart 2023 / March 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Hakan YOLAÇAN

Address: Aksaray Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Aksaray, Turkey.

Phone: +90 505 823 3077

E-mail: hyolacan@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2449-9745

Yazar Bilgileri / Author Information:

Zafer GÜNEŞ: 0000-0001-7501-0180, zafergne@hotmail.com

Cem Nuri AKTEKİN: 0000-0001-5240-8516, cemnuri@yahoo.com

INTRODUCTION

Femoroacetabular impingement (FAI) is caused by a mismatch between the femur and the acetabulum.^{1,2} Changes and deterioration in contact stresses due to the disorder in the structure of the hip cause osteoarthritis and related hip-related symptoms.^{1,3} FAI may be asymptomatic in some individuals and may remain an anatomical variation.⁴ Three types of impingement are defined radiologically as cam, pincer and mixed.⁵ Patients diagnosed with FAI usually have decreased internal rotation of the hip, and torsional forces may cause hip fractures, especially in elderly and osteoporotic individuals.⁶⁻⁸

It is known that hip biomechanics are impaired in patients with FAI, and it is thought that this may predispose to hip fractures. This relationship has been investigated in a limited number of studies in the literature, our study is the first study in which the relationship between cam and pincer types of femoroacetabular impingement in both hip fracture types over 65 years of age was investigated separately with the control group.

The aim of the study is to investigate the effect of FAI, which causes disruption of hip biomechanics, on the risk of hip fracture.

MATERIAL AND METHOD

Ethical approval was obtained from Ankara Training and Research Hospital. Approval no: 28.01.2021- 528/2020 Between January 1st of 2015 and January 1st of 2020, data of 243 patients with intertrochanteric femur fracture, 126 patients with femoral neck fracture and 250 trauma patients of same age group (over 65 years old) that had admitted to our hospital's emergency department but had no fracture on both pelvis AP x-ray and pelvis CT, were evaluated retrospectively. Since pelvis CT was not performed in all patients, alpha angle, anterior offset and anterior offset ratio were measured in 132 intertrochanteric femoral fractures and 76 femoral neck fractures.

People over 65 years of age were included in the study; patients with pathological fractures, history of fractures in their bilateral lower extremities, and patients who underwent ipsilateral or contralateral total knee or total hip arthroplasty were excluded from the study in terms of probably causing impaired hip biomechanics.

After the lower extremities of the patient in the supine position were internal rotated 15° as standard, the beam was drawn from a distance of 1.2 meters, centralized to the symphysis pubis. The radiographs taken were transferred to the Radiant Dicom Viewer and analyzed.

We analyzed sex, age, singh index and evaluation of the measured angles, distance and ratio.

Central edge angle and acetabular index on the fractured side on X-ray images; determine the level of osteoporosis in the patients, singh index was evaluated from the X-ray images on the non-fractured side; in CT sections, alpha angle, anterior offset with anterior offset ratio were evaluated on the fractured side.

Increased alpha angle and decreased anterior offset and anterior offset ratio on the femoral side were accepted in favor of cam type femoroacetabular impingement.

On the acetabular side, increased central edge angle and decreased acetabular index were accepted in favor of pincer type impingement.

The angle between the vertical axis of the pelvis passing through the center of the femoral head and the line connecting the center of the femoral head and the lateral acetabulum edge was measured as the central margin angle

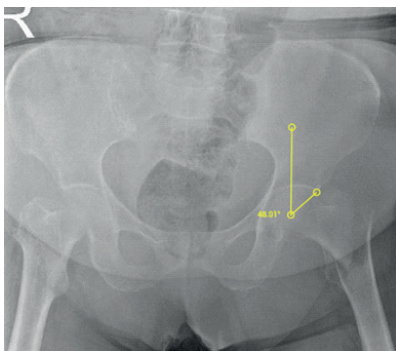


Figure 1. Demonstration of the central edge angle measurement of a patient with an intertrochanteric femur fracture

The angle between the line passing through the medial and lateral edges of

the sclerotic region in the acetabulum and the transverse axis of the pelvis was evaluated as the acetabular index

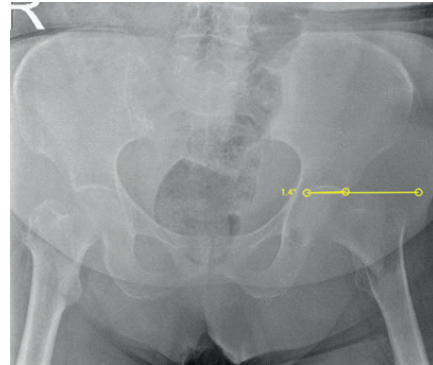


Figure 2. Demonstration of acetabular index measurement of a patient with intertrochanteric femur fracture

The angle between the line drawn parallel to the femoral neck and the line drawn from the center of the femoral head to the starting point of the femoral head aspheric was measured as the alpha angle

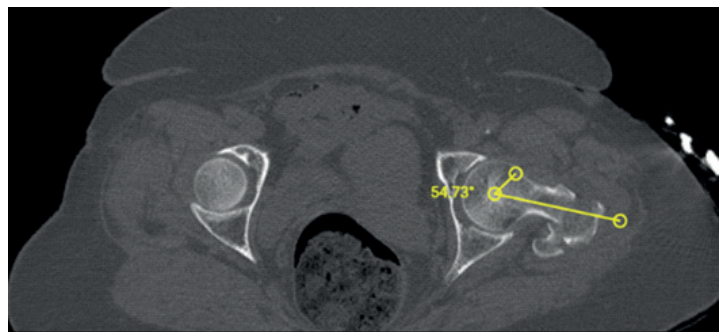


Figure 3. Demonstration of alpha angle measurement of a patient with intertrochanteric femur fracture

The distance between the line passing through the anterior of the femoral neck and drawn parallel to the axis of the femoral neck and the line parallel to this line and passing tangentially to the femoral head anteriorly was evaluated as the anterior offset

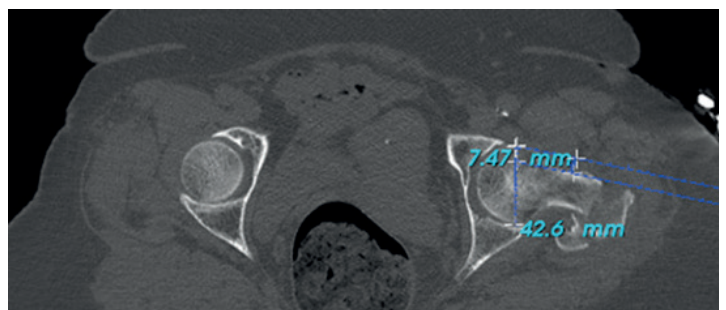


Figure 4. Demonstration of anterior offset and anterior offset ratio measurement of a patient with intertrochanteric femur fracture.

Anterior offset ratio was calculated by dividing the anterior offset to the diameter of the femoral head

The statistical data obtained were evaluated with the program called IBM SPSS Statistics. Whether the distribution was homogeneous between the groups was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. The mean values between groups were analyzed with the Independent-Samples T-test at a

significance level of 0.05.

RESULTS

Of the 619 individuals included in the study, 243 patients with intertrochanteric femur fractures (98 male and 145 female), 126 patients with femoral neck fractures (42 male and 84 female) and 250 of them the control group without any fracture (89 male and 161 female). 229 of the individuals are male and 390 are female.

When the group of patients with intertrochanteric femur fracture and the control group were analyzed in terms of the central edge angle ($p<0.001$), acetabular index ($p=0.002$), alpha angle ($p<0.001$), anterior offset ($p<0.001$) and anterior offset ratio ($p<0.001$) significant differences was found between the two groups (Table 1). When the group of patients with intertrochanteric femur fractures and the control group were analyzed in terms of gender ($p=0.280$), age ($p=0.118$) and Singh index ($p=0.411$) no significant differences were found between the two groups

Table 1. Comparison of intertrochanteric femur fracture and control group in terms of central edge angle, acetabular index, alpha angle, anterior offset, anterior offset ratio, gender, age and singh index variable

	Intertrochanteric Fracture	Control	<i>p-value</i>
Number of hips	243	250	
Central Edge Angle, mean	48.36±6.49	45.37±6.26	<0.001
Acetabular index, mean	2.31±5.73	3.91±5.81	0.002
Alpha angle, mean	55.05±8.16	43.87±5.01	<0.001
Anterior offset, mean	6.55±2.21	9.01±1.46	<0.001
Anterior offset ratio, mean	0.11±0.04	0.17±0.02	<0.001
Gender, male:female	98:145	89:161	0.280
Age (years), mean	83.9±7.8	82.7±9.1	0.118
Singh index, mean	3.83±0.69	3.78±0.68	0.411

When the group of patients with femoral neck fracture and the control group were analyzed in terms of the central edge angle ($p<0.001$), acetabular index ($p=0.033$), alpha angle ($p<0.001$), anterior offset ($p<0.001$) and anterior offset ratio ($p<0.001$) significant differences was found between the two groups

Table 2. Comparison of femoral neck fracture and control group in terms of central edge angle, acetabular index, alpha angle, anterior offset, anterior offset ratio, gender, age and singh index variable

	Femoral Neck Fracture	Control	<i>p-value</i>
Number of hips	126	250	
Central Edge Angle, mean	47.82±7.04	45.37±6.26	<0.001
Acetabular index, mean	2.52±6.21	3.91±5.81	0.033
Alpha angle, mean	52.37±7.13	43.87±5	<0.001
Anterior offset, mean	6.38±1.65	9.01±1.46	<0.001
Anterior offset ratio, mean	0.11±0.03	0.17±0.02	<0.001
Gender, male:female	42:84	89:161	0.664
Age (years), mean	83.09±7.99	82.7±9.1	0.686
Singh index, mean	3.79±0.71	3.78±0.68	0.858

When the group of patients with femoral neck fractures and the control group were analyzed in terms of gender ($p=0.664$), age ($p=0.686$) and Singh index ($p=0.858$) no significant differences were found between the two

groups

DISCUSSION

In our study, when the groups with hip fractures were compared with the control group, no significant difference was found between the groups in terms of age, gender, and Singh index at a significance level of 0.05. This shows us that the groups are homogeneously distributed in terms of these factors and will not affect the result. The alpha angle used in the diagnosis of cam type femoral impingement was significantly higher in both the intertrochanteric femoral fracture group and the femoral neck fracture group compared to the control group. The anterior offset with anterior offset ratio used in the diagnosis were found to be significantly lower than the control group. This shows us that cam type femoral impingement is seen at a higher rate in patients with hip fractures compared to normal population in the same age group. The central edge angle used in the diagnosis of pincer type acetabular impingement was found to be significantly higher in both the intertrochanteric femoral fracture group and the femoral neck fracture group compared to the control group. The acetabular index used in the diagnosis is found to be lower than the control group. This shows us that acetabular covering is more in patients with hip fracture compared to the normal population in the same age group and a significantly higher rate of pincer type acetabular impingement is observed. We think that this situation leads to hip fracture indirectly by disrupting the biomechanics of the hip.

It is known that femoroacetabular impingement leads to the development of osteoarthritis as a result of the biomechanical change of the loads on the hip joint and its surroundings.⁹ In arthrosis and similar conditions, joint movements are restricted and the loads on the bone change and concentrate on certain points. Hip joint movements, especially abduction and internal rotation are restricted. This may indirectly facilitate hip fracture.

The aim of this study is to investigate whether hip biomechanics deteriorated due to femoroacetabular impingement has an effect on hip fracture formation, which causes high mortality and morbidity. Our hypothesis is that impaired hip biomechanics due to femoroacetabular impingement may increase the risk of hip fracture. This is the first study in which the relationship between cam and pincer types of femoroacetabular impingement in both hip fracture types over 65 years of age was investigated separately with the control group.

Stappacher et al.,¹⁰ the relationship between posterior hip dislocation developing after high energy trauma and femoroacetabular impingement was investigated in the study conducted by. In the study, 53 hips of 53 patients with posterior hip dislocation after trauma and 85 hips of 44 healthy individuals were compared in terms of cam type deformity and acetabular retroversion. For this, pelvis AP and cross-table lateral radiographs were used, and alpha angle was used for cam type deformity and crossover sign, ischial spine sign, posterior wall sign, retroversion index, and anterior and posterior acetabular coverage were evaluated for the evaluation of acetabular retroversion. As a result, it was reported that cam type deformity and acetabular retroversion were significantly higher in the posterior hip dislocation group compared to the normal population. In our study, CT was also used in the measurements, and instead of the qualitative factors used in this study to determine the morphological difference, quantitative data such as the central edge angle and acetabular index for acetabular coverage, and the anterior offset with anterior offset ratio in addition to the alpha angle for cam type deformity were evaluated.

Carey et al.,¹¹ in a study by military personnel, the relationship between femoral neck stress fracture and femoroacetabular impingement was evaluated. Radiologic measurements of femoroacetabular impingement were performed on MRI sections of 53 patients with femoral neck stress fractures. Crossover sign was detected in 27 patients (51%). The central edge angle was measured above 40° in 25 patients (47%), and the alpha angle was evaluated above 50° in 29 patients (55%). As a result, changes in favor of femoroacetabular impingement have been reported in patients with femoral neck stress fractures. However, the lack of a control group and the small number of evaluated parameters are the limitations of the study. In our study, there was a control group with the same age group, and in addition, important parameters were evaluated in the assessment of femoroacetabular impingement, such as the acetabular index and anterior offset and anterior offset ratio.

Kuhn et al.,¹² in a study by military personnel, the relationship between acetabular retroversion and femoral neck stress fracture was investigated. Pelvis AP radiographs of 54 patients were retrospectively compared with the control group of 54 patients. Crossover sign, femoral neck anomalies and femoral neck-shaft angle were evaluated. There was a finding of crossover in 31 of the patients in the group with a femoral neck stress fracture, whe-

reas this finding was positive in 17 people in the control group. The femoral neck-shaft angle was 132 on average in the group with femoral neck stress fracture, whereas the average of this angle was 135 in the control group. In the detection of femoral neck anomaly, the femoral head-neck offset was used, and it was evaluated as positive in 7 patients in the femoral neck stress fracture group and in 6 patients in the control group. In our study, in addition to pelvis AP X-ray, pelvis CT sections were also used in order to evaluate more parameters, and acetabular index and central edge angle were used as more objective data to evaluate acetabular coverage, and alpha angle and anterior offset and anterior offset ratio were used to evaluate femoral impingement.

Busato et al.,¹³ in this study, the relationship between proximal femur fracture and femoroacetabular impingement over 60 years of age was investigated. Pelvis AP and lateral radiographs of 100 patients were compared retrospectively with a control group of 66 people. Alpha angle, lateral central edge angle and Tönnis angle were evaluated. Alpha angle, lateral central edge angle and Tönnis angle were found to differ significantly in favor of femoroacetabular impingement in the group with proximal femur fracture compared to the control group. In our study, hip fracture types were compared separately with the control group, and the number of cases was higher. In addition, the measurement of anterior offset and anterior offset ratio is the plus of our study.

The retrospective planning of our study and the lack of evaluation of comorbidities other than osteoporosis are limitations of the study. The presence of a control group, the presence of a high number of patients compared to other studies in the literature, and the high sensitivity, specificity and number of the evaluated parameters are important advantages of the study. In the future, patients with a diagnosis of femoroacetabular impingement can be followed prospectively to investigate the risk of fracture development.

CONCLUSION

Our study reveals the relationship between femoroacetabular impingement and hip fracture. The correlation we have shown between femoroacetabular impingement and hip fracture can be accepted as a hypothesis for biomechanical studies. This relationship can be more clearly demonstrated in future cohort studies that are better separated according to other comorbidities and factors that may lead to fracture.

Disclosure: The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Patient consent: There is no information of patient in the submitted manuscript.

Author contributions: Concept and design: HY, ZG, CNA; Supervision: HY, ZG, CNA; Materials: HY, ZG, CNA; Data collection and/or processing: HY, ZG, CNA; Analysis and interpretation: HY, ZG, CNA; Writing: HY, ZG, CNA

REFERENCES

1. Ganz R, Parvizi J, Beck M, Leunig M, Nötzli H, Siebenrock KA. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;417:112–120.
2. Grantham WJ, Philippon MJ. Etiology and pathomechanics of femoroacetabular impingement. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2019;12(3):253–259.
3. Leunig M, Beaulé PE, Ganz R. The concept of femoroacetabular impingement: current status and future perspectives. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:616–622.
4. Mori R, Yasunaga Y, Yamasaki T, Nakashiro J, Fujii J, Terayama H, et al. Are cam and pincer deformities as common as dysplasia in Japanese patients with hip pain? *Bone Joint J.* 2014;96:172–176.
5. Agricola R, Heijboer MP, Ginai AZ, Roels P, Zadpoor AA, Verhaar JAN, et al. A cam deformity is gradually acquired during skeletal maturation in adolescent and young male soccer players: a prospective study with minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2014;42:798–806.
6. Hopkinson-Woolley JA, Parker MJ. Fractures of the hip: does the type of fall really affect the site of fracture? *Injury.* 1998;29(8):585–587.
7. Polesello GC, Queiroz MC, Ono NK, Honda EK, Guimaraes RP, Junior WR. Tratamento artroscópico do impacto femoroacetabular. *Rev Bras Ortop.* 2009;44(3):230–238.
8. Said HG, Masoud MA, Morsi MMA-H, El-Assal MA. Outcomes of hip arthroscopy for femoroacetabular impingement: The effect of morphological type and chondrolabral damage. *Sicot-J.* 2019;5:16.
9. Ganz R, Leunig M, Leunig-Ganz K, Harris WH. The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:264–272.

10. Steppacher S, Albers C, Siebenrock K, Tannast M, Ganz R. Femoroacetabular Impingement Predisposes to Traumatic Posterior Hip Dislocation. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(6):1937–43.

11. Carey T, Key C, Oliver D, Biega T, Bojescul J. Prevalence of radiographic findings consistent with femoroacetabular impingement in military personnel with femoral neck stress fractures. *J Surg Orthop Adv.* 2013;22:54–58.

12. Kuhn K, Riccio A, Saldúa N, Cassidy J. Acetabular Retroversion in Military Recruits with Femoral Neck Stress Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:846–851.

13. Busato T, Baggio M, Morozowski M, Filho GRM, Godoi LD, Capriotti JRV. Increased prevalence of femoroacetabular impingement on the elderly with fractures of the proximal femur. *Sicot-J.* 2021;7:37.

Böbrek biyopsi vakalarımızın analizi: Tek merkez deneyimi**Analysis of our renal biopsy cases: a single center experience**

İlyas ÖZTÜRK¹, Sercan DUZMAN², Şeyda PARLAK³, Fatma Betül GÜZEL¹, Emine KILINÇ⁴, Ertuğrul ERKEN¹, Özkan GÜNGÖR¹, Nursel YURTTUTAN⁵, Orçun ALTUNÖREN¹

ÖZET

AMAÇ: Böbrek biyopsisi, renal parankimal hastalıkların tanınması için değerlendirilmesinde altın standarttır. Bir nefrolog ya da girişimsel radyolog tarafından ultrasonografi eşliğinde perkütan olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmamızda böbrek biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, biyopsi endikasyonları, biyopsi sonrası gelişen komplikasyonları, biyopsi işleminin yeterliliği, tanıları ve patolojik özelliklerini inceleyerek, hastalarımızın takip ve klinik özellikleri hakkında yol gösterici fikirler elde etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde yapıldı. Hastalara ait genel bilgiler, biyopsi endikasyonları ve patoloji sonuçları hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, biyopsi endikasyonları, histopatolojik sonuçları, biyopsi materyalinin yeterlilik durumu ve biyopsi sonrası gelişen komplikasyonlar incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 17 Eylül 2014-17 Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlarla böbrek biyopsisi yapılan 124 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 40.0±14.2 idi. Hastaların %49'u erkek % 51'i kadındı. En sık biyopsi endikasyonu %45.2 ile nefrotik sendromdu. Biyopsilerin %89'unda yeterli materyal alınmıştı. Hastaların %96'sında hiçbir komplikasyon yaşanmadı. Nativ böbrek biyopsilerinde en sık tanı %18.8 ile Fokal Segmental Glomerülosklerozdu. Sekonder glomerülo nefritler içinde en sık Lupus Nefriti gözlemlendi. Nakil böbrek biyopsilerinde en sık tanı %39.3 ile hücreli rejeksiyondu. Nefrotik sendrom grubu ile non-nefrotik proteinüri-hematüri hastalar karşılaştırıldığında Ig A nefropatisi non-nefrotik proteinüri-hematüri grubunda (%26.3 vs 7.1, p=0.04), Membranoproliferatif glomerülo nefrit ise nefrotik sendrom grubunda daha sık görülmekteydi (%21.4 vs 0, p=0.03).

SONUÇ: Çalışmamız, kliniğimizde böbrek biyopsisi yapılan 124 hastanın demografik özellikleri, biyopsi endikasyonları, biyopsi sonrası gelişen komplikasyonları, biyopsi işleminin yeterliliği, tanıları ve patolojik özelliklerini göstermektedir. Elde ettiğimiz bu veriler birçok konuda literatür ile uyumlu olmakla birlikte bölgemiz ve ilimiz verilerini içermesi, hastalarımızın takip ve klinik özellikleri hakkında yol gösterici fikirler vermesi nedeniyle önemlidir. Biyopsi işlemi esnasında nefrologun hazır bulunup spesimeni incelemesinin biyopsi yeterliliği açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: biyopsi, nefrotik sendrom, komplikasyon, yeterlilik

ABSTRACT

AIM: Kidney biopsy is the gold standard in diagnostic evaluation of renal parenchymal diseases. It is applied percutaneously by a nephrologist or interventional radiologist under ultrasound guidance. In this study, we aimed to obtain guiding ideas about the follow-up and clinical characteristics of our patients by examining the demographic characteristics, biopsy indications, post-biopsy complications, adequacy of the biopsy procedure, diagnosis and pathological features of patients who underwent kidney biopsy.

MATERIAL AND METHOD: The study was performed in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Nephrology Department. General information about the patients, biopsy indications and pathology results were reviewed retrospectively through patient files and hospital automation system. Demographic characteristics such as age and gender, biopsy indications, histopathological results, adequacy of biopsy material and complications after biopsy were examined.

RESULTS: 124 patients who underwent kidney biopsy for various indications between 17 September 2014 and 17 December 2021 were included in the study. The mean age of the patients was 40.0±14.2. 49% of the patients were male and 51% were female. The most common biopsy indication was nephrotic syndrome with 45.2%. Adequate material was obtained in 89% of the biopsies. No complications occurred in 96% of the patients. The most common diagnosis in native kidney biopsies was Focal Segmental Glomerulosclerosis (18.8%). Lupus Nephritis was the most common secondary glomerulonephritis. The most common diagnosis in transplant kidney biopsies was cellular rejection with 39.3%. When the nephrotic syndrome group and patients with non-nephrotic proteinuria-hematuria were compared, Ig A nephropathy was more common in the non-nephrotic proteinuria-hematuria group (26.3% vs 7.1, p=0.04), while Membranoproliferative glomerulonephritis was more common in the nephrotic syndrome group (21.4% vs. 0, p=0.03).

CONCLUSION: Our study shows the demographic characteristics, biopsy indications, post-biopsy complications, adequacy of the biopsy procedure, diagnoses and pathological features of 124 patients who underwent kidney biopsy in our clinic. Although these data we have obtained are compatible with the literature on many subjects, it is important because it contains data from our region and our province, and gives guiding ideas about the follow-up and clinical characteristics of our patients. We think that it is important for the nephrologist to be present during the biopsy procedure and to examine the specimen in terms of the adequacy of the biopsy.

Keywords: biopsy, nephrotic syndrome, complication, adequacy

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁵ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Ocak 2023 / January 2023

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Nisan 2023 / April 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

İlyas ÖZTÜRK

ORCID ID: 0000-0001-9431-8068,

Adres: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim

Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

Tel: +90 507 394 3927

E-posta: drilyasozturk@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Sercan DUZMAN: sercanduzman@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4234-2872

Şeyda PARLAK: seydaprlk11@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6650-5138

Fatma Betül GÜZEL: fatmabetulduygu@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1569-9654

Emine KILINÇ: ekilinc86@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1032-651X

Ertuğrul ERKEN: ertugrulerken@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7054-1203

Özkan GÜNGÖR: ozkangungor@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-1861-5452

Nursel YURTTUTAN: raddnursel@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3685-6025

Orçun ALTUNÖREN: orcunaltunoren@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8913-4341

GİRİŞ

Böbrek biyopsisi, renal parankimal hastalıkların tanılma değerlendirilmesinde altın standarttır (1). Tanılma değerlendirilmesinin yanı sıra tedavi seçenekleri ve prognozu belirlemede de fikir verir (2). Önceleri açık biyopsi ya da laparoskopik şekilde uygulanırken artık sıklıkla bir nefrolog ya da girişimsel radyolog tarafından ultrasonografi (USG) eşliğinde perkütan olarak uygulanmaktadır (3).

Böbrek biyopsisi ile tanı konulan hastalıkların başında glomerülofritler gelir. Glomerülofritler, son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) hastalarının etyolojisinde Diyabetes mellitus (DM) ve Hipertansiyon (HT)'dan sonra 3.sırada gelmektedir ve sıklığı her geçen yıl daha da artmaktadır (4, 5). Türk Nefroloji Derneği 2020 Registry Raporuna göre ülkemizde de 2020 yılı sonu itibarıyla prevelan hemodiyaliz hastaların %5,85'ini glomerülofritler oluşturmaktadır ve ülkemiz verilerinde de dünya verileri ile paralel olarak DM ve HT'dan sonra 3.sırada glomerülofritler gelmektedir (6). Bu nedenle böbrek biyopsisinin nefroloji pratiğindeki önemi her geçen gün giderek artmaktadır. Son yıllarda genomik, metabolomik, proteomik gibi biyobelirteç kullanımına dayalı non-invaziv yöntemler araştırılmakta ise de hiçbiri henüz klinik pratikte böbrek biyopsisinin yerini alamamıştır (7).

Böbrek biyopsi endikasyonları; nefrotik sendrom, proteinüri-hematüri birlikteliği, izole mikroskobik hematüri, iki haftadan daha uzun süren akut böbrek hasarı, sebebi açıklanamayan kronik böbrek yetmezliği, Lupus Nefriti, vaskülit ve renal transplant fonksiyon bozukluğu şeklinde sayılabilir (8, 9).

Perkütan böbrek biyopsisi işlemi sıklıkla USG eşliğinde gerçekleştirilir ve prone pozisyonunda uygulanır. Obez hastalar ya da prone pozisyonda durmasına engel durumu olan hastalarda supin ya da anterolateral pozisyonda da nadiren uygulanabilir. Bu hastalarda biyopsi işlemi bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde de gerçekleştirilebilir (8, 9).

Böbrek biyopsisi işlemi her ne kadar minimal invaziv bir işlem olarak geçse de komplikasyonsuz değildir. Değişik serilerde komplikasyon oranları %5-16 olarak belirtildi de % 1-83 arasında değişen yayınlar vardır (8, 10-13). Ayrıca böbrek biyopsisinin yeterliliği de önemli bir konudur. Yetersiz böbrek biyopsisi hasta açısından komplikasyon riskini artırmakta, tedavide karar vermeyi güçleştirmektedir.

Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde böbrek biyopsisi işlemi yapılan hastaların demografik özellikleri, biyopsi endikasyonları, biyopsi sonrası gelişen komplikasyonları, biyopsi işleminin yeterliliği, tanıları ve patolojik özelliklerini inceleyerek, hastalarımızın takip ve klinik özellikleri hakkında yol gösterici fikirler elde etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Nefroloji Kliniğinde 17 Eylül 2014-17 Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlarla böbrek biyopsisi yapılan 124 hasta dahil edildi. Hastalara ait genel bilgiler, biyopsi endikasyonları ve patoloji sonuçları hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, mevcut kronik hastalıkları, nativ veya nakil böbrek biyopsisi olduğu, biyopsi endikasyonları, histopatolojik sonuçları, biyopsi materyalinin yeterlilik durumu ve biyopsi sonrası gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Nefrotik sendrom; 3,5 g/gün üzeri proteinüri varlığı, hipotalbüminemi, hiperlipidemi ve ödem olması, non-nefrotik proteinüri; 3,5 g/gün altı proteinüri varlığı, hematüri; idrar numunesinde her büyük büyütmede 3'ten daha fazla kırmızı kan hücresi gözlenmesi durumu, eritrosit silindiri veya dismorfik eritrosit varlığı olarak tanımlandı.

Böbrek biyopsi materyalinde doğru ve güvenilir bir değerlendirme yapabilmek için en az 8-10 glomerüle ihtiyaç duyulur (1). Bizim çalışmamızda da biyopsi materyalinde 8 ve üzeri glomerül görülenler yeterli olarak değerlendirildi.

Perkütan Böbrek Biyopsisi İşlemi ve Takibi: Kliniğimizde böbrek biyopsisi işlemi için standart bir protokol uygulanmaktadır. Bu çalışmada analizi yapılan tüm hastaların böbrek biyopsisi işlemi alanında deneyimli tek girişimsel radyolog tarafından yapıldı. Biyopsi endikasyonları nefroloji kliniği tarafından konulmuş hastalara biyopsi işlemi standart steril şartlarda, lokal anestezi ile USG kılavuzluğunda, tek kullanımlık 18 gauge (G) yarı otomatik iğneler (dış çap 1.27 mm) kullanılarak, hasta prone pozisyonda iken, böbrek alt pol posterior parankim korteksinden yapıldı. İşleme eşlik eden nefroloğun mikroskopla spesmeni incelemesi ile doku yeterliliğe işlem sırasında karar verildi. Her hastada 2-3 kez doku parçası alındı. Biyopsi işlemleri arasında prob ile kompresyona devam edildi. İşlem sonrası hasta servise yollanmadan akut kanama açısından USG ile kontrol yapıldı. İşlem bitiminde standart olarak 8 saat kum torbası ile biyopsi işlemi yapılan bölgeye baskı uygulandı. İşlem sonrası hastalara minimum 24

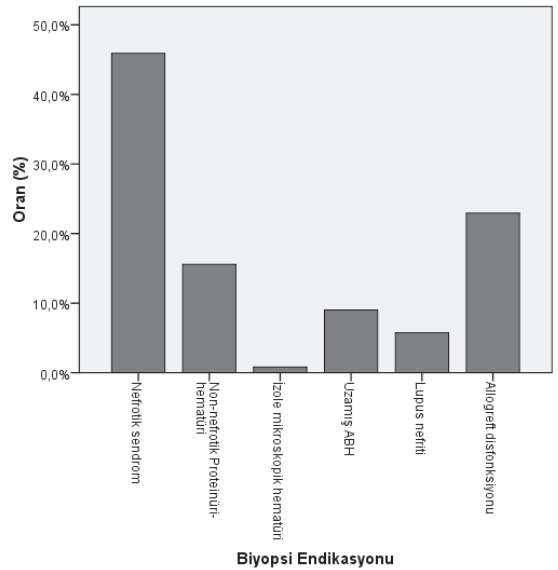
saat yatak istirahati uygulandı. Bu süreçte ilk saat 15 dakikada bir, sonraki 2 saat 30 dakikada bir, daha sonrasında da saatte bir olacak şekilde vital bulguların takibi ve işlemden 4, 8, 12 ve 24 saat sonra kanama açısından hemogram takibi yapıldı.

Histopatolojik Değerlendirme: Tüm böbrek biyopsi örnekleri ışık mikroskopi ve immünofloresan mikroskopi yöntemiyle değerlendirildi. Hematoksilin-Eozin ve histokimyasal olarak Mason Trikrom, PAS, Jones, Kongo-Red, Kristal Viyole, Elastik boyaları, direkt immünofloresan incelemede IgG, IgM, IgA, C3, Fibrinojen, Kappa, Lamda, C1q uygulandı.

İstatistiksel analiz: Ölçümle elde edilen sürekli veriler ortalama±standart sapma veya ortanca±standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı veya oran (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin dağılım özelliğine göre Student T testi veya Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Böbrek biyopsisi komplikasyon oranı çeşitli serilerde %5-16 arasında bildirilmiştir (10). Referans komplikasyon oranı olan % 10 değerinin 2 katının, yani %20 komplikasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olacağı düşünülerek çalışmanın güven aralığının %95 gücünün 0.80 olması için toplam 71 böbrek biyopsisi hastasının çalışmaya alınması gerektiği hesaplanmıştır (14).

BULGULAR

Çalışmamıza 17 Eylül 2014-17 Aralık 2021 tarihleri arasında yapılan 124 böbrek biyopsisi hastası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 40.0±14.2 idi. Hastaların %49'u erkek % 51'i kadındı. Hastaların büyük çoğunluğunda HT (%78) mevcuttu. DM tanısı olan çok az hastaya (%15.3) biyopsi yapılmıştı. En sık biyopsi endikasyonu %45.2 ile nefrotik sendrom olup bunu sırasıyla allogreft disonksiyonu (%22.6), non-nefrotik proteinüri-hematüri (%15.3) ve uzamış akut böbrek hasarı (ABH) (%8.9) izlemektedir



Şekil 1. Biyopsi endikasyonlarının dağılımı

Biyopsilerin %89'unda yeterli materyal alınmıştı. Alınan ortalama glomerül sayısı 16 idi (en fazla 49). Hastaların %96'sında hiçbir komplikasyon yaşanmamış, sadece %0.8'inde ciddi kanama görülmüştü. Hastaların ortalama kreatinin düzeyi 2.7±2.7 mg/dL, tGFH %58.6±48.3 ml/dk/1.73 m2 idi. Hastaların %75'inde tGFH 60 ml/dk/1.73 m2 ve altındaydı. Hastalara ait demografik veriler, biyopsi endikasyonları ve komplikasyonları Tablo 1'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler, biyopsi endikasyonları ve komplikasyonları

	n (%)
Cinsiyet (E/K)	61(49.2) / 63(50.8)
Yaş (Ort±SD) (Min-Max)	40.0±14.2 (18-81)
HT	97 (78.2)
DM	19 (15.3)
Nakil biyopsisi	28 (22.6)
Endikasyon	
Nefrotik sendrom	56 (45.2)
Non-nefrotik Proteinüri-hematüri	19 (15.3)
İzole mikroskopik hematüri	1 (0.8)
ABH-KBH ayırımı	1 (0.8)
Lupus nefriti	7 (5.6)
Uzamış ABH	11 (8.9)
Allogreft disfonksiyonu	28 (22.6)
Yeterli materyal*	111 (89.5)
Glomerül sayısı (ort±SD) (Min-Max)	16.7± 8.0 (0-49)
Komplikasyon	
Yok	120 (96.8)
Sınırlı Hematom	3 (2.4)
Hb düşüşüne yol açan kanama	1 (0.8)
Enfeksiyon	0 (0)
Proteinüri (mg/gün**) (Ort±SD) (Min-Max)	5110 (312-26812)
Kreatinin (mg/dl) (Ort±SD)	2.7±2.7
tGFH (ml/dk/1.73 m ²) (Ort±SD)	58.6±48.3
tGFH <60 ml/dk/1.73 m ² hasta oranı	75 (60.5)

* Yeterli materyal: Biyopsi materyalinde 8 ve üzeri glomerül görülenler yeterli olarak değerlendirildi.

** Nakil biyopsiler hariç

ABH: Akut böbrek hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, Hb: Hemoglobin, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik böbrek hastalığı, tGFH: Tahmini glomerül filtrasyon hızı

Natif böbrek biyopsilerinde en sık tanı %18.8 ile Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) ardından sırasıyla Membranöz Glomerülonefrit (MG) (%13.5), Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN) (%12.5) ve Lupus Nefriti (%11.5) gelmekteydi. Biyopsilerin %5.2'si Kresantik nefritti. Ig A nefropatisi sıklığı %9.4 bulundu. Natif böbrek biyopsi sonuçları Tablo 2 ve Şekil 2'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 2. Natif ve Nakil biyopsi sonuçlarının ayrıntılı analizi

	Natif Böbrek N (%) n=96	Nakil böbrek N (%) n=28
MG	13 (13.5)	1 (3.6)
FSGS	18 (18.8)	2 (7.1)
MPGN	12 (12.5)	
Ig A Nefropatisi	9 (9.4)	
MDH	2 (2.1)	
Lupus Nefriti	11 (11.5)	
Amiloidoz	2 (2.1)	
HT	4 (4.2)	
KBH	5 (5.2)	
TİN	4 (4.2)	
GPA	1 (1.0)	
DM	1 (1.0)	
Kresantik Nefrit	5 (5.2)	
HSP	1 (1.0)	
Pyelonefrit	1 (1.0)	1 (3.6)
Myelom Böbreği	1 (1.0)	
TMA	2 (2.1)	
Postenfeksiyöz GN	1 (1.0)	
Yetersiz	3 (3.1)	1 (3.6)
AAR		3 (10.7)
Hücrel rejeksiyon		11 (39.3)
Kronik Rejeksiyon		8 (28.6)
BK virüs nefropatisi		1 (3.6)

AAR: Antikor aracı rejeksiyon, DM: Diyabetes mellitus, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz,

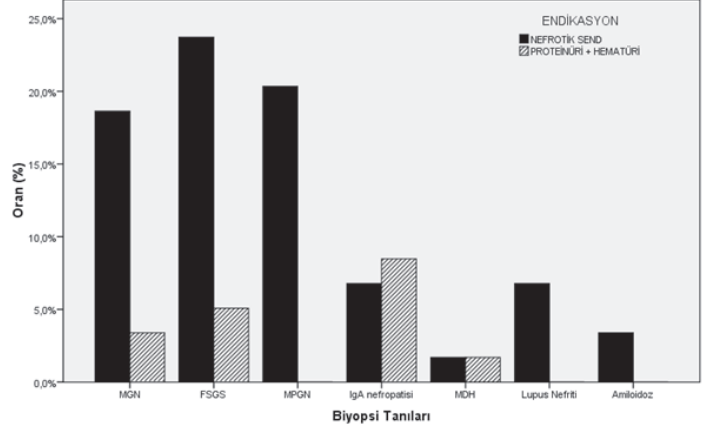
GN: Glomerülonefrit, GPA: Granülomatöz polianjitis, HSP: Henoch schönlein purpurası, HT:

Hipertansiyon, Ig: Immunglobulin, KBH: Kronik böbrek hastalığı, MDH: Minimal değişiklik

hastalığı, MG: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, TİN:

Tubulointerstisyel nefrit, TMA: Trombotik mikroanjyopati

Biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom olan hastaların biyopsilerinde en sık patolojik tanı yine FSGS (%25), ardından sırasıyla MPGN (%21.4), MG (%19.6), Ig A nefropatisi (%7.1) ve Amiloidoz (%7.1) gelmekteydi. Buna karşın non-nefrotik proteinüri-hematüri nedeniyle yapılan biyopsilerde en sık tanı sırasıyla Ig A nefropatisi (%26.3), FSGS (%15.8), MG (%10.5), Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) (%5.3) ve Lupus Nefriti (%5.3) idi



Şekil 3. Nefrotik Sendrom ve Non-Nefrotik Proteinüri+Hematüri hastalarında biyopsi tanıların dağılımı

Nefrotik sendrom grubu ile non-nefrotik proteinüri-hematüri hastalar karşılaştırıldığında Ig A nefropatisi non-nefrotik proteinüri-hematüri grubunda (%26.3 vs 7.1, p=0.04), MPGN ise nefrotik sendrom grubunda daha sık görülmekteydi (%21.4 vs 0, p=0.03).

Sekonder glomerülonefritler içinde en sık Lupus Nefriti (%11.5) ve Amiloidoz (%2.1) görülmekteydi. Lupus Nefriti tespit edilen hastaların büyük çoğunluğu (9/11) öncesinde Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanısı olan ve biyopsi ile Lupus Nefriti konfirme edilen ya da romatoloji kliniği tarafından biyopsi yapılmak üzere yönlendirilen hastalardan oluşmaktaydı. Sadece birer hasta nefrotik sendrom ve non-nefrotik proteinüri-hematüri nedeniyle tetkik edilmekteyken Lupus Nefriti tanısı almıştı.

Nefrotik sendrom nedeniyle yapılan biyopsilerde ortalama proteinüri daha fazla (6545±3648 mg/gün'e karşı 3230±3630 mg/gün, p<0.001), albumin daha düşük (2.8±0.7 mg/dl'ye karşı 3.6±0.8 mg/dl, p<0.001), kreatinin ve tGFH benzerdi (Tablo 3).

Tablo 3. Nefrotik sendrom ve hematüri+non-nefrotik proteinüri gruplarının karşılaştırması

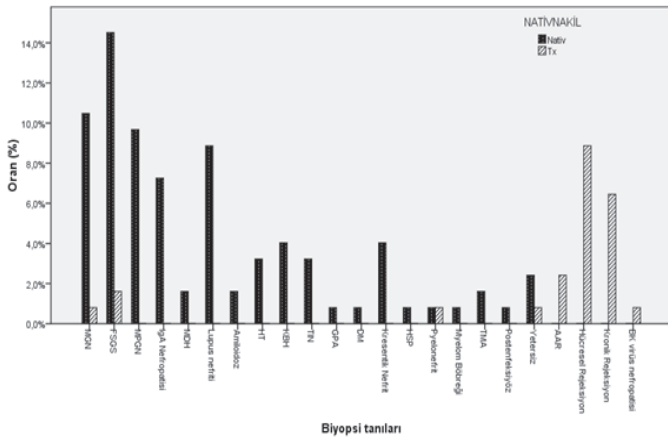
	Nefrotik sendrom (n=56)	Non-nefrotik proteinüri + hematüri (n=19)	P
Tanı n (%)			0.03*
MG	11 (19.6)	2 (10.5)	0.49
FSGS	14 (25.0)	3 (15.8)	0.5
MPGN	12 (21.4)	0	0.03
Ig A Nefropatisi	4 (7.1)	5 (26.3)	0.04
MDH	1 (1.8)	1 (5.3)	0.44
Lupus Nefriti	1 (1.8)	1 (5.3)	0.56
Amiloidoz	4 (7.1)	0	1
HT (%)	45 (80.4)	9 (47.4)	0.009*
Cinsiyet (E) (%)	27 (48.2)	8 (42.1)	0.79*
Yaş (yıl) Ortanca(IQR)	42.0(28.2)	40.0(16.0)	0.25**
Proteinüri (mg/gün) Ortanca(IQR)	5252.5(4793.5)	2016.0(719.0)	<0.001**
Hematüri (%)			
Yok	25 (44.6)		
Mikroskopik	28 (50.0)	17 (88)	
Makroskopik	3 (5.4)	12 (10.5)	
Albumin (gr/L) Ortanca(IQR)	2.9(1.2)	4.0(0.88)	<0.001**
BUN (mg/dl) Ortanca(IQR)	19.0(15.5)	16.0(12)	0.92**
Kreatinin (mg/dl) Ortanca(IQR)	1.1(1.0)	1.2(1.2)	0.51**
tGFH (ml/dk/1.73 m ²) Ortanca(IQR)	67.5(82.2)	65.0(77.0)	0.55**
NLO Ortanca(IQR)	2.5(1.84)	2.4(1.1)	0.93**
Hb (gr/dl) Ortanca(IQR)	12.7(3.6)	12.6(3.1)	0.97**
CRP (mg/L) Ortanca(IQR)	3.0(4.5)	5.0(3.0)	0.39**

BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, Hb: Hemoglobin, HT: Hipertansiyon, Ig: Immunglobulin, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, MG: Membranöz glomerülo nefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, tGFH: Tahmini glomerül filtrasyon hızı

*: Ki Kare testi

** : Mann Whitney U testi

Nefrotik sendrom hastalarında mikroskopik hematüri sıklığı %50 iken non-nefrotik proteinüri-hematüri grubunda % 88 idi (p=0.002). Buna karşın HT, nefrotik sendrom hastalarında daha sık idi (80.4'e karşı 47.4 p=0.009). Nakil böbrek biyopsilerinde en sık tanı %39.3 ile hücreli rejeksiyon iken bunu sırasıyla kronik rejeksiyon (%28.6) ve Antikor Aracılı Rejeksiyon (AAR) (%10.7) izlemekteydi



Şekil 2. Nativ ve Tx böbrek biyopsi tanıları

TARTIŞMA

Böbrek biyopsisi, renal parankimal hastalıkların tanınması için değerlendirmesi, tedavi seçenekleri ve prognozunu belirlemede sıklıkla başvurulan bir işlemdir (2). Çalışmamız, kliniğimizde 17 Eylül 2014-17 Aralık 2021 tarihleri arasında böbrek biyopsisi yapılan 124 hastanın demografik özellikleri, biyopsi endikasyonları, biyopsi sonrası gelişen komplikasyonları, biyopsi işleminin yeterliliği, tanıları ve patolojik özelliklerini göstermesi açısından önemlidir. Teorik olarak genç ve yaşlı hastalar arasında biyopsi endikasyonunda bir fark olmamasına rağmen böbrek biyopsisi ileri yaş hastalarda daha az oranda uy-

gulanmaktadır. Bunun sebebi bu hasta grubunun işleme bağlı komplikasyonlar açısından daha riskli olması ve verilecek immünyüpresif tedavinin ileri yaş hastalarda fayda/zarar oranındaki tereddütler nedeniyle (15). Bir diğer sebep ise bu hastalarda interstisyel fibrozis, vasküler değişiklikler, atrofi gibi kronik değişikliklere ait bulguların beklentisinin daha yüksek olmasıdır (16). Bizim çalışmamızda da biyopsi yapılan hastaların %5.6'sı 65 yaş ve üzeri hasta olup hastaların ortalama yaşı 40.0±14.2 idi.

Literatür incelendiğinde biyopsi endikasyonları arasında en sık sebep nefrotik sendromdur. Bunun sebebi hastalar kliniğe nefrotik düzeye ulaşan proteinüri ve nefrotik sendromun klinik bulguları ortaya çıktıktan sonra başvurusu nedeniyle açıklanabilir. Daha erken dönemde gelişen semptomlar hastalar tarafından önemsenmiyor olabilir (16-20). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom (%45.2), ardından allograft disfonksiyonu (%22.6), non-nefrotik proteinüri-hematüri (%15.3) ve uzamış ABH (%8.9) idi.

Chung ve arkadaşları (21) tarafından yapılan bir çalışmada USG ile işaretlenmiş kör perkütan böbrek biyopsileri ile USG klavuzluğunda eş zamanlı gerçekleştirilen biyopsi işlemleri tanınabilirlik ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılmış ve herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. Kajawa ve ark. (11) tarafından yapılan meta-analizde ise USG klavuzluğunda ve otomatik iğnelerle yapılan biyopsi işlemleri sonrasında komplikasyon oranının daha az, tanınabilirliğin de daha yüksek gözlendiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda yapılan bütün böbrek biyopsileri USG klavuzluğunda eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiş olup, bu şekilde gerçekleştirilen biyopsilerin işlemi uygulayana bağlı gelişebilecek hata payını azalttığı için daha güvenli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yine biz de biyopsi işlemi için tam otomatik iğneleri kullanmaktayız ve komplikasyon oranımızın düşük olmasında bunun da etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Böbrek biyopsi materyalinde doğru ve güvenilir bir değerlendirme yapabilmek için en az 8-10 glomerüle ihtiyaç duyulur (1). Bizim çalışmamızda da biyopsi materyalinde 8 ve üzeri glomerül görülenler yeterli olarak değerlendirildi ve biyopsilerin %89'unda yeterli materyal alınmıştı. Alınan ortalama glomerül sayısı 16.7±8.0 olup max 49 glomerül gözlendi. Yeterli glomerül alınabilmesini USG eşliğinde biyopsi yapılarak iğnenin kortekste olduğunu görebilmemize ve alınan parçanın hemen işlem sırasında ışık mikroskopu altında ne kadar korteks ya da medulla içerdiğini değerlendirmemiz sayesinde olduğunu düşünürüz. Bu nedenle nefrologun biyopsi sırasında bizzat işlem yerinde olması ve alınan materyalin mikroskop altında değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Literatüre bakıldığında primer glomerülo nefrit tanısı konulan hastalarda en sık görülen alt tipler MG, FSGS ve Ig A nefropatisi'dir. Genç yaş grubunda Ig A nefropatisi daha sık gözlenirken, ileri yaşla birlikte FSGS sıklığı artış göstermektedir. MG sıklığı ise 40-60 yaşlarında artış göstermektedir (18, 20, 22). Ayrıca glomerülo nefrit tiplerinin sıklığı ülkeden ülkeye toplumdaki topluma da değişiklik göstermektedir. İtalyada %43,5 ve Japonya'da %50 ile Ig A Nefropatisi daha sık bildirilmekte iken Brezilyada %29,7 ile FSGS daha sık bildirilmiştir (23-25). Yine ABD'de en sık glomerülo nefrit tipi FSGS olarak bildirilmektedir (26). Türk Nefroloji Derneği Primer Glomerülo nefritler Çalışma Grubu (TSN-GOLD)'nun 47 ayrı merkezin verilerini içeren çalışma raporunda ise Ig A nefropatisinin ülkemizde en sık gözlenen primer glomerülo nefrit olduğu, ileri yaş hastalarda ise MG'in daha sık olduğu bildirilmiştir (16). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ise MPGN'nin diğer glomerülo nefritlerden daha sık gözlendiği bildirilmiştir (27, 28). Yine ülkemizde yapılan 1273 böbrek biyopsisinin incelendiği bir çalışmada ise FSGS'nin daha sık gözlendiği ve sıklığının son yıllarda artış gösterdiği belirtilmiştir (29). Glomerülo nefrit tiplerinin dağılımı yaş, cinsiyet, etnik köken, coğrafik bölge, yıllara göre değişiklik gösterebilmekle birlikte biyopsi işlemini yapan klinisyenlerin endikasyon konusundaki tutumları da bu sonucu etkileyebilmektedir. Bizim çalışmamızda da nativ böbrek biyopsilerinde en sık patolojik tanı %18.8 ile FSGS idi. Nefrotik sendrom nedeniyle yapılan biyopsilerde de yine en sık patolojik tanı %25 ile FSGS idi. Buna karşın non-nefrotik proteinüri-hematüri nedeniyle yapılan biyopsilerde en sık tanı %26.3 ile Ig A nefropatisiydi. Ig A nefropatisi non-nefrotik proteinüri-hematüri grubunda (%26.3 vs 7.1, p=0.04), MPGN ise nefrotik sendrom grubunda daha sık görülmekteydi (%21.4 vs 0, p=0.03). Diğer çalışmalar ile kıyaslandığında nativ böbrek biyopsisi sonuçlarımız literatür ile benzer olmakla birlikte MPGN hastası oranımız ülkemizdeki bazı çalışmalarda olduğu gibi yüksek tespit edildi. Bunun sebebi glomerülo nefrit tiplerinin bölgeler arasında farklılık gösterebileceği ve bizim bölgemizde MPGN hasta sayısının oransal olarak yüksek olması veya patolojik değerlendirme esnasında elektron mikroskobu kullanmadığımız için MG tanılı hastaların bir kısmını MPGN olarak tanı alıyor olabileceği şeklinde açıklanabilir. Sekonder glomerülo nefritlerin en sık sebebi Lupus Nefriti'dir (17, 20). Fakat ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ise Amiloidozun daha sık gözlendiğini bildirilmiştir. Bunun da en önemli sebebi olarak bu çalışmalarda Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hasta oranlarının daha yüksek olması gösterilmiştir (19, 27, 30).

Bizim çalışmamızda da %11.5 oranıyla en sık gözlenen sekonder glomerulonefrit Lupus Nefriti olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğu (9/11) öncesinde SLE tanısı olan ve biyopsi ile Lupus Nefriti konfirme edilen ya da romatoloji kliniği tarafından biyopsi yapılmak üzere yönlendirilen hastalardan oluşmaktaydı. Sadece birer hasta nefrotik sendrom ve non-nefrotik proteinüri-hematüri nedeniyle tetkik edilmekteyken Lupus Nefriti tanısı almıştı. Amiloidoz tespit edilen hasta oranı ise %2,1 idi.

Diyabetik Nefropati SDBY'nin en önemli nedeni olmasına rağmen biyopsi sonuçlarında nadiren gözlenmektedir. Bunun asıl sebebi diyabetik nefropati tanısının klinik olarak koyulması ve primer glomerulonefrit düşündürülen ek kanıt olmadıkça biyopsi tercih edilmemesidir⁽²⁹⁾. Bizim çalışmamızda da biyopsi yapılan hastaların yaklaşık %15'inde DM tanısı olmasına rağmen biyopsi sonucu Diyabetik Nefropati tespit edilen hasta oranı %1'dir.

Ünsal ve ark.⁽³¹⁾ tarafından yapılan çalışmada 1000 mg üzeri proteinürisi olan böbrek nakilli hastalarda yapılan biyopsi sonuçları incelendiğinde %37 oranında en sık tanı akut rejeksiyon olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise nakil böbrek biyopsilerinde en sık tanı %39.3 ile hücresele rejeksiyon iken bunu sırasıyla kronik rejeksiyon (%28.6) ve AAR (%10.7) izlemektedir.

Biyopsi sonrası transfüzyon gerektiren kanama, ağrı, makroskopik hematüri, yumuşak doku enfeksiyonu, hematom ve arteriovenöz fistül gelişimi gibi çeşitli komplikasyonlar gözlenebilir. Bunlar içinde en korkulanan kanamadır. Luciano ve ark.⁽⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada dikkat çekici bir şekilde biyopsi sonrası %75 oranında hematoma, %90 oranında mikroskopik hematüri, %30-50 oranında ağrı gözleendiği ve hastaların <%1'lik kısmının nefrektomi ve ölümlerine sonuçlanan komplikasyonlara maruz kaldığı belirtilmiştir. Biyopsi sonrası kanamanın fazla gözlenmesi hem böbreklerin kanlanmasıyla fazla olması hem de retroperitoneal yerleşimi nedeniyle işlem sonrası kompresyonun etkin yapılamaması nedeniyle açıklanabilir. Hastaların sadece %5-10'unda transfüzyon ihtiyacı olan kanama gözlenmiştir. Corapi ve ark.⁽¹³⁾ 1980-2011 yılları arasındaki 9474 perkütan böbrek biyopsisi yapılan hastayı incelediği bir meta-analizde hematoma gözlenme olasılığı %57-91, hematüri %3.5, kan transfüzyonu gerektiren kanama insidansı ise %0.9 olarak tespit edilmiştir. Tek merkezli çalışmalar ile çok merkezli çalışmalar veya meta-analizler arasındaki oransal rakam farklılıkları işlemi yapan doktorların tecrübe farkı ve yüksek riskli hastalara işlem uygulanıp uygulanmaması ile izah edilebilir. Ayrıca biyopsi sonrası hemoglobin düşüklüğü her zaman kanamanın göstergesi olmayabilir, postural değişiklikler de hemoglobin düzeylerindeki değişkenliklere katkıda bulunabilir⁽³²⁾.

Poggio ve ark.⁽¹²⁾ tarafından yapılan bir meta-analizde komplikasyon oranının akut böbrek yetmezliği olanlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Biyopsi sonrası USG veya BT ile görüntüleme yapılması bazı merkezler tarafından rutin uygulanmakla birlikte komplikasyonları öngörmede veya tedavi etmede belirgin faydası gösterilememiştir. Bu nedenle görüntüleme yapılması sadece klinik endikasyonu olduğu zaman önerilmektedir⁽³³⁾. Schoor ve ark.⁽³⁴⁾ tarafından yapılan çalışmada ise biyopsi sonrası komplikasyon riskini öngörmek amacıyla bir hesaplayıcının (<http://perioperativerisk.com/kbrc>) kullanımı önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %96'sında komplikasyon yaşanmamış, hastaların %2.4'ünde sınırlı hematoma gözlenirken, ciddi kanama sadece %0.8'inde görülmüştü. Özellikle semptom vermeyen hematoma oranının düşük tespit edilmesi hastalara biyopsi sonrası, ek şikayeti olmadığı takdirde, rutin olarak USG veya BT gibi bir görüntüleme yöntemini uygulamamamız nedeniyle tespit edilemiyor olabilir. Ayrıca komplikasyon olmaksızın ağrı tanımlayan hastanın olmaması da biyopsi işlemine bağlı gözlenen ağrının hastalar tarafından beklenen bir durum olarak karşılanıyor olması veya önemsenmemesi ile açıklanabilir. Diğer bir önemli husus ise biyopsi işleminin USG klavuzluğunda yapılıyor olması komplikasyon oranının düşük olmasında ana faktördür.

Xie ve ark.⁽³⁵⁾ tarafından yapılan çalışmada 18G ve 16G iğnelerle yapılan biyopsiler yeterlilik, komplikasyon ve patolojik sınıflandırma açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark olmadığı, 18G iğnelerle yapılan biyopsilerin de 16G iğneler ile benzer uygulama değerine sahip olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 18G yarı otomatik iğneler kullanılmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde ettiğimiz veriler birçok konuda literatür ile uyumlu olmakla birlikte bölgemiz ve ilimiz verilerini içermesi, hastalarımızın takip ve klinik özellikleri hakkında yol gösterici fikirler vermesi nedeniyle önemlidir. Daha çok sayıda hastayı ve daha uzun takip sürelerini içeren çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Ronco P. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Official Journal of The International Society of Nephrology. 2021 October. 100(4S).s30-40.
- 2.Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N: Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon. Ankara: Türk Nefroloji Derneği, 2013;1-90.
- 3.Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. Semin Nephrol. 2002; 22:254-267.
- 4.Woo KT, Chan CM, Lim C, et al. A global evolutionary trend of the frequency of primary glomerulonephritis over the past four decades. Kidney Dis. 2019; 5(4):247-258.
- 5.Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. [Updated 2021 Sep 16]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861>.
- 6.Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, ve ark. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry Raporu 2020
- 7.Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in 2015-from epidemiology to evidence-based indications. Am J Nephrol. 2016; 43(1):1-19.
- 8.Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 73(3):404-415.
- 9.Temiz G, Bozaci İ. Renal Biyopsi ve Temel Patolojik İncelemeler. Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K, editör. Türk Nefroloji Derneği, Nefroloji Kitabı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021;2(7)-s93-104.
- 10.Antunes PRB, Araújo SA, Miranda SMC, et al. Post-Biopsy Complications Associated with Percutaneous Kidney Biopsy. In: Jr ETZ, Salim SA, editors. Renal Diseases. London: IntechOpen; 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/69134> doi: 10.5772/intechopen.89226.
- 11.Kajawo S, Ekrikpo U, Moloi MW, et al. A Systematic Review of Complications Associated With Percutaneous Native Kidney Biopsies in Adults in Low- and Middle-Income Countries. Kidney Int Rep. 2021; 6,78-90.
- 12.Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. CJASN. 2020; 15:1595-1602.
- 13.Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: A systematic review and metaanalysis. Am J Kidney Dis. 2012; 60: 62-73.
- 14.<https://www.benchmarksixsigma.com/calculators/sample-size-calculator-for-1-proportion-test/>
- 15.Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal biopsy in the very elderly. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4:1073-1082.
- 16.Gül CB, Küçük M, Öztürk S, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. International Urology and Nephrology. 2022.
- 17.Ecder SA, Kılıçaslan I, Ecder T, ve ark. Beşyüz Onüç Böbrek Biyopsisinin Klinikopatolojik Açından Değerlendirilmesi. İst Tıp Fak Derg. 2005; 68:43-45.
- 18.Yılmaz T, Alp A, Akdam H, ve ark. Böbrek Biyopsisi Yapılan Olgularımızın Retrospektif Genel Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Alt Gruplarının İncelenmesi. Turk Neph Dial Transpl. 2014; 23(3):185-195.
- 19.Pişkinpaşa S, Dede F, Akoğlu H, ve ark. Böbrek Biyopsilerinin Klinikopatolojik Değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyimi. Turk Neph Dial Transpl 2012; 21(2):167-172.
- 20.Aydın E, Aydın FY, Yılmaz ED, ve ark. Böbrek Biyopsilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Yedi Yıllık Deneyim. Dicle Tıp Dergisi. 2020; 47(2):417-422.
- 21.Chung S, Koh ES, Kim SJ, et al. Safety and tissue yield for percutaneous native kidney biopsy according to practitioner and ultrasound technique. BMC Nephrol. 2014; 15:96.
- 22.Akarsu Ö, Aytuğ F, Yavuz A, ve ark. Hastanemiz Nefroloji Kliniğinde Böbrek Biyopsisi Yapılan Olguların Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Turk Neph Dial Transpl. 2016;25(3): 245-250.
- 23.Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. Kidney Int. 2004;66(3):890-4.
- 24.Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol. 2011;15(4):493-503.
- 25.Malafrafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betónico GN, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. Nephrol Dial Transpl. 2006;21(11):3098-105.
- 26.Nair R, Walker P. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? Kidney Int. 2006;69(8):1455-8.
- 27.Akın D, Sehmus Ö, Daniş D. 2001-2007 döneminde nefrotik sendromlu 152 hastanın analizi. Turk Neph Dial Transpl 2008; 17:74-76.
- 28.Soyoral YU, Beğenik H, Bulut G, ve ark. Van Yöresinde glomerulonefritlerin epidemiyolojisi. Van Tıp Dergisi 2010; 17:12-15.
- 29.Yeter HH, Gecegel E, Bastug V, et al. Changing Aspect in Adult Kidney

- Biopsies: Ten Years Single Center Experience. *GMJ*. 2020; 31:563-568.
- 30.Hur E, Taskin H, Bozkurt D, et al. Adult native renal biopsy experience of Ege University for 12 consecutive years. *BANTAO Journal*. 2010; 8:22-29.
- 31.Ünsal A, Tanrısev M, Oluç C. Böbrek nakli yapılan hastalarda proteinüri sıklığı ve nedenleri. *FNG&Bilim Tıp Dergisi*. 2016; 2(1):4-11.
- 32.Lippi G, Salvagno GL, Lima-Oliveira G, et al. Postural change during venous blood collection is a major source of bias in clinical chemistry testing. *Clin Chim Acta* 440: 164–168, 2015.
- 33.Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11:354–362.
- 34.Schoor M, Roshanov PS, Weir MA, et al. Frequency, Timing, and Prediction of Major Bleeding Complications From Percutaneous Renal Biopsy. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2020; 7:1–10.
- 35.Xie W, Xu J, Xie Y, et al. Adequacy and complication rates of percutaneous renal biopsy with 18- vs. 16-gauge needles in native kidneys in Chinese individuals. *BMC Nephrology*. 2020; 21:337.

Anesteziyoloji ve reanimasyon hekimleri ile diğer branş hekimlerinin beyin ölümü ve organ bağıışı konularındaki görüşlerinin karşılaştırılması**Comparison of the opinions of anesthesiologists and other physicians on brain death and organ donation**Müge ÇAKIRCA¹, Elmas YILMAZ², Fatoş KORKULU²**ÖZET**

AMAÇ: Beyin ölümü, tıbbi ölüm halini ifade eden klinik bir tanıdır. Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanı, beyin ölümü tanısı koyma sürecinde görev alan dört klinik branştan biridir. Bu anket çalışmasında, anesteziyoloji hekimleri ile diğer branş hekimlerinin beyin ölümü ve organ bağıışına yaklaşımlarını karşılaştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 216 hekim dahil edildi. Cinsiyet, medeni hal, çocuk sahibi olma, uzmanlık alanı, beyin ölümü eğitimi almış olma, yakın çevresinde donör/nakil hastası bulunması ve organ bağıışı yapma durumları soruldu. Anket soruları ile bu konudaki bilgilerini değerlendirmeleri istendi ve sonrasında tetkik, test ve tanı kriterleri ile yasal düzenlemeleri yeterli bulup bulmadıkları sorgulandı.

BULGULAR: Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimleri olan 105 kişi Grup 1'e, diğer branş hekimleri Grup 2'ye dahil edildi. Organ bağıışı yapan hekimlerin, beyin ölümü ile ilgili eğitim aldığı tespit edildi ($p=0,003$). İki grup da bilgi düzeylerini yeterli buldu ($p=0,531$). Uygulanan tetkik, test ve tanı kriterlerini bilme konusunda gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0,464$) ancak bu parametreleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimleri daha fazla oranda yeterli buldu (Grup1: %94,3 Grup2: %73; $p=0,006$). Yasal düzenlemeleri de Grup 1, Grup 2'den daha fazla oranda yeterli buldu (sırasıyla %83,8 ve %62,2; $p=0,012$).

SONUÇ: Bu çalışmada, beyin ölümü konusunda eğitim almış olmanın her iki hekim grubu için organ bağıışı sıklığını artırdığı görülmüştür. Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimleri yoğun bakımda donör hazırlığı ve tanı sürecinde, ameliyathanede organ nakli sırasında deneyimli olduklarından süreçte uygulananları ve yasal düzenlemeleri daha yeterli bulmuş olabilirler. Bu nedenle beyin ölümü konusunda uygulamalı eğitimler planlanarak hekimlerin bilgi düzeylerinin artırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Organ bağıışı, beyin ölümü, anket

ABSTRACT

AIM: Brain death is a clinical diagnosis that expresses the state of medical death. Anesthesiology and Reanimation is one of the four branches that can be involved in the diagnosis of brain death process. In this survey study, it was aimed to compare the approaches of anesthesiologists and physicians working in other specialties to brain death and organ donation.

MATERIAL AND METHOD: This survey study was conducted with the participation of 216 physicians. Gender, marital status, having a child, specialty, educated about brain death, relation with donor/transplant patients, and organ donation were asked. They were asked to evaluate their knowledge on this subject, and then it was questioned whether they found the diagnostic examination, laboratory findings, and diagnostic criteria and legal regulations sufficient or not.

RESULTS: 105 physicians who were anesthesiologists were included in Group 1 and physicians from other specialties were included in Group 2. Physicians who donated organs received significantly more brain death education ($p=0.003$). Knowledge levels were sufficient in both groups ($p=0.531$). There was no difference between the groups concerning the examination, laboratory findings and diagnostic criteria applied ($p=0.464$), but the anesthesiologists found parameters to be more satisfactory (Group1: 94.3%, Group2: 73%; $p=0.006$). The legal regulations also were found more adequate in Group 1 (83.8% and 62.2%, respectively; $p=0.012$).

CONCLUSION: Being educated about brain death increases the frequency of organ donation in the physician group. Since the anesthesiologists are more experienced about the donor preparation and diagnosis process in the intensive care unit, and during organ transplantation in the operating room, they found the procedures and legal regulations more adequate. This suggests that better results can be achieved with hands-on training.

Keywords: Organ donation, brain death, survey

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Sincan Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Ocak 2023 / January 2023

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Şubat 2023 / February 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:**Müge ÇAKIRCA**

Adres: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Üniversiteler Mahallesi, 1604. Cd. No:9 D: No:9, 06800 Çankaya/Ankara
Tel: +90 505 443 3177
e-posta: mugeturkoglu81@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Müge ÇAKIRCA: mugeturkoglu81@gmail.com, 0000-0001-8597-0134
Elmas YILMAZ: dreimaskara@gmail.com, 0000-0002-6477-5177
Fatoş KORKULU: fatoskorkulu@yahoo.com, 0000-0002-6477-5177

GİRİŞ

Beyin ölümü; beyin, beyin sapı ve serebellumun kan dolaşımının geri dönüşsüz olarak durması ve tüm fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanır. Beyin ölümü, tıbbi ölüm halini ifade eden klinik bir tanıdır¹. Beyin ölümü tanısı, 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan yönetmelik ile iki hekim kararıyla konur. Bunlardan biri Anesteziyoloji ve Reanimasyon ya da Yoğun Bakım uzmanı, diğeri Nöroloji ya da Beyin Cerrahi uzmanı olmalıdır².

Ülkemizde güncel verilere göre toplam organ bekleyen hasta sayısı 24990 iken, donör sayısı 143 olarak belirtilmektedir. Donör sayısının azlığı nedeni ile organ bağıışı ve nakil sayısını artırmak için çalışmalar yürütülmeye devam etmektedir³.

Organ bağıışı süreci hastaya beyin ölümü tanısı konması ile başlar. Bu tanıyı koyarken yoğun bakımda çalışan Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimleri süreç içinde sıklıkla aktif rol alır. Tanı konulduktan sonra bağıışlanan organlar için nakil ekipleri tarafından transplantasyon hazırlıkları yapılır ve nakil sürecinde ameliyathanede de anestezi hekimleri görev alır². Bu nedenle anestezi uzmanlarının beyin ölümü ve organ bağıışı ile ilgili görüşleri önemli ve yol göstericidir. Hedeflenecek ya da tamamlanacak ögeler bu grup üzerinde yapılacak çalışmalar ile ortaya konulabilir.

Bu anket çalışmasında birincil amaç, anestezi hekimleri ile diğer branşlarda görev alan hekimlerin beyin ölümüne yaklaşımlarını karşılaştırmaktır. Çalışmanın ikincil amacı ise, organ bağıışı yapmış olan hekimlerin hangi faktörlerden etkilendiğini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan (26.03.2015 tarih ve E-15-446 sayı ile) etik kurul izni alındı. Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Sincan Devlet Hastanesi'nde görev yapan ve anket sorularını yanıtlamayı kabul eden hekimler dahil edildi. Çalışma, çalışmacılar tarafından oluşturulmuş 12 sorudan oluşan bir anket çalışmasıdır.

Tablo 1. Anket soruları

Soru No	Soru İçeriği	Evet (%)	Hayır (%)
1.	Uzmanlık dalı:		
2.	Cinsiyet:		
3.	Çocuk sahibi olma :	Evet () ()	Hayır
4.	Medeni hal:	Evli () ()	Bekar
5.	Organlarınızı bağıışladınız mı?	Evet () ()	Hayır
6.	Ailenizde organ bağıışı ihtiyacı olan veya organ bağıışında bulunan kimse oldu mu?	Evet () ()	Hayır
7.	Beyin ölümü ve organ bağıışı konusunda eğitim aldınız mı?	Evet () ()	Hayır
8.	Beyin ölümü ve organ bağıışı konuları ile ilgili bilgi düzeyiniz size göre "yetersiz" düzeyde midir?	Evet () ()	Hayır
9.	Beyin ölümü teşhisi almış bir hasta sizce gerçekten ölmüş müdür?	Evet () ()	Hayır
10.	Beyin ölümü tanısı konulurken hastaya uygulanan tetkikleri, testleri ve tanı kriterlerini biliyor musunuz?	Evet () ()	Hayır
11.	Beyin ölümü tanısı konulurken hastaya uygulanan tetkikleri, testleri ve tanı kriterlerini yeterli buluyor musunuz?	Evet () ()	Hayır
12.	Ülkemizde beyin ölümü ve organ bağıışı ile ilgili yasal düzenlemeler sizce yeterli mi?	Evet () ()	Hayır

Toplamda 216 katılımcıya, cinsiyet, medeni hal, çocuk sahibi olma, uzmanlık alanı, beyin ölümü ile ilgili eğitim alma, yakın çevresinde donör/nakil hastası bulunması ve organ bağıışı yapma durumları soruldu. Bu konudaki bilgilerini yeterli bulup bulmadıklarını değerlendirmeleri istendi. Tetkik, test ve tanı kriterleri ile yasal düzenlemeleri yeterli bulup bulmadıkları sorgulandı. Beyin ölümü ile gerçek ölüm arasında fark görülüp görülmediği de hekimlere soruldu.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, New York) istatistik programı ile analiz edildi. Organ bağıışı yapmayı etkileyen faktörleri ve hekim grupları arasında anket sorularının cevaplarını değerlendirmede non-parametrik ölçüm yapıldı ve ki-kare testi kullanıldı. Ortaya çıkan sonuçlar $p < 0,05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 216 hekim katıldı. Anketi cevaplayan hekimler, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ve diğer branş hekimleri olarak iki gruba ayrıldı. Anesteziyoloji ve Reanimasyon branşındaki 105 hekim Grup 1'e, diğer branşlardaki 111 hekim

Grup 2'ye dahil edildi.

Anketteki soruları yanıtlayan 216 hekimin verileri değerlendirildiğinde, elde edilen sonuçlar Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Organ bağıışı yapmayı etkileyen faktörler

		Organ bağıışı		p
		Var	Yok	
Cinsiyet (n;%)	Kadın (96; %46.1)	29 (%30.2)	67 (%69.8)	0.270
	Erkek (115; %53.9)	26 (%22.6)	89 (%77.4)	
Anestezi (n;%)	Evli (105; %48.4)	32 (%31.4)	73 (%68.6)	0.531
	Diğeri (111; %51.2)	23 (%21.3)	88 (%78.7)	
Medeni hal (n;%)	Evli (137; %65.4)	31 (%22.6)	106 (%77.4)	0.349
	Bekar (72; %33.6)	24 (%33.3)	48 (%66.6)	
Çocuk (n;%)	Var (97; %47)	24 (%24.7)	73 (%75.3)	0.180
	Yok (114; %53)	31 (%27.2)	83 (%72.8)	
Beyin ölümü eğitimi (n;%)	Alan (134; %62.2)	44 (%32.8)	90 (%67.1)	0.003*
	Almayan (82; %37.8)	11 (%13.4)	71 (%86.6)	
Çevresinde donör/nakil (n;%)	Olan (29; %14.3)	12 (%41.4)	17 (%58.6)	0.055
	Olmayan (182; %85.7)	43 (%23.6)	139 (%76.4)	

*Ki-kare testi ile; $p < 0.05$

Tablo 3. Hekim gruplarının 7-12. sorulara verdiği yanıtların karşılaştırılması

Soru No	Grup	Evet (%)	Hayır (%)	p
7. Beyin ölümü ve organ bağıışı konusunda eğitim aldınız mı?	Grup 1	50 (%47.6)	55 (%52.4)	0.636
	Grup 2	52 (%46.8)	59 (%53.2)	
8. Beyin ölümü ve organ bağıışı konuları ile ilgili bilgi düzeyiniz size göre "yetersiz" düzeyde midir?	Grup 1	32 (%30.5)	73 (%69.5)	0.531
	Grup 2	23 (%20.7)	88 (%79.3)	
9. Beyin ölümü teşhisi almış bir hasta sizce gerçekten ölmüş müdür?	Grup 1	15 (%14.3)	90 (%85.7)	0.834
	Grup 2	18 (%16.2)	93 (%83.8)	
10. Beyin ölümü tanısı konulurken hastaya uygulanan tetkikleri, testleri ve tanı kriterlerini biliyor musunuz?	Grup 1	88 (%83.9)	17 (%16.2)	0.464
	Grup 2	88 (%79.3)	23 (%20.7)	
11. Beyin ölümü tanısı konulurken hastaya uygulanan tetkikleri, testleri ve tanı kriterlerini yeterli buluyor musunuz?	Grup 1	99 (%94.3)	6 (%5.7)	0.006*
	Grup 2	81 (%73)	30 (%27)	
12. Ülkemizde beyin ölümü ve organ bağıışı ile ilgili yasal düzenlemeler sizce yeterli mi?	Grup 1	88 (%83.8)	17 (%16.1)	0.012*
	Grup 2	69 (%62.2)	42 (%37.8)	

*Ki-kare testi; $p < 0.05$

Organ bağıışı yapan hekim sayısı 55 (%25,3) olarak bulunurken, bağıış yapmayan 156 (%71,9) kişi olarak tespit edildi. Beş kişi (%2,8) ankette bu soruyu yanıtlamamıştır. Organ bağıışı yapılmasını etkileyen tek faktörün beyin ölümü ile ilgili eğitim almış olmak olduğu bulundu. Beyin ölümü konusunda eğitim almış hekimlerde organ bağıışı yüksek bulundu ($p=0,003$). Cinsiyet, anestezi hekimleri olmak, medeni hal, çocuk sahibi olmak ve yakın çevresinde donör/nakil hastası bulunmasının bağıış yapma oranında farklılık oluşturmadığı tespit edildi (Tablo 2). Cinsiyet sorusu için 211, medeni hal için 209, çocuk sahibi olma için 211, yakın çevresinde donör/nakil hastası bulunması için 211 kişi soruya cevap vermiştir.

Beyin ölümü ve organ bağıışı ile ilgili bilgi düzeylerini yeterli bulma konusunda gruplar arasında fark yoktu (Grup1 %69.5 ve Grup 2 %79.3; $p=0,531$). Uygulanan tetkik, test ve tanı kriterlerini bilme konusunda gruplar arasında fark bulunmadı (Grup1 %83.9 ve Grup 2 %79.3; $p=0,464$). Ancak bu sorularda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimleri anlamlı şekilde daha fazla oranda yeterli bulduğunu bildirmiştir (Grup 1 %94.3 ve Grup 2 %73; $p=0,006$). Beyin ölümü ve organ bağıışı ile ilgili yasal düzenlemeleri de Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimlerinin daha fazla oranda yeterli buldukları görüldü (Grup1 %83.8 ve Grup 2 %62,2; $p=0,012$). Beyin ölümü her iki gruptaki hekimler tarafından yüksek yüzdeler ile gerçek bir ölüm olarak görülmedi ve gruplar arasında fark yoktu (Grup 1 %85.7 ve Grup2 %83.8 $p=0.834$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Organ ve doku naklinin tedavi yöntemi olarak uygulanması 1900'lerde başlamıştır. Türkiye'de 1970'lerin başında hayvanlar üzerinde çalışmalar başlamış ve ilk başarılı organ nakli 1975'te böbrek nakli yapılarak gerçekleştirilmiştir. Organ bağıışı, Uluslararası Organ Bağıışı ve Nakil Kayıtları'nın (IRODaT- UOBTK) 2021 yılı verilerine göre kadavradan milyon kişide olmak üzere; Amerika Birleşik Devletleri'nde 41,9, İspanya'da 40,2, Fransa'da 24,7, Belçika'da 27,1, Yeni Zelanda'da 13,5, İran'da 11,7 iken Türkiye'de bu rakam 3,5 olarak bildirilmiştir. Bu sayıları artırmak için sağlık çalışanlarının eğitimi öncelikli olarak ele alınması

gereken bir konudur^{3,4,5}. Bu çalışmada hekimlerin beyin ölümü ve organ bağış konusundaki görüşlerini değerlendirip, Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanları ve diğer branş uzmanları arasındaki farkları tespit ederek süreçlere pozitif yönde katkıda bulunabilecek eğitimin yanında, eğitim dışındaki konular için de öneriler yapabilmeyi amaçladık.

Beyin ölümü konusunda eğitim almış sağlık çalışanlarının, eğitim düzeyi ve farkındalığının fazla olmasının organ bağışlarını artırdığı daha önce yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir^{4,7}. Çalışmamızda beyin ölümü konusunda eğitim almış olmanın literatür ile uyumlu olarak organ bağış yapılmasında etkili bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada konuyla ilgili eğitim almayan hekimlerin organ bağış sıklığı %13,4 iken, eğitim almışların %32,6 olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmamızda cinsiyetin, anestezi branşında olmanın, medeni halin ve çocuk sahibi olmanın organ bağışlarının sıklığını değiştirmediği de gösterilmiştir.

Bir diğer anket sorusu ile katılımcı hekimler branş gözetmeksizin beyin ölümü ve organ bağış ile ilgili bilgi düzeylerini yüksek oranda yeterli bulduklarını belirtmiştir. Ancak 216 kişinin 55'i bilgilerini yetersiz bulmuştur. Bu sayıyı azaltmanın ülkemizde beyin ölümü tanısı koyma ve organ bağışında bulunma oranının artırılmasında hedefler arasında olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada yakınları aracılığı ile organ donörü veya nakil sürecini deneyimlemiş hekimlerin organ bağış sayılarında fark görülmesi de, çevresinde donör/nakil sürecini yaşamayan hekimlerin organ bağışlama sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunlardan Gülsoy ve arkadaşlarının çalışmasında yakınlarından birinde beyin ölümü gerçekleşmesi durumunda organlarının bağışlanmasına olumlu bakanların oranı %57,8 iken, kendi organlarının bağışlanmasını kabullenenlerin oranı %77,2 çıkmıştır⁸. Yüzde organ bağış yapan/yapmayan oranı 25,3 olarak bulunmuştur. Toplumla örnek olma konusunda önemli bir meslek grubu olduğundan, hekim grubundaki bağış sayısı artırılmalıdır.

Çalışmamızda, tanı, yoğun bakımda izlem ve nakil sürecinde görev alan anestezi hekimleri ile diğer branş hekimlerinin görüş farklılıkları incelenirken benzer olan noktalar da tespit edildi. Beyin ölümü tıbbi ölümü ifade eder¹. Buna rağmen anketimizde bulunan "beyin ölümü gerçek bir ölüm müdür" sorusuna verilen yanıtlar ile her iki grubun da beyin ölümünü yüksek oranda ölüm olarak kabul etmediği ortaya konulmuştur. Gerçek ölüm ile beyin ölümü arasında fark olduğunu düşünen her iki hekim grubu da organ bağışında tespit ettiğimiz az olan hızı (n=55, %25,4) açıklayabilir.

Spontan dolaşımın devam ettiği, beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak durduğu ve buna bağlı olarak spontan solunumun olmayıp, solunumun mekanik ventilatörlerle sağlandığı vakalar için "beyin ölümü" terimi kullanılmaya başlanması ile bu durumun tanı kriterleri zaman içinde şekillenmiştir⁹. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) kılavuzu beyin ölümünü dört aşamada ele almaktadır. İlk iki aşama ön koşullar ve nörolojik muayeneyi içeren klinik değerlendirme, ikinci iki aşama doğrulayıcı test ve belgelendirme. Doğrulayıcı test aşaması nörolojik muayenenin tam olarak yapılamadığı durumlarda önerilmektedir. Tıbbi uygulama kılavuzlarında bunların önerilmesine rağmen ülkeler arasında uygulamada farklılıklar vardır. Temel farklar beyin ölümü tespiti için gerekli hekim sayısı, bekleme süresi ve destekleyici testlerin gerekliliğidir¹⁰. Kanada Nöroloji Yoğun Bakım Grubu Kılavuzu'nda koma nedeninin ortaya konması, testlerin belirli bir sürede tekrarlanması fakat bu sürenin klinik verilere göre belirlenmesi, destekleyici testlerin klinik değerlendirmenin tam olarak yapılamadığı durumlarda düşünülebileceği bildirilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimleri beyin ölümü için yapılan tetkik, test ve tanı kriterlerini yeterli bulurken, diğer branşlardaki hekimler ise yeterli bulmamıştır. Bu nedenle çalışma gruplarımız arasında farklılık olabileceği görüşündeyiz.

Anket sonuçlarımızda anestezi hekimleri ülkemizdeki yasal düzenlemeleri yeterli bulurken diğer hekimler yetersiz bulmuştur. Yasal düzenlemelerin gelişimine bakılacak olursa, ülkemizde 2238 sayılı yasa ile ölüm halinin saptanması için belirli uzmanların bulunduğu 4 kişilik bir hekim ekibinin oy birliği öngörülmüştür. 2003 yılında Avrupa'da 29 ülke ile gerçekleştirilen bir çalışmada bu sayının dört olduğu tek ülkenin Türkiye olduğu belirlenmiştir. Diğer ülkelerde ekipteki hekim sayısı 1-3'dür. 2014 yılında yapılan son düzenleme ile hekim sayısı ikiye düşürülmüş ve tanı sürecinde zaman kazanılması hedeflenmiştir¹². Çalışmalarda yönetmelikte yapılan bu değişikliğin beyin ölümü tanısı koyma süresine olumlu katkı sağlandığı görülmüştür¹³. Ancak bu yasal düzenlemelerin Grup 2'de neden yetersiz bulunduğu araştırılması önerilebilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, beyin ölümü konusunda eğitim almış olmanın her iki hekim grubu için organ bağış sıklığını artırdığı görülmüştür. Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimleri diğer branş hekimleriyle karşılaştırıldığında bilgi ve eğitim düzeyi konularında fark olmamasına rağmen, beyin ölümü tanısı konulurken

hastaya uygulanan tetkikleri, testleri, tanı kriterlerini ve yasal düzenlemeleri daha fazla oranda yeterli bulmaktadır. Bu durumun Anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimlerinin beyin ölümüyle sıklıkla karşılaşmasının bir sonucu olarak yorumlanabileceğini düşünmekteyiz. Beyin ölümü ve organ bağış konusunda toplumun yönlendirilmesinde en önemli görev hekimlere düşmektedir. Bu nedenle beyin ölümü konusunda uygulamalı eğitimler planlanarak hekimlerin bilgi düzeylerinin artırılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1.Türk Nöroloji Derneği Beyin Ölümü Kılavuzu, Turkish Neurological Society - Diagnostic Guidelines for Brain Death. 2014; 20(3):101-104.
- 2.Resmî Gazete (06.1979, Sayı: 16655) Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun. Url: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.2238.pdf>
- 3.Türkiye organ nakli vakfı. Erişim linki: <https://www.tonv.org.tr/tr/organ-bagisi/istatistikler/#> Erişim tarihi: 28.12.2021
- 4.Mekahli D, Liutkus A, Fargue S, Ranchin B, Cochat P. Survey of first-year medical students to assess their knowledge and attitudes toward organ transplantation and donation. *Transplant Proc.* 2009;41(2):634-638.
- 5.Keçecioğlu N, Tuncer M, Yüceltin L, Akaydin M, Yakupoğlu G. Attitudes of religious people in Turkey regarding organ donation and transplantation. *Transplant Proc.* 2000; 32(3): 629-630.
- 6.International registry in organ donation and transplantation (IRODAT) Resmi internet sitesi 2022. Erişim linki: https://www.irodat.org/img/database/grafics/2021_01_worldwide-actual-deceased-organ-donors.png Erişim tarihi: 19 Eylül 2022
- 7.Wakefield C, Watts K, Homewood J, et al. Attitude toward organ donation and donor behavior: a re-view of the international literature. *Prog Transplant.* 2010;20(4):380-91.
- 8.Gülsoy KY, Orhan S, Kutluhan S. Organ bağış ve nakline yönelik tutum ve davranışlar. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2021;22(6):479-87.
- 9.Ünal A, Dora B. Beyin Ölümü Tanısında Destekleyici Bir Test Olarak Transkraniyal Doppler Ultrasonografisi. *Türk Beyin Damar Hast Derg.* 2012;18(3):49-58.
- 10.Erbengi A. Beyin Ölümü. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 1989;1(1):3-8.
- 11.Guidelines for the diagnosis of brain death. *Canadian Neurocritical Care Group. Can J Neurol Sci.* 2000;26(1):64-66.
- 12.Resmî Gazete (02.01.2014, Sayı: 28886) Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun Madde 40 Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/01/20140118-1.htm>
- 13.Altınsoy S, Özdemir EŞ, Baran İ ve ark. Beyin ölümü tanısı alan hastaların değerlendirilmesi ve yeni yönetmeliğin tanı süresine etkisinin araştırılması. *J Turk Soc Intens Care.* 2020;18(1):21-27.

Evaluation of colorectal cancer surgeries performed in three years

Üç yılda yapılan kolorektal kanser ameliyatlarının değerlendirilmesi

Dursun Burak OZDEMİR¹, Ahmet KARAYIGİT², Hayrettin DİZEN³, Umit OZDEMİR⁴, İhsan Burak KARAKAYA⁵, Baris TURKER⁶, Cüneyt AKYUZ⁶, Murat ULAS⁷, İtler OZER⁸, Bulent UNAL⁹

ABSTRACT

AIM: This study aimed to present clinicopathological features, surgical characteristics, and short-term outcomes of patients with colorectal cancer who underwent laparoscopic or open surgery.

MATERIAL AND METHOD: The data of colorectal cancer cases operated in the General Surgery Department of Eskisehir Osmangazi University Hospital between January 2017 and December 2020 were reviewed retrospectively. Tumor localization, pathological diagnoses, operation types, tumor, tumor invasion, lymph node properties, additional treatments, hemogram tests, length of hospital stay, follow-up time, postoperative complications, recurrence and mortality were analyzed.

RESULTS: Patients' age ranged from 36 to 87 years with a median of 66. Open surgery was performed in 79.55% and laparoscopic surgery was performed in 20.45%. The median length of hospital stay was 6 days (IQR: 5–8). Mean follow-up time was 20.52 ± 10.49 months. Postoperative infection was observed in 16.67% and postoperative leakage was observed in 6.82% of the cases. Six patients (5.61%) experienced recurrence. Mortality rate was 17.41%, and early mortality (≤30 days) rate was 3.03%.

CONCLUSION: More publications are needed concerning laparoscopic and open colorectal surgery. We believe that it is important for clinics to share their results and experiences in colorectal surgery, and that our results will not only contribute to the literature, but also contribute to the establishment of general surgery clinics which becoming more common in our country.

Keywords: Surgical oncology, Gastrointestinal tract, Colorectal cancer, Mortality

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, laparoskopik veya açık cerrahi uygulanan kolorektal kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerini, cerrahi özelliklerini ve kısa dönem sonuçlarını sunmayı amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda ameliyat edilen kolorektal kanser olgularının verileri retrospektif olarak incelendi. Tümör lokalizasyonu, patolojik tanılar, operasyon tipleri, tümör, tümör invazyonu, lenf nodu özellikleri, ek tedaviler, hemogram testleri, hastanede kalış süresi, takip süresi, postoperatif komplikasyonlar, nüks ve mortalite analiz edildi.

BULGULAR: Hastaların yaşları ortanca 66 olmak üzere 36 ile 87 arasındaydı. Olguların %79,55'inde açık cerrahi, %20,45'inde laparoskopik cerrahi uygulandı. Ortalama hastanede kalış süresi 6 gündü (IQR: 5-8). Ortalama takip süresi 20.52 ± 10.49 aydı. Olguların %16.67'sinde ameliyat sonrası enfeksiyon, %6.82'sinde ameliyat sonrası kaçak gözlemlendi. Altı hastada (%5.61) nüks görüldü. Mortalite oranı %17,41, erken mortalite (≤30 gün) oranı ise %3,03 idi.

SONUÇ: Laparoskopik ve açık kolorektal cerrahi ile ilgili daha fazla yayına ihtiyaç vardır. Kliniklerin kolorektal cerrahide elde ettikleri sonuçları ve deneyimlerini paylaşmalarının önemli olduğunu, sonuçlarımızın literatüre katkı sağlayacağını yanı sıra ülkemizde giderek yaygınlaşan genel cerrahi kliniklerinin kurulmasına da katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi onkoloji, Gastrointestinal sistem, Kolorektal kanser, Mortalite

¹Department of Surgical Oncology, SBU Samsun City Training and Research Hospital, Samsun, Turkey

²Department of Surgical Oncology, SBU Adana City Training and Research Hospital, Adana, Turkey

³Department of General Surgery, Acibadem Eskisehir Hospital, Eskisehir, Turkey

⁴Department of Gastroenterology Surgery, Health Sciences University Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁵Department of Gastroenterology Surgery, Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar, Turkey

⁶Department of General Surgery, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

⁷Department of Surgical Oncology, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

⁸Department of Gastroenterology Surgery, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

⁹Department of Organ Transplantation, Istanbul Aydın University Faculty of Medicine, Medical Park Florya Hospital, Istanbul, Turkey

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Haziran 2022 / June 2022

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Aralık 2022 / December 2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Dursun Burak OZDEMİR

Address: General Surgery Unit, Department of Surgical Oncology, SBU Samsun City Training and Research Hospital, Baris Bulvarı Kadıkoy Mahallesi No :199, 55090

İlkadim, Samsun, Türkiye

E-mail: dursun_burak@yahoo.com

Phone: +90 533 431 0682

Dursun Burak OZDEMİR: dursun_burak@yahoo.com, 0000-0002-3672-5738

Ahmet KARAYIGİT: drkarayigitahmet@gmail.com, 0000-0003-0380-9190

Hayrettin DİZEN: hayrettindizen@gmail.com, 0000-0002-4031-2557

Umit OZDEMİR: uozdemir2001@yahoo.com, 0000-0001-5681-7421

İhsan KARAKAYA: op.dr.burakkarakaya@gmail.com, 0000-0001-7634-0771

Baris TURKER: drbaristurker@gmail.com, 0000-0002-4469-1558

Cüneyt AKYUZ: cuneyt_akyuz@yahoo.com, 0000-0002-5904-701X

Murat ULAS: ulasmurat@yahoo.com, 0000-0002-3507-8647

İtler OZER: iterozer@yahoo.com, 0000-0001-6902-0913

Bulent UNAL: bunal@ogu.edu.tr, 0000-0003-2538-7961

INTRODUCTION

Cancer remains one of the most important health problems around the world. Colorectal cancer is the second most common cancer in women and the third most common cancer in men, and is responsible for approximately 10% of cancer-related deaths in the world.¹ Long-term studies have demonstrated that early diagnosis, accurate decision-making and prompt application of surgery when indicated increase survival rates and quality of life among patients with colorectal cancer. However, there is always room for further improvement by exploring current approaches to diagnosis and treatment.²

As with many cancers, surgery is the main treatment for colorectal cancer. With the advances in technology and the knowledge gained as a result, new techniques are emerging and improvements are seen in short and long-term results after treatment.³⁻⁶ Considering the incidence and mortality of colorectal cancer, optimization of treatment methods are of critical importance for patient survival. In colorectal cancer surgery, patients should be operated on without compromising oncological principles in terms of survival and local recurrence. Therefore, it is important to obtain more data on surgical methods being administered in different settings. There is also a need for studies describing approaches in relatively minor clinics, the number of which has been increasing in our country in recent years.⁷

In this study, we aimed to present clinicopathological features, surgical characteristics and short-term outcomes of patients with colorectal cancer who underwent laparoscopic or open surgery in a newly established general surgery clinic, thereby aiming to contribute to existing knowledge regarding the characteristics of colorectal cancer cases encountered in smaller clinics.

MATERIAL AND METHODS

Study Population

The data of colorectal cancer cases operated in the Surgical Oncology and Gastroenterology-related Surgery Divisions of the General Surgery Department of Eskisehir Osmangazi University Hospital, between January 2017 and December 2020, were reviewed retrospectively.

Tumor localizations, pathological diagnoses, the types of operation, tumor size, stages and degrees of differentiation, tumor invasion types, number of lymph nodes, additional treatments applied, hemogram test results, length of hospital stay, follow-up time, postoperative complications, recurrence and mortality were analyzed.

Ethical Approval

The protocol of the present study was reviewed by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Eskisehir Osmangazi University.

RESULTS

In the study, data concerning a total of 132 patients who were operated for colorectal cancer were reviewed retrospectively. Patients' age ranged from 36 to 87 years and the median age was 66 (IQR: 55.5 – 72). Among the included subjects, 37.12% were females and 62.88% were males. Patient characteristics and laboratory parameters are summarized in

Table 1. Patient characteristics and laboratory parameters.

Age	66 (55.5 - 72)
Gender	
Female	49 (37.12%)
Male	83 (62.88%)
Hemoglobin	12.11 ± 2.22
Hematocrit	37.51 ± 5.92
White blood cell (x1000)	7.40 (6.01 - 9.59)
Neutrophil (x1000)	4.90 (3.68 - 6.59)
Lymphocyte (x1000)	1.46 (0.99 - 2.10)
Platelet (x1000)	287.11 ± 93.69
MPV	9.60 ± 1.16
RDW	15.30 (13.50 - 17.60)

Data are given as mean ± standard deviation or median (1st quartile - 3rd quartile) for continuous variables according to normality of distribution and as frequency (percentage) for categorical variables.

Cancers were located in the rectum in 40.91% of the cases, and in the right colon in 33.33%

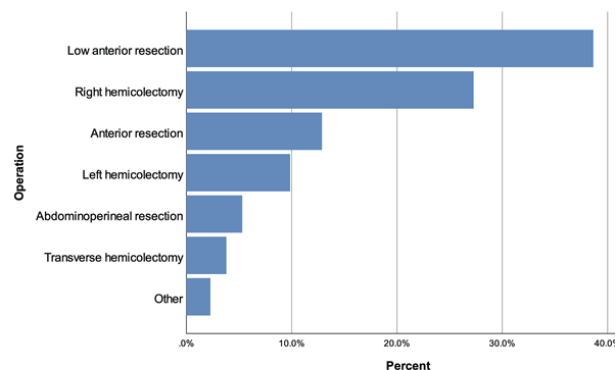


Figure 2. Distribution of operation types

(Figure 1).

Non-mucinous adenocarcinoma was diagnosed in 69.47% of the cases, and mucinous adenocarcinoma in 30.53%. While 43.94% of the cases had lymphovascular invasion, 27.27% had perineural invasion. The median number of lymph nodes was 22.5 (IQR: 16 – 32). The majority of cases (78.63%) demonstrated moderate differentiation. While 15.91% of the cases received neoadjuvant radiotherapy, 12.12% received neoadjuvant chemotherapy. Liver metastasis was identified in 21.97% of cases. Open surgery was performed in 79.55% of the cases, while laparoscopic surgery was performed in 20.45%. When the number of cases according to operation types were analyzed, the most common operation was low anterior resection (38.64%), followed by right hemicolectomy (27.27%) and anterior resection (12.88%) (Figure 2). Tumor characteristics are depicted in

Table 2. Tumor characteristics.

Location	
Right colon	44 (33.33%)
Transverse colon	10 (7.58%)
Descending colon	11 (8.33%)
Sigmoid colon & rectosigmoid region	13 (9.85%)
Rectum	54 (40.91%)
Pathological diagnosis	
Non-mucinous adenocarcinoma	91 (69.47%)
Mucinous adenocarcinoma	40 (30.53%)
Tumor size	41.5 (27 - 60)
Number of lymph nodes	22.5 (16 - 32)
Number of metastatic lymph nodes	0 (0 - 2)
Differentiation	
Poor	11 (8.40%)
Moderate	103 (78.63%)
Well	17 (12.98%)
Synchronous carcinoma	8 (6.06%)
Radial surgical margin positivity	0 (0.00%)
Distal surgical margin positivity	0 (0.00%)
Perineural invasion	36 (27.27%)
Lymphovascular invasion	58 (43.94%)
T stage	
T1	7 (5.34%)
T2	21 (16.03%)
T3	80 (61.07%)
T4	23 (17.56%)
N stage	
N0	79 (60.31%)
N1	36 (27.48%)
N2	16 (12.21%)
Stage	
Stage 1	21 (16.03%)
Stage 2	43 (32.82%)
Stage 3	35 (26.72%)
Stage 4	32 (24.43%)
Neoadjuvant radiotherapy	21 (15.91%)
Neoadjuvant chemotherapy	16 (12.12%)
Complete pathological response	1 (0.76%)
Liver metastasis	29 (21.97%)
Type of surgery	
Laparoscopy	27 (20.45%)
Open surgery	105 (79.55%)
Operation	
Right hemicolectomy	36 (27.27%)
Transverse hemicolectomy	5 (3.79%)
Left hemicolectomy	13 (9.85%)
Anterior resection	17 (12.88%)
Low anterior resection	51 (38.64%)
Abdominoperineal resection	7 (5.30%)
Other	3 (2.27%)
Ostomy	48 (36.36%)
Additional resection	3 (2.27%)
Ileum	2 (1.52%)
Partial cystectomy	1 (0.76%)

The median length of hospital stay was 6 days (IQR: 5–8). Mean follow-up time was 20.52 ± 10.49 months. With regard to complications, postoperative infection was observed in 16.67% of the cases, and postoperative leakage was observed in 6.82% of the cases. Recurrence was observed in 6 (5.61%) subjects. Mortality rate was 17.41%, while early mortality (≤30 days) rate was 3.03% (Table 3).

Table 3. Postoperative outcomes of patients

Length of stay in hospital, days	6 (5 - 8)
Follow-up time, months	20.52 ± 10.49
Postoperative leakage	9 (6.82%)
Postoperative infection	22 (16.67%)
Recurrence	6 (5.61%)
Mortality	23 (17.42%)
Early mortality (≤30 days)	4 (3.03%)

Data are given as mean ± standard deviation or median (1st quartile - 3rd quartile) for continuous variables according to normality of distribution and as frequency (percentage) for categorical variables.

DISCUSSION

In recent years, the development of new surgical methods has increased the survival rate and quality of life of patients with colorectal cancer, and many studies have been conducted on patients undergoing colorectal cancer surgery. Our study supports prior research in showing that the number of male patients diagnosed with colorectal cancer is higher than females, and that they also have higher morbidity and mortality.⁸ When we evaluated tumor localizations,

the most common site was the rectum, followed by the right colon, and the majority of the cases were diagnosed as non-mucinous adenocarcinoma. These were also in agreement with the majority of other studies; however, of note, the study by Mastalier et al. which assessed colon cancer cases, reported higher frequency of left-sided lesions—particularly in the sigmoid colon.⁹ In most cases, we found the tumor to be well differentiated, and other studies mostly found well or moderate differentiation.^{10,11} Taken together, it is evident that newly established clinics also encounter patients with characteristics that are similar to that demonstrated by large studies in the literature. Although this result might be associated with the fact that our clinic was established at a university hospital which would increase the likelihood of patients being referred for treatment, it must still be taken into account when planning the establishment of a surgical clinic.

Although open surgery was used at a frequency of approximately 80% in our study, similar to preferences demonstrated in the majority of previous studies, laparoscopic surgery is becoming more common day by day; in fact, laparoscopic surgery is recommended as the primary treatment for colorectal cancer in terms of patient satisfaction.¹² In many studies, the clinical efficacy of laparoscopic surgery was found to be higher, and the short- and long-term results were similar or better when compared to open surgery.^{13,14} In addition, laparoscopic surgery has advantages such as reduced intraoperative blood loss, less pain, shorter length of hospital stay, lower postoperative complication rate, and faster postoperative recovery.^{15–17} On the other hand, the disadvantages are higher costs and longer surgery times. Despite similar or better results and various advantages associated with laparoscopic surgery, open surgery is still widely used in the treatment of colorectal cancer. The most important reason for this is the technical difficulties in the application of laparoscopic surgery.^{11,18} The median lymph node count in our study was 22.5 (IQR: 16–32) and no surgical margin positivity was detected. In the study by Bonjer et al., mean lymph node count was 11.8 ± 7.4 in laparoscopically resected specimens and 12.2 ± 7.8 in open surgery specimens. In addition, surgical margin positivity was 2.1% in open surgery specimens and 1.3% in laparoscopically resected specimens.¹⁹ It has been stated that lymphovascular and perineural invasion negatively affects survival in colorectal cancer cases and neoadjuvant chemotherapy may be effective especially when lymphovascular and perineural invasion is present. In our study, the incidence was 27.27% for perineural invasion and was 43.94% for lymphovascular invasion. In the study by Skancke et al., the incidence was 3.8% for perineural invasion and 11.4% for lymphovascular invasion. In addition, mean hospital stay was 6 (IQR: 5–8) days. This result was compatible with the literature.^{11,20,21} Postoperative complications, especially infectious complications, have been associated with an increase in recurrence and mortality (Law). In our study, postoperative infection was detected in 16.67% of the cases, and postoperative leakage was detected in 6.82% of the cases. In the study by Panis et al., including 44,000 patients, 30-day mortality was found to be 5%. This is higher than the 3% value in our study. In addition, they stated that being older than 70 years, having undergone emergency surgery, presence of synchronous liver metastasis, malnutrition, and respiratory, neurological or vascular comorbidities were risk factors associated with 30-day mortality. Furthermore, they suggested that the laparoscopic method was associated with a decrease in postoperative 30-day mortality.²²

Study Limitations

Despite reporting the characteristics of patients with colorectal cancer in a newly-established clinic, and thereby providing data for clinical purposes in similar centers, our study has some limitations. Firstly, our clinic was a newly established clinic and patients with cancers requiring long-term follow-up might have been relatively rare, possibly introducing a selection bias. However, ours was a university hospital and referrals from other centers would have limited this effect. Secondly and in relation with the prior point, simple and more common cancers whose treatment could be carried out in secondary healthcare centers may have been underrepresented in our study. Finally, our study was a single-centered and long-term results could not be evaluated; thus, mortality-related findings and long-term complications may not have been completely accounted for—despite a mean follow-up duration exceeding 20 months.

CONCLUSION

In conclusion, minimally invasive methods are becoming more common day by day, but open surgery is still widely used worldwide, as demonstrated by our findings. Therefore, more information and publications about laparoscopic and open colorectal surgery are needed. We believe that it is important for clinics to share their results and experiences in colorectal surgery, and that our results will contribute to the establishment and planning of relatively minor

general surgery clinics that have become widespread in our country in recent years, as well as contributing to the literature.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors declare that there is no conflict of interest. No financial support was received from any institution or person for our study.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89-103. doi: 10.5114/pg.2018.81072.
3. Pak H, Maghsoudi LH, Soltanian A, Gholami F. Surgical complications in colorectal cancer patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;55:13-18. doi: 10.1016/j.amsu.2020.04.024.
4. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(4):261-268. doi: 10.1016/s2468-1253(16)30207-2.
5. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9325):2224-9.
6. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(7):477-484. doi: 10.1016/s1470-2045(05)70221-7.
7. Zhang X, Gao Y, Dai X, et al. Short- and long-term outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid-to-low rectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019;33(3):972-985. doi: 10.1007/s00464-018-6527-z.
8. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer*. 2018;18(1):906. doi: 10.1186/s12885-018-4786-7.
9. Mastalier B, Tihon C, Ghiță B, et al. Surgical treatment of colon cancer: Colentina surgical clinic experience. *J Med Life*. 2012;5(3):348-353.
10. Golfam F, Golfam P, Neghabi Z. Frequency of all types of colorectal tumors in the patients referred to selected hospitals in tehran. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(6):473-476. doi: 10.5812/ircmj.4026.
11. Bedirli A, Salman B, Yuksel O. Laparoscopic versus Open Surgery for Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis of 163 Patients in a Single Institution. *Minim Invasive Surg*. 2014;2014:530314. doi: 10.1155/2014/530314.
12. Hsieh C, Cologne KG. Laparoscopic Approach to Rectal Cancer—The New Standard? *Front Oncol*. 2020;10. doi: 10.3389/fonc.2020.01239.
13. Gehrman J, Angenete E, Björholt I, Lesén E, Haglind E. Cost-effectiveness analysis of laparoscopic and open surgery in routine Swedish care for colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2020;34(10):4403-4412. doi: 10.1007/s00464-019-07214-x.
14. Zhou S, Wang X, Zhao C, et al. Laparoscopic vs open colorectal cancer surgery in elderly patients: short- and long-term outcomes and predictors for overall and disease-free survival. *BMC Surg*. 2019;19(1):137. doi: 10.1186/s12893-019-0596-3.
15. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):210-8.
16. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1324-1332. doi: 10.1056/NEJMoa1414882.
17. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (CO-REAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):767-774. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70205-0.
18. Braga M, Vignali A, Zuliani W, Frasson M, Di Serio C, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg*. 2005;242(6):890-895, discussion 895-896. doi: 10.1097/01.sla.0000189573.23744.59.
19. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2007;142(3):298-303. doi: 10.1001/archsurg.142.3.298.
20. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(2):181-188. doi: 10.1097/dcr.0000000000001258.
21. Mckay GD, Morgan MJ, Wong SK, et al. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(1):42-50. doi: 10.1097/DCR.0b013e318239341f.
22. Panis Y, Maggiori L, Caranhac G, Bretagnol F, Vicaut E. Mortality after colorectal cancer surgery: a French survey of more than 84,000 patients. *Ann Surg*. 2011;254(5):738-743; discussion 743-734. doi: 10.1097/SLA.0b013e-31823604ac.

Ksenotransplantasyon**Xenotransplantation**Salih Fehmi KATIRCIOđLU¹, Hasan Attila KESKİN¹**ÖZET**

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, ksenotransplantasyondaki son ilerlemeyi vurgulamak ve sağlık sisteminin bir klinik deneyi onaylaması olası hale gelmeden önce kalan engelleri/adımları tartışmaktır.

BULGULAR: Klinik öncesi modellerde yaşamı destekleyen ksenogreftlerin uzun süreli hayatta kalması, ksenotransplantasyonun klinik deneylerinin tartışılmasına yol açmıştır. FDA onayına dayalı klinik kardiyak ksenotransplant raporları ve beyin ölümü gerçekleşmiş insanlara renal ksenotransplantlar, klinik denemelerin daha fazla değerlendirilmesine yol açmıştır. Transplant topluluğu ve bilim kurulları arasındaki tartışmalar, ksenotransplantların klinik bir denemesinin onaylanmasından önce kritik sonraki adımları belirledi. Bu adımlar, klinik bağışıklık bastırma protokolünün ve genetiği değiştirilmiş bir kaynak hayvandan alınan organın, en az 6 aylık tekrarlanabilir hayatta kalma süresine sahip insan olmayan primatlarda test edilmesini içerir. Ek olarak, uygun viral sürveyans protokolleri ve ksenogreftlerin uygun insan fizyolojisini desteklediğine dair onay, muhtemelen sağlık örgütü onayı için kritik unsurlar olacaktır. Son olarak, insan ölü modelinde yapılacak daha ileri çalışmaların, ksenogreftlere karşı insan immün ve fizyolojik tepkileri hakkında kritik bilgiler sağlanması muhtemeldir.

SONUÇ: Bu derleme, insan dışı hayvan modellerindeki mevcut ilerlemeyi ve insan ksenotransplantasyonuna ilişkin son çalışmaları vurgulamaktadır. Ayrıca, klinik bir ksenotransplantasyon denemesi onaylanmadan önce ulaşılması gereken kalan engelleri ve řu anda anlaşılan klinik gerekliliklerini de açıklamaktadır.

Anahtar kelimeler: Ksenotransplantasyon, organ nakli, kalp nakli

ABSTRACT

AIM: The aim of this study was to highlight recent progress in xenotransplantation and discuss the remaining obstacles/steps before the health system is likely to approve a clinical trial.

RESULTS: Long-term survival of life-supporting xenografts in preclinical models has led to discussion of clinical trials of xenotransplantation. The reports of clinical cardiac xenotransplant based on compassionate use health organization approval and renal xenotransplants to brain-dead humans have led to further considerations of clinical trials. Discussions between the transplant community and the scientific organizations have established critical next steps before a clinical trial of xenotransplants is likely to be approved. These steps include testing the clinical immunosuppression protocol and the organ from a genetically modified source animal in nonhuman primates with reproducible survival of at least 6 months. In addition, appropriate viral surveillance protocols and confirmation that the xenografts support appropriate human physiology are likely to be critical elements for health system -approval. Finally, further studies in the human decedent model are likely to provide critical information about human immune and physiologic responses to xenografts.

CONCLUSION: This review highlights the current progress in nonhuman primate models and recent reports of human xenotransplantation. It also describes the remaining hurdles and currently understood the requirements that remain to be achieved before a clinical trial of xenotransplantation can be approved.

Keywords: Xenotransplantation, organ transplantation, cardiac transplantation

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Mart 2023 / March 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:**Hasan Attila KESKİN**

Adres: İhsan Doğramacı cad., 1598. çok. Bilkent Park sitesi, F1 blok, no:22, Çankaya, Ankara, Türkiye
Telefon +90 532 477 4006
E posta: attilakeskin@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6166-7237

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Nisan 2023 / Nisan 2023

Yazar Bilgileri / Author Information:

Salih Fehmi KATIRCIOğLU: ulusalbilim@gmail.com, 0000-0002-1756-5791

Ksenotransplantasyon; farklı canlı türlerinin organ ve/veya dokularını çapraz olacak şekilde kullanmaktır, canlı hücrelerin, dokuların veya organların bir türden diğerine naklidir. Bu tür hücrelere, dokulara veya organlara "ksenogreft" veya "ksenotransplant" denir. Allotransplantasyon (aynı türün diğer bireylerinden), syngeneic transplantasyon veya izotransplantasyon (aynı türün genetik olarak özdeş iki bireyi arasında nakledilen greftler) ve ototransplantasyon (aynı kişide vücudun bir kısmından başka bir kısmına nakledilen greftler) bağışıklığı baskılanmış fareler, klinik öncesi onkoloji araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir araştırma tekniğidir. İnsan ksenotransplantasyonu, sanayileşmiş dünyanın bazı bölgelerinde önemli bir sağlık sorunu olan son dönem organ yetmezliği için potansiyel bir tedavi sunar.^{1,2} Aynı zamanda birçok yeni tıbbi, yasal ve etik sorunu gündeme getirir.³ Devam eden bir endişe, domuzlar gibi birçok hayvanın daha kısa bir ömre sahip olmasıdır yani dokuları daha hızlı yaşlanıyor. Domuzların maksimum ömrü yaklaşık 27 yıldır. Hastalık bulaşması (ksenozoonoz) ve hayvanların genetik kodundaki kalıcı değişiklikler de endişe kaynağıdır.^{5,6} Hayvan testlerine yapılan itirazlara benzer şekilde, hayvan hakları aktivistleri de ksenotransplantasyona etik gerekçelerle itiraz etmişlerdir. Geçici olarak başarılı olan birkaç ksenotransplantasyon vakası yayınlanmıştır.⁴

Bilimsel literatürde ksenotransplantasyona yönelik ilk ciddi girişimler (daha sonra heterotransplantasyon olarak adlandırıldı), 1905'te kronik böbrek hastalığı olan bir çocuğa tavşan böbreği dilimleri nakledildiğinde ortaya çıktı. 20. yüzyılın ilk yirmi yılında, kuzulardan, domuzlardan ve primatlardan alınan organları kullanmaya yönelik müteakip birkaç çaba yayınlandı.^{7,8}

Organ reddi sürecinin immünolojik temeli açıklandığında, ksenotransplantasyona olan bilimsel ilgi azaldı. İlaçlarla ilgili bir sonraki araştırma dalgaları, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların keşfiyle geldi. Joseph Murray'ın 1954'teki ilk başarılı böbrek naklini takiben daha da fazla çalışma yapıldı ve bilim adamları ilk kez organ bağışının etik sorunlarıyla karşı karşıya kaldılar ve insan organlarına alternatifler arama çabalarını hızlandırdılar.

İnsan olmayan böbrekten insana 1963'te Tulane Üniversitesi'ndeki doktorlar, ölmek üzere olan altı kişide şempanzeden insana böbrek nakli girişiminde bulundu; bundan ve primatları organ donörü olarak kullanmaya yönelik birkaç başarısız girişimden ve çalışan bir kadavra organ tedarik programının geliştirilmesinden sonra, böbrek yetmezliği için ksenotransplantasyona olan ilgi dağıldı. Keith Reemtsma tarafından gerçekleştirilen bu tür 13 nakilden bir böbrek alıcısı dokuz ay yaşadı. Otopside şempanze böbrekleri normal görünüyordu ve hiçbir akut veya kronik ret belirtisi göstermedi.^{9,10}

İnsan olmayan kalpten insana hipoplastik sol kalp sendromlu "Bebek Fae" olarak bilinen Amerikalı bir kız çocuğu, 1984'te bir babun kalbi aldığında, ksenotransplantasyonun ilk bebek alıcısıydı. Prosedür, Califormia, Loma Linda'daki Linda Üniversitesi Tıp Merkezi'nde Leonard Lee Bailey tarafından gerçekleştirildi. Fae, 21 gün sonra, esas olarak ABO kan grubu uyumsuzluğundan kaynaklandığı düşünülen ve O tipi babunların nadir görülmesi nedeniyle kaçınılmaz olduğu düşünülen hümmoral temelli aşı reddi nedeniyle öldü. Greftin geçici olması gerekiyordu, ancak ne yazık ki uygun bir allogreft değişimi zamanında bulunamadı. Prosedürün kendisi, ksenotransplantasyondaki ilerlemeyi iletmezken, bebekler için yetersiz organ miktarına ışık tuttu. Hikaye öyle bir etki yarattı ki, bebek organ kıtlığı krizi o dönem için düzeldi.11 İnsan olmayan kalp, akciğerler ve böbrekler insana genetiği değiştirilmiş bir domuzun kalbi, akciğerleri ve böbreklerinin bir insana ilk nakli, 1996 yılının Aralık ayı ortalarında Hindistan'ın Assam kentindeki Sonapur'da gerçekleştirildi ve Ocak 1997'de duyuruldu. Alıcı, ölümcül hastalığı olan 32 yaşındaki Purno Saikia idi; ameliyattan kısa bir süre sonra birden fazla enfeksiyon nedeniyle öldü. Hintli kardiyotorasik cerrah Dhani Ram Baruah ve yardımcılarından ikisi, (Hong Kong merkezli Galler Prensi Tıp Enstitüsü'nden) Jonathan Ho Kei-shing ve CS James ameliyatları gerçekleştirdi. Baruah, Saikia'nın geleneksel cerrahiye yanıt vermediğini ve hasta ve ailesinin işleme onay verdiğini iddia etti.

Ameliyata karışan üç kişi de 9 Ocak 1997'de 1994 tarihli İnsan Organları ve Dokularının Nakli Yasasını ihlal ettikleri iddiasıyla tutuklandı. Baruah tıp çevrelerinde "çılgın bir bilim adamı" olarak reddedildi ve prosedür "aldatmaca" olarak adlandırıldı ". Baruah, nakil yapmadığını söyleyen bir ifadeyi kendisi imzaladı, ancak daha sonra itirafın kendisinden zorla alındığını iddia etti. Etik olmayan prosedür ve kusurlu cinayetten suçlu bulundular ve 40 gün hapis cezasına çarptırıldılar. Dhani Ram Baruah'ın cerrahi enstitüsünün de gerekli kaydı olmadığı tespit edildi.

Eleştirmenler, Dhani Bam Baruah'ın iddialarının ve tıbbi prosedürlerinin bilim camiası tarafından ne ciddiye alındığını ne de kabul edildiğini çünkü bulgularını hiçbir zaman bilimsel olarak hakem değerlendirmesinden geçirmediklerini söyledi. Baruah ve Ho'nun Hong Kong'daki ameliyattan sırasındaki etik ihlallerine ilişkin geçmiş şikayetleri, 1992'de Baruah tarafından geliştirilen hayvan dokusundan yapılmış kalp kapakçıkları taktıklarında ortaya çıkmıştı.

Bir yıl sonra altı hasta öldü. Asian Medical News, "uygulamanın prosedürü ve etiği konusunda" "ciddi endişelerin" dile getirildiğini bildirdi.¹¹⁻²⁰

Bir insana genetiğiyle oynanmış insan olmayan böbrek Eylül 2021'de Robert Montgomery liderliğindeki cerrahlar, NYU Langone Health'te beyin ölümü gerçekleşmiş bir insana genetiğiyle oynanmış ilk domuz böbreği ksenotransplantını gerçekleştirdiler. Böbrek, alfa-gal'in çıkarılması yalnızca tek bir gen modifikasyonu ile bir domuzdan elde edildi.^{21,22}

Ocak 2022'de Maryland Üniversitesi Tıp Merkezi ve Maryland Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kardiyotorasik cerrah Bartley P. Griffith ve Muhammed M. Mohiuddin liderliğindeki doktorlar, genetiği değiştirilmiş bir domuzdan kalp naklini standart bir insan kalp nakli için uygun olmayan ölümcül bir hasta olan David Bennett Sr.'ye gerçekleştirdi. Domuz, insanlarda hiperakut organ reddine yol açan şeker antijenlerinin üretilmesinden sorumlu enzimleri uzaklaştırmak için spesifik gen düzenlemesinden geçmişti. ABD tıbbi düzenleyicisi, prosedürü şefkatli kullanım kriterleri altında yürütmek için özel muafiyet verdi. Alıcı, nakilden iki ay sonra öldü.²³⁻²⁵

Haziran ve Temmuz 2022'de NYU Langone Health'teki cerrahlar, yakın zamanda ölmüş insanlara genetiği değiştirilmiş iki domuz kalp nakli gerçekleştirdi. Kalpler, Ocak 2022'de Maryland Üniversitesi Tıp Merkezi kalp ksenotransplantasyonunda kullanılan aynı 10 genetik modifikasyona sahip domuzlardan alındı.^{26,27}

Potansiyel kullanımlar Klinik implantasyon için dünya çapındaki organ kıtlığı, yedek organlara ihtiyaç duyan hastaların yaklaşık %20-35'inin bekleme listesinde ölmesine neden olur.²⁸ Bazıları erken klinik deneylerde araştırılmakta olan belirli prosedürler, kanser, diyabet, karaciğer yetmezliği ve Parkinson hastalığı gibi yaşamı tehdit eden ve zayıflatıcı hastalıkları tedavi etmek için diğer türlerden hücre veya dokuları kullanmayı amaçlar. Vitrifikasyon mükemmelleştirilebilirse, ksenojenik hücrelerin, dokuların ve organların uzun süreli depolanmasına izin verebilir ve böylece nakil için daha kolay kullanılabilir hale gelebilir.^{29,31}

Xenotransplants, organ bağışını bekleyen binlerce hastayı kurtarabilir. Muhtemelen bir domuz veya babundan alınan hayvan organı, hastanın bağışıklık sistemini kandırarak onu kendi vücudunun bir parçası olarak kabul etmesi için insan genleriyle genetik olarak değiştirilebilir. Mevcut organların yokluğu ve bağışıklık sistemlerinin allotransplantları reddetmesini engellemek için verilen sürekli savaş nedeniyle yeniden ortaya çıktılar. Ksenotransplantlar bu nedenle potansiyel olarak daha etkili bir alternatiftir.³²

İnsan tümör hücrelerinin bağışıklığı baskılanmış farelere ksenotransplantasyonu, onkoloji araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir araştırma tekniğidir. Nakledilen tümörün çeşitli kanser tedavilerine duyarlılığını tahmin etmek için kullanılır; Jackson Laboratuvarı da dahil olmak üzere birçok şirket bu hizmeti sunmaktadır.³³ İnsan organları, insan hastalara zarar vermeden insan biyolojisini incelemek için güçlü bir araştırma tekniği olarak hayvanlara nakledilmiştir. Bu teknik aynı zamanda gelecekte insan hastalara transplantasyon için insan organlarının alternatif bir kaynağı olarak önerilmiştir. Örneğin, Ganogen Araştırma Enstitüsü'nden araştırmacılar, insan cenin böbreklerini farelere naklettiler; bu, yaşamı destekleyen işlev ve büyüme gösterdi.^{34,35}

Potansiyel hayvan organ donörleri İnsanlara en yakın akraba oldukları için, insan olmayan primatlar ilk önce insanlara ksenotransplantasyon için potansiyel bir organ kaynağı olarak kabul edildi. Şempanzeler başlangıçta en iyi seçenek olarak kabul edildi çünkü organları benzer büyüklükte ve insanlarla iyi kan grubu uyumluluğuna sahiptirler, bu da onları ksenotransfüzyon için potansiyel adaylar yapıyor. Ancak şempanzeler nesli tükenmekte olan bir tür olarak listelendiğinden, başka potansiyel bağışçılar arandı. Babunlar daha kolay bulunur, ancak potansiyel donörler olarak pratik değildir. Sorunlar arasında daha küçük vücut boyutları, kan grubu O'nun (evrensel donör) seyrekliği, uzun gebelik süreleri ve tipik olarak az sayıda yavrularda yer alır. Ek olarak, insan olmayan primatların kullanımıyla ilgili önemli bir sorun, insanlarla çok yakından ilişkili olduklarından hastalık bulaşma riskinin artmasıdır.^{9,10}

Domuzların (Sus scrofa domesticus) şu anda organ bağışı için en iyi adaylar olduğu düşünülüyor. İnsanlardan artan filogenetik mesafeleri nedeniyle türler arası hastalık bulaşma riski azalır. Domuzların nispeten kısa gebelik süreleri, büyük yavruları vardır ve üremeleri kolaydır, bu da onları hazır hale getirir. Ucuzdurlar ve patojen içermeyen tesislerde bakımı kolaydır ve mevcut gen düzenleme araçları, ret ve potansiyel zoonozlarla mücadele etmek için domuzlara uyarlanmıştır. Domuz organları boyut olarak anatomik olarak benzerdir ve birçok nesil boyunca evcilleştirme yoluyla insanlarla yakın temas halinde oldukları için yeni bulaşıcı ajanların olasılığı daha düşüktür. [38] Domuzlardan elde edilen tedavilerin, diabetes mellituslu hastalar için domuzdan türetilen insülin gibi başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Giderek artan bir şekilde, genetiğiyle oynanmış domuzlar norm haline geliyor, bu da ahlaki kaygıları artırıyor ama aynı zamanda naklin başarı oranını da artırıyor. Xenotransplantation'daki mevcut deneyler, genellikle donör olarak domuzları ve insan modelleri olarak babunları kullanır. 2020'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi,

alfa-gal şekerleri üretmemeleri için domuzların genetik modifikasyonunu onayladı. Domuz organları, insanlara böbrek ve kalp nakli için kullanılmıştır. Rejeneratif tıp alanında, belirli bir organ oluşturamayan pankreatogenez veya nefrogenez engelli domuz embriyoları, boş bir gelişimsel nişi (blastokist) telafi ederek büyük hayvanlarda ksenojenik pluripotent kök hücrelerden fonksiyonel organların in vivo üretimine yönelik deneylere izin verir. Bu tür deneyler, son dönem organ yetmezliği olanların yaşam kalitesini artırmak için çiftlik hayvanlarını kullanarak hastanın kendi hücrelerinden nakledebilir insan organları oluşturmak için gelecekte blastokist tamamlamanın potansiyel uygulaması için temel sağlar.³⁶⁻⁴⁴

Bugüne sebebiyle, alıcının bağışıklık sisteminin tepkisinden kaynaklanan immünolojik engeller nedeniyle hiçbir ksenotransplantasyon denemesi tamamen başarılı olamadı. "Ksenozoonozlar", ksenogenetik enfeksiyonlar reddedilmelere yönelik en büyük tehditlerden biridir. Bu mikroorganizmaların girişi, ölümcül enfeksiyonlara ve ardından organların reddedilmesine yol açan büyük bir sorundur. Genel olarak allotransplantasyonlardan daha aşırı olan bu tepki, nihayetinde ksenogreftin reddiyle sonuçlanır ve bazı durumlarda alıcının ani ölümüyle sonuçlanabilir. Organ ksenogreftlerinin karşı karşıya kaldığı çeşitli organ reddi türleri vardır, bunlar hiperakut rejeksiyon, akut vasküler rejeksiyon, hücresel rejeksiyon ve kronik reddi içerir. Konak organizmada bulunan antikorların bir sonucu olarak hızlı, şiddetli ve hiperakut bir yanıt gelir. Bu antikorlar, ksenoreaktif doğal antikorlar (XNA'lar) olarak bilinir.

Hiperakut ret: Bu hızlı ve şiddetli ret tipi, nakil zamanından itibaren dakikalar ila saatler arasında gerçekleşir. Buna, XNA'ların (ksenoreaktif doğal antikorlar) donör endoteline bağlanması aracılık eder ve insan tamamlayıcı sisteminin aktivasyonuna neden olarak endotel hasarı, iltihaplanma, tromboz ve transplant nekrozu ile sonuçlanır. XNA'lar ilk olarak yeni doğanlarda hücre duvarlarında galaktoz parçaları olan bakterilerin bağırsakta kolonizasyonundan sonra üretilir ve kanda dolaşmaya başlar. Bu antikorların çoğu IgM sınıfıdır ancak IgG ve IgA'yı da içerir.

Epitop XNA'ların hedefi, alfa-galaktosiltransferaz enzimi tarafından üretilen bir a-bağlı galaktoz parçası, galaktoz-alfa-1,3-galaktozdur (a-Gal epitopu olarak da adlandırılır). Primat olmayanların çoğu bu enzimi içerir, bu nedenle bu epitop organ epiteline bulunur ve galaktosil transferaz enziminin yoksun olan primatlar tarafından yabancı bir antijen olarak algılanır. Domuzdan primata ksenotransplantasyonda, XNA'lar integrin ailesinin domuz glikoproteinlerini tanıır. XNA'ların bağlanması, klasik komplemant yolu aracılığıyla kompleman aktivasyonunu başlatır. Kompleman aktivasyonu, endotel hücrelerinin yıkımına, trombosit degranülasyonuna, inflamasyona, pıhtılaşmaya, fibrin birikmesine ve kanamaya yol açan bir dizi olaya neden olur. Sonuç, ksenogreftte tromboz ve nekrozdur. Hiperakut reddin üstesinden gelmek Hiperakut rejeksiyon, ksenogreftlerin başarısına böyle bir engel teşkil ettiğinden, bunun üstesinden gelmek için çeşitli stratejiler araştırılmaktadır: Tamamlayıcı zincirin kesintiye uğraması Alıcının kompleman dizisi, kobra zehiri faktörü (C3'ü tüketen) kullanılarak inhibe edilebilir, çözünür kompleman reseptörü tip 1, anti-C5 antikorları veya C1 inhibitörü (C1-INH). Bu yaklaşımın dezavantajları arasında kobra zehri faktörünün toksisitesi yer alır ve en önemlisi bu tedaviler bireyi işlevsel bir tamamlayıcı sistemden mahrum bırakır. Transgenik organlar (Genetiği değiştirilmiş domuzlar) 1,3 galaktosil transferaz gen nakavtları – Bu domuzlar, immünojenik gal-a-1,3Gal parçasının (a-Gal epitopu) ekspresyonundan sorumlu enzimi kodlayan geni içermez. Galaktosil transferaz ile rekabet eden bir enzim olan H-transferazın (α 1,2 fukosiltransferaz) artan ifadesi. Deneyler bunun α-Gal ifadesini %70 oranında azalttığını göstermiştir.^{45,46}

Tamamlayıcı kaskadı inhibe etmek için insan tamamlayıcı düzenleyicilerin (CD55, CD46 ve CD59) ifadesi. İnsanlarda 1,3 galaktosiltransferazı uzaklaştıran plazmaforez, CTL (CD8 T hücreleri) gibi efektör hücrelerin aktivasyonu, kompleman yolu aktivasyonu ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) riskini azaltır. Akut vasküler rejeksiyon: gecikmiş ksenoaktif rejeksiyon olarak da bilinen bu tip rejeksiyon, hiperakut rejeksiyon ölenirse uyumsuz ksenogreftlerde 2 ila 3 gün içinde meydana gelir. Süreç, hiperakut retten çok daha karmaşıktır ve şu anda tam olarak anlaşılabilmiştir. Akut vasküler rejeksiyon, de novo protein sentezi gerektirir ve aşırı endotel hücreleri ile konakçı antikorlar, makrofajlar ve trombositler arasındaki etkileşimler tarafından yönlendirilir. Yanıt, çoğunlukla makrofajların ve doğal öldürücü hücrelerin (az sayıda T hücreleri içeren) enflamatuar bir sızıntısı, intravasküler tromboz ve damar duvarlarının fibrinoid nekrozu ile karakterize edilir.⁴⁷

Daha önce bahsedilen XNA'ların donör endoteline bağlanması, endotelin kendisinin yanı sıra konakçı makrofajların aktivasyonuna yol açar. Endotel aktivasyonu, gen indüksiyonu ve protein sentezi söz konusu olduğu için tip II olarak kabul edilir. XNA'ların bağlanması sonuçta prokoagülan bir durumun gelişmesine, enflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasına

ve ayrıca E-selektin, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre gibi lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar (yapışma molekülü-1 (VCAM-1)). Bu tepki, düzenleyici proteinler ve bunların ligandları arasındaki normal bağlanma, pıhtılaşma ve enflamatuar tepkilerin kontrolünde yardımcı olduğundan, daha da sürdürülür. Bununla birlikte, donör türün ve alıcının molekülleri arasındaki moleküler uyumsuzluklar nedeniyle (domuzun majör histokompatibilite kompleksi molekülleri ve insan doğal öldürücü hücreleri gibi) bu gerçekleşmeyebilir.

Akut vasküler reddin üstesinden gelmek ve akut vasküler reddi önlemek için çok çeşitli yaklaşımlarla birlikte immünoşüpresif ilaçların kullanılması gereklidir ve bunlara trombogenez modüle etmek için sentetik bir trombin inhibitörü verilmesi, anti-galaktoz antikorlarının (XNA'lar) endotel hücre aktivasyonunu önlemek için immünoadsorpsiyon gibi teknikler ve makrofajların (CD4+ T hücreleri tarafından uyarılan) ve NK hücrelerinin (IL-2'nin salınmasıyla uyarılan) aktivasyonunun inhibe edilmesi. Bu nedenle, MHC moleküllerinin ve T hücreleri tepkilerinin aktivasyondaki rolü, her tür kombinasyonu için yeniden değerlendirilmelidir.

Konaklama: Hiperakut ve akut vasküler rejeksiyondan kaçınılrsa, dolaşımdaki XNA'ların varlığına rağmen ksenogreftin hayatta kalması olan konaklama mümkündür. Kompleman kaskadı kesildiğinde, dolaşımdaki antikorlar çıkarıldığında veya işlevleri değiştirildiğinde veya aşırı yüzey antijenlerinin ekspresyonunda bir değişiklik olduğunda greft hücreleri rejeksiyona ara verir.⁴⁸ Bu, ksenogreftin, hem oksijenaz-1 (hemin bozunmasını katalize eden bir enzim) gibi yaralanmaya karşı dirence yardımcı olan koruyucu genleri yukarı doğru düzenlemesine ve ifade etmesine izin verir.

Hiperakut ve akut vasküler rejeksiyonda ksenogreftin reddi, hücresel bağışıklık sisteminin tepkisinden kaynaklanır, çünkü tepki XNA'lar tarafından ortaya çıkar. Hücresel ret, hücresel bağışıklığa dayanır ve hem doğrudan hem de dolaylı kseno tanıma yoluyla MHC molekülleri tarafından aktive edilen ksenogreft ve T-lenfositlerde biriken ve bunlara zarar veren doğal öldürücü hücreler aracılık eder. Doğrudan kseno-tanıma, ksenogreftten gelen antijen sunan hücreler, ksenogenik MHC sınıf II molekülleri yoluyla alıcı CD4+ T hücrelerine peptitler sunar, bu da interlökin 2'nin (IL-2) üretilmesiyle sonuçlanır. Dolaylı kseno tanıma, alıcı antijen sunan hücreler tarafından ksenogreftten gelen antijenlerin CD4+ T hücrelerine sunulmasını içerir. Fagosit edilmiş aşırı hücrelerinin antijenleri, konağın sınıf I MHC molekülleri tarafından CD8+ T hücrelerine de sunulabilir. Ksenogreftlerdeki hücresel reddin gücü belirsizliğini koruyor, ancak farklı hayvanlar arasındaki peptitlerdeki farklılıklar nedeniyle allogreftlerden daha güçlü olması bekleniyor. Bu, potansiyel olarak yabancı olarak tanınan daha fazla antijene yol açar ve böylece daha büyük bir dolaylı ksenojenik tepki ortaya çıkarır.

Hücresel reddi önlemek için önerilen bir strateji, immünoopietik kimerizm kullanarak donör yanıt vermemesine neden olmaktır. Donör kök hücreler, alıcının kök hücreleriyle bir arada var oldukları alıcının kemik iliğine verilir. Kemik iliği kök hücreleri, hematopoez süreci boyunca tüm hematopoietik soyanlar hücrelerine yol açar. Lenfoid progenitor hücreler bu süreç tarafından oluşturulur ve negatif seçimin kendine reaktif olduğu bulunan T hücrelerini ortadan kaldırdığı timusa hareket eder. Alıcının kemik iliğinde donör kök hücrelerinin varlığı, donör reaktif T hücrelerinin kendi olarak kabul edilmesine ve apoptoz geçirmesine neden olur.

Kronik rejeksiyon yavaş ve ilerleyicidir ve genellikle ilk ret fazlarında hayatta kalan nakillerde meydana gelir. Bilim adamları, kronik rejeksiyonun tam olarak nasıl çalıştığı konusunda hala net değil, bu alanda araştırma yapmak zordur çünkü ksenogreftler nadiren başlangıçtaki akut rejeksiyon aşamalarını geçtikten sonra hayatta kalır. Bununla birlikte, XNA'ların ve tamamlayıcı sistemin birincil olarak dahil olmadığı bilinmektedir. Ksenografttaki fibrozis, immün reaksiyonların, sitokinlerin (fibroblastları uyarıcı) veya iyileşmenin (akut rejeksiyonda hücresel nekrozu takiben) bir sonucu olarak ortaya çıkar. Belki de kronik rejeksiyonun başlıca nedeni damar sertliğidir. Daha önce greftin damar duvarındaki antijenler tarafından aktive edilen lenfositler, düz kas büyüme faktörlerini salgılamak için makrofajları aktive eder. Bu, damar duvarlarında düz kas hücrelerinin birikmesine neden olarak greft içindeki damarların sertleşmesine ve daralmasına neden olur. Kronik rejeksiyon, organda patolojik değişikliklere yol açar ve bu nedenle nakillerin bunca yıldan sonra değiştirilmesi gerekir. Ayrıca, allotransplantların aksine ksenotransplantlarda kronik reddin daha agresif olacağı tahmin edilmektedir.^{49,50}

Düzensiz pıhtılaşma α1,3GT'siz nakavt fareler yaratmak için başarılı çabalar gösterilmiştir; yüksek oranda immünojenik aGal epitopunda ortaya çıkan azalma, hiperakut rejeksiyon oluşumunun azalmasıyla sonuçlanmıştır, ancak koagülopati olarak da bilinen düzensiz pıhtılaşma gibi ksenotransplantasyon önündeki diğer engelleri ortadan kaldırmamıştır. Farklı organ ksenotransplantları, pıhtılaşmada farklı tepkilere neden olur. Örneğin, böbrek

nakilleri, kalp nakillerinden daha yüksek derecede pıhtılaşma bozukluğu veya bozulmuş pıhtılaşma ile sonuçlanırken, karaciğer ksenogreftleri, alıcının kanama nedeniyle birkaç gün içinde ölümüne neden olan ciddi trombositopeni ile sonuçlanır. Alternatif bir pıhtılaşma bozukluğu olan tromboz, protein C antikoagulan sistemini etkileyen önceden var olan antikorlar tarafından başlatılabilir. Bu etki nedeniyle, domuz donörleri transplantasyondan önce kapsamlı bir şekilde taranmalıdır. Çalışmalar ayrıca bazı domuz transplant hücrelerinin insan doku faktörü ekspresyonunu indükleyebildiğini, böylece ksenotransplante organ çevresinde trombosit ve monosit agregasyonunu uyarak ciddi pıhtılaşmaya neden olduğunu göstermiştir. Ek olarak, spontan trombosit birikimi, domuz von Willebrand faktörü ile temastan kaynaklanabilir. α 1,3G epitopunun ksenotransplantasyonda önemli bir sorun olması gibi, düzensiz pıhtılaşma da bir endişe nedenidir. Nakledilen spesifik organa dayalı olarak değişken pıhtılaştırıcı aktiviteyi kontrol edebilen transgenik domuzlar, ksenotransplantasyonu, ihtiyaç duydukları organ veya doku için insan başışı almayan yılda 70.000 hasta için daha hazır bir çözüm haline getirecektir.⁵¹

Hayvan organlarının insan organlarının fizyolojik işlevlerinin yerini alınamayacağını belirlemek için kapsamlı araştırmalar gerekmektedir. Pek çok sorun, boyutu içerir. Organ boyutundaki farklılıklar, ksenotransplantların potansiyel alıcılarının aralığını sınırlar. Çoğu domuzun ömrü kabaca 15 yıldır, şu anda bir ksenogreftin bundan daha uzun süre dayanıp dayanamayacağı bilinmemektedir; hormon ve protein farklılıkları, bazı proteinler moleküler olarak uyumsuz olacak ve bu da önemli düzenleyici süreçlerin arızalanmasına neden olabilir. Bu farklılıklar aynı zamanda hepatik ksenotransplantasyon olasılığını daha az umut verici hale getirir, çünkü karaciğer pek çok proteinin üretiminde önemli bir rol oynar. Domuz kalpleri insanlardan farklı bir anatomik bölgede ve farklı hidrostatik basınç altında çalışır ve ayrıca domuzların vücut sıcaklığı 39 °C'dir (ortalama insan vücut sıcaklığının 2 °C üzerindedir). Bu farkın önemli enzimlerin aktivitesi üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir. 52 Ksenozoonoz , aynı zamanda zoonoz veya ksenoz olarak da bilinir, enfeksiyöz ajanların ksenogreft yoluyla türler arasında bulaşmasıdır. Hayvandan insana bulaşma normalde nadirdir, ancak geçmişte meydana gelmiştir. Bunun bir örneği, bir influenza A virüsünün kuşlardan insanlara geçtiği kuş gribidir. Xenotransplantation, 3 nedenden dolayı hastalık bulaşma şansını artırabilir: implantasyon, normalde hastalık bulaşmasını önlemeye yardımcı olan fiziksel engeli aşar, transplant alıcısının bağışıklığı ciddi şekilde baskılanır ve insan tamamlayıcı düzenleyiciler (CD46, CD55 ve CD59) transgenik domuzlarda ekspres edilen virüs reseptörleri olarak görev yaptıkları gösterilmiştir ve ayrıca virüsleri tamamlayıcı sistem tarafından saldırılara karşı korumaya yardımcı olabilir.

Domuzlar tarafından taşınan virüs örnekleri arasında domuz herpes virüsü, rotavirüs, parvovirüs ve sirkovirüs bulunur. Domuz herpesvirüsleri ve rotavirüsleri, tarama yoluyla donör havuzundan elimine edilebilir, ancak diğerleri (parvovirüs ve sirkovirüs gibi) yiyecek ve ayakkabılara bulaşabilir ve ardından sürüyü yeniden enfekte edebilir. Bu nedenle, organ bağışıcısı olarak kullanılacak domuzlar katı düzenlemelere tabi tutulmalı ve mikroplar ve patojenler için düzenli olarak taranmalıdır. Hayvanda zararlı olmayanlar kadar bilinmeyen virüsler de risk oluşturabilir. Domuz genomlarına gömülü dikey olarak bulaşan mikroplar olan PERVS (domuz endojen retrovirüsleri) özellikle endişe vericidir. Ksenozis ile ilgili riskler iki yönlüdür, çünkü hem birey enfekte olabilir, hem de yeni bir enfeksiyon insan popülasyonunda bir salgın başlatabilir. Bu risk nedeniyle FDA, herhangi bir ksenotransplant alıcısının yaşamlarının geri kalanında yakından izlenmesini ve ksenoz belirtileri göstermeleri durumunda karantinaya alınmasını önermiştir.⁵³⁻⁵⁵

Babunlar ve domuzlar, doğal konakçılarında zararsız, ancak insanlarda son derece zehirli ve ölümcül olan sayısız bulaşıcı ajan taşırlar. HIV, maymunlardan insanlara geçtiğine inanılan bir hastalığa örnektir. Araştırmacılar ayrıca, kontrol önlemlerine sahip olmalarına rağmen bir bulaşıcı hastalık salgınının meydana gelip gelmeyeceğini ve salgını kontrol altına alıp alamayacaklarını da bilmiyorlar. Ksenotransplantların karşılaştığı bir başka engel de vücudun bağışıklık sistemi tarafından yabancı cisimleri reddetmesidir. Bu antijenler (yabancı nesnelere) genellikle, hastayı diğer enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirebilecek ve aslında hastalığa yardımcı olabilecek güçlü bağışıklık bastırıcı ilaçlarla tedavi edilir. Organların hastaların DNA'sına uyması için (histouyumluluk) değiştirilmesi gerekmesinin nedeni budur.⁵⁶

2005 yılında, Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi (NHMRC), hayvan virüslerinin hastalara ve daha geniş bir topluluğa bulaşma risklerinin çözülmediği sonucuna vararak, tüm hayvandan insana transplantasyon için on sekiz yıllık bir moratoryum ilan etti. Bu, 2009 yılında bir NHMRC incelemesinin, Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa tarafından ksenotransplantasyonun yönetimi ve düzenlenmesine ilişkin uluslararası gelişmelere atıfta bulunarak, "... uygun şekilde düzenlenirse riskler minimumdur ve potansiyel faydalar

göz önüne alındığında kabul edilebilirdir" ifadesinden sonra yürürlükten kaldırıldı.^{57, 58}

Domuz endojen retrovirüsleri "PERVS" , tüm memeli türlerinin olmasa da çoğunun genomlarında bulunan eski viral enfeksiyonların kalıntılarıdır. Kromozomal DNA'ya entegre oldukları için kalıtım yoluyla dikey olarak aktarılırlar. Zaman içinde biriken delesyonlar ve mutasyonlar nedeniyle, genellikle konakçı türlerde bulaşıcı değildirler, ancak virüs başka bir türde bulaşıcı hale gelebilir. PERVS başlangıçta, kültürlenmiş domuz böbrek hücrelerinden salınan retrovirüs parçacıkları olarak keşfedildi. Çoğu cins domuzların DNA'larında yaklaşık 50 PERV genomu barındırır. Bunların bazıları enfeksiyöz virüsler üretilebilir, bu nedenle hangilerinin tehdit oluşturduğunu belirlemek için her proviral genomun dizilmesi gerekir. Ek olarak, tamamlama yoluyla ve genetik rekombinasyon, iki kusurlu PERV genomu bulaşıcı bir virüse yol açabilir. Enfeksiyöz PERV'lerin üç alt grubu vardır (PERV-A, PERV-B) , ve PERV-C). Deneyler, PERV-A ve PERV-B'nin kültürde insan hücrelerini enfekte edebildiğini göstermiştir. Bugüne kadar hiçbir enfeksiyöz ksenotransplantasyon, PERV iletimini göstermedi, ancak bu, insanlarda PERV enfeksiyonlarının imkansız olduğu anlamına gelmez. Domuz hücreleri, CRISPR Cas9 genom düzenleme teknolojisi kullanılan genomdaki 62 PERV'nin tümünü etkisiz hale getirmek ve kültürde domuzdan insan hücrelerine bulaşmayı ortadan kaldırmak için tasarlandı.⁵⁹⁻⁶² Ksenogreftler, ilk denendiklerinden beri tartışmalı bir prosedür olmuştur. Hayvan hakları grupları da dahil olmak üzere pek çok kişi, organlarını insan kullanımına sunmak için hayvanların öldürülmesine şiddetle karşı çıkıyor. 1960'larda pek çok organ şempanzelerden geldi ve ölümcül hastalığa sahip insanlara aktarıldı ve sonrasında fazla yaşamadı. Ksenotransplantasyonun modern bilimsel destekçileri, topluma yönelik potansiyel faydaların risklerden daha ağır bastığını ve bunun da xenotransplantation'ı ahlaki bir seçim haline getirdiğini savunuyorlar. Büyük dinlerin hiçbirisi, hayat kurtaran organ nakli için genetiği değiştirilmiş domuz organlarının kullanılmasına itiraz etmez. Bununla birlikte, Budizm ve Jainizm gibi dinler, uzun süredir tüm canlılara karşı şiddet karşıtlığı benimsiyor. Genel olarak, insanlarda domuz ve inek dokusunun kullanılması, bazı dini inançlar ve birkaç felsefi itiraz dışında çok az dirençle karşılandı. Rıza olmadan deney yapma doktrinleri artık izleniyor, ki bu geçmişte geçerli değildi ve bu da belirgin ekümenik yönergeler hakkında daha fazla tıbbi araştırma yapmak için yeni dini yönergelere yol açabilir. "Ortak Kural", 2011 itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri biyo-etik zorunluluğudur. 20. yüzyılın başında, ksenotransplantasyonla ilgili çalışmaların daha yeni başladığı zamanlarda, çok az kişi bunun ahlakını sorguladı ve allogreftlere "doğal" bir alternatif olarak hayvanlara yöneldi. Hiciv oyunları Serge Voronoff gibi ksenograflarla alay ederken ve Voronoff'un testislerinden yoksun biraftığı duygusal açıdan perişan haldeki primatları gösteren bazı görüntüler ortaya çıkarken , hayvan hakları endişelerine dayanan bilimi sorgulamak için henüz ciddi bir girişimde bulunulmadı . Xenotransplantation, 20. yüzyılın ilk yarısında Fransa'da ciddiye alınmadı.⁶³⁻⁷¹

1984'teki Baby Fae olayının itici güç olmasıyla birlikte, hayvan hakları aktivistleri medyanın dikkatini çekerek protesto etmeye başladılar ve bazı insanların hasta bir insanın hayatını korumak için organlarını kullanmanın etik olmadığını ve hayvanın kendi haklarının ihlali olduğunu düşündüklerini kanıtladılar. Hayvanlara, insan iradesinin talebi üzerine kesim için birer araç muamelesi yapmak, tercih etmeyecekleri bir dünyaya yol açacaktır. Nakil taraftarları, bir insan hayatını kurtarmanın, bir hayvanın kurban edilmesini haklı kıldığı iddia ederek geri püskürtüldü. Çoğu hayvan hakları aktivisti, primat organlarının kullanımını, örneğin domuzlarınkinden daha kınanması gereken bir şey olarak görüyordu. Birçok primatın zihinsel olarak yetersiz insanlardan ve insan bebeklerinden daha fazla sosyal yapı, iletişim becerileri ve sevgi sergilediğini ifade ettiler. Buna rağmen, hayvanların çektiği acıların, düzenleyicilere ksenotransplantasyonu önlemek için yeterli itici gücü sağlaması oldukça olası değildir.

Özerklik ve bilgilendirilmiş onam, xenotransplantation'ın gelecekteki kullanımları düşündürülmesinde önemlidir. Ksenotransplantasyon uygulanan bir hasta, prosedürden tamamen haberdar olmalı ve seçimini etkileyen hiçbir dış güç olmamalıdır. Hasta, böyle bir naklin risklerini ve faydalarını anlamalıdır. Bununla birlikte, transplantasyonun yan etkileri yüksek olduğundan, transplantasyondan insanlara geçen hastalık ve virüs potansiyeli nedeniyle, arkadaşların ve aile üyelerinin de onay vermesi önerilmiştir. Yakın temaslar bu tür enfeksiyonlar için risk altındadır. Ksenozoonozun meydana gelmediğinden emin olmak için yakın ilişkilerin izlenmesi de gerekebilir. O zaman şu soru ortaya çıkıyor: Hastanın özerkliği, arkadaşlarının ve ailesinin rıza verme konusundaki istekliliğine veya isteksizliğine bağlı olarak sınırlanıyor mu ve gizlilik ilkeleri çiğneniyor mu?

Halk sağlığının güvenliği dikkate alınması gereken bir faktördür. Nakilden kaynaklanan bir salgın için halk için herhangi bir risk varsa, halkı korumak

için yürürlükte olan prosedürler olmalıdır. Nakil alıcısı sadece riskleri ve faydaları anlamakla kalmaz, aynı zamanda toplum da böyle bir anlaşmayı anlamalı ve buna rıza göstermelidir.

Uluslararası Ksenotransplantasyon Derneği Etik Kurulu, önemli bir etik sorunun böyle bir prosedüre toplumsal tepki olduğuna işaret ediyor. Varsayım, nakil alıcısından ömür boyu izlemeden geçmesinin isteneceğidir; bu, alıcının izlemeyi herhangi bir zamanda sonlandırmasını engelleyecektir ki bu, Helsinki Bildirgesi ve ABD Federal Yönetmelikler Yasasına doğrudan aykırıdır. 2007'de ksenotransplantasyon, Arjantin, Rusya ve Yeni Zelanda dışındaki tüm ülkelerde etik gerekçelerle yasaklandı. O zamandan beri, uygulamaya sadece tip 1 diyabet tedavisi için gerçekleştirilmiştir. Dört biyoetik ilkesinin uygulanmasının her yerde olduğu görülüyor çünkü artık bir laboratuvarın ahlaki davranışlarında standart hale getirildi. Dört ilke, bilgilendirilmiş rıza, zarar vermemek, kişinin becerilerini başkalarına yardım etmek için kullanması ve başkalarının kaliteli bakım haklarını koruma konusundaki Hipokrat Yemini üzerinde durur.⁷³⁻⁹³

Ksenotransplantasyonla ilgili problemler, gelecekte tıbbi yararları olmasına rağmen, aynı zamanda bulaşıcı hastalıkları insan popülasyonuna sokma ve yayma riskinin de olmasıdır. Bulaşıcı hastalık sürveyansının temelini oluşturma amacıyla sahip hükümet tarafından hazırlanmış kılavuzlar bulunmaktadır. Birleşik Krallık'ta uygulamaya konulan yönergede, önce "daha sonra epidemiyolojik amaçlar için arşivlenecek olan vücut örneklerinin periyodik olarak sağlanması"; ikincisi, "ölüm durumunda ölüm sonrası analiz, ölüm sonrası numunelerin saklanması ve bu anlaşmanın ailelerine ifşası"; üçüncüsü, "kan, doku veya organ bağışlamaktan kaçınma"; dördüncüsü, "cinsel ilişkide bariyer kontrasepsiyon kullanımı"; beşinci olarak, hem adını hem de mevcut adresini kayıt altında tutmak ve yurtdışına taşınırken ilgili sağlık makamlarına bilgi vermek; ve son olarak, "bir kişinin xenotransplantasyon alıcısı statüsü de dahil olmak üzere gizli bilgileri araştırmacılara, kişinin profesyonel hizmet aradığı tüm sağlık uzmanlarına ifşa etmesi, ve mevcut ve gelecekteki cinsel partnerler gibi yakın temaslar .

KAYNAKLAR

- 1) Dooldeniya MD, Warrens AN. "Xenotransplantation: where are we today?". *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003;96 (3): 111-117.
- 2) Mitchell CB. "Xenotransplantation and Transgenics: The Need to Discuss Limits". *Cbhd*. CBHD 2000. Retrieved 19 November 2018. Xenotransplantation. Definition by the World Health Organization.
- 3) Sarah T, Jason SR. "Hybrids and Chimeras: A Consultation on the Ethical and Social Implications of Creating Human/Animal Embryos in Research" (2007), by the HFEA". The Embryo Project at Arizona State University.
- 4) Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, Arcaroli JJ, Messersmith WA, Eckhardt SG. "Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development". *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2012; 9 (6): 338-50.
- 5) Kress JM. "Xenotransplantation: Ethics and economics". *Food and Drug Law Journal*. 1998; 53 (2): 353-384. PMID 10346691.
- 6) Hoffman J, Valencak TG. "A short life on the farm: aging and longevity in agricultural, large-bodied mammals". *GeroScience*. 2020; 42 (3): 909-922.
- 7) "Organ Transplants from Animals: Examining the Possibilities". *Fda.gov*. Internet Archive. Archived from the original on December 10, 2007. Retrieved May 21, 2022.
- 8) Li KYC. "Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology". *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:47.
- 9) Reemtsma, K. "Xenotransplantation: A Historical Perspective". *ILAR Journal*. 1995;37 (1): 9-12.
- 10) Cooper DK. "A brief history of cross-species organ transplantation". *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2012 25 (1): 49-57.
- 11) Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, Jolley WB. "Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1985;254 (23): 3321-3329.
- 12) SCMP Reporter (15 Feb 1997). "The heart of darkness". *South China Morning Post*.
- 13) Banerjee R. (15 Jan 1997) "Pig heart transplant: Not many are buying the Assam doctor's story yet". *India Today*. Retrieved May 21, 2022.
- 14) Maharashtra Herald, (11 Jan 1997, page 5.)
- 15) Ruth Mathewson (16 Feb 1997). "Transplant surgeon to lose licence". *South China Morning Post*.
- 16) "Why the US Pig Heart Transplant Was Different From the 1997 Assam Doc's Surgery". *The Wire Science*. January 13, 2022. Retrieved May 21, 2022.

- 17) M. Gnanapragasam (16-19 Jan 1997). "Perspectives in Medical Ethics". *Bioethics in India: Proceedings of the International Bioethics Workshop in Madras: Biomangement of Biogeoresources*. University of Madras.
- 18) Rahul Karmakar (January 13, 2022). "A pig heart transplant in Assam in 1997". *The Hindu*. Retrieved May 21, 2022.
- 19) "The Infamous Cardiac Surgeon - Dr Dhani Ram Baruah, All You Need To Know". *The Sentinel (Guwahati)*. October 23, 2021. Retrieved May 21, 2022.
- 20) Agarwala, Tora (January 14, 2022). "After pig's heart transplant in the US, controversial Assam doctor points out had done historic surgery 24 years ago". *The Indian Express*. Retrieved May 21, 2022.
- 21) "Progress in Xenotransplantation Opens Door to New Supply of Critically Needed Organs". *NYU Langone News*. Retrieved May 21, 2022.
- 22) Weintraub, Karen (October 19, 2021). "Pig Kidneys to the Rescue? Groundbreaking Transplant a Step Toward Solving our Organ Shortage". *USA Today*. Retrieved September 11, 2022.
- 23) Koltz, Deborah (January 10, 2022). "University of Maryland School of Medicine Faculty Scientists and Clinicians Perform Historic First Successful Transplant of Porcine Heart into Adult Human with End-Stage Heart Disease". *University of Maryland School of Medicine*. Retrieved May 21, 2022.
- 24) "Man gets genetically-modified pig heart in world-first transplant". *BBC News*. January 11, 2022. Retrieved May 21, 2022.
- 25) Neergaard, Luran; Johnson, Carla K. (March 9, 2022). "US man who got 1st pig heart transplant dies after 2 months". *Associated Press*. Retrieved May 21, 2022.
- 26) DeVries, Colin (July 12, 2022). "Successful Heart Xenotransplant Experiments at NYU Langone Set Protocol for Pig-to-Human Organ Transplants". *NYU Langone Health*. Retrieved September 11, 2022.
- 27) Molteni, Megan (January 20, 2022). "After a Flurry of Firsts, Xenotransplantation is Suddenly Back in the Spotlight". *Stat News*. Retrieved September 11, 2022.
- 28) Healy DG, Lawler Z, McEvoy O, Parlon B, Baktiari N, Egan JJ, Hurley J, McCarthy JF, Mahon N, Wood AE. "Heart transplant candidates: Factors influencing waiting list mortality". *Irish Medical Journal*. 2005;98 (10): 235-237. PMID 16445141.
- 29) David H S. "Transplantation Tolerance Through Mixed Chimerism: From Allo to Xeno". *Xenotransplantation*. 2018;25 (3): e12420.
- 30) Platt JL, Cascalho M. "New and old technologies for organ replacement". *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2013;18 (2): 179-85.
- 31) Van Der Windt DJ., Bottino R, Kumar G, Wijkstrom M, Hara H, Ezzelarab M, Ekser B, Phelps C, Murase N, Casu A, Ayares D, Lakkis FG, Trucco M, Cooper DK. "Clinical islet xenotransplantation: How close are we?". *Diabetes*. 2012;61 (12): 3046-55.
- 32) Tisato V, Cozzi E. "Xenotransplantation: An Overview of the Field". *Xenotransplantation. Methods in Molecular Biology*. 2012;Vol. 885. pp. 1-16.
- 33) Richmond A, Su Y. "Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics". *Disease Models and Mechanisms*. 2008;1 (2-3): 78-82.
- 34) JAX® In Vivo Xenograft Services. JAX® NOTES Issue 508, Winter 2008.
- 35) Lewis, Tanya (2015-01-21). "Growing human kidneys in rats sparks ethical debate". *CBS News*. Retrieved 2015-09-26.
- 36) Michler R. "Xenotransplantation: Risks, Clinical Potential, and Future Prospects". *Emerging Infectious Diseases*. 1996;2(1): 64-70.
- 37) Kemter E, DennerJ, Wolf E. "Will Genetic Engineering Carry Xenotransplantation of Pig Islets to the Clinic?". *Current Diabetes Reports*. 2018;18(11):103.
- 38) Taylor, L. (2007). *Xenotransplantation*. Emedicine.com
- 39) Cooper D, Ekser B, Ramsoondar J, Phelps C, Ayares D. "The role of genetically engineered pigs in xenotransplantation research". *The Journal of Pathology*. 2015;238 (2): 288-299.
- 40) Reiss, MJ. "The Ethics of Xenotransplantation". *Journal of Applied Philosophy*. 2000;17(3):253-262.
- 41) Dolgin E. "First GM pigs for allergies. Could xenotransplants be next?". *Nature Biotechnology*. 2021;39(4):397-400.
- 42) Matsunari H, Nagashima H, Watanabe M et al. Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs". *PNAS*. 2013;110(12):4557-4562.
- 43) Boneva RS, Folks TM, Chapman LE. "Infectious disease issues in xenotransplantation". *Clinical Microbiology Reviews*. 2001;14(1):1-14.
- 44) Candinas D, Adams DH. "Xenotransplantation: Postponed by a millennium?". *QJM*. 2000;93 (2): 63-66.
- 45) Latemple DC, Gallili U. "Adult and neonatal anti-Gal response in

- knock-out mice for alpha1,3galactosyltransferase". *Xenotransplantation*. 1998;5(3): 191–196.
- 46) Sharma A, Okabe J, Birch P, McClellan SB, Martin MJ, Platt JL, Logan JS. "Reduction in the level of Gal(alpha1,3)Gal in transgenic mice and pigs by the expression of an alpha(1,2)fucosyltransferase". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(14): 7190–7195.
- 47) Huang J, Gou D, Zhen C, Jiang D, Mao X, Li W, Chen S, Cai C. "Protection of xenogeneic cells from human complement-mediated lysis by the expression of human DAF, CD59 and MCP". *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2001;31(3):203–209.
- 48) Takahashi T, Saadi S, Platt JL. "Recent advances in the immunology of xenotransplantation". *Immunologic Research*. 1997;16(3): 273–297.
- 49) Abbas A, Lichtman A. *Cellular and Molecular Immunology*, 5th ed., 2005; pp. 81, 330–333, 381, 386. Elsevier Saunders, Pennsylvania, ISBN 0-7216-0008-5.
- 50) Vanderpool HY. "Xenotransplantation: Progress and promise". *BMJ*. 1999;319(7220): 1311.
- 51) Cowan PJ, Robson SC. "Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation". *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2011;16(2):214–21.
- 52) Ekser B, Cooper DK. "Overcoming the barriers to xenotransplantation: prospects for the future". *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011;6(2):219–30.
- 53) Beigel J, Farrar J, Han A, Hayden F, Hyer R, De Jong M, Lochindarat S, Nguyen T, Nguyen T, Tran TH, Nicoll A, Touch S, Yuen K Y. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5 (2005).
- 54) Beigel JG, et al. "Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans". *New England Journal of Medicine*. 2005;353(13):1374–1385.
- 55) Takeuchi Y, Weiss R A. "Xenotransplantation: Reappraising the risk of retroviral zoonosis". *Current Opinion in Immunology*. 2000;12(5): 504–507.
- 56) FDA. (2006) *Xenotransplantation Action Plan: FDA Approach to the Regulation of Xenotransplantation*. Center for Biologics Evaluation and Research.
- 57) "The Australian National Health and Medical Research Council's 2005 statement on xenotransplantation" (PDF). Archived from the original (PDF) on 2008-07-22. Retrieved 2008-11-06.
- 58) Dean, Tim (December 10, 2009). "Xenotransplantation ban lifted in Australia". *Life Scientist*. Archived from the original on 2009-12-15. Retrieved May 21, 2022.
- 59) Armstrong JA, Porterfield JS, De Madrid AT. "C-type virus particles in pig kidney cell lines". *The Journal of General Virology*. 1971; (2): 195–198.
- 60) Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. "Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs". *Nature Medicine*. 1997;3 (3): 282–286.
- 61) Rogel-Gaillard C, Bourgeaux N, Billault A, Vaiman M, Chardon P. "Construction of a swine BAC library: Application to the characterization and mapping of porcine type C endoviral elements". *Cytogenetics and Cell Genetics*. 1999;5(3–4):205–211.
- 62) Takeuchi Y, Patience C, Magre S, Weiss RA, Banerjee PT, Le Tissier P, Stoye JP. "Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus". *Journal of Virology*. 1998;72 (12): 9986–9991.
- 63) "Xenotransplantation: How Pig Organs Could Be Transplanted into Humans". *Animal Biotech Industries*. March 19, 2018. Archived from the original on 2018-11-06. Retrieved November 5, 2018.
- 64) Zimmerman, Carl (Oct 15, 2015). "Editing of Pig DNA May Lead to More Organs for People". *The New York Times*.
- 65) Weisman, Robert (March 16, 2017). "Startup eGenesis pushes toward goal: transplanting pig organs into humans". *The Boston Globe*.
- 66) PETA Media Center: Factsheet: Xenotransplantation Archived June 26, 2010, at the Wayback Machine. Peta.org. Retrieved on 2013-10-17.
- 67) Sharp, Leslie (2013). *The Transplant Imaginary Mechanical Hearts, Animal Parts, and Moral Thinking in Highly Experimental Science*. University of California Press. p. 38. ISBN 9780520277960.
- 68) Cooper David K C, Groth CG, McKenzie Ian FC, Goldman E, Fano A, Vanderpool HY. "Xenotransplantation". *BMJ: British Medical Journal*. 2000;320(7238): 868–869.
- 69) Rothblatt, Martine (2004). *Your Life or Mine*. Burlington, VT: Ashgate Publishing Company. pp. 109–110. ISBN 978-0754623915.
- 70) Von Derdidas, Ihrwir (2009) *A More Modest Proposal* Archived July 12, 2011, at the Wayback Machine. Hotel St. George Press.
- 71) Rémy C. "The Animal Issue in Xenotransplantation: Controversies in France and the United States". *History and Philosophy of the Life Sciences*. 2009;31(3):405–428.
- 72) Anderson M. "Xenotransplantation: A Bioethical Evaluation". *Journal of Medical Ethics*. 2006;32(4): 205–208.
- 73) Ellison T. "Xenotransplantation—ethics and regulation". *Xenotransplantation*. 2006;13 (6): 505–9.
- 74) Kaiser M. "Xenotransplantation—ethical considerations based on human and societal perspectives". *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*. 2004;99: 65–73. PMID 15347151.
- 75) Sykes M, D'Apice A, Sandrin M. "Position Paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association". *Xenotransplantation*. 2003;10(3):194–203.
- 76) Sharp, Leslie (2013). *The Transplant Imaginary Mechanical Hearts, Animal Parts, and Moral Thinking in Highly Experimental Science*. University of California Press. p. 45. ISBN 9780520277960.
- 77) Florencio PS, Ramanathan ED. "Are Xenotransplantation Safeguards Legally Viable?". *Berkeley Technology Law Journal*. 2001;16:945. JSTOR 24116896. PMID 15212014. Retrieved May 21, 2022.
- 78) United States Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of XTx Products in Humans*. Washington, DC: US FDA, 2001.
- 79) Reichart B, Cooper DKC, Längin M, Tönjes RR, Pierson RN, Wolf E. Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic. *Cardiovasc Res*. 2023 Feb 3;118(18):3499–3516.
- 80) Sugimoto S, Kobayashi E, Kanai T, Sato T. In Vivo Intestinal Research Using Organoid Transplantation. *Keio J Med*. 2022 Dec 25;71(4):73–81.
- 81) Anwar IJ, DeLaura I, Ladowski J, Gao Q, Knechtle SJ, Kwun J. Complement-targeted therapies in kidney transplantation—insights from preclinical studies. *Front Immunol*. 2022 Oct 13;13:984090.
- 82) Shahab M, Din NU, Shahab N. *Cureus. Genetically Engineered Porcine Organs for Human Xenotransplantation*. 2022 Sep 12;14(9):e29089.
- 83) Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Dec;18(12):745–761.
- 84) Denner J. Virus Safety of Xenotransplantation. *Denner J. Viruses*. 2022 Aug 30;14(9):1926.
- 85) Mueller NJ, Denner J. Porcine cytomegalovirus/porcine roseolovirus (PCMV/PRV): A threat for xenotransplantation? *Xenotransplantation*. 2022 Sep;29(5):e12775.
- 86) Kano M, Mizutani E, Homma S, Masaki H, Nakauchi H. Xenotransplantation and interspecies organogenesis: current status and issues. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 5;13:963282.
- 87) Zhou Q, Li T, Wang K, Zhang Q, Geng Z, Deng S, Cheng C, Wang Y. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection. *Front Immunol*. 2022 Jul 28;13:928173.
- 88) Boulet J, Cunningham JW, Mehra MR Cardiac Xenotransplantation: Challenges, Evolution, and Advances. *JACC Basic Transl Sci*. 2022 Jun 15;7(7):716–729.
- 89) Greising SM, Weiner JI, Garry DJ, Sachs DH, Garry MG. Human muscle in gene edited pigs for treatment of volumetric muscle loss. *Front Genet*. 2022 Jul 25;13:948496.
- 90) Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, Pascual M, Muller YD, Longchamp A, Bhati C, Buhler LH, Maluf DG, Meier RPH. Xenotransplantation: A New Era. *Front Immunol*. 2022 Jun 9;13:900594.
- 91) Fischer K, Schnieke A. Xenotransplantation becoming reality. *Transgenic Res*. 2022 Jun;31(3):391–398.
- 92) Mou L, Shi G, Cooper DKC, Lu Y, Chen J, Zhu S, Deng J, Huang Y, Ni Y, Zhan Y, Cai Z, Pu Z. Current Topics of Relevance to the Xenotransplantation of Free Pig Islets. *Front Immunol*. 2022 Apr 1;13:854883.
- 93) Singh AK, Goerlich CE, Shah AM, Zhang T, Tatarov I, Ayares D, Horvath KA, Mohiuddin MM. Cardiac Xenotransplantation: Progress in Preclinical Models and Prospects for Clinical Translation. *Transpl Int*. 2022 Mar 23;35:10171.

Guillain Barre syndrome in childhood: a case series

Çocukluk çağında Guillain Barre sendromu: Bir olgu serisi

Arzu YILMAZ¹, Rabia MERAL², Olcay TOSUN MERİC³

ABSTRACT

Guillain Barre Syndrome (GBS) is an acute inflammatory polyneuropathy characterized by rapidly progressive, ascending, symmetric weakness and areflexia. It is the most common cause of acute flaccid paralysis in childhood. It is frequently characterized by progressive weakness, associated mild sensory symptoms, and albuminocytologic dissociation emerged in the cerebrospinal fluid often occurs within several days or weeks after non-specific infection. The neurological deficit progresses in days and months.

In this study, a total of seven GBS cases with different clinical manifestations admitted to our clinic between 2016 and 2018 were presented. Two patients were diagnosed with acute motor axonal neuropathy (AMAN), two patients with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, one patient with Miller Fischer syndrome, one patient with Bickerstaff's brainstem encephalitis and one patient with atypical Guillain Barre syndrome. The cases with AMAN necessitated respiratory support and ventilator-associated pneumonia and tension pneumothorax developed in one of them. All cases healed with out any sequelae.

Keywords: Guillain-Barré Syndrome, childhood, AMAN, AIDP, MFS, BBE

ÖZET

Guillain Barre Sendromu (GBS) hızla ilerleyen, asendan yerleşimli, simetrik zayıflık ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar bir polinöropatidir. Çocukluk çağında akut flakid paralizinin en sık nedenidir. Sıklıkla ilerleyici güçsüzlük, ilişkili hafif duyuşal semptomlar ve spesifik olmayan enfeksiyondan birkaç gün veya hafta sonra beyin omurilik sıvısında ortaya çıkan albüminositolojik ayrışma ile karakterizedir. Nörolojik defisit günler ve aylar içinde ilerler.

Bu çalışmada 2016 ila 2018 yılları arasında kliniğimize başvuran farklı klinik bulgulara sahip toplam 7 GBS olgusu sunuldu. İki hastada akut motor aksone nöropati (AMAN), iki hastada akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, bir hastada Miller Fischer sendromu, bir hastada Bickerstaff beyin sapı ensefaliti ve bir hastada atipik GBS tanısı konuldu. AMAN' lı olgularda solunum desteği gerekti ve bunlardan birinde ventilatör ilişkili pnömoni ve tansiyon pnömotoraks gelişti. Tüm olgular sekelsiz iyileşti.

Anahtar kelimeler: Guillain-Barré Sendromu, çocukluk, AMAN, AIDP, MFS, BBE

¹University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

²University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, department of Pediatric Endocrinology, İzmir, Türkiye

³University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Şubat 2022 / February 2022

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Mart 2023 / March 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Arzu YILMAZ

Address: University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Hacettepe Mah. Ulucanlar Cd. No:89, 06230, Altindag, Ankara, Türkiye

Phone: +90 505 240 5724

Fax: +90 312 362 4933

Yazar Bilgileri / Author Information:

Arzu YILMAZ: arzuotken@yahoo.com, 0000-0003-2550-9324

Rabia MERAL: rabiameall@gmail.com, 0000-0002-6199-1704

Olcay TOSUN MERİC: dr.olcaytm@gmail.com, 0000-0002-5318-112X

INTRODUCTION

Guillain-Barré Syndrome (GBS) is defined as polyradiculoneuropathy characterized by symmetrical ascending paralysis. Most studies that estimate incidence rates of GBS were done in Europe and North America and showed a similar range of 0.8-1.9 (median 1.1) cases, per 100,000 people per year, and the rate of GBS increased exponentially with age¹. Guillain-Barré Syndrome incidence in children (0-15 years old) between 0.34 and 1.34/100,000². Two-thirds of adult and pediatric patients have antecedent respiratory or gastrointestinal tract infection within four weeks of onset of weakness^{3,4}. Acute myelin damage (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) or axonal damage (acute motor axonal neuropathy or acute motor sensor-axonal neuropathy) mediated by the immunological mechanisms triggered by infections like Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Mycoplasma pneumonia, Campylobacter jejuni is responsible for the pathogenesis⁵. Although antibodies target myelin proteins, in some cases axonal structures become the primary target of immune-mediated damage. Typical GBS involves damages of peripheral nerves' myelins insulation where as atypical GBS was considered in case of localized or regional involvement of motor and sensory axons of peripheral nerves and autonomic nervous system⁶. During diagnosis process, cerebrospinal fluid (CSF) examination and electrophysiological procedures are important. Protein increase in CSF without cells (albuminocytological dissociation) is observed. Demyelination and axonal damages can be shown in electrophysiological studies⁷. Guillain-Barré Syndrome may pose a life threatening situation because of the developing inability in respiratory muscles after rapid paralysis and severe arrhythmias due to autonomic involvement⁷. Treatment consists of supportive therapies and physical therapy approaches together with immunomodulatory therapies. Intravenous immunoglobulin (IVIG) and Plasma Exchange (PE) are known to accelerate healing only when supportive care is applied^{8,9}. In this case series, seven children and adolescents diagnosed with GBS were discussed in the light of recently reported literature.

MATERIAL and METHOD

This case series was aimed to reveal seven children with GBS and their clinical and electrophysiological features. Clinical, electrophysiological and CSF findings and treatment and follow-up of seven patients who presented to our clinic with various clinical findings between 2016-2018 were evaluated retrospectively. Motor conduction studies were performed on the median, ulnar, tibial, and peroneal nerves. Sensory nerve studies were performed on the median, ulnar, and sural nerves. The amplitude of the negative phase was measured for compound muscle action potentials (CMAPs) and sensory nerve action potentials (SNAPs). F-waves were recorded from the median, ulnar, tibial and peroneal nerves. We used diagnostic criteria which were described by Rajabally et al. 10 (see Table 1).

Table 1. Rajabally's criteria of GBS

Rajabally's criteria	
1. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)	
At least one of the following in at least two nerves	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ MCV <70% LLN ◦ DML >150% ULN ◦ F-response latency >120% ULN, or >150% ULN (if distal CMAP <50% of LLN) 	
OR	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ The F wave absence in two nerves with dCMAP ≥20% LLN, with an additional parameter, in one other nerve 	
OR	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ pCMAP/dCMAP amplitude ratio <0.7 (excluding the tibial nerve), in two nerves with an additional parameter, in one other nerve 	
2. Axonal GBS (including inexcitable forms)	
None of the above features of demyelination in any nerve (except one demyelinating feature allowed in one nerve if dCMAP <10% LLN), and at least one of the following:	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ dCMAP <80% LLN in two nerves ◦ F-wave absence in two nerves with distal CMAP ≥20% LLN, in absence of any demyelinating feature in any nerve ◦ pCMAP/dCMAP amplitude ratio <0.7, in two nerves (excluding the tibial nerve) ◦ F-wave absence in one nerve with distal CMAP ≥20% LLN 	
OR	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ pCMAP/dCMAP amplitude ratio <0.7 (excluding the tibial nerve), in one nerve; with, IN ADDITION, dCMAP <80% LLN in one other nerve 	
Inexcitable	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ If dCMAP absent in all nerves (or present in only one nerve with dCMAP <10% LLN) 	
3. Equivocal	
Abnormal range findings how ever not fitting criteria for any other group	

MCV: motor conduction velocity, DML: distal motor latency, ULN: upper limit of normal, CMAP: compound muscle action potential, pCMAP: proximal compound muscle action potential, dCMAP: distal compound muscle action potential, LLN: lower limit of normal

CASES

Case 1

A 14-year-old boy was admitted to the hospital after fever and abdominal pain, complaints of the patient disappeared after receiving antibiotic treatment, but 10 days later he complained of foot pain and not to be able to walk. He admitted to our clinic by swallowing difficulties and unable to close his eyes. Physical examination revealed facial asymmetry, effacement of left nasolabial fold, not fully closed of left eye, rightwards lidging of mouth, positive corneal reflex, negative gag reflex, hypoactive patellar and Achill reflexes, bilaterally flexor plantar reflexes, with muscle strength of 3/5 of distal lower extremities. He was hospitalized with preliminary diagnosis of GBS. Electromyograph (EMG) revealed not prolonged normal F response. Transversemyelitis was excluded in the patient with normal cervical, thoracic, and lumbar magnetic resonance imaging (MRI). There was albuminocytologic dissociation (ACD) in CSF (Cell negative, protein: 1660 mg/dL). Infectious causes have been ruled out. Antibodies against ganglioside GQ1B were negative. Bickerstaff's encephalitis was considered because of there was facial peripheral paralysis, accompanied by the possibility of swallowing. IVIG was given to the patient for four days at 0.5 gr/kg/day. In the follow-up, since there was bilaterally facial paralysis and no improvement in neurological findings with IVIG treatment, plasmapheresis was performed 7 times to the patient. Acute demyelinating polyneuropathic involvement was detected in the EMG carried out 12 days later. In the fourth session of the plasmapheresis, retching reflex and deep tendon reflexes (bilaterally in the lower extremities) were obtained. Slight numbness in the right eyelid was considered to be meaningful for brainstem involvement. Plasmaferesis was completed in 7 sessions and IVIG was repeated at a dose of 0.5 mg/kg/day for four days. The patient was followed for 15 days, the neurological findings disappeared and the patient was discharged. There was no neurological deficit in the patient evaluated five months after discharge.

Case 2

A 10-year and 10-month-old boy admitted to our hospital three days later when he admitted for loss of strength and imbalance following swallowing impairment. The treatment of upper respiratory tract infection was given to the patient. He suffered from difficulty in swallowing and complained that the staff that he ate had come from the nose. There was non specific issue in his or family history. There was no facial asymmetry and no gag reflex. Deep tendon reflexes were hypoactive. Reflexes were normal and muscle strength was 4/5 on both upper and lower extremities. The patient's brain computerized tomography (CT) was normal. CSF was revealed no leukocytes and the protein was in normal range. There was no ACD finding. On follow-up bilateral rales, reduction in oxygen saturation, consolidation in chest X-ray were detected and pediatric aspiration pneumonia /GBS/ brainstem encephalitis were diagnosed and intensive care and antibiotics started. From the patient's CSF samples, anti-AChRres antibody and ganglioside panel were studied in an external laboratory and all resulted in negative results. EMG showed asymmetrically reduced F responses. Considering GBS, the patient was given IVIG for two days at a dose of 1 g/kg/day. Cranial MRI and diffusion MRI were normal. At the first day of the hospitalization, he was intubated for having respiratory complaints. Plasmapheresis was administered to the patient after IVIG. After the second plasmapheresis, IVIG was repeated. On the 9th day of the follow-up, the patient was extubated. Antibiotic therapy was completed in 10 days and then discontinued. At the 10th day of the follow-up, full oral feeding was started. Seven plasmapheresis sessions were performed with there commendation of Hematology and Neurology. IVIG was administered to the patient 6 times. Patient's CSF examination was performed resulting in no leukocytes and protein: 149 mg/dL. On the 15th day of follow-up, the patient's physiotherapy clinic was transferred to a natural neurological examination except for mild dysarthria.

Case 3

A 17 years old Syrian boy, admitted to our clinic with complaints of fever, weakness starting from feet and going upwards, and not being able to walk five days. The brain CT was normal. There was no facial asymmetry, there was no Achill reflex and patellar reflex, upper deep tendon reflexes were normoactive, muscle strength was 3/5, plantar reflex was bilaterally flexor. The patient was admitted with the diagnosis of GBS. Electromyography revealed acute motor axonal polyneuropathic involvement (AMAN) findings. Albuminocytologic dissociation was detected in CSF examination. Contrast enhancement was observed in all spinal MRI-caudal fibers, which may be interpreted as significant in terms of viral GBS. The patient was given 2 g/kg IVIG. The neurological findings of the patient were regressed and muscle strength was increased. Physiotherapy and exercise were carried out. On the 10th day of the follow-up,

the patient was taken over by the physical therapy and rehabilitation clinic.

Case 4

A 4-year and half-old boy was admitted to the external center due to fever and sore throat two weeks earlier. Antibiotics were given but his complaints were not improved. The patient admitted to our clinics with the complaint of difficulty in walking, and headache continuing for five days. There was a third-degree relation between his parents, uncles died from rheumatic disease, another uncle died due to aplastic anemia. Physical examination revealed no facial asymmetry, normoactive reflexes. There was slight weakness in the lower extremity, slight weakness in walking but could walk with out assistance. EMG showed findings that "it is compatible with the sensory-motor demyelinating polyneuropathic involvement, supporting the diagnosis of acute inflammatory demyelinating polyneuropathic involvement (AIDP). There was albuminocytologic dissociation in the CSF, no leukocytes, protein: 457 mg/dL. IVIG treatment was given to the patient for four days at a dose of 2 g/kg. The patient was discharged on the 7th day when the neurological findings were dismissed, the walking strength improved, and the patient was discharged.

Case 5

A 2-year and 11-month-old boy admitted to the hospital for fever one day ago. The patient was started to antibiotics, but afterward, both eyelids fell and the up-view gaze was restricted. The patient first applied to the eye doctor and then to our clinic. There was no specific issue in his and family history. Physical examination revealed the restriction of up-view gaze. There was no facial asymmetry, deep tendon reflexes were hypoactive in the lower extremities. EMG was consisted with GBS. He was hospitalized with the diagnosis of Miller Fisher syndrome based on his physical examination. IVIG was administered to the patient in 4 sessions at a dose of 2 g/kg. There was no ACD in the LP. The patient was discharged on the basis of the neurological findings regressed after the IVIG treatment and was followed in the out patient clinic. Following-up in the out patient clinic, the restriction of the up-view of the patient was diminished but still continued. His upper and lower extremities of the deep tendon reflexes (DTR) were longer. He was consulted to the eye polyclinic for his strabismus. In the follow-up of the nine-month outpatient clinic, botox was performed in the patient who strabismus did not recover.

Case 6

A 14 and half-year-old boy was admitted to our hospital with complaints of weakness in the feet and hands with a history of upper respiratory tract infection three weeks before and playing basketball and falling on the pelvis one week before. Physical examination was normal except for deep tendon reflexes were not to be taken in the lower extremities, upper extremities' muscle strength was 2/5, lower extremities' muscle strength was 3/5. The patient was admitted with the diagnosis of GBS. EMG revealed at the upper right; F response was long, H reflex latencies at the top were prolonged, and the patient's left leg and the right arm involvement were excessive, thus this finding was interpreted as "atypical" due to excessive asymmetric involvement. LP was carried out and the CSF protein was found to be slightly elevated. The treatment consisted of 5 sessions of IVIG at a dose of 2 g/kg and marked improvement was detected in the muscle strength. The brain and whole spinal MRI were normal. At the 10th day of follow-up, EMG was re-examined and it was found to be markedly improved. The patient whose neurological findings were regressed was discharged.

Case 7

A 15-year-old boy was admitted to our hospital with abdominal pain, diarrhea, sluggishness, difficulty in walking, speaking and swallowing, with continuing for four days. Medical examination was normal except for there was no gag reflex, upper extremities' muscle strength was 3/5, lower extremities' muscle strength was 2/5, DTR were not able to obtain in upper extremities, while it was normal in upper extremities. Plantar reflexes were bilaterally flexor. Brain CT was normal and the patient was hospitalized with GBS diagnosis. LP findings of CSF was normal, there was no albuminocytologic dissociation. Electromyography was interpreted to be consistent with motor AMAN. IVIG treatment was given at a dose of 2 g/kg. On the first day of the hospitalization, the patient was intubated because he suffered from respiratory distress, with decreasing oxygen saturation. Antibiotic treatment was started due to pneumonia stemming from the collapse of the left upper lobe in the chest X-ray. Hypertension emerged and it was thought to be a secondary to autonomic dysfunction. Five sessions of plasmapheresis were performed after the patient's IVIG, and then IVIG was given again. At the 7th day of follow-up, pneumothorax and pneumomediastinum developed in the patient. Underwater drainage was per-

formed by pediatric surgery. Bedside fiber-optic bronchoscopy was performed by thoracic surgery. Pneumomediastinum was planned to follow without surgical intervention. By intermittent washing via fiber optic bronchoscope, atelectasis and chronic lung development were prevented. Tracheostomy was performed on follow-up. When the swallowing function returned, oral feeding began. Pneumomediastinum, pneumothorax was strained and chest tube removed. On the 17th day of follow-up, he left from the ventilator and tracheostomy was closed. The patient whose neurological findings regressed was transferred to physiotherapy.

DISCUSSION

According to electrodiagnostic study (EDx) and clinical signs patients divided into AIDP (5 patients) and AMAN (2 patients) group. One patient diagnosed as Miller Fisher syndrome and one patient diagnosed as Bickerstaff's brainstem encephalitis, two of them were in the AIDP group. All 7 cases' clinical and laboratory findings were summarized in the Table 2.

Table 2. Clinical and laboratory findings of children and adolescents with GBS

	Cases						
	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Age (years)	14	11 y	17	4.5	3	14.5	15
Gender	Boy	Boy	Boy	Boy	Boy	Boy	Boy
EMG	Not prolonged	Asymmetrical	AMAN	AIDP	GBS	Prolonged	AMAN
F response	reduced F	findings	findings	findings	findings	F and H	findings
CMRI	Normal	Normal	Abnormal	NA	NA	NA	NA
ACD in CSF	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No
CCT	NA	Normal	Normal	NA	NA	NA	Normal
Anti-GQ1B	Negative	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Anti-ChR	NA	Negative	NA	NA	NA	NA	NA
Diagnosis	Bickerstaff's encephalitis	Brainstem encephalitis	Viral GBS	GBS	Miller Fisher	Atypical GBS	GBS
Treatment	IVIG	IVIG plus plasmapheresis	IVIG	IVIG	IVIG	IVIG	IVIG
Hospitalization (day)	15	15	10	7	4	10	17
Prognosis	Good	Mild dysarthria	Good	Good	Ptosis	Good	Good

One of them (Case 6) had atypical GBS features.

Kocaman et al (2005) reported in their 9 GBS cases similar with our series¹⁰. Of 9 cases with GBS, a girl and eight boys, mean age was 6.2 years and six cases of them AMAN whereas each one of the rest of was AIDP, AMSAN and Miller Fisher Syndrome, respectively. Four cases had ACD and except one children, who had AMAN, 8 of cases fully recovered from disease with in three months¹¹. The time between the onset of symptoms and hospital admission was 1-13 days. In case 4 there were antecedent infections which were upper respiratory tract infection in two patients and abdominal pain in two patients. All of the patients were boy. All patients except one had the weakness. In the 5th case, there was restricted upward gaze and ptosis bilaterally. The three out of four patients with cranial nerve involvement had no gag reflex, and two of them needed intubation. The age range of the patients was 2 years 11 months-17 years.

All of the patients had EDx abnormalities (case 1's first EDx was normal, these conduction investigation showed nerve demyelination) (see Table 3).

Table 3. Summary of electrophysiological data

Abnormal parameters	Number of patients
Distal motor latency (DML)	3/7
Distal CMAP amplitude decrease	2/7
F-wave latency prolongation & absent	5/7 & 2/7
Conduction block	0/7
Normal values:	
Median distal motor latency (DML) <3.8 ms; ulnar DML <3.3 ms; peroneal DML <6.0 ms; tibial DML <6.0 ms; Upper limb motor nerve conduction velocity (MNCV) >50 m/s; lower limb MNCV >40 m/s;	
Upper limb F-wave <30 ms; lower limb F-wave <55 ms;	
CMAPs: median >5 mV; ulnar >5 mV; peroneal >2 mV; tibial >4 mV	
CMAP: compound muscle action potential	

LP was performed in all of the patients, only four patients had albuminocytologic dissociation. IVIG treatment was administered in all of the patients and three patients were treated with plasma exchange additionally. One patient developed hypertension and was considered as autonomic involvement.

Clinical characteristics in pediatric GBS differed from that in adult ones. The incidence of facial nerve deficit in children was lower and the incidence of bulbar dysfunction in children was higher than that in adults⁴. The cranial nerve involvement more frequently in pediatric GBS^{12,13}. In our case series, four out of seven patients had cranial nerve involvement (57.1%). In children, pain and walking difficulty are the most common symptoms¹⁴. In our series two patients had foot pain and 6 patients had difficulty in walking. AIDP is the most common form of GBS in childhood^{15,16}. AIDP does not differ in electrophysiological findings and prognosis in children and adults. Response to IVIG treatment in AMAN is not different from adults. The response to IVIG treatment in AIDP is not as effective compared to adults¹⁵. In a study from Turkey, a girl/boy ratio is 1/4 in AIDP while 1/1 in axonal form¹⁷.

In the management of the situation, the period of the disease is very important. Since it is the first four weeks of onset and progression, it should always be kept in mind that the symptoms may progress during this period and lead to respiratory insufficiency. Therefore, the child should definitely be hospitalized and closely monitored. Weakness and hypotonia are initially mild, and sometimes it is necessary to predict and treat fatal autonomic or respiratory complications¹⁸. In addition to close monitoring of respiratory and autonomic complications, it is important to avoid complications such as constipation, pressure injuries, contractures and renal stones due to pain management and immobility. Vital signs and respiratory capacity should be closely monitored¹⁹. The treatment of GBS is directed at two main reasons. On the one hand, there is life support with intensive care treatment in the presence of respiratory insufficiency, prevention of secondary complications and intensive physical therapy, and on the other hand, the autoimmune process that causes the demyelination of peripheral myelins sheaths is to stop with early immunomodulatory therapy. Aggressive supportive therapy alone provides a dramatic reduction in mortality. With intensive care treatment mortality decreased from 50% to 10%. Immunomodulator treatment shortens the duration of treatment but does not significantly affect mortality²⁰.

This is a case series. Ethics committee approval is not required. Written informed consent was obtained from all cases.

REFERENCES

- Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M and Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36: 123-33.
- McGrogan A, Madle GC, Seaman HE and de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009; 32: 150-63.
- Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998; 51: 1110-5.
- Wu X, Shen D, Li T, et al. Distinct clinical characteristics of pediatric Guillain-Barre Syndrome: A comparative study between children and adults in Northeast China. *PLoS One*. 2016; 11: e0151611.
- Wijdicks EF and Klein CJ. Guillain-Barre Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 467-79.
- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet*. 2016; 388(10045):717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
- Varkal MA, Yıldız E, Yıldızlı, Aydın N, Ünüvar E. Çocukluk çağında Guillain-Barre Sendromu. *Çocuk Dergisi*. 2015; 15: 89-98. doi: 10.5222/j.child.2015.089.

- Hughes RA, Swan AV and van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD002063.
- Raphael JC, Chevret S, Hughes RA and Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012: CD001798.
- Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D and Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barre syndrome subtype: could a single study suffice? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015; 86: 115-9.
- Kocaman C, Yıldırım Yesinel S, Yesinel S, Aksüyek E, Arslan G. Guillain Barre Sendromlu çocukların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri. *İzmir Tepecik Hast Derg* 2005;15:911.-97.
- Lee JH, Sung IY and Rew IS. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain-Barre syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44: 449-54.
- Linden V, da Paz JA, Casella EB and Marques-Dias MJ. Guillain-Barre syndrome in children: clinic, laboratorial and epidemiologic study of 61 patients. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2010; 68: 12-7.
- Devos D, Magot A, Perrier-Boeswillwald J, et al. Guillain-Barre syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. *Muscle Nerve*. 2013; 48: 247-51.
- Ye YQ, Wang KR, Sun L and Wang Z. Clinical and electrophysiologic features of childhood Guillain-Barre syndrome in Northeast China. *J Formos Med Assoc*. 2014; 113: 634-9.
- Gupta PK, Singhi P, Singhi S, Kasinathan A and Sankhyani N. How Different is AMAN from AIDP in Childhood GBS? A Prospective Study from North India. *Indian J Pediatr*. 2019; 86: 329-34.
- Tekgul H, Serdaroglu G and Tutuncuoglu S. Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome in children. *Pediatric Neurol*. 2003; 28: 295-9.
- Bradshaw DY, Jones HR. Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve*. 1992; 15: 500-6.
- Ropper AH and Kehne SM. Guillain-Barre syndrome: management of respiratory failure. *Neurology*. 1985; 35: 1662-5.
- Haupt WF. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher*. 2000; 4: 271-4.



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

AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

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

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

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

AÇIK ERİŞİM VE MAKALE DEĞERLENDİRME

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

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

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

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

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

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

BİLİMSEL SORUMLULUK

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

*Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,

*Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,

*Son halini kabul etmelidir.

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

ETİK SORUMLULUK

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

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

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

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

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

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



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

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

İNTİHAL TARAMASI

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

EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

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

MAKALE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

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

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

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

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

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

YAYIN PLATFORMU

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

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

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

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

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

İletişim için e posta adresi: ankarahastanesidergisi@gmail.com

Telif HAKKI

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

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

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir.

EDİTÖRDEN:

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

MAKALE YORUMU:

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



YAYIN KURALLARI

ÖZGÜN ÇALIŞMA:

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

Özgün çalışmalar aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

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

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

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

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

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

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

DERLEME:

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

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

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

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

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

OLGU SUNUMU:

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

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

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

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

Tartışma (Discussion): Olgunun tartışıldığı kısımdır.

Kaynaklar (References): En fazla 12 tane olmalıdır.

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

EDİTÖRE MEKTUP:

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

TIBBİ EĞİTİM:

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

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

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

Kaynaklar (References)

TIBBİ KİTAP DEĞERLENDİRMELERİ:

Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

YAZIM KURALLARI

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

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

Çalışma, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word Programı ile "Times New Roman" yazı formatında, 11 punto büyüklüğünde ve 1,5 satır aralığı verilerek yazılmalıdır.

Özgün araştırma çalışmalarının toplam uzunluğu 5000 kelimeyi geçmemelidir.

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

Editöre Sunum Sayfası:

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



YAYIN KURALLARI

larından ulaşılabilir.

Başlık Sayfası:

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

Özetler:

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

Anahtar Kelimeler:

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

Kısaltmalar:

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

Özet kısmında kısaltma kullanılmaz.

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

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

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

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

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

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

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

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

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

Kaynaklar:

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

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

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

Yazarlar, kaynakların güncellik ve geçerliliğinden sorumludur.

Kongre 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 (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd> gibi).

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

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

Makale için;

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

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

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

Kitap için;

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

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

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

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

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



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

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

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

Kongre 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, Türkiye

Tezler için:

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

Elektronik ortamda yayımlanan makaleler için:

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

Elektronik ortamda yayımlanan kaynak kitaplar için:

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

İLETİŞİM:

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

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

Tel: +90 312 595 3069

Faks: +90 312 363 3396

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

e-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com



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

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 başka bir 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 Adı-Soyadı
Tarih / İmza



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

GENERAL INFORMATION

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

AIM & SCOPE

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

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

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

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

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

OPEN ACCESS POLICY AND ARTICLE PROCESSING

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

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

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

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

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

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

ETHICAL RESPONSIBILITY

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

The journal pays regard to the highest ethical and scientific standards and the absence of commercial concerns among the articles. This framework does not include any commercial product advertisements. The editors and editorial board do not give any guarantees and take no responsibility for the features and explanations of the commercial products included in the published articles.

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

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

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

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

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the "Material and Methods" section giving assurance that all animals have rece-



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

ived 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 author's responsibility to obtain and present consent to the authorities if requested by following the Personal Data Preservation code.

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

SCREENING FOR PLAGIARISM

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

EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL EVALUATION

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

LANGUAGE

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

MANUSCRIPT EVALUATION PROCESS

Double blind peer review

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

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

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

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

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

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

PUBLICATION PLATFORM

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT STATEMENT

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

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

ARTICLE TYPES

The Journal publishes the following types of articles:



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

EDITORIAL COMMENTARY / DISCUSSION:

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

COMMENT:

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

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES:

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

Original works should consist of the following sections:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REVIEW ARTICLE:

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

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

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

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

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

CASE REPORT:

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

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

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

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

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

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

References: A maximum of 12 citations are allowed.

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

LETTER TO THE EDITOR:

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

MEDICAL EDUCATION:

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

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

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

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

MEDICAL BOOK REVIEWS:

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

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting the material. Manuscripts that do not comply with the principles will not be evaluated. The principles and forms can be accessed from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd/writing-rules> or the last part of the printed version of the Journal. The article should be written on PC-compatible computers with Microsoft Word Program in "Times New Roman" font, with 11-point size and 1.5 lines spacing. The total length of the work should not exceed 5000 words.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

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

Cover letter:

It should be sent as a separate page from the work with the title "presentation to the editor". The cover letter should include statements about manuscript category designation, single journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, approval for language for articles in English, and approval for statistical analysis for original research articles and be submitted separately from the main text.

The sample page can be accessed from the "forms" section of the Journal's website or the last pages of the journal's printed version.

Title Page:

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

The sample page can be accessed from the "forms" section of the Journal's website or the last pages of the journal's printed version.

Abstract:

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

Keywords:

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

Abbreviations:

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

Figures, Pictures, Tables, and Graphics:

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

If any figure, picture, table, or graphic to be included in the Word file of the manuscript is larger than 1 MB, it can be added to the system as a separate jpg file. In this case, the jpg file should be numbered following the number of the figure, picture, table, or graphic in the text.

To ensure the standard in print quality, figures, pictures, tables, or graphics should be prepared with a resolution of at least 300 dpi and submitted separately to the system.

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

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

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

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

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

References:

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

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

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

Authors are responsible for the topicality and validity of the sources.

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

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

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

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

Examples for writing references (please note punctuation):

For the article;

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

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



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

Six author or less: 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

For the book;

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

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

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

For books where the author and editor are the same;

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

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

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

For congress papers:

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

For theses:

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

For articles published online:

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

For books published online:

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

CORRESPONDENCE

The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

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

Phone: +90 312 595 3069

Fax: +90 312 363 3396

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

e-mail: ankarahastanesidergisi@gmail.com



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

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

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

**“Dergimiz 2014 yılından itibaren TÜBİTAK - Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR-Dizin) dizinlenmektedir.
Yer aldığımız diğer dizinler ve platformlar kapak sayfasında belirtilmiştir”**

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1957



www.ankaraeah.saglik.gov.tr