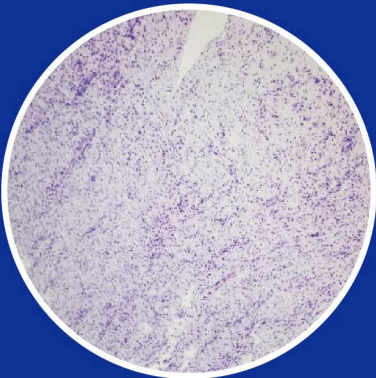
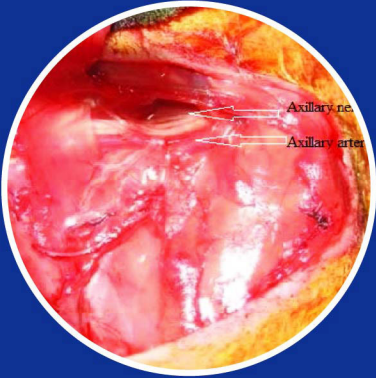
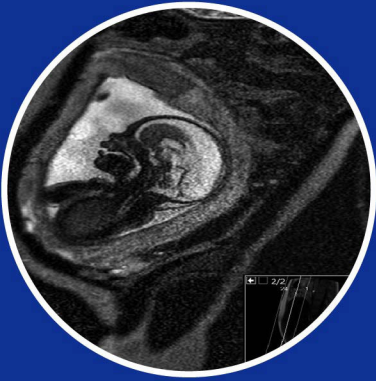




DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

- **Bir üniversite hastanesinde çalışan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi**
Pelin TAHİRLER, Şeyma ÖNCÜ, M. Aylin ARICI, Reyhan UÇKU, Ayşe GELAL
- **İmmün trombositopenik purpura tanılı hastalarda laparoskopik splenektomiye yanıt: Tek merkez verilerinin değerlendirilmesi**
Cihan AĞALAR ve ark.
- **Aksiyel spondilioartrit hastalarında anksiyete düzeyinin çeşitli ölçeklerle değerlendirilmesi ve anksiyete ile ilişkili faktörler**
Emrah BARIŞAN, Duygu BAYIR, Dilek SOLMAZ
- **Effects of locally applied Clinoptilolite (Froximun®) on seroma formation in a rat mastectomy and axillary lymph node dissection model**
Süleyman Özkan AKSOY ve ark.
- **Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the early stage mycosis fungoides**
Özlem ÖZBAĞÇIVAN
- **Veziko üreteral reflülü çocuklarda prognozu kötüleştiren risk faktörlerinin retrospektif bir çalışma ile değerlendirilmesi**
Ahmet KESKİNOĞLU, Su ÖZGÜR, Onder YAVASCAN, Caner ALPARSLAN, Pembe KESKİNOĞLU
- **Anksiyete Okuryazarlığı Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi**
Saniye Gökaş ve ark.

CİLT : 33
YIL : 2019
SAYI : 2





DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume : 33

Sayı / Issue : 2

Yıl / Year : 2019



ISSN : 1300-6622
EISSN : 2602-3148

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına sahibi: Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Doç. Dr. Sefa KURT

Cilt: 33

Sayı: 2

Yıl: 2019

Sayfa: 109 - 182

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

ISSN: 1300-6622

EISSN: 2602-3148

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.019.123.1012

YAYIN KURULU

Baş Editör

Prof. Dr. Canan ÇOKER, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD orcid.org/0000-0002-9268-4221

Editörler

Prof. Dr. Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD orcid.org/0000-0003-2520-2664

Prof. Dr. Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD orcid.org/0000-0002-2306-2429

Prof. Dr. Dayimi KAYA, DEÜTF Kardiyoloji AD orcid.org/0000-0003-1364-7770

Prof. Dr. Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD orcid.org/0000-0003-3196-1624

Prof. Dr. Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pankreas Nakli Programı orcid.org/0000-0003-1341-5144

Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, DEÜTF Adli Tıp AD orcid.org/0000-0002-8101-7706

Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜİTF Tıbbi Biyoloji AD orcid.org/0000-0002-6018-8936

Prof. Dr. Koray ATILA, DEÜTF Genel Cerrahi AD orcid.org/0000-0001-9628-5300

Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD

Prof. Dr. Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD orcid.org/0000-0001-5275-1672

Prof. Dr. Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD orcid.org/0000-0002-2548-4238

Prof. Dr. Reyhan UÇKU, DEÜTF Halk Sağlığı AD orcid.org/0000-0003-0254-571X

Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD orcid.org/0000-0002-9959-881X

Prof. Dr. Sezer UYSAL, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD orcid.org/0000-0002-1117-0625

Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, DEÜTF Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD orcid.org/0000-0001-5636-3343

Prof. Dr. Tunç ALKIN, DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Yayın Koordinatörü: Ceren KOYUNCUOĞLU YILMAZ

Yönetim Yeri: T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İzmir

Yayının Türü: Yılda en az üç kez yayınlanan Yaygın Süreli Akademik Hakemli Dergidir.

4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Ulakbim (Dergi Park) Online Yayın Tarihi: 19.08.2019

Dergi URL : <http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

Yazışma Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İZMİR

Tel : 0 232 412 22 63

e-posta : tipdergisi@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.

Dergide yayımlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi; Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

Basım Yeri : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

Basım Tarihi : 27.09.2019

Basım Adedi : 200 adet

Basım Yeri Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca - İZMİR

Tel : 0 (232) 301 93 00 - Fax: 0 (232) 301 93 13

AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

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

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

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

EDİTORYAL

Değerli akademisyen, araştırmacı ve okurlar,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2019 yılındaki ikinci sayısında tıbbın farklı konularında yedi araştırma makalesi ve bir derleme yer almaktadır.

İlk makale, eşdeğer ilaçlar hakkında tıpta uzmanlık öğrencilerinin bilgi, düşünce ve tutumlarını inceleyen bir anket çalışması olup bu konuda verilen eğitimin yeterliliğini sorgulamaktadır.

Bu sayımızda farklı hastalıklar durumlarında tedaviye ve prognoza yönelik klinik araştırmalar mevcuttur. İmmun Trombositopenik Purpura tanılı hastalarda laparoskopik splenektomi yanıtı, üniversitemiz hastanesinin ilgili merkezine ait hasta verileri ile retrospektif olarak değerlendirilmektedir. Meme kanseri cerrahisinin ardından sık görülen bir komplikasyon olan seromanın önlenmesinde klinoptilolit adlı zeolitin etkinliği ise deneysel bir hayvan çalışması ile incelenmektedir. Prognoz ile ilgili iki klinik araştırma makalesinden birinde, bir T hücreli lenfoma olan Mycosis Fungoides; diğerinde ise çocukluk yaş grubunun sık rastlanan bir sorunu olan Veziko Üreteral Reflü, prognostik göstergeler açısından incelenmektedir.

Bu sayımızda ayrıca; en sık görülen ruh sağlığı bozukluklarından biri olan anksiyeteye ilişkin iki makale dikkati çekmektedir. Makalelerden biri, yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık olan Aksiyel Spondiloartrit'te hastaların anksiyete düzeyinin belirlenmesini amaçlamaktadır. Diğerinde ise toplumda anksiyete ile ilgili farkındalığın değerlendirilmesine yönelik "Anksiyete Okur Yazarlığı Ölçeği" nin Türkçe dilindeki geçerlilik ve güvenilirliği incelenmektedir.

Bu sayımızın son makalesi bir derleme olup; gen ifade kontrolünde önemli rollere sahip mikroRNA'ların, ülkemizde yenidoğan tarama programında da yer alan "Kistik Fibrozis" hastalığındaki rolü ve yeni tedavi yaklaşımları açısından önemi hakkında güncel bilgiler sunulmaktadır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin fakültemize ve tıp dünyasına mesleki ve bilimsel katkısının artarak sürmesi dileği ile...

Saygılarımla,

Yayın Kurulu Adına

Başeditör

Prof. Dr. Canan Çoker

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Bir üniversite hastanesinde çalışan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi

Evaluation of the knowledge, perception and attitude of residents in medicine working in a university hospital about generic drugs

Pelin TAHİRLER, Şeyma ÖNCÜ, M. Aylin ARICI, Reyhan UÇKU, Ayşe GELAL 109-119

İmmün trombositopenik purpura tanılı hastalarda laparoskopik splenektomiye yanıt: Tek merkez verilerinin değerlendirilmesi

Response to laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura: evaluation of single center data

Cihan AĞALAR, Aybüke OLGUN, Mücahit ÖZBİLGİN, Koray ATILA, Ali Durubey CEVLİK, Serhan DERİCİ, Özden PİŞKİN, Sermin ÖZKAL, Tufan EGELİ, Tarkan ÜNEK 121-127

Aksiyel spondiloartrit hastalarında anksiyete düzeyinin çeşitli ölçeklerle değerlendirilmesi ve anksiyete ile ilişki faktörler

Evaluation of anxiety level with different scales and its related factors in patients with axial spondyloarthritis

Emrah BARIŞAN, Duygu BAYIR, Dilek SOLMAZ 129-137

Effects of locally applied Clinoptilolite (Froximun®) on seroma formation in a rat mastectomy and axillary lymph node dissection model

Ratlarda mastektomi ve aksiller disseksiyon sonrası klinoptilolit (Froximun®) kullanımının seroma oluşumuna etkisi

Süleyman Özkan AKSOY, Cevdet Onur TUNK, Ali İbrahim SEVİNÇ, Merih GÜRAY DURAK 139-147

Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the early stage mycosis fungoides

Erken evre mikozis fungoides’de nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi’nin prognostik önemi

Özlem ÖZBAĞÇIVAN 149-157

Veziko üreteral reflülü çocuklarda prognozu kötüleştiren risk faktörlerinin retrospektif bir çalışma ile değerlendirilmesi

A retrospective study of the risk factors of worsening prognosis in children with vesicoureteral reflux

Ahmet KESKİNOĞLU, Su ÖZGÜR, Önder YAVAŞCAN, Caner ALPARSLAN, Pembe KESKİNOĞLU. 159-165

Anksiyete Okuryazarlığı Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of validity and reliability of Turkish version of Anxiety Literacy Scale

Saniye GÖKTAŞ, Burhanettin IŞIKLI, Çınar YENİLMEZ, Selma METİNTAŞ. 167 – 174

Derlemeler

Kistik fibrozis hastalığında Mikro RNA'ların rolü ve yeni tedavi yaklaşımları açısından önemi

The role of MicroRNAs and their importance as novel treatment approaches in cystic fibrosis

İksen Berfin EKİNCİ, Didem DAYANGAÇ-ERDEN. 175 -182

Yazarlara Bilgi. I – VII

Bir üniversite hastanesinde çalışan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE KNOWLEDGE, PERCEPTION AND ATTITUDE OF RESIDENTS IN MEDICINE WORKING IN A UNIVERSITY HOSPITAL ABOUT GENERIC DRUGS

Pelin TAHİRLER¹, Şeyma ÖNCÜ², M. Aylin ARICI², Reyhan UÇKU³, Ayşe GELAL²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, "Klinik İlaç Araştırmaları Yüksek Lisans Programı", İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada tıpta uzmanlık öğrencileri (TUÖ)'nin eşdeğer ilaç (Eİ)'a dair bilgi düzeylerinin, bilgi düzeylerini etkileyebilecek faktörlerin, Eİ hakkında düşünce ve reçeteleme tutumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı, kesitsel türde olan araştırma, Haziran-Ağustos 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi'nde çalışan, reçete yazan TUÖ'leri arasında yürütüldü (n=506). Araştırma verileri 6 bölümden oluşan ve TUÖ'nin Eİ'lara dair bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirildiği anket formu ile toplandı, tanımlayıcı istatistik, t-testi ve korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Tıpta uzmanlık öğrencilerinin %66,0'sı anketi yanıtladı (n=334; yaş: 27,9±2,4; %51,5'i kadın). Eşdeğer ilaçlara dair bilgi puanları 16 üzerinden 8,2±2,9 bulundu; Eİ'lar hakkında eğitim alma, daha genç hekim olma, dahili bilimlerde çalışıyor olma bilgi puanını artıran etmenler olarak saptandı (p<0,05). Çalışmamız, TUÖ'nin neredeyse yarısının (%48,3) reçete yazarken Eİ olmasına dikkat etmediğini, bunda da etkililik ve kaliteye dair olumsuz düşüncelerinin rol oynamış olabileceğini ortaya çıkardı. Hastanın gelir durumu ve hastalığın ciddiyeti ilaç seçimini etkilemekteydi. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin %25,2'si Eİ üretimi sırasında Sağlık Bakanlığı denetimlerini yeterli buluyor, %47,2'si ise bu konuda fikri olmadığını bildiriyordu. Eşdeğer ilacın güvenli ve ucuz olduğunu düşünen TUÖ oranı sırasıyla %53,2 ve %61,8 idi. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin %86,6'sı Eİ'lar ile ilgili olarak hekimlere eğitim verilmesi gerektiğini düşünüyordu.

Sonuç: Bu çalışma, gerek tıp fakültesi eğitiminde gerekse tıpta uzmanlık eğitiminde Eİ'lara yönelik hedeflerin müfredata eklenmesi, halen müfredatlarında bulunan tıp fakültelerinin de eğitim programı yeterliliğini gözden geçirmeleri gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Sözcükler: muadil ilaç, jenerik ilaç, akılcı ilaç kullanımı, biyoyararlanım, biyoeseğerlik

Ayşe GELAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0003-1910-7847>

ABSTRACT

Objective: To evaluate the level of knowledge of the residents in medicine (RIM) about generic drugs (GDs), the factors that might influence their knowledge, and their perception and prescription attitudes towards GDs.

Material and Method: A cross-sectional study was conducted among RIM (prescribers) working in Dokuz Eylul University Research and Application Hospital during the period between June-August 2018 (n=506). Data was retrieved using questionnaire consisting of 6 sections evaluating the knowledge, perception and attitudes of RIM towards GDs. Descriptive statistics, t-test and correlation analysis were used.

Results: Questionnaire response was 66.0% (n=334). Knowledge score was 8.2 ± 2.9 (maximum: 16); the factors increasing the score were prior training about GDs, working in internal medicine departments, being younger physician. This study found that almost half of the RIM did not prioritize GD's during prescription, and the reason for this might be the distrust for the effectiveness and quality of GDs. The level of income of the patient and the seriousness of the disease influenced their choice. The rate of RIM who thought that audit of Ministry of Health during GD production adequate was 25.2%, while 47.2% did not comment this issue. The proportion of RIM who thought that GDs were safe and cheap were 53.2% and 61.8%, respectively. The majority of RIM believed that the physicians should be trained about GDs (86.6%).

Conclusion: This study revealed the necessity that teaching objectives related to GDs should be added to the undergraduate and postgraduate medical faculty curriculums and that sufficiency of existing curriculums should be scrutinized.

Keywords: generic medicine, generic drug, rational drug use, bioavailability, bioequivalence.

Eşdeğer (muadil) ilaç, referans alınan orijinal ilaç ile aynı etkin maddeyi, aynı dozda, aynı ya da benzer farmasötik şekilde içeren, orijinal ilacın patent koruma süresi bittikten sonra üretilebilen ilaçtır. Sınırlı sayıda sağlıklı gönüllü ile yapılan biyoyararlanım/bioeşdeğerlik (BY/BE) çalışmaları, eşdeğer ilacın orijinal ilaç ile terapötik eşdeğer olduğunu göstermek açısından yeterlidir. Bu nedenledir ki eşdeğer ilaçlar orijinal ilaçlara göre daha ucuzdur (1-3).

Yükselen ilaç fiyatları, sağlık bütçesinde ciddi bir baskı unsurudur (3, 4). Bu nedenle, özellikle gelişmiş ülkelerde, kaynakların verimli kullanılabilmesi amacıyla eşdeğer ilaç kullanımının yaygınlaştırılmasına yönelik hükümet politikaları belirlenmiştir. Eşdeğer ilaç, geri ödeme kurumlarına ekonomik yönden büyük fayda sağlamakta, sağlık hizmeti kalitesinden ödün vermeden ilaç harcamalarının azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (2, 3). Yürürlüğe giren sağlık politikalarının yanı sıra tüketicilerin, eczacıların ve hekimlerin eşdeğer ilaçlar ile ilgili algıları ve davranışları da eşdeğer ilaç uygulamasının yaygınlaştırılmasında önem taşımaktadır (4, 5). Özellikle sağlık sisteminde karar verici pozisyonda

olan hekimler orijinal ilaçların yerine eşdeğer ilaçların kullanılmasında büyük rol oynar. Çalışmalar, eşdeğer ilaç kullanımını artırma çabalarının en başta reçete yazanlar ile başlaması gerektiğini doğrulamaktadır (6, 7).

Birçok ülkede yapılan çalışma sonuçları hekimlerin eşdeğer ilaçların etkililiğine, güvenliliğine ve kalitesine dair duyduğu şüphe nedeniyle eşdeğer ilaç reçetelemekten kaçındığını göstermektedir (8-14). Hekimlerin bilgi düzeyi, yaşı, cinsiyeti ve mesleki deneyimi; reçete yazılan hastaların tanısı, yaşı ve ekonomik durumu; reçete edilecek ilaçların sınıfı ve farmasötik şekli gibi nedenlerin hekimlerin eşdeğer ilaç seçiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (11, 13, 15-19).

Sağlık sistemlerinin, eşdeğer ilaçlar ile ilgili yasal düzenleme ve politikaların ülkeler arasında farklılık göstermesi, hekimlerin eşdeğer ilaç kullanımına dair bakış açılarının ülkeden ülkeye değişmesine neden olmaktadır (20). Ülkemizdeki hekimlerin eşdeğer ilaç reçetelemeye dair düşünce ve davranışları konusunda yeterli veri yoktur. 'Hekimlerin reçetelerine eşdeğer ilaç verilmemesi yönünde işaretler koyduğu ancak bunun bilimsel ve

hukuksal açıdan geçerli olmadığı' yönündeki Sağlık Bakanlığı'nın 18.6.2009 tarihli, 43081 sayılı Genelgesi'nden yola çıkarak o dönemde hekimler tarafından eşdeğer ilaç kullanımına yönelik bir direnç olduğu yorumu yapılabilir (21). Çeşitli olaylar bu Genelge'nin zaman zaman Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ilgili taraflara tekrar gönderilmesine sebep olmuştur (9.7.2018 tarih 19172770-513.01-E.126649 sayılı yazı). Literatür taramasında Ülkemizdeki hekimlerin eşdeğer ilaç reçetelemeye dair düşünce ve davranışları ile ilgili uzman ve pratisyen hekimlerden anket ile veri toplanarak yapılmış iki çalışma bulunmuştur (22, 23). Toklu ve ark.nın çalışmasında hastaların, hekim ve eczacıların eşdeğer ilaca dair düşünce ve tutumları yüz-yüze görüşme ile değerlendirilmiştir. Az sayıda hekimin (56) katıldığı bir çalışmadır. Bilginer ve Özçelikay'ın çalışmasında ise Çorum'da görev yapan 127 uzman, 209 pratisyen hekime orijinal ve eşdeğer ilaçlar ile ilgili görüşleri sorulmuştur. Her iki çalışmada da hekimlerin eşdeğer ilaca dair bilgileri sorgulanmamış, eşdeğer ilaç reçetelemelerinde rol oynayabilecek nedenler irdelenmemiştir.

Bu çalışmada tıpta uzmanlık öğrencileri (TUÖ)'nin eşdeğer ilaca dair bilgi düzeyleri, bilgi düzeylerini etkileyebilecek faktörler ile eşdeğer ilaç hakkında düşünce ve reçeteleme tutumları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar reçetelerde eşdeğer ilaç oranını artırmak için daha etkili müdahalelerin oluşturulmasına katkı sunacaktır. Çalışma grubunun TUÖ olması hem tıp fakültesi hem de uzmanlık eğitimi süresince eşdeğer ilaçlara dair verilen eğitimin sorgulanmasını da sağlayacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel türde, Haziran-Ağustos 2018 tarihleri arasında yürütülmüş anket ile veri toplanan bir çalışmadır.

Araştırmanın evrenini Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan ve reçete yazma yetkisi olan TUÖ oluşturdu. Reçete yazma yetkisi olmayan (Temel Tıp Bilimleri, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Adli Tıp Anabilim Dalı) TUÖ ve ön teste katılmış olan TUÖ araştırmaya dahil edilmedi.

Araştırmanın yapıldığı tarihlerde araştırmaya alınma kriterlerini taşıyan TUÖ sayısı 506 idi. Örnek büyüklüğü,

TUÖ bilgi düzeyleri bilinmeyen prevalans %50 kabul edilerek, %5 sapma ve %95 güven düzeyinde; Open Epi programı ile en az 219 kişi olarak hesaplandı. Ancak, örnek seçilmeyip tüm evrene ulaşılmaya çalışıldı; ulaşılamayan kişiler için farklı gün ve saatlerde 3 kez gidildi. Tıpta uzmanlık öğrencilerinden 110 (%21,7) hekim katılmaya gönüllü olmadı, 62 (%12,3) hekime 3 kez gidilmesine karşın ulaşılamadı. Gönüllü olarak anketi dolduran TUÖ'nin verileri (334; %66,0) çalışmaya alındı.

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi düzeyi, düşünceleri ve tutumları araştırmanın tanımlayıcı değişkenleri olarak sunuldu.

Araştırmanın bağımlı değişkeni TUÖ'nin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi düzeyi; bağımsız değişkenleri TUÖ'ne ait a) yaş, b) cinsiyet, c) uzmanlık eğitimi aldığı bölüm, d) hekimlik süresi, e) mezun olduğu tıp fakültesi, f) eşdeğer ilaçlar hakkında aldığı eğitim ve g) günlük reçete yazılan hasta sayısıdır.

Araştırma verileri 6 bölümde 40 sorudan oluşan anket formu ile toplandı. Araştırma başlamadan önce 29 TUÖ ile ön test yapıldı, öneriler doğrultusunda anket sorularında değişikliğe gidildi.

Anketin birinci bölümünde 8 soru ile demografik özellikler, ikinci bölümünde 16 ifade ile eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi düzeyi, üçüncü bölümünde 7 ifade ile eşdeğer ilaçlar hakkında düşünceleri ve dördüncü bölümde 5 ifade ile eşdeğer ilaç reçeteleme tutumları incelendi. Anketin beşinci bölümünde 2 soru ile TUÖ'nin eşdeğer ilaçlara bağlı hastalarında yaşadıkları etkisizlik veya yan etki durumu; altıncı bölümde de 2 soru ile TUÖ'nin eşdeğer ilaçlar hakkındaki görüş ve önerileri değerlendirildi.

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlara dair bilgi düzeylerini sorgulayan 16 ifadenin ilk 9'u eşdeğer ilaç tanımı, diğer 7'si ise eşdeğer ilaçların geliştirilme süreci ile ilgili bilgilere ait idi. İfadelere verilen cevaplar doğru, yanlış ve fikrim yok seçenekleri ile sorgulandı. Her bir ifade için doğru cevaplara 1 puan, yanlış ve fikrim yok cevaplarına 0 puan verildi. Bilgi düzeyleri en yüksek 16 puan olacak şekilde değerlendirilerek bilgi puanı hesaplandı.

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında düşünceleri ve eşdeğer ilaç reçeteleme tutumları 5'li Likert Ölçeği (kesinlikle katılıyorum, kısmen katılıyorum, kararsızım, katılmıyorum, kesinlikle katılmıyorum) kullanılarak sorgulandı. Likert Ölçeğindeki gruplar birleştirilerek 3 grupta (kesinlikle katılıyorum ve kısmen katılıyorum/kararsızım/katılmıyorum ve kesinlikle katılmıyorum) sıklıklar hesaplandı. Ayrıca her iki bölümde de Likert Ölçeği'nden elde edilen sonuçlar korelasyon analizinde kullanılmak üzere olumlu düşünce temel alınarak 1'den 5'e kadar puan verilerek değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tıpta uzmanlık öğrencilerine ait tanımlayıcı istatistik verileri sayı (n), yüzde (%) ve ortalama, standart sapma (S) değerler ile sunuldu. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin arasındaki ilişki, sayısal değişkenler için t-testi ile incelendi. Bağımsız değişkenlerden yaş, çalışma süresi ve günlük reçete sayısı ortanca değerlere göre iki gruba ayrılarak analize alındı. Bilgi puanı ile düşünce ve tutum puanları arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Araştırma verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 22) ile analiz edildi.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayından sonra başladı (tarih: 17.05.2018, karar no: 2018/12-06), Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda yürütüldü.

BULGULAR

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin %66,0'sı (n=334) araştırmaya katılarak anketi yanıtladı. Yaş ortalaması $27,9 \pm 2,4$ (24-39) yıl olan bu öğrencilerin %51,5'i kadındı. Mezun oldukları tıp fakülteleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (%17,4), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (%14,7), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (%4,5), Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (%3,6), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (%3,6) başta olmak üzere toplamda 44 fakülte idi. Hekim olarak çalıştıkları süre $3,3 \pm 2,2$ yıl olarak hesaplandı. Uzmanlık eğitim süreleri ortalama $2,9 \pm 1,4$ yıl olan bu

öğrencilerin %78,1'i dâhili bilimler, %21,6'sı cerrahi bilimler öğrencisi idi; TUÖ günde ortalama $17,2 \pm 14,5$ reçete yazıyordu.

Eşdeğer ilaçlar hakkında eğitim alan öğrenci sayısı 80 (%24,0) idi. Eğitim almadığını ya da hatırlayamadığını bildiren öğrenci sayısı sırasıyla 190 (%56,9), 64 (%19,1) olarak bulundu. Eğitimi ne zaman ve nereden aldığını açıklayan 71 öğrencinin, %87,3'ü tıp eğitimi döneminde, %5,6'sı uzmanlık eğitimi döneminde, %7,1'i de hem tıp hem de uzmanlık eğitimi döneminde; %86,9'u akademiden, %2,4'ü Sağlık Bakanlığı'ndan, %1,2'si ilaç endüstrisinden, %5,9'u hem akademiden hem de ilaç endüstrisinden, %1,2'si hem Sağlık Bakanlığı'ndan hem de ilaç endüstrisinden bu eğitimi aldığını beyan etti. Eğitim veren akademik kurumların başında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi geliyordu.

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlara dair bilgileri Tablo I'de gösterilen 16 ifade ile değerlendirildi. Bilgi puanı ortalama $8,2 \pm 2,9$ olarak hesaplandı. Soruların tamamını doğru yanıtlayan öğrenci yok iken tamamını yanlış yanıtlayan öğrenci sayısı 10 idi. 'Eşdeğer ilaç orijinal ilaç ile aynı endikasyonda kullanılır' ifadesi en fazla doğru yanıtlanan bilgi idi (%90,4). 'Eşdeğer ilaçların kalitesi, orijinal ilaca yakındır' ile 'eşdeğer ilaç orijinal ilaç ile kısmen biyoeşdeğerdir' ifadelerinin yanlış olduğu ise en az bilinen ifade idi (sırasıyla, %11,7 ve % 15,9).

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlara dair bilgi düzeylerini etkileyen etmenler Tablo II'de gösterilmiştir. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin bilgi puanı, cinsiyet, mezun olunan tıp fakültesi ve reçete yazılan hasta sayısı ile ilişkili bulunmadı. Daha genç hekim olma, dâhili bilimlerde çalışıyor olma, hekim olarak çalışma süresi 3 yıl ve daha az olma ve eşdeğer ilaçlar hakkında eğitim alma bilgi puanını artıran etmenler olarak saptandı.

Tablo I. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin (TUÖ) eşdeğer (muadil) ilaçlar ile ilgili ifadeleri doğru yanıtlama oranları

| Eşdeğer ilaca dair bilgiler (n=334) | Doğru yanıtlayan TUÖ | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|
| | n | % |
| 1. orijinal ilaç ile benzer etkin maddeyi içerir** | 135 | 40,4 |
| 2. içerdiği etkin madde miktarı, orijinal ilaç ile aynı miktardadır | 224 | 67,1 |
| 3. uygulama yolu orijinal ilaç ile aynıdır | 254 | 76,0 |
| 4. orijinal ilaç ile aynı endikasyonda kullanılır | 302 | 90,4 |
| 5. kalitesi, orijinal ilaca yakındır** | 39 | 11,7 |
| 6. orijinal ilaçtan daha ucuzdur | 106 | 31,7 |
| 7. orijinal ilaç kadar güvenlidir | 185 | 55,4 |
| 8. orijinal ilaçtan daha düşük terapötik etkililiğe sahiptir** | 238 | 71,3 |
| 9. orijinal ilaç ile kısmen biyoeşdeğerdir** | 53 | 15,9 |
| 10. Türkiye’de ruhsat alabilmesi için orijinal ilaç ile biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılması zorunludur | 257 | 76,9 |
| 11. Türkiye’de biyoeşdeğerlik çalışmaları ile ilgili esasları belirleyen yasal düzenleme vardır | 185 | 55,4 |
| 12. orijinal ilacın patent süresi dolduktan sonra geliştirilir | 239 | 71,6 |
| 13. biyoeşdeğerlik çalışmaları az sayıda hasta gönüllü ile yapılır** | 86 | 25,7 |
| 14. Cmaks ve EAA değerlerinin orijinal ilaca ait değerlerin %80-%125’i arasında olması beklenir | 241 | 72,2 |
| 15. geliştirilme aşamalarında orijinal ilaca göre daha az sayıda olsa da pre-klinik çalışmaların yapılması zorunludur** | 83 | 24,9 |
| 16. geliştirilme aşamalarında orijinal ilaçta olduğu gibi Faz II ve Faz III klinik araştırmaları yapılması zorunludur** | 99 | 29,6 |

** : negatif kodlanmış olan sorular

Tablo II. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin tanımlayıcı özellikleri ve eşdeğer ilaç bilgi düzeyi ile ilişkisi

| Tıpta uzmanlık öğrencilerinin (n=334)* tanımlayıcı özellikleri | Bilgi puanı (ortalama±S) | p |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|
| Tüm öğrenciler (334) | 8,2±2,9 | |
| Yaş | | |
| 27 yaş ve altı (168) | 8,6±2,8 | 0,010 |
| 27 yaş üzeri (162) | 7,7±3,0 | |
| Cinsiyet | | |
| Kadın (172) | 8,2±2,6 | 0,646 |
| Erkek (162) | 8,1±3,1 | |
| Uzmanlık eğitimi aldığı bölüm | | |
| Dahili bilimler (260) | 8,3±2,7 | 0,037 |
| Cerrahi bilimler (73) | 7,5±3,1 | |
| Hekim olarak çalışma süresi | | |
| 0-3 yıl (206) | 8,5±2,7 | 0,002 |
| 3 yıl üzeri (124) | 7,5±3,1 | |
| Günlük reçete sayısı | | |
| 15 reçete ve altı /gün (166) | 8,1±3,1 | 0,705 |
| 15 reçete üzeri /gün (154) | 8,2±2,7 | |
| Eşdeğer ilaçlar ile ilgili eğitim alma durumu ‡ | | |
| Evet (80) | 9,0±2,7 | 0,010 |
| Hayır (190) | 7,9±2,9 | |

*Bazı sorular tüm öğrenciler tarafından yanıtlanmamıştır.

‡ Eğitim alıp/almadığını hatırlamayan 64 kişi analize alınmamıştır.

Eşdeğer ilaçların etkililik ve kalitelerine dair olumlu ve olumsuz düşüncelere sahip TUÖ'nin sayısı birbirine yakındı. Yaklaşık on öğrencinin dördü eşdeğer ilaçların 'daha az etkili' ve 'düşük kaliteli' olduğunu düşünüyordu. Bununla birlikte güvenilirlik ve maliyete ilişkin olumsuz düşüncelere sahip TUÖ oranı daha azdı. Kaliteye dair Sağlık Bakanlığı denetimlerinin yeterliliği konusunda net fikri olmayan TUÖ sayısı, denetimleri yeterli bulan (%25,2)

ve bulmayanların (%27,6) sayısından fazla idi. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin yaklaşık %30'u ithal eşdeğer ilaçlara daha fazla güvendiğini bildirirken bu konuda da net fikri olmayan öğrenci sayısı daha fazla idi. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin yaklaşık 2/3'ü ilaç endüstrisi tarafından yapılan tanıtım faaliyetlerinin eşdeğer ilaç reçeteleme davranışlarını olumlu yönde etkilediğini düşünüyordu (Tablo III).

Tablo III. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer (muadil) ilaçlar hakkında düşünceleri

| | Katılıyorum/Kısmen katılıyorum (%) | Kararsızım (%) | Katılmıyorum/Kısmen katılmıyorum (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| 1. Muadil ilaçların daha az etkili olduğunu düşünüyorum. (n=329) | 137 (41,6) | 64 (19,5) | 128 (38,9) |
| 2. Muadil ilaçların düşük kalitede olduğunu düşünüyorum. (n=326) | 132 (40,5) | 56 (17,2) | 138 (42,3) |
| 3. Muadil ilaçlar ile daha çok yan etki geliştiğini düşünüyorum. (n=329) | 65 (19,7) | 89 (27,1) | 175 (53,2) |
| 4. Muadil ilaç tercihinin ilaca ait tedavi maliyetini azaltacağını düşünüyorum. (n=330) | 204 (61,8) | 67 (20,3) | 59 (17,9) |
| 5. Kalite bakımından ithal edilen muadil ilaçlara Türkiye’de imal edilenlerden daha çok güveniyorum. (n=328) | 98 (29,9) | 120 (36,6) | 110 (33,5) |
| 6. Muadil ilaç üretim süreci ile ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlerin yeterli düzeyde olduğunu düşünüyorum. (n=326) | 82 (25,2) | 154 (47,2) | 90 (27,6) |
| 7. İlaç endüstrisinin hekimlere yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, muadil ilaç reçeteleme davranışını olumlu yönde etkilediğini düşünüyorum. (n=328) | 198 (60,3) | 85 (26,0) | 45 (13,7) |

Tablo IV’de TUÖ’nin reçeteleme ile ilgili tutumları sunulmuştur. ‘Reçete yazarken ilacın muadil olmasına dikkat ederim’ ifadesine TUÖ’nin %7,9’u katılmadığını ya da bu konuda kararsız olduğunu belirtti. Hastanın gelir durumu ve hastalığın ciddiyeti TUÖ’nin eşdeğer ilaç seçimini sırasıyla, %45,5 ve %43,2 oranında etkiliyordu.

Güven aralığı dar olan ilaçlarda orijinal ilaç tercih eden öğrenci sayısı dikkat çekici olarak az idi. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin yaklaşık 1/3’ü kendileri ve yakınları için orijinal ilaç tercih edeceğini, %50,3’ü ise buna katılmadığını bildirdi (Tablo IV).

Tablo IV. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer (muadil) ilaç reçetelerine dair tutumları

| | Katılıyorum/Kısmen katılıyorum (%) | Kararsızım (%) | Katılmıyorum/Kısmen katılmıyorum (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| 1. Reçete yazarken ilacın muadil olmasına dikkat ederim. (n=325) | 88 (27,1) | 80 (24,6) | 157 (48,3) |
| 2. Muadil ilaçları yalnızca gelir durumu iyi olmayan hastalara reçete ederim. (n=325) | 148 (45,5) | 61 (18,7) | 116 (35,8) |
| 3. Hastanın durumunun ciddi olması halinde, muadil ilaç yerine orijinal ilaç tercih ederim.(n=322) | 139 (43,2) | 55 (17,0) | 128 (39,8) |
| 4. Kendim ve/veya yakınlarım için muadil ilaç yerine orijinal ilaç tercih ederim. (n=324) | 105 (32,4) | 56 (17,3) | 163 (50,3) |
| 5. Güven aralığı dar olan ilaçlarda, muadil ilaç yerine orijinal ilaç tercih ederim.(n=325) | 53 (16,4) | 67 (20,6) | 205 (63,0) |

Eşdeğer ilaçlara dair bilgi ve düşünce puanı arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulundu ($R=0,094$, $p=0,087$). Bilgi ve tutum puanları arasında pozitif yönde zayıf ve anlamlı bir ilişki vardı ($R=0,155$, $p=0,005$).

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlara bağlı hastalarında yaşadıkları etkisizlik veya yan etki durumu değerlendirildi. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin ($n=324$) %18,2'si eşdeğer ilaçlara bağlı hastalarında etkisizlik yaşamış, yalnızca %6,8'i bu durumu Sağlık Bakanlığı'na bildirmişti. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin ($n=320$) %6,9'u eşdeğer ilaçlara bağlı hastalarında yan etki yaşamış, %18,1'i bu durumu Sağlık Bakanlığı'na bildirmişti.

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin %86,6'sı eşdeğer ilaçların geliştirilip piyasaya çıkma süreçleri ile ilgili olarak hekimlere eğitim verilmesi gerektiğini, TUÖ'nin yaklaşık üçte biri de hekimlerin eşdeğer ilaç reçeteleme konusunda teşvik edilmesi gerektiğini bildirdi.

TARTIŞMA

Bu çalışma, ülkemizde TUÖ'nin eşdeğer ilaca dair bilgilerinin, düşünce ve tutumlarının değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından değer taşımaktadır. Elde edilen sonuçlar TUÖ'nin bu konuda bilgi düzeyinin artırılması yönünde müdahalenin gerekliliğini desteklemektedir. Eşdeğer ilaç kullanımına dair olumsuz düşünce ve tutumları da eşdeğer ilaca dair bilgilerinin yetersizliği ile ilişkilidir.

Çalışma TUÖ ile yapıldığı için yaş aralığı nispeten gençti. Genç hekimlerin yaşlı meslektaşlarına göre eşdeğer ilaçlara karşı daha olumlu algı içinde olduğu, eşdeğer ilaçları daha fazla tercih ettiği, eşdeğer ilaçlara dair daha fazla bilgi sahibi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (18,24). Bu çalışmanın sonuçları da literatürde raporlanan sonuçları desteklemektedir. Bilgi düzeyi, genç TUÖ'nde anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak, bilgi düzeyleri daha yüksek olsa da puanlarının 16 üzerinden $8,6\pm 2,8$ olması, sahip oldukları bilginin yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir. Pratisyen hekimler ile Pakistan'da yapılan ve katılım oranının %71,3 olduğu çalışmada da benzer olarak hekimlerin bilgi sorularını doğru yanıtlama oranı %53 idi (25). Çalışmamızda hem bilgi puanının düşük olması hem de eğitim aldığını bildiren öğrenci sayısının çok az olması gerek tıp fakültesi eğitiminde gerekse tıpta

uzmanlık eğitiminde eşdeğer ilaçlara yönelik öğrenme hedeflerinin eksikliğini ve eğitim programlarında bu doğrultuda değişikliklerin yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Hekimlerin eşdeğer ilaçların etkililiğine, güvenliliğine ve kalitesine dair şüphe duydukları literatürde bildirilmiştir. Bu şüpheli yaklaşımda bilgi eksikliğunun, eşdeğer ilaçların çeşitliliğinin yanı sıra orijinal ilaç endüstrisinin hekimler üzerindeki baskısının da rolü olabileceği ileri sürülmüştür (8, 14, 18). Çalışmamız, TUÖ'nin neredeyse yarısının reçete yazarken eşdeğer ilaç olmasına dikkat etmediğini, bunda da yetersiz bilgileri ile ilişkili olarak etkililik ve kaliteye dair olumsuz düşüncelerinin rolü olabileceğini ortaya çıkardı. Eşdeğer ilaçlar da orijinal ilaçlar gibi İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'na (26) uygun olarak üretilmektedir ve kaliteleri orijinal ilaç ile aynıdır. Eşdeğer ilacın ruhsat alınabilmesi için orijinal ilaca biyoeşdeğer olduğunun gösterilmesi zorunludur (27). Tıpta uzmanlık öğrencilerinin ülkemizdeki eşdeğer ilaçlara ait yasal düzenlemeler konusunda bilgilerinin az olması etkililik ve kaliteye dair olumsuz düşüncelerinin nedeni olabilir. Benzer şekilde yasal düzenlemelere ait yetersiz bilginin hekimlerin eşdeğer ilaç tercihinin önündeki engellerden biri olduğu başka çalışmalarda da rapor edilmiştir (25, 28, 29). Sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlere olan güvensizliğin de etkililik ve kaliteye dair olumsuz düşüncelerde rolü vardır (10, 28). Tıpta uzmanlık öğrencilerinin neredeyse yarısı eşdeğer ilaç üretim süreci ile ilgili Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan denetimlerin yeterliliğine dair kararsız iken, yaklaşık olarak %30'u denetimlerin yetersiz olduğunu düşünüyordu. Yine öğrencilerin %30'u ithal edilen eşdeğer ilaçlara daha fazla güveniyor iken %37'si bu konuda kararsızdı. Toklu ve ark.nun çalışmasında hekimlerin %82'si eşdeğer ilaçların biyoeşdeğerliklerine dair endişe duyduklarını, Bilginer ve Özçelikay'ın çalışmasında ise hekimlerin %17'si her zaman, %56'sı bazen eşdeğer ilaçların biyoeşdeğer olduklarına inandıklarını, %75'i Türkiye'de yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarına güvenmediklerini belirtmişti (22, 23). Bu çalışma ile güven sorununun halen devam ettiği görülmektedir. Güven sorununun ortadan kaldırılması için tıp fakültesi eğitimlerinde kanıta dayalı olarak eşdeğer

ilaçlara dair bilgi verilmelidir. Ancak burada esas görev Sağlık Bakanlığı'na düşmektedir. Bakanlık, güveni artırıcı çeşitli politikalar üretmeli ve uygulamalıdır (30). İlaçların kontrol süreçlerine ve BY/BE çalışmalarının yapılmasına dair duyulan güven gelişmiş ülkelerde hekimlerin eşdeğer ilaçlar için daha olumlu algı içinde olmalarının nedenleri arasında belirtilmiştir (19).

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin yaklaşık olarak %40'ının eşdeğer ilaçların etkililiği ve kalitesi konusundaki endişelerinden dolayı durumu ciddi olan hastaları için orijinal ilaçlar tercih ettiği, hastaların satın alma gücünün yetmediği durumlarda eşdeğer ilaca yöneldiği görüldü. Şüpheli düşüncelerine rağmen 'kendim ve ailem için orijinal ilacı tercih ederim' ifadesine %50'sinin katılmıyor olması şaşırtıcı olarak değerlendirildi.

Güvenliliğe ilişkin olumsuz düşüncelere sahip TUÖ oranının az olması (%19,7) teorik bilgiden çok eşdeğer ilaçlar ile tedavi ettikleri hastalarda karşılaştıkları etkisizlik veya advers reaksiyonların nispeten az olması ile ilişkili olabilir. Bilginer ve Özçelikay'ın çalışmalarında ise hekimlerin sadece %14'ü eşdeğer ilaç kullanan hastalarında sorun yaşamadığını bildirilmişti (23). Beri taraftan TUÖ'nin hastalarında gözlemledikleri etkisizlik veya advers reaksiyonları Sağlık Bakanlığı'na bildirim oranlarının oldukça düşük olması da bir başka müdahale edilmesi gereken durumdur.

Gerek orijinal gerekse eşdeğer ilaç endüstrisi hekimler üzerinde baskı oluşturmaktadır (31). Eşdeğer ilaca dair bilgilendirmenin ilaç endüstrisi tarafından yapılması hekimlerin olumsuz algılarına neden olabilmektedir. Hekimler, eşdeğer ilaca ait bilgiler konusunda endüstrinin taraflı davranmış olabileceğinden duydukları kaygı nedeniyle eşdeğer ilaç reçetelemek istememektedir. Ancak ilaç endüstrisi temsilcisi iyi bir bilgi kaynağı olarak da görülebilmekteydi. Bu çalışmada TUÖ'nin 2/3'ünün ilaç endüstrisi tarafından yapılan bilgilendirmenin eşdeğer ilaç reçeteleme davranışlarını olumlu etkilediğini düşünmeleri tıp eğitimindeki yetersizliğin bir göstergesi olabilir. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin kolaylıkla erişebileceği tarafsız, ticari olmayan bilgi kaynaklarının sağlanması gereklidir.

Çalışma evrenini tek tıp fakültesi uzmanlık öğrencilerinin oluşturması sonuçların tüm ülkeye yansıtılabilmesi açısından bir sınırlılıktır. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin yazdıkları reçetelerin incelenmemiş olması hekimlerin reçeteleme davranışlarının öngörülmesi açısından bir diğer sınırlılıktır. Çünkü TUÖ'nin yanıtları ile gerçek reçete yazma davranışları arasında paralellik olmayabilir. Bu nedenle, TUÖ'nin reçeteleme davranışlarının da incelendiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, TUÖ'nin eşdeğer ilaçların etkililik ve kalitesine dair olumsuz düşüncelerinin nedeni eşdeğer ilaca dair yeterli bilgiye sahip olmamaları, eşdeğer ilaç üretim sürecinde geçerli yasal düzenlemeleri bilmemeleri, sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlerin yeterliliğine şüphe ile yaklaşmalarıdır. Bu nedenle TUÖ'nin neredeyse yarısı reçete yazarken eşdeğer ilaç olmasına dikkat etmemekte, ancak maddi durumu kötü olan hastalarda tercih etmektedir. Önemli bir kısmının eşdeğer ilaçlar ile ilgili olarak hekimlere eğitim verilmesini istemesi, eşdeğer ilaçlara dair bilgi puanlarının oldukça düşük olması ve ilaç endüstrisinin vereceği bilgileri olumlu olarak değerlendirmesi tıp fakültesi eğitiminde bu konuya yeterince değinilmediğini, eğitim müfredatında yeniliklere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Tıpta uzmanlık öğrencilerine verilecek bu bilgiler, eşdeğer ilaçları reçete ederken duydukları şüphenin ortadan kalkması için çok önemlidir. Böylece eşdeğer ilaç kullanımı ile kaliteden ödün vermeden ekonomik açıdan daha uygun olan ilacı tercih edecek, ilaca bağlı sağlık harcamalarının azalmasına katkı sunacaklardır.

TEŞEKKÜR

Anketin hazırlık aşamasında yardımlarından dolayı Tıp Eğitimi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sema OZAN'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Kwo EC, Kamat P, Steinman MA. Physician use of brand versus generic drug names in 1993-1994 and 2003-2004. *Ann Pharmacother* 2009;43:459-68.
2. IMS Institute for Healthcare Informatics. The role of generic medicines in sustaining healthcare systems: A European perspective 2015. Available from: URL:

- http://www.apmgr.org/docs/IIIHI_Generics_Healthcare_Brief.pdf (Erişim tarihi: 25 Ocak 2019).
3. Sacks CA, Lee CC, Kesselheim AS, Avorn J. Medicare spending on brand-name combination medications vs their generic constituents. *JAMA* 2018;320:650-6.
 4. Wouters OJ, Kanavos PG, McKEE M. Comparing generic drug markets in Europe and the United States: prices, volumes, and spending. *Milbank Q* 2017;95:554-601.
 5. Warraich HJ, Salami JA, Khera R, Valero-Elizondo J, Okunrintemi V, Nasir K. Trends in use and expenditures of brand-name atorvastatin after introduction of generic atorvastatin. *JAMA Intern Med* 2018;178:719-21.
 6. Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci* 2006;28:284-9.
 7. Straka RJ, Keohane DJ, Liu LZ. Potential clinical and economic impact of switching branded medications to generics. *Am J Ther* 2017;24:e278-e289.
 8. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e008915.
 9. Domeyer PJ, Aletras V, Anagnostopoulos F, Katsari V, Niakas D. Development and validation of a tool to assess knowledge and attitudes towards generic medicines among students in Greece: The ATtitude Towards GENerics (ATTOGEN) questionnaire. *PLoS One* 2017;12:e0188484.
 10. Dunne SS, Shannon B, Cullen W, Dunne CP. Beliefs, perceptions and behaviours of GPs towards generic medicines. *Fam Pract* 2014;31:467-74.
 11. Fabiano V, Mameli C, Cattaneo D, et al. Perceptions and patterns of use of generic drugs among Italian Family Pediatricians: First round results of a web survey. *Health Policy* 2012;104:247-52.
 12. Flood D, Mathieu I, Chary A, Garcia P, Rohloff P. Perceptions and utilization of generic medicines in Guatemala: a mixed-methods study with physicians and pharmacy staff. *BMC Health Serv Res* 2017;17:27.
 13. Lewek P, Smigielski J, Kardas P. Factors affecting the opinions of family physicians regarding generic drugs - a questionnaire based study. *Bosn J Basic Med Sci* 2015;15:45-50.
 14. Riner B, Bussy A, Hélène-Pelage J, Moueza N, Lamy S, Carrère P. "No generics, Doctor!" The perspective of general practitioners in two French regions. *BMC Health Serv Res* 2017;17:707.
 15. Banahan BF, Kolassa EM. A physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications. *Arch Intern Med* 1997;157:2080-8.
 16. Howard JN, Harris I, Frank G, Kiptanui Z, Qian J, Hansen R. Influencers of generic drug utilization: A systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2018;14:619-27.
 17. Liou WS, Hsieh SC, Chang WY, Wu GHM, Huang HS, Lee C. Brand name or generic? What are the health professionals prescribed for treating diabetes? A longitudinal analysis of the National Health Insurance reimbursement database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:752-9.
 18. Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, Girdish C, Brennan TA, Choudhry NK. Physician perceptions about generic drugs. *Ann Pharmacother* 2011;45:31-8.
 19. Mondelo-García C, Mendoza E, Movilla-Fernández MJ, Coronado C. Perceptions of pharmacists and physicians on generic substitution in a financial crisis context in Northwestern Spain: A qualitative study. *Health Policy* 2018;122:1316-25.
 20. Hassali MA, Wong ZY, Alrasheedy AA, Salem F, Yahaya AHM, Aljadhey H. Perspectives of physicians practicing in low and middle income countries towards generic medicines: A narrative review. *Health Policy* 2014;117:297-310.
 21. https://www.istanbuleczaciodasi.org.tr/upload/pdf/20090618_es_deger_ilac.pdf (Erişim tarihi: 25 Ocak 2019).
 22. Toklu HZ, Dülger GA, Hıdıroğlu S, et al. Knowledge and attitudes of the pharmacists, prescribers and patients towards generic drug use in Istanbul - Turkey. *Pharm Pract (Granada)* 2012;10:199-206.
 23. Bilginer E, Özçelikay G. A survey to evaluate the opinions of Turkish Physicians' on bioequivalence. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007;4:79-87.

24. Dosedel M, Maly J, Kubena A, Vicek J. Opinions of Czech general practitioners on generic drugs and substitution. *Cent Eur J Med* 2014;9:830-8.
25. Jamshed SQ, Ibrahim MIM, Hassali MA, et al. Perception and attitude of general practitioners regarding generic medicines in Karachi, Pakistan: A questionnaire based study. *South Med Rev* 2012;5;1:22-30.
26. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu. Erişim: URL: <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/%C4%B0%C4%B0U%20KILAVUZU%20V.2017-01.pdf> (Erişim tarihi: 02 Ekim 2019).
27. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Erişim: URL: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Asp?MevzuatKod=7.5.4916&MevzuatIliski=0> (Erişim tarihi: 25 Ocak 2019).
28. Hassali MA, Shafie AA, Awaisu A, Ibrahim MI, Ping CC, Jamshed S. Physicians' views on generic medicines: A narrative review. *J Generic Med* 2010;7:30-9.
29. Chua GN, Hassali MA, Shafie AA, Awaisu A. A survey exploring knowledge and perceptions of general practitioners towards the use of generic medicines in the northern state of Malaysia. *Health Policy* 2010;95:229-35.
30. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:1.
31. Kersnik J, Peklar J. Attitudes of Slovene general practitioners towards generic drug prescribing and comparison with international studies. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:577-83.

İmmün trombositopenik purpura tanılı hastalarda laparoskopik splenektomiye yanıt: Tek merkez verilerinin değerlendirilmesi

RESPONSE TO LAPAROSCOPIC SPLENECTOMY IN PATIENTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA: EVALUATION OF SINGLE CENTER DATA

Cihan AĞALAR¹, Aybüke OLGUN², Mücahit ÖZBİLGİN¹, Koray ATİLA¹, Ali Durubey CEVLİK¹, Serhan DERİCİ¹, Özden PİŞKİN², Sermin ÖZKAL³, Tufan EGELİ¹, Tarkan ÜNEK¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: İmmün trombositopenik purpura (İTP), edinilmiş trombositopeninin en sık nedenlerinden biridir. İmmün trombositopenik purpura tanılı hastaların ikinci sıra tedavisinde laparoskopik splenektomi (LS) yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı merkezimizde İTP nedeniyle LS uygulanan hastaların peri-operatif ve uzun dönem sonuçlarını Vicenza konsensüs kriterleri çerçevesinde değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2010-2017 yılları arasında İTP tanısıyla merkezimizde LS uygulanan hastaların demografik ve ameliyat verileri, morbidite, mortalite ve tedavi yanıtları, prospektif olarak toplanan veri tabanından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 38 hasta (14 Erkek - 24 Kadın) dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 38.89 ± 16.13 (18-70) idi. Ortalama ameliyat süresi 71.57 ± 20.43 (45-135) dakika olarak ölçüldü. Cerrahi esnasında ortalama kanama miktarı 43.28 ± 49.21 (10-250) cc. olup, hastaların hiçbirinde peri-operatif mortalite görülmedi. Üç hastada (%7,8) minör morbidite izlendi. Ortalama hastane yatış süresi 4.2 ± 1.3 (2-7) gün idi. Vicenza konsensüs kriterlerine göre 25 hasta (%73,5) tam yanıtlı, 2 hasta (%5,3) yanıtlı, 4 hasta (%11,8) yanıtız, 3 hasta (%8,8) yanıt kayıplı olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı ile splenektomiye yanıtları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,43$). Hastaların ortalama takip süresi $38,15 \pm 25,24$ (6,53 - 88,57) ay idi.

Sonuç: İmmün trombositopenik purpura tanılı hastaların ikinci sıra tedavisinde LS düşük morbidite ve mortalite ile uygulanabilir.

Anahtar Sözcükler: immün trombositopenik purpura, İTP, laparoskopik splenektomi, tedavi yanıtı, morbidite, mortalite

ABSTRACT

Objective: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is one of the most common causes of acquired thrombocytopenia. Laparoscopic splenectomy (LS) is widely applied in the second line treatment of patients with ITP. The aim of this study is to evaluate the peri-operative and long-term results of patients with ITP, who underwent LS, according to Vicenza consensus criteria.

Cihan AĞALAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<https://orcid.org/0000-0002-9848-0326>

Material and Method: The demographic and operative data, morbidity, mortality and treatment responses of the patients with ITP, who underwent LS in our center, between 2010 and 2017 were analyzed retrospectively from prospectively collected database

Results: Thirty-eight patients (14 male - 24 female) were included in the study. The mean age of the patients was 38.89±16.13 (18-70). The mean operation duration was 71.57±20.43 (45-135) minutes. The mean bleeding amount during surgery was 43.28±49.21 (10-250) cc. No peri-operative mortality was observed in any of the patients. Minor morbidity was observed in three patients (7.8%). The mean hospital stay was 4.2±1.3 (2-7) days. According to Vicenza consensus criteria, 25 patients (73.5%) had complete response, two patients (5.3%) had response, four patients (11.8%) were evaluated as non-responsive and 3 patients (8.8%) had loss of response. No significant relationship was identified between the age of the patients and their response to splenectomy (p = 0.43). The mean follow-up period was 38.15 ± 25.24 months (6.53 - 88.57).

Conclusion: Laparoscopic splenectomy can be applied with low morbidity and mortality in the second line treatment of patients with ITP.

Keywords: immune thrombocytopenic purpura, ITP, laparoscopic splenectomy, treatment response, morbidity, mortality

İmmün trombositopenik purpura (İTP), trombosit antijenlerine karşı oto antikorların oluşması sonucunda trombosit yıkımı ile seyreden, trombosit sayısının <100.000/mm³ olması ile tanımlanan edinilmiş bir trombositopenidir. Görülme sıklığı 2-4/100.000 erişkinde bir olup, asemptomatik erişkinlerde trombositopeninin en sık nedenlerinden biridir (1). Hastalara geleneksel olarak steroid ve/veya intravenöz immunoglobulin (İVİG) ile ilk sıra tedavi uygulanmaktadır (2). İlk sıra tedaviye yanıtız hastalar ise splenektomi açısından değerlendirilmektedir (3). Splenektomi ile antijenlerle işaretlenmiş trombositlerin yıkımlarının gerçekleştirildiği organ çıkartılmakta ve oto antikor üreten lenfoid dokunun yaklaşık 1/4'ü azaltılmaktadır. Minimal invaziv cerrahinin uygulanma alanlarının ve cerrahların deneyimlerinin artması, güvenli damar kapama cihazlarının piyasaya sunulması neticesinde laparoskopik splenektomi (LS), İTP'nin cerrahi tedavisinde altın standart haline gelmiştir.

Splenektomi ile İTP tanılı hastaların %80 inde erken dönemde yanıt görülmekte, yaklaşık 2/3'ünde ise uzun dönemli remisyon sağlanmaktadır (4). Splenektomiye yanıtın değerlendirilmesinde literatürdeki çalışmalarda sonuçları ve remisyonları değerlendirmede standardizasyon mevcut değildir. 2007 yılında Vicenza konsensüs toplantısında splenektomiye cevap kriterleri tanımlanmış (5) ve bu kriterlere göre hastaları değerlendiren çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır (4).

Bu çalışmanın amacı merkezimizde İTP nedeniyle LS uygulanan hastaların peri-operatif morbidite mortalite bilgilerini ve uzun dönem sonuçlarını Vicenza konsensüs kriterleri(5) çerçevesinde değerlendirmek ve paylaşmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya merkezimizde 2010-2017 yılları arasında ilk sıra medikal tedaviye yanıtız İTP tanısıyla merkezimizde LS uygulanan 38 hasta dahil edildi. Hastaların bilgileri prospektif olarak doldurulan veri tabanının retrospektif olarak incelenmesiyle elde edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, cerrahi öncesi ve sonrası uygulanan medikal tedavileri, başvuru esnasındaki, postoperatif 7. Gün ve 30. günlerdeki trombosit değerleri, operasyona ait bilgiler (trokar sayısı, operasyon süresi, splenik pedikül kontrol yöntemi, kanama miktarı, açık cerrahiye dönüş) peri-operatif morbidite, mortalite bilgileri, cerrahi sonrası takip süreleri, uzun dönem takipte tedavi yanıtları incelendi. Operasyon sonrası 90 günlük dönem peri-operatif dönem olarak değerlendirildi. Peri-operatif morbiditeler Clavien-Dindo sınıflamasına göre gruplandırıldı(6). Verileri güvenli olmayan ve/veya postoperatif takip bilgilerine ulaşamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Dış merkezlerden yönlendirilenler de dâhil olmak üzere İTP tanılı tüm hastalar preoperatif dönemde Hematoloji hekimleri tarafından değerlendirildi. Hastalara

bir sıra steroid tedavisi uygulandı. Steroid tedavisine yanıtız kalan veya yüksek doz steroid ihtiyacı olan hastalara splenektomi önerildi. Splenektomi planlanan tüm hastalara preoperatif dönemde aksesuar dalak varlığını araştırmak ve dalak büyüklüğünü değerlendirmek amacıyla alt -üst batın bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapıldı. Splenektomi sonrası enfeksiyon riskini minimize etmek için hastalara Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus İnfluenzae ve Neisseria Meningitidis'e yönelik aşılar uygulandı. Tüm hastalar operasyon günü en az 50.000/mm³ trombosit değerine sahip olması halinde operasyona alındı.

Operasyonlar 30 dakika önce tek doz 1. kuşak sefalosporin (Iespor®, İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayi A.Ş. İstanbul, Türkiye) profilaksisi ile genel anestezi altında 30°- 45° sol lateral pozisyonda gerçekleştirildi. Cerrahiye göbek üstü sol lateralden 11 mm. kamera trokarı yerleştirilmesi sonrası xspoid çıkıntı sol altından 5 mm. ve ön aksiller çizgi hizasından diğer iki trokarla üçgen oluşturacak şekilde 11 mm.lik üçüncü trokarın yerleştirilmesi ile başlandı. Tüm operasyonlarda 30° optik kullanıldı. Cerrahiye kolonun splenik fleksurasının dalaktan ayrılması ile başlandı. Gelişmiş damar mühürleme cihazları(Ligasure™, Medtronic, ABD) ile gastrokolik ligamanın diafragma hizasına dek transeksiyonu ardından, dalağın asıcı çevre bağları monopolar koter ya da gelişmiş damar mühürleme cihazları (Ligasure™, Medtronic, ABD) ile ayrıldı. Dalağın sadece pedikül bölgesi ile bağlantısı kalması sonrası "hanging" manevrası ile dalak pedikülü askıya alındı, sol lateraldeki 11mm.'lik trokarın 15mm.lik trokar ile değiştirilmesinin ardından splenik pedikül, vasküler stapler (Endo GIA™, Medtronic, ABD) veya vasküler stapler ile endoskopik kliplerin (Hem-o-lok™, Teleflex, ABD) birlikte kullanılması ile kontrol edildi. Bu aşamalarda ihtiyaç duyulması halinde ilave trokarlar kullanıldı. Preoperatif BT görüntülemesinde aksesuar dalak saptanan hastaların aksesuar dalakları eksize edildi. BT görüntülemesinde Aksesuar dalak saptanmayan hastalar da olası aksesuar dalak açısından laparoskopik eksplorasyona tabi tutuldu.

Hastaların postoperatif erken dönem izlemleri Genel Cerrahi A.D. servisi ve polikliniğinde; uzun dönem

takipleri ise Hematoloji A.D. polikliniğinde yapıldı. Hastaların splenektomiye yanıt durumları Vicenza konsensüs kriterlerine göre değerlendirildi(5) bu kriterlere göre hastalar;

Tam Yanıtlı: Splenektomi sonrası 30. günde trombosit sayısının >100.000/mm³ olması, medikal tedavinin kesilmiş olması ve spontan kanama görülmemesi.

Yanıtlı: Splenektomi sonrası 30. günde trombosit sayısının > 30,000/ mm³ ve <100,000/ mm³ arasında olması ve bazal trombosit sayısının en az iki katına çıkmış olması ile birlikte spontan kanama görülmemesi.

Yanıtsız: Splenektomi sonrası erken dönemde trombosit sayısında artış olsun ya da olmasın; 30. günde trombosit sayısının < 30,000/ mm³ olması, ve/veya spontan kanamaların görülmemesi, medikal tedaviye devam ya da yeniden başlama ihtiyacının görülmemesi.

Yanıt Kayıplı: Tam yanıtlı hastalarda trombosit sayısının <100.000/ mm³'e düşmesi, yanıtlı hastalarda trombosit sayısının <30.000/ mm³'e düşmesi ya da yanıtlı hastalarda trombosit seviyesinin bazal seviyenin iki katından daha az miktara düşmesi veya spontan kanama görülmemesi veya medikal tedavi ihtiyacı görülmemesi olarak tanımlandı.

İstatiksel analizler SPSS 22.0 programı (SPSS, Chicago, III) ile yapıldı. Bağımsız örneklem T testi normal dağılmış değişkenleri karşılaştırmak için kullanıldı. p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 14 erkek, 24 kadın olmak üzere toplam 38 hasta dâhil edildi. Dört hasta uzun dönem takip verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Hastaların 13' üne cerrahi öncesi steroid tedavisi, 25' ine ise steroid ve İVİG tedavisi verilmiş ve ilk sıra tedavi yanıtızlığı nedeniyle LS kararı alınmıştı. Hastaların ortalama yaşı 38,89 ± 16,13 (18-70) olup, başvuru esnasında ortalama trombosit değerı 23.240 ± 25.750/mm³ (3.000-139.000/mm³) idi. Operasyon öncesi BT görüntülemelerde dalak uzun eksen ortalama boyu 12,96 ± 1,75 (9,5 – 17) cm olarak ölçüldü. Altı hastada (%15,7) aksesuar dalak

saptandı, Bu hastaların ikisinde 1 tane, birisinde 2 tane, ikisinde 3 tane, birinde ise 5 tane aksesuar dalak mevcuttu.

Ortalama ameliyat süresi 71,57±20,43 (45-135) dakika olup, cerrahi esnasında ortalama kanama miktarı 43,28±49,21(10-250) cc. olarak ölçüldü. Laparoskopik splenektomi, 31 hastada 3 trokar, 4 hastada 4 trokar, 3 hastada 5 trokar kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hastalarda gelişmiş damar mühürleme cihazları kullandı. Splenik pedikül kontrolü 23 hastada vasküler stapler cihazları ile yapılırken, 15 hastada vasküler stapler cihazları ve endoskopik klipler birlikte kullanıldı. Tüm aksesuar dalaklar eksize edildi. Hastaların hiçbirinde peri-operatif mortalite görülmedi. Hiçbir hastada açık cerrahiye geçilmedi. Bir hastada (%2,6) postoperatif kanama nedeniyle operasyon sonrası birinci günde 2 ünite eritrosit süspansiyonu replasmanı ve 2 ünite taze donmuş plazma replasmanı yapıldı (Clavien Dindo II), 2 hastada (%5,2) ise Postoperatif atelektazi görüldü (Clavien Dindo I). Toplamda 3 hastada (%7,8) minör morbidite (Clavien Dindo I-II) izlendi. Hiçbir hastada major morbidite

görülmedi (Clavien Dindo III-IV). Ortalama ameliyat sonrası hastane yatış süresi 4,2±1,3 (2-7) gün idi.

Postoperatif 7. gün ortalama trombosit değeri 31.4823 ± 21.3317/mm³ (7.000-770.000/mm³); Postoperatif 30. gün ortalama trombosit değeri 352.350 ± 260.029/mm³ (8.000-1.030.000/mm³) olarak tespit edildi. Hiçbir hastada spontan kanama izlenmedi. Vicenza konsensüs kriterlerine göre 25 hasta (%73,5) tam yanıt, 2 hasta (%5,3) yanıt, 4 hasta (%11,8) yanıt, 3 hasta (%8,8) yanıt kayıplı olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve cerrahi verilerinin yanıt durumu ile olan ilişkisi Tablo I'de özetlenmiştir. Yanıt ve yanıt kayıplı hastaların tedavilerine yeni nesil ikinci sıra tedavi ajanları ile devam edildi. Hastaların yaşı ile splenektomiye yanıtları arasında anlamlı ilişki saptanmadı p=0,43 (T-test) (Tablo I). Hastaların ortalama takip süresi 38,15 ± 25,24 (6,53 - 88,57) ay olup, uzun dönemli takipte 2 hastada (%6) venöz tromboemboli (VTE), 3 hastada (%9) ise hospitalizasyon gerektiren pnömoni gelişti.

Tablo I: Hastaların demografik ve cerrahi değişkenlerin, laparoskopik splenektomi sonrası, Vicenza konsensüs kriterlerine göre, yanıt durumuna etkisi.

| | | Tam Yanıtlı ve Yanıt | Yanıtsız ve yanıt kayıplı | p |
|-----------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------|-------|
| | | (n= 27) | (n=7) | |
| Yaş | | 36,1 ± 2,7 | 42,2 ±6,8 | 0,433 |
| Cinsiyet | Erkek | 8 (%29,6) | 4 (%57,1) | 0,180 |
| | Kadın | 19 (%70,4) | 3 (%42,9) | |
| Preoperatif tedavi | Steroid | 10 (%37) | 3 (%42,9) | 0,552 |
| | Steroid ve İVİG* | 17 (%63) | 4 (%57,1) | |
| Dalak boyutu (uzun eksen) | | 12,9 ± 1,4 | 13,0 ± 2,6 | 0,984 |
| Aksesuar dalak | | 4 (%14) | 2 (%28) | 0,360 |
| Başvuru anındaki trombosit (mm ³) | | 27,153 ± 27,661 | 21,571 ± 13,733 | 0,466 |
| Ameliyat süresi (dakika) | | 85,9 ± 22,0 | 75 ± 11,1 | 0,216 |
| Kanama miktarı (cc.) | | 45,5 ± 53,4 | 45 ± 47,7 | 0,980 |
| Splenik pedikül kontrolü | Vasküler Stapler | 18 (%66,7) | 5 (%71,4) | 0,596 |
| | Vasküler Stapler+ | 9 (%33,3) | 2 (28,6) | |
| | Endoskopik klipler | | | |

*İVİG: intravenöz immunglobulin

TARTIŞMA

Splenektomi, ilk sıra tedaviye yanıtız İTP'li hastaların tedavisinde, en sık kullanılan ikinci sıra tedavi seçeneğidir. Laparoskopik splenektomi, ilk kez 1991 yılında Delaitre tarafından uygulanmıştır (7). Günümüzde minimal invaziv cerrahi olanaklarının ve cerrahların deneyimlerinin artması ile LS, İTP'de standart yöntem haline gelmiştir. Minimal invaziv cerrahinin, daha az post-operatif ağrı, daha iyi kozmetik sonuçlar ve günlük yaşama daha kısa sürede dönüş gibi bilinen avantajlarının yanı sıra İTP nedeniyle LS yapılan hastalarda, açık splenektomiye göre daha az mortalite görüldüğü bildirilmiştir (%1 vs. %0,2) (8). Bizim serimizde hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. 2004 yılında yayınlanmış olan 47 vaka serisini içeren sistematik derlemede açık splenektomide morbidite oranı %12,9 iken LS'de %9,6 olarak belirtilmiştir (8). En sık tespit edilen morbiditeler kanama, tromboz, pankreatik fistül ve operasyon sonrası kan ürünleri kullanımına ihtiyaç duyulmasıdır. Literatürde komplikasyonların sistematik olarak sınıflandırılmaması majör ve minör morbiditelerin ayrılmasında güçlük yaratmaktadır. Bu nedenle çalışmada Clavien-Dindo sınıflamasını kullanıldı ve %7,8 minör morbidite tespit edilirken, majör morbidite izlenmedi. Diğer hematolojik hastalıklara göre İTP tanılı hastalarda splenomegalinin çok daha az görülmesi ve İTP'li hastalarda dalak dokusunun diğer hastalıklara göre daha az frajil olması nedeniyle İTP'li hastalarda LS uygulamak cerrahi teknik açısından daha kolaydır. Son dönemde yayınlanan ve LS'de teknik zorlukları değerlendirmeyi amaçlayan 468 hastalık bir seride, İTP dışı hastalıklar, ≥ 53 yaş ve ≥ 19 cm. uzun eksen dalak boyu cerrahi zorluk açısından anlamlı bulunmuştur (9). Bizim serimizde ortalama hasta yaşının 39; ortalama dalak uzun eksen boyunun yaklaşık 13 cm. olması düşük oranlı morbidite sonuçlarına ve mortalite görülmemesine katkıda bulunmuş olabilir.

Genç hastaların splenektomiye yanıtının daha iyi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(8, 10, 11). Ancak bizim hasta grubumuzda yaş ile splenektomi cevabı arasında ilişki saptanmadı. Bu durum sınırlı hasta sayısı ile ilişkili olabileceği gibi hasta popülasyonunun nispeten genç (ortalama yaş 38) olması ile de ilişkili olabilir.

Literatüre göre İTP'li hastaların splenektomiye yanıt oranı ortalama 2/3 tür. Ancak yanıt kriterlerinin standart olmadığı gözden kaçırılmamalıdır. 2004 yılında yayınlanan, açık ve laparoskopik splenektomi yapılan 2623 olguyu içeren bir meta analizde %68 vakada tam cevap, %22 vakada ise kısmi cevap görülmüştür (8). Mikhael ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları 1223 hastalık sistemik derlemede ise 5 yıllık takip süresinde İTP nedeniyle LS uygulanan hastaların %28'inde yanıt saptanmadığı bildirilmiştir (12). Rijcken ve arkadaşları 2014 yılında, Vicenza konsensüs kriterlerine göre değerlendirildiği 72 LS yapılan olguda; erken dönemde %87,5 cevap (Tam yanıtı + Yanıtı), uzun dönemde ise yanıt kayıplı hastalar nedeniyle %61 cevap (Tam yanıtı + Yanıtı) bildirilmişlerdir (4). Bizim hasta grubumuzda ise 38 aylık takipte hastaların %79'unda splenektomiye yanıt görüldü (Tam yanıtı + Yanıtı). Yanıtız ya da yanıt kaybı gelişen hastalarda ameliyat öncesi incelemelerde ya da operatif eksplorasyon esnasında saptanamayan aksesuar dalak varlığı ilk akla gelmesi gereken durumdur. Özellikle splenektomi sonrası periferik yaymada eritrositlerde Howell-Jolly cisimciklerinin görülmediği hastalarda aksesuar dalak varlığı düşünülmelidir. Splenektomiye yanıtız olup, ikinci bir operasyonla aksesuar splenektomi yapılan hastaların yaklaşık %50'si ikinci operasyondan fayda görmektedir(13). Bizim serimizdeki %21'lik yanıtız ya da yanıt kayıplı grubun postoperatif incelemelerinde hiçbir hastada aksesuar ya da rezidüel dalak saptanmadı. Bu nedenle hastaların hiçbirine, ikinci cerrahi işlem uygulanmadı.

Son yıllarda İTP' de ikinci sıra tedavide kullanılmak üzere bazı ilaçlar piyasaya sürülmüştür.

Bu ilaçlar arasında monoklonal anti-CD20 antikoru olan rituximab, rekombinant insan trombopoietini molekülü (rhTPO) ve trombopoietin reseptörü agonistleri (TPO-ras)bulunmaktadır. İTP'nin bu ilaçlarla tedavisinde bazı ümit verici sonuçlar bildirilmiştir ve bu ilaçların ikinci sıra tedavide splenektomiye alternatif olabileceği konusunda yorumlar gelmeye başlamıştır (14). Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımlarında cevap kayıpları ve yan etki gelişmesi açısından fikir birliği yoktur (14, 15), ayrıca bu ilaçların uzun dönemli kullanımları maliyet açısından da değerlendirildiğinde splenektomi daha az

maliyetli ve daha efektif bulunmuştur (16), yine de splenektomi yapılamayan ya da ameliyat olmak istemeyen hastalar için bu ilaçlar yeni bir alternatif haline gelebilir.

Uzun dönemde İTP nedeniyle splenektomi yapılan hastaların, İTP tanıli ancak splenektomi yapılmayan hastalara göre daha ciddi enfeksiyonlar geçirdiği, daha sık VTE komplikasyonları yaşadıkları bildirilmiştir. Ancak gruplar arasında ortalama sağkalım açısından fark saptanmamıştır (17). Bizim serimizde de %2 hastada VTE, %3 hastada hastane yatışı gerektiren pnömoni görülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezden, sınırlı sayıda bir grubu retrospektif olarak analiz edilmesi, hastaların preoperatif dönemdeki medikal tedavilerinin homojen olmaması, splenektomi yapılmayan İTP'li hastalarla karşılaştırmalı inceleme yapılamamasıdır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde İTP tanıli hastaların ikinci sıra tedavisinde LS'nin düşük morbidite ve mortalite ile uygulanabilen, etkin bir seçenek olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;25(21):2829–35.
- Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(5):479–85.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(1):168–86.
- Rijcken E, Mees ST, Bisping G, et al. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): A retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. *Int J Surg*; 2014;12(12):1428–1433.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–2393.
- Clavien P a, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–196.
- Delaitre B, Maignien B. Splenectomy by the laparoscopic approach. Report of a case. *Press Med*. 1991;20(44):2263.
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104(9):2623–35.
- Wysocki M, Radkowiak D, Zychowicz A, et al. Prediction of Technical Difficulties in Laparoscopic Splenectomy and Analysis of Risk Factors for Postoperative Complications in 468 Cases. *J Clin Med*. 2018;7(12):547.
- Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001;112:637–640.
- Shojaiefard A, Mousavi SA, Faghihi SH, Abdollahzade S. Prediction of response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg*. 2008;32(3):488–493.
- Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review. *Am J Hematol*. 2009;84(11):743–748.
- Thanarajasingam G, Vaidya R, Erie A, Wolanskyj AP. Accessory splenectomy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2011;86:520–523.
- Zheng D, Huang C-S, Huang S-B, Zheng C-X. Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: Current status and challenges. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(17):610.

15. Cheng G. Eltrombopag, a thrombopoietin- receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: A review of the efficacy and safety profile. *Ther Adv Hematol.* 2012;3(3):155–164.
16. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: The choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012;120(5):960–969.
17. Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Med (United States).* 2016;95(48):5098.

Aksiyel spondiloartrit hastalarında anksiyete düzeyinin çeşitli ölçeklerle değerlendirilmesi ve anksiyete ile ilişkili faktörler

EVALUATION OF ANXIETY LEVEL WITH DIFFERENT SCALES AND ITS RELATED FACTORS IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Emrah Barışan¹, Duygu Bayır¹, Dilek Solmaz²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Uluslararası spondiloartrit topluluğu (Assesment in SpondyloArthritis International Society; ASAS) tarafından önerilen aksiyel spondiloartrit (akSpA) konsepti içerisinde ankilozan spondilit (AS) hastalarının yanı sıra direkt grafide belirlenen kriterleri karşılamayan ancak manyetik rezonans görüntüleme veya diğer klinik özellikleri ile non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-akSpA) olarak sınıflandırılan hastalar da yer almaktadır. Bu iki grup bazı özellikler açısından farklılıklar göstermesine karşın hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi açısından benzer hastalık yükünü taşımaktadır. Bu hastalık grubunda psikiyatrik semptomlar sıklıkla görülmekte ve en sık tanımlanan bozukluklar arasında anksiyete ve depresyon yer almaktadır. Bu çalışmada akSpA hastalarında anksiyetenin çeşitli ölçeklerle değerlendirilmesi ve ilişkili olabileceği faktörlerin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ASAS tanımlamasına göre akSpA olarak sınıflandırılan 155 [124 (%80,0) AS, 31 (%20,0) nr-akSpA] hasta dahil edilmiştir. Psikiyatrik semptomların değerlendirilmesi için State-Trait Anxiety inventory (STAI) 1 ve 2, Beck depresyon envanteri ve Beck anksiyete envanteri kullanılmıştır. Anksiyete ile ilişkili olabilecek bağımsız faktörler için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

Bulgular: AS hastaların nr-akSpA'ya göre karşılaştırıldığında daha yaşlı ($39 \pm 10,8$ vs $35 \pm 10,1$ $p=0,035$) ve daha fazla sayıda erkek hastadan (%73,4 vs %54,8, $p=0,044$) oluştuğu görülmüştür. Aksiyel spondiloartritte anksiyete sıklığı %60,8, depresyon sıklığı ise %27 olarak saptanırken AS ve nr-akSpA gruplarında farklılık saptanmamıştır. Kadın cinsiyet (Odds ratio [OR]= 2,8, $p=0,032$) ve yüksek hastalık aktivitesi (Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi ≥ 4) (OR=1,44, $p=0,034$) anksiyeteyi bağımsız belirleyen faktörler olarak bulunmuştur.

Sonuç: Aksiyel Spondiloartrit hastalarında anksiyete ve depresyon önemli sıklıklarda bulunmakta ve alt gruplarında da benzer oranlarda görülmektedir. Anksiyete varlığı kadın cinsiyet ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: aksiyel spondiloartrit; ankilozan spondilit; anksiyete

Dilek SOLMAZ

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Süleymanpaşa/TEKİRDAĞ

 <https://orcid.org/0000-0002-9035-689X>

ABSTRACT

Objective: The concept of axial spondyloarthritis (axSpA) recommended by the Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS) includes patients with ankylosing spondylitis (AS), and non-radiographic axSpA (nr-axSpA). Non-radiographic axSpA group is more heterogeneous, and distinct from AS in terms of some clinical characteristics. However, they have similar disease burden in terms of disease activity and quality of life. Psychiatric symptoms can often be seen during the disease course in both. Anxiety and depression are most common psychiatric disorders in these patients groups. In this study, we aim to assess the anxiety level and its related factors in axSpA patients.

Material and Method: One hundred fifty-five [124 (80.0%) AS, 31 (20.0%) nr-axSpA] patients with axSpA according to the ASAS definition were included in this study. The State-Trait Anxiety inventory (STAI-1 and 2), Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory were used to define psychiatric symptoms. A logistic regression analysis was performed for determining independent predictors related with anxiety.

Results: Patients with AS were more frequently males (73.4% vs 54.8%, $p=0.044$) and significantly younger (mean age =39 ±10.8 vs vs 35 ±10.1years, $p=0.035$) compared to patients with nr-axSpA. In axSpA, the frequency of anxiety was found as 60.8% and the frequency of depression was found as 27%, while there was no difference between AS and nr-axSpA groups. Female gender (Odds ratio [OR]= 2.8, $p= 0.032$) and high disease activity (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index ≥ 4) (OR= 1.44, $p= 0.034$) were found to be independent predictors of anxiety.

Conclusion: The frequency of anxiety and depression is found to be high in patients with axSpA, and both have been similar frequencies within disease subgroups. Female gender and higher disease activity have been shown as significant predictors of anxiety in axSpA patients

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; anxiety

Ankilozan Spondilit (AS) sakroiliyak eklemlerin ve entesis bölgelerinin inflamasyonu ile karakterize kronik progresif sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Ankilozan Spondilit sınıflandırılmasında radyolojik hasar ön planda yer aldığından daha erken hasta grubunu da tanımlayabilmek adına 2009 yılında Spondiloartrit Uluslararası Değerlendirme Derneği (Assessment of Spondyloarthritis International Society; [ASAS]) tarafından yeni kriterler geliştirilmiştir (2). Buna göre hastalar sakroiliyak eklemlerdeki yapısal değişikliklerin varlığı veya yokluğuna göre radyografik (AS) veya non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-akSpA) olarak ikiye ayrılmıştır.

Aksiyel Spondiloartritte, hastalık ilişkili yapısal ve fonksiyonel kayıplar nedeniyle yaşam kalitesi, genel sağlık durumu, uyku düzeni ve iş gücü belirgin şekilde etkilenmektedir (3,4). Aynı zamanda bu durum hastaların aile ve sosyal ilişkilerini de etkileyebilmektedir (5,6). Yapısal hasardan bağımsız olarak AS ve nr-akSpA

hastalarında benzer seviyelerde yaşam kalitesi ölçeklerinde etkilenmeler gözlemlenmiştir (7,8).

Hastalığın kronik seyri ve yaşam kalitesi üzerine olan bu yoğun etkileri nedeniyle depresyon ve anksiyete sıklıkları da dikkat çekmiştir. Yaş grubuna baktığımızda ağırlıklı olarak genç bir hasta grubu etkilenmekte ve bu nedenle psikososyal durumları daha da önem arz etmektedir. Literatürdeki az sayıda çalışmada hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve psikolojik durum arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (9, 10). Özellikle AS'de olmak üzere son zamanlarda akSpA hastalarında da genel popülasyona göre depresyon ve anksiyetin artmış olduğu bildirilmiştir (11).

Bu çalışmalarda anksiyete ve depresyonun değerlendirilmesi için kullanılan ölçekler arasında en yaygın olanı Beck depresyon ve anksiyete envanteri olup birçok romatolojik hastalık durumunda değerlendirilmiş olup hastalık aktiviteleri arasında yakın ilişkileri gösterilmiştir (12,13). Yine anksiyete için kullanılan

durumluk ve sürekli kaygı ölçeği (STAI-1 ve 2) bazı romatolojik hasta gruplarında çalışılmış olmasına karşın akSpA grubunda henüz çalışılmamıştır (12-15).

Bu çalışmada akSpA hastalarında anksiyetenin değerlendirilmesinde farklı ölçeklerin kullanılması ve bu hasta grubunda anksiyete ile ilişkili olabilecek faktörlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya bir üniversite hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük ve ASAS sınıflama kriterlerine göre akSpA (AS ve nr-akSpA) olarak sınıflandırılan hastalar ardışık olarak dahil edildi. Dışlama kriterleri arasında başka bir romatolojik hastalık tanısı olanlar ve kronik psikiyatrik aktif hastalık veya kronik hastalığı olanlar yer almaktadır. Çalışma kesitsel olarak planlanan çalışmaya başlanmadan önce etik kurul onamı alındı (Tarih: 27.11.2014, karar no:2014/187/12/01).

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ile ilgili yakınmalarının başlangıç tarihi, tanı tarihi, sigara içme durumu, kullandıkları ilaçlar, aile öyküleri, eklem dışı bulgular, eğitim durumları, laboratuvar bulguları sorgulandı. Tıbbi kayıtlarda mevcut ise HLA-B27 durumu da kaydedildi. Hastaların spinal mobilite ölçümleri yapılarak Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI) hesaplandı (16).

Hastalık aktivitesi, Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (Bath ankylosing spondylitis disease activity index; [BASDAI]) (17) ve Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (Ankylosing spondylitis disease activity score; ASDAS-CRP) (18) ile değerlendirildi. Fonksiyonel durum, Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (Bath ankylosing spondylitis functional index; [BASFI]) ile değerlendirildi (19).

Yaşam kalitesi için ankilozan spondilit yaşam kalite ölçeği (Ankylosing spondylitis quality of life; ASQOL) (20) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire; HAQ) skorları kullanıldı.

Psikolojik değerlendirme için kullanılan anket ve ölçümler aşağıda sıralanmıştır.

Beck Depresyon Envanteri: Her maddenin 0-3 arasında puan aldığı 21 sorudan oluşmaktadır. Toplam 0-63 arasında değişir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanı 17 olarak kabul edilmiştir (21).

Beck Anksiyete Envanteri: Her maddenin 0-3 arasında puan aldığı 21 sorudan oluşmaktadır. Toplam 0-63 arasında değişir. 8-15 hafif anksiyete, 16-25 orta, 26-63 ağır anksiyete olarak tanımlanmıştır (22). ≥ 8 değeri anksiyete varlığı için kullanılmıştır.

STAI-1: Durumluluk kaygı ölçeği, bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler

STAI-2: Sürekli kaygı ölçeği, bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler

Her iki testte de puan 20-80 arasında değişir ve puan arttıkça kaygı arttığı şeklinde yorumlandı.

İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 22.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences software version 22) hazır paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki kare testi, sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi. Depresyon ve anksiyete ölçekleri ile diğer hastalık aktivite ve yaşam kalitesi skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Anksiyete (≥ 8) üzerine etkili olabilecek bağımsız belirleyiciler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve son modele tek değişkenli analizde $p < 0.20$ olan değişkenler dahil edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 155 akSpA (124 AS, 31 nr-akSpA) hastası alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri verileri tablo I'de özetlenmiştir. Alt grup analizlerine bakıldığında AS hastalarının nr-akSpA grubundan daha ileri yaşta ve daha fazla erkek hasta sıklığına sahip olduğu görüldü. Yine AS grubunda NSAI ve anti TNF ilaç kullanımı daha fazlaydı. Benzer şekilde AS

grubunda inflamatuvar belirteçler, BASFI, HAQs ve BASMI değerleri daha yüksekti (Tablo I). Ancak hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesini gösterecek ölçeklerden ASDAS-CRP, BASDAI ve ASQOL skorları gruplar arasında farklılık bulunmadı. Beck depresyon envanterine göre

depresyon sıklığı tüm hasta grubunda %27 anksiyete sıklığı ise %60 olarak bulundu ve hastalık alt gruplarında farklılık saptanmadı, STAI süreklilik ve durumluluk skorları da gruplar arasında benzer olarak bulundu (Tablo II).

Tablo I: Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

| | AkSpA n=155 | AS n=124 | nr-akSpA n=31 | P* |
|---------------------------------------|----------------|--------------|------------------|------------------|
| Yaş (yıl), ortalama ±SD | 38,9 ± 10,8 | 39,8 ± 10,8 | 35,6 ± 10,1 | 0,035 |
| Erkek, n (%) | 108 (69,7) | 91 (73,4) | 17 (54,8) | 0,044 |
| Tanıdaki gecikme (yıl), ortalama ± SD | 5,6 ± 5,6 | 5,8 ± 6,0 | 4,5 ± 3,8 | >0,05 |
| Hastalık süresi (yıl), ortalama ± SD | 5,8 ± 5,7 | 6,2 ± 6,1 | 3,1 ± 3,0 | <0,001 |
| Eğitim süresi (yıl), ortalama ± SD | 9,0 ± 4,0 | 8,9 ± 4,0 | 9,5 ± 4,0 | >0,05 |
| HLA-B27 pozitifliği n, (%) | 80/105(76,2) | 61/80 (76,2) | 19/25 (76,0) | >0,05 |
| NSAII kullanım oranı n, (%) | 115 (75,2) | 100 (80,6) | 15 (51,7) | <0,001 |
| Anti TNF kullanım oranı n,(%) | 96 (62,7) | 82 (66,1) | 14 (48,2) | <0,001 |
| Sigara kullanımı | | | | |
| Hiç içmemiş n, (%) | 39 (26,5) | 29 (24,8) | 10 (33,3) | >0,05 |
| Halen içiyor n, (%) | 64 (43,5) | 52 (44,4) | 12 (40,0) | |
| Daha önce içmiş n, (%) | 44 (29,9) | 36 (30,8) | 8(26,7) | |
| BASMI, ortalama ± SD | 3,2 ± 1,8 | 3,6 ± 1,9 | 2,2 ± 1,2 | <0,001 |
| ASQOL, ortalama± SD | 6,8 ± 5,0 | 7,1 ± 5,0 | 5,6 ± 4,6 | >0,05 |
| BASFI, ortalama ± SD | 3,0 ± 2,7 | 3,2 ± 2,7 | 2,0 ± 2,5 | <0,001 |
| BASDAI, ortalama ± SD | 3,4 ± 2,0 | 3,8 ± 2,0 | 2,5 ± 2,1 | >0,05 |
| VAS spinal, ortalama ± SD | 3,7 ± 2,9 | 3,9 ± 3,0 | 3,7 ± 2,8 | >0,05 |
| ASDAS- CRP ortalama ± SD | 3,0 ± 1,4 | 2,5 ± 1,0 | 2,2 ± 1,0 | >0,05 |
| HAQ-S ortalama ± SD | 0,6 ± 0,4 | 0,6 ± 0,5 | 0,4 ± 0,4 | 0,024 |
| CRP (mg/L) (ortalama ± SD | 9,5 ± 12,1 | 10,6 ± 11,5 | 8,1 ± 14,6 | <0,001 |
| ESH (mm/saat), ortalama ± SD | 25,7 ± 20,7 | 26,2 ± 21,4 | 20,7 ± 17,2 | <0,001 |

*P değeri AS ve nr-akSpA arasındaki farklılıklar için verilmiştir.

AS: Ankilozan spondilit, ASDAS-CRP: *Ankylosing spondylitis disease activity score*, ASQOL: *Ankylosing spondylitis quality of life*, BASDAI: *Bath ankylosing spondylitis disease activity index*, BASFI: *Bath ankylosing spondylitis functional index*, BASMI: Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi, CRP: C- reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQ-S: *Health Assessment Questionnaire*, HLA: Human lökosit antijen, NSAII: Non steroid anti inflamatuvar ilaç, nr-akSpA: Non-radyografik aksiyel spondiloartrit, SD: Standart sapma, TNF: Tümör nekrozis faktör, VAS: Vizüel analog skala

Tablo II. Çalışma grubundaki hastaların depresyon ve anksiyete sıklıkları

| | AkSpA n=155 | AS n=124 | nr-akSpA n=31 | P* |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------------|-------|
| Beck Depresyon Envanterine Göre Depresyon sıklığı, (0-63) (≥17 vs <17), n(%) | 38 (27,0) | 28 (25,2) | 10 (33,3) | >0,05 |
| Beck Anksiyete Envanterine Göre Anksiyete sıklığı, (0-63) (≥8 vs <8), n(%) | 90 (60,8) | 73 (62,3) | 17 (54,8) | >0,05 |
| Hafif (8-15), n(%) | 41/90 (45,5) | 34/73 (46,5) | 7/17 (41,1) | >0,05 |
| Orta (16-25), n(%) | 27/90 (30,0) | 22/73 (30,1) | 5/17 (29,4) | |
| Ağır (26-63), n(%) | 22/90 (24,4) | 17/73 (23,2) | 5/17 (17,2) | |
| STAI 1 (durumluluk), ortalama ± SD | 42,0 ± 10,5 | 41,9 ± 10,8 | 42,2 ± 9,4 | >0,05 |
| STAI 2 (süreklilik), ortalama ± SD | 42,4 ± 10,4 | 42,4 ± 10,4 | 42,2 ± 9,4 | >0,05 |

*p değeri AS ve nr-akSpA arasındaki farklılıklar için verilmiştir.

AS: Ankilozan spondilit, AkSpA: Aksiyel spondiloartrit, nr-akSpA: non radyografik aksiyel spondiloartrit, SD: Standart sapma, STAI: *State Trait Anxiety Inventory*.

Beck anksiyete envanterine göre anksiyetesi olan hastalarda kadın oranı daha fazla ve eğitim düzeyinin daha düşük olduğu görüldü. Yine anksiyetesi olan grupta BASFI, BASDAI ve VAS değerleri daha yüksek olarak saptandı (Tablo III). STAI, depresyon ve anksiyetinin BASDAI, BASFI, ASQOL ve VAS spinal ağrı ile iyi korelasyon gösterdiği görüldü (Tablo IV). STAI-1 ve STAI-2 arasında Beck depresyon ve anksiyete skorları arasında da güçlü bir korelasyon saptandı (STAI-1 ve Beck

Anksiyete skoru $r = 0,678$, $p < 0,001$, STAI-1 ve Beck Depresyon skoru $r = 0,546$, $p < 0,001$, STAI-2 ve Beck Anksiyete skoru $r = 0,632$, $p < 0,001$, STAI-2 ve Beck Depresyon skoru $r = 0,612$, $p < 0,001$).

Anksiyete ile ilişkili olacak bağımsız faktörler değerlendirildiğinde cinsiyet (kadın olmak) ve BASDAI yüksek oluşu ($BASDAI \geq 4$) bağımsız belirleyici olarak bulundu (Tablo V).

Tablo III. Beck anksiyete envanterine göre anksiyetesi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

| | Anksiyetesi olan hastalar n=90 | Anksiyetesi olmayan hastalar n=58 | P |
|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Yaş (yıl), ortalama ±SD | 39,1 ± 10,7 | 38,3 ± 11,0 | >0,05 |
| Erkek, n (%) | 54 (60,0) | 48 (82,8) | 0,003 |
| Eğitim yılı, ortalama ± SD | 8,4 ± 3,8 | 10,1 ± 4,0 | 0,015 |
| Sigara kullanımı, n (%) | 62 (72,1) | 39 (72,1) | >0,05 |
| CRP mg/dl, ortalama ± SD | 9,4 ± 13,0 | 9,4 ± 11,1 | >0,05 |
| ESH mm/h, ortalama ± SD | 27,6 ± 21,7 | 23,1 ± 18,5 | >0,05 |
| BASDAI, ortalama ± SD | 4,2 ± 2,1 | 2,8 ± 1,7 | <0,001 |
| BASDAI ≥ 4,0, n (%) | 44/88 (50,0) | 13/57 (22,1) | 0,001 |
| BASFI, ortalama ± SD | 3,3 ± 2,7 | 2,3 ± 2,6 | 0,005 |
| ASDAS-CRP, ortalama ± SD | 2,8 ± 1,1 | 2,3 ± 1,0 | 0,009 |
| VAS ağrı, ortalama ± SD | 4,3 ± 3,2 | 2,8 ± 2,4 | 0,012 |
| Anti TNF kullanımı, n (%) | 60/89 (67,4) | 31/57 (54,4) | >0,05 |

ASDAS-CRP: Ankylosing spondylitis disease activity score, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index, CRP: C- reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, SD: Standart sapma, TNF: Tümör nekrozis faktör, VAS: Vizüel analog skala.

Tablo IV. Psikiyatrik ölçümlere hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalite ölçekleri arasındaki ilişki

| | STAI-1 (Durumluluk) | | STAI-2 (Süreklilik) | | Beck Anksiyete | | Beck Depresyon | |
|-----------------|------------------------|--------|------------------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p |
| BASDAI | 0,432 | <0,001 | 0,375 | <0,001 | 0,430 | <0,001 | 0,427 | <0,001 |
| BASFI | 0,343 | <0,001 | 0,342 | <0,001 | 0,375 | <0,001 | 0,432 | <0,001 |
| ASQOL | 0,481 | <0,001 | 0,420 | <0,001 | 0,508 | <0,001 | 0,595 | <0,001 |
| VAS spinal Ağrı | 0,371 | <0,001 | 0,242 | 0,005 | 0,326 | <0,001 | 0,410 | <0,001 |
| ASDAS-CRP | 0,331 | <0,001 | 0,202 | 0,019 | 0,261 | 0,002 | 0,316 | <0,001 |

ASDAS-CRP: Ankylosing spondylitis disease activity score, ASQOL: Ankylosing spondylitis quality of life, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index, VAS: Vizüel analog skala, STAI: State Trait Anxiety Inventory.

Tablo 5. Aksiyel spondiloartritli hastalarda anksiyete* üzerine etkili olan faktörler

| Değişkenler | Tekli Değişken Analizi | | | Çoklu Değişken Analizi | | |
|------------------------------|------------------------|---------|--------------|------------------------|-----------|--------------|
| | OR | %95 GA | P | OR | %95 GA | P |
| Cinsiyet (kadın vs erkek) | 3,2 | 1,4-7,1 | 0,004 | 2,93 | 1,08-7,85 | 0,032 |
| Eğitim süresi | 0,89 | 0,8-0,9 | 0,019 | 0,96 | 0,81-1,00 | 0,073 |
| Tanı (AS vs nr-akSpA) | 1,3 | 0,6-3,0 | 0,445 | | | |
| HLA-B27 (pozitif vs negatif) | 0,56 | 0,4-1,1 | 0,231 | | | |
| BASFI | 1,1 | 1,0-1,1 | 0,024 | 0,98 | 0,81-1,18 | 0,838 |
| VAS ağrı | 1,1 | 1,0-1,3 | 0,006 | 1,04 | 0,85-1,26 | 0,692 |
| BASDAI (≥4 vs <4) | 3,3 | 1,6-7,1 | 0,001 | 1,44 | 1,03-2,01 | 0,034 |

AS: Ankilozan spondilit, nr-akSpA: non radiografik aksiyel spondiloartrit, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index, GA: Güven Aralığı, OR: Odds Ratio, VAS: Visual analog skala

*Anksiyete, Beck Anksiyete envanterine göre değerlendirilmiş olup ≥8 olan hastalar pozitif olarak kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada; akSpA hastalarının başta anksiyete ve depresyon olmak üzere yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir. Çalışma alt grupları arasında tespit ettiğimiz farklılıklar (cinsiyet dağılımı, inflamatuvar belirteçler, yaşam kalitesi ve aktivite ölçekleri) genel olarak literatür ile uyumluydu (7, 23-25).

Çalışmamızda akSpA'da depresyon sıklığını % 27, anksiyete sıklığını ise % 60,8 olarak bulduk. AS ve nr-akSpA gruplarında bu sıklıkların benzer oranlarda olduğunu gördük. Yine STAI-1 ve STAI-2 skorlarında gruplarda benzer olarak değerlendirildi. AkSpA da depresyon ve anksiyetin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda depresyon sıklığı %19-43 arasında yer alırken anksiyete sıklığı %13-60

arasında gözlenmiştir (26, 27). 2014 yılında yapılmış bir çalışmada depresyon sıklığında alt gruplarda fark yokken anksiyete sıklığı nr-akSpA grubunda (%30,4) AS grubundan (%13,1) daha sık olarak saptandı (27). Ankilozan Spondilit hastalarında psikiyatrik bozukluklar daha sık olarak değerlendirilmiştir ve en sık görülen psikolojik bozuklukların depresyon ve anksiyete olduğu görülmüştür. Bu sıklık depresyon için % 27,4 -55,5 arasında iken anksiyete semptomları için % 19,5-60,9 (28, 29). Bu kadar fark olması kullanılan ölçeklerin farklı olmasından kaynaklanabilmektedir.

Anksiyete, depresyon ve STAI skorları tüm aktivite ve yaşam kalite indeksleri ile iyi korelasyon gösterdi. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdi (9,11,26,30,31). STAI skorları akSpA grubunda daha önce hiç çalışılmamış olup çalışılan diğer romatolojik hastalıklardaki ile benzer bulunmuş olup diğer skorlar ile korelasyon göstermiştir (12-15).

Bizim hasta grubumuzda da anksiyetesi olan grupta hastalık aktivitesi ve fonksiyon skorları daha yüksek bulundu. Ayrıca anksiyetenin kadınlarda ve eğitim düzeyi düşük olan hastalarda daha sık olduğu gözlemlendi.

Anksiyete ile ilişkili olarak hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, düşük eğitim düzeyi, sigara kullanımı değişik çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilmiştir (10, 26,32). Bunlara ek olarak kadın cinsiyet anksiyete için bağımsız bir değişken olarak tanımlandı.

Tedavi durumu değerlendirildiğinde gerek NSAI gerek TNF inhibitörü kullanımı ne depresyonu ne de anksiyetesi olan grupta, olmayanlardan farklı değildi. Ancak çalışmanın bir kısıtlılığı olarak, kesitsel dizaynından ötürü tedavinin öncesi ve sonrasındaki anksiyete ve depresyon düzeyleri değerlendirilememiştir.

Çalışma grubumuzda, birçok klinik ve demografik değişken açısından değerlendirildiğinde AS ve nr-akSpA'lı hastaların birbirlerinden çok farklı olmadığı gösterildi.

Burada anksiyete birden fazla ölçekle değerlendirilmiş olup aktivite ve cinsiyetle olan ilişkisinin ortaya konmuş olması açısından önem arz etmektedir. Anksiyetenin akSpA grubunda daha az çalışılmış olması nedeniyle ilgi çekicidir.

Hastalık yükü kadar bu hastalarda psikolojik yükünde olduğu tedavi düzenlenirken göz önünde

bulundurulmalı ve gerekirse bu açıdan uzman görüşü alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
3. Li Y, Zhang S, Zhu J, et al. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R215.
4. Ozgul A, Peker F, Taskaynatan MA, et al. Effect of ankylosing spondylitis on health-related quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clin Rheumatol* 2006;25:168-74.
5. Ward MM, Reveille JD, Leach TJ, et al. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis Rheum* 2008;59:497-503.
6. Younes M, Jalled A, Aydi Z, et al. Socioeconomic impact of ankylosing spondylitis in Tunisia. *Joint Bone Spine* 2010;77:41-6.
7. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
8. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Sieper J. Classification and diagnosis of axial spondyloarthritis-what is the clinically relevant difference? *J Rheumatol* 2011;42:31-8.
9. Baysal O, Durmus B, Ersoy Y, et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*;31:795-800.
10. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures,

- and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e337.
11. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1288-93.
 12. Ramiro Fde S, Lombardi Junior I, da Silva RC, et al. Investigation of stress, anxiety and depression in women with fibromyalgia: a comparative study. *Rev Bras Reumatol* 2014 ;54:27-32.
 13. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, Park KS. Fibromyalgia in Behcet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 38):S15-9.
 14. Bagnato GL, Fiorenza A, Cordova F, et al. Clinical, autoimmune, and psychiatric parameters correlate with sleep disturbance in patients with systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;34(Suppl 100):49-55.
 15. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EA, Marques AP, Pereira CA. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J* 2004;122:252-8.
 16. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
 17. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
 18. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
 19. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
 20. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.
 21. Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi* 1988; 22:118-26.
 22. Ulusoy M, fiahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother* 1998;12: 163-72.
 23. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, et al. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol* 2013;40:2038-41.
 24. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1415-22.
 25. Jeong H, Yoon JY, Park EJ, et al. Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2015;18:661-8.
 26. Zou Q, Jiang Y, Mu F, et al. Correlation of Axial Spondyloarthritis with Anxiety and Depression. *Med Sci Monit* 2016;22:3202-8.
 27. Chan CY, Tsang HH, Lau CS, Chung HY. Prevalence of depressive and anxiety disorders and validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in axial spondyloarthritis patients. *Int J Rheum Dis* 2017;20:317-25.
 28. Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N, et al. Psychological status in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and its relationships with disease parameters and quality of life. *J Clin Rheumatol* 2011;17:424-8.
 29. Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Gender, depression, and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 1993;6:45-51.
 30. Brionez TF, Assassi S, Reveille JD, et al. Psychological correlates of self-reported functional limitation in

patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R182.

31. Brionez TF, Assassi S, Reveille JD, et al. Psychological correlates of self-reported disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:829-34.
32. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, et al. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Soc Sci Med.* 2008;66:1334-45.

Effects of locally applied clinoptilolite (Froximun®) on seroma formation in a rat mastectomy and axillary lymph node dissection model

RATLARDA MASTEKTOMİ VE AKSİLLER DİSSEKSİYON SONRASI KLİNOPTİLOLİT (FROKSİMUN®) KULLANIMININ SEROMA OLUŞUMUNA ETKİSİ

Süleyman Özkan AKSOY¹, Cevdet Onur TUNK¹, Ali İbrahim SEVİNÇ¹, Merih GÜRAY DURAK²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ABSTRACT

Objective: Seroma formation is one of the most frequent complications following breast cancer surgery. Although many techniques and drugs have been investigated, no definitive data are available concerning how to prevent this complication. The present study aims to investigate impact of local clinoptilolite application on seroma formation in an experimental mastectomy model created in rats.

Material and Method: Two groups with seven rats in each were randomised. Under general anesthesia, all rats underwent right mastectomy and axillary dissection. Clinoptilolite was locally applied to surgical sites in the study group, whereas no application was performed in the control group. Ten days after the surgery, seroma formation was evaluated and tissue samples were obtained from the surgical sites, for both biochemical and histopathological examination

Results: There was statistically significant decrease in seroma formation after clinoptilolite application ($p=0.002$). In addition, granulation tissue formation was significantly higher in the study group ($p=0.006$). No statistical difference was found between groups in terms of biochemical parameters.

Conclusion: The reducing effect of seroma formation by clinoptilolite application may be due to its crystal cage structure. It collects seroma with its sero-absorbent features and creates granuloma formation that reduces dead-space, therefore accelerating wound healing.

Keywords: seroma, mastectomy, clinoptilolite, wound healing

ÖZ

Amaç: Seroma oluşumu, meme kanseri cerrahisini takiben en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Birçok teknik ve ilaç araştırılmasına rağmen bu komplikasyonun nasıl önleneceğine dair kesin bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, sıçanlarda oluşturulan deneysel mastektomi modelinde, lokal klinoptilolit uygulamasının seroma formasyonu üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Süleyman Özkan AKSOY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0032-2217-6819>

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, sıçanlar çalışma grubu (n=7) ve kontrol grubu (n=7) olarak iki gruba randomize edildi. Genel anestezi altında tüm sıçanlara sağ mastektomi ve aksiller disseksiyon yapıldı. Çalışma grubuna lokal olarak clinoptilolit uygulanırken, kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. Ameliyattan on gün sonra, seroma formasyonu değerlendirildi ve hem biyokimyasal hem de histopatolojik incelemeler için cerrahi alanlardan doku örnekleri alındı.

Bulgular: Klinoptilolit uygulanan çalışma grubunda, kontrol grubuna göre seroma oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p = 0,002). Ek olarak, çalışma grubunda granülasyon dokusu oluşumu anlamlı olarak daha yüksekti (p = 0,006). Biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı.

Sonuç: Seroma oluşumunun klinoptilolit uygulaması sonrası azalması, kristal kafes yapısına bağlı olabilir. Sero-emici özellikleriyle seromayı toplar ve ölü boşluğu azaltan, dolayısıyla yara iyileşmesini hızlandıran granülom yapılarını oluşturur.

Anahtar Sözcükler: seroma, mastektomi, klinoptilolit, yara iyileşmesi

Seroma formation is the most prevalent complication encountered secondary to mastectomy and axillary dissection (15-81%) (1). Seroma causes significant discomfort and morbidity in patients, with possible delays in adjuvant therapies and increase in treatment costs. Although the pathophysiological mechanism of seroma formation is ambiguous, it has traditionally been assumed that blood and lymphatic oozing in the residual dead space contributes to its development. However, up to date studies have revealed that loculation of the inflammatory exudate leads to delayed wound healing (2-5).

Several surgical procedures and sclerosing agents have been tried to prevent seroma formation, but none of these methods could accomplish a result (6, 7). Up to date, various studies have been performed to prevent formation of seroma, in terms of removing the dead-space. Various agents, such as cattle thrombin, fibrin adhesives, talc, tranexamic acid, *Corynebacterium parvum*, tetracyclines and many antineoplastic agents have been tried to increase local fibrosis, but none of them provided significant efficiency (8).

Zeolites are solid crystals with micropores that contain aluminum, silica and oxygen in their structure, and cation and water in their pores. Clinoptilolite (Froksimun®) is a natural zeolite from silicate family that is obtained from volcanic tuffs (9).

It consists of a three dimensional framework with silicate and aluminum tetrahedron. Its hydrated natural

microporous crystals have 8-10 rings. After clinoptilolite covers the surface of the open wound area, it prevents vascular leakage and provides wound healing by its hemostatic, absorbent, antiviral, antifungal and antibacterial features (10, 11).

The aim of this study was to investigate the effects of topical application of clinoptilolite on seroma formation in an experimental mastectomy and axillary dissection models in rats.

MATERIALS AND METHODS

Fourteen male Wistar rats with a median weight of 213 g (range, 200-250 g) were used in this study. The approval of Dokuz Eylül University Medical Faculty Ethical Committee for Laboratory Animal Research was obtained (2011-17). All of the animals were provided with a free access to food and water as much as they wanted, and were approached in accordance with guidelines for the care and use of laboratory animals established by the Ethics Committee of Dokuz Eylül University, and the National Institute of Health (U.S. publication no 86-23, revised 1985). Surgical interventions were performed at Dokuz Eylül University Medical Faculty Laboratory Animals Research Center under non-sterile but clean conditions. The rats were anesthetized by injecting 5 mg/kg xylazine and 50 mg/kg ketamine plus, intraperitoneally. Animals were left to breathe spontaneously during the course of the trials.

The rats were randomized into two groups: Group I was the control group (n=7). Group II was the study group that were applied local clinoptilolite after surgery (n=7).

Operative procedure

Anterior thoracic wall and axillary region were shaved and cleaned by 10% povidone-iodine. Right breast mastectomy and axillary dissection was implemented based on the definition by Harada et al (11). A vertical incision starting from the jugular notch to the xyphoid process was performed. Skin and the subcutaneous tissue were detached from the chest wall while the flaps were prepared. Major pectoral muscle was dissected up until the level of the latissimus dorsi muscle, and then it was excised from the thoracic wall (Figure 1a). Preserving the integrity of the tissues, axillary artery, vein and nerve, axillary lymph nodes were excised. Unilateral mastectomy and axillary dissection were performed (Figure 1b).

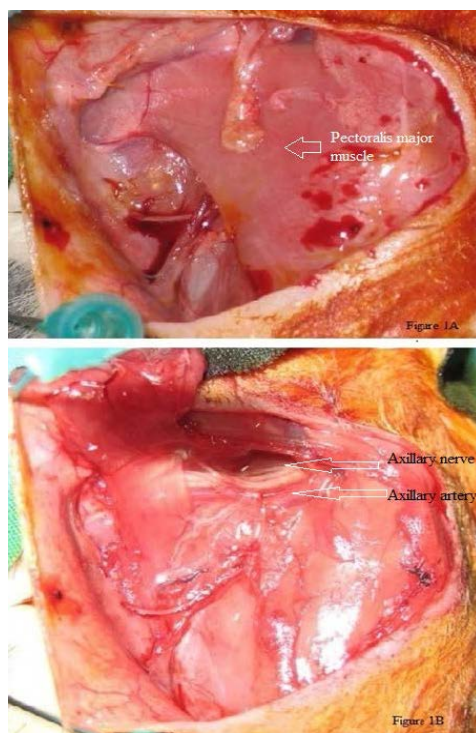


Figure 1. Pectoralis major muscle was dissected and the fatty cellular tissue was exposed (a), pectoral muscle was completely resected, lymph nodes in the axillary fossa were excised. Axillary artery, vein and nerve were preserved (b).

After the hemostatic control, the skin was closed with continued suturing. Clinoptilolite was locally applied to the surgical site in the study group, whereas no additional application was performed in the control group. Rats were monitored for 10 days after the surgery.

Analytical procedures

On the postoperative 10th day, mastectomised area was explored under ketamine anesthesia. The seroma was aspirated with a needle, and the total volume was recorded for each rat. These aspirates were analyzed for total protein, albumin, lactate dehydrogenase (LDH), and white blood cell (WBC) counts. Tissue samples were obtained from axilla and thoracic wall for histopathological examination. The rats were sacrificed with high dose ether anesthesia at the end of all procedures.

Histopathological examination

Tissue samples were transferred to pathology laboratory in 10% formaldehyde solution. After fixation, the tissues were embedded in paraffin blocks and 5 mm sections were obtained. The slides were stained with both hematoxylin-eosin (H&E) and Masson's trichrome to evaluate fibrosis. Presence of vascular proliferation, fibrin deposition, hemorrhage, edema, necrosis, congestion, microorganisms, polymorphonuclear leukocytes, fibroblasts, lymphocytes, macrophages and increase in the fibrous tissue were examined and graded semiquantitatively, under the light microscope and scored on a 0 to 3+ scale, as 0=absent, 1=mild, 2=moderate and 3=marked (MGD).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (version 15.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Seroma volumes and biochemical parameters were evaluated using the Mann-Whitney U test, whereas histopathological grades were evaluated using the Fischer's exact test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

There was no flap necrosis, wound dehiscence or wound infection during the course of the experiment. None

of the rats died or developed a problem that required exclusion from the experiment. All rats in the control group developed seroma formation. The mean seroma volume was measured as 1.9 ± 0.44 mL in the control group, while it was 0.8 ± 0.13 mL in the study group ($p=0.002$, Figure 2).

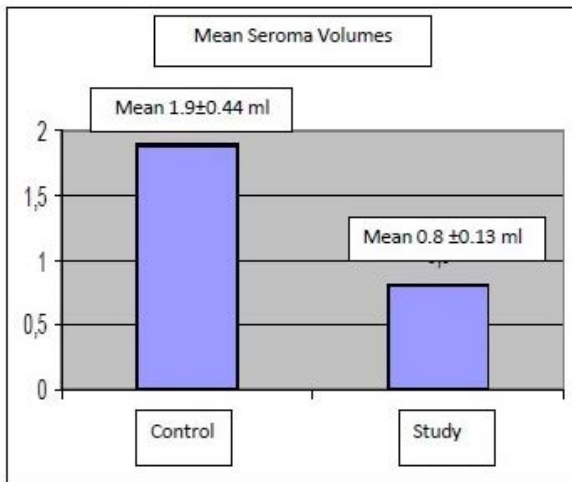


Figure 2. The mean seroma volumes in groups on postoperative day 10. Clinoptilolite significantly decreased seroma formation ($p=0.002$).

No microorganisms, edema, hemorrhage or necrosis was seen in the samples that we examined. There was no difference between the groups in terms of vascular proliferation, fibrin deposition, congestion, polymorphonuclear leukocytes, fibroblasts, lymphocytes, macrophages and increase in the fibrous tissue (Table I). The increase in the formation of granulation tissue was greater in the study group, that was statistically significant ($p=0.006$, Figure 3).

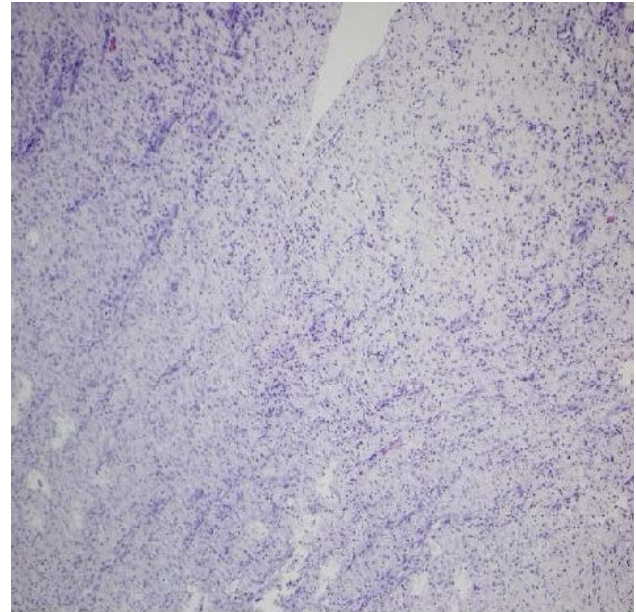


Figure 3A

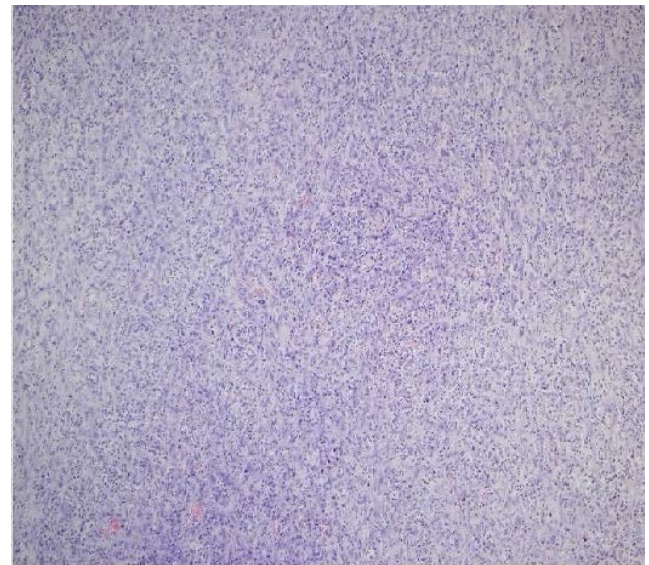


Figure 3B

Figure 3. Two microscopic images from the study (a) and the control (b) groups. Granulation tissue formation was more prominent in the study group (H&E, $\times 100$).

Table I. Semi-quantitative values of histopathological findings of the groups

| Parameters | Control group (mean± SD) | Study group (mean± SD) | p |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------|
| Vascular proliferation | 2.14±0.69 | 2.00±0.69 | 0.68 |
| Fibrin deposition | 0.28±0.48 | 0.25±0.48 | 0.62 |
| Congestion | 1.57±1.27 | 1.42±0.50 | 0.87 |
| PNL | 1.85±0.37 | 2.14±0.69 | 0.33 |
| Fibroblast | 1.14±0.37 | 1.00±0.00 | 0.35 |
| Lymphocyte | 1.00±0.00 | 1.2±0.48 | 0.17 |
| Macrophage | 1.14±0.37 | 1.0±0.81 | 0.68 |
| Fibrosis | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1 |
| Granulation tissue | 0.42±0.53 | 1.71±0.48 | 0.006 |
| SD: standard deviation | | | |

There was no axillary seroma development in three of the rats from the study group, with only a soft mass of clinoptilolite granuloma formation filling the space. The seroma aspirates that were obtained from the control and the study groups were analyzed in terms of total protein, albumin, LDH and WBC counts. As there was no observed seroma formation in three rats in the study group, only four aspirates were processed.

There was no significant difference between the groups in terms of mean albumin, LDH levels and WBC counts. The mean total protein level was higher in the study group, but the difference was not significant ($p=0.19$, Table II).

Table II. Levels of biochemical parameters of the groups

| Parameters | Control group (mean± SD) | Study group (mean± SD) | P |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------|
| Total protein (g/dL) | 2.53±2.0 | 4.65±1.25 | 0.19 |
| Albumin (g/dL) | 2.03±1.0 | 2.09±1.01 | 0.83 |
| Lactate dehydrogenase (U/L) | 808.9±106 | 1318.9±144 | 0.67 |
| White blood cell count (x 1000/mm ³) | 37.6±3.9 | 37.5±4.5 | 0.67 |
| SD: standard deviation | | | |

DISCUSSION

Seroma is defined as fluid collection under flaps or in dead-spaces in the axillary region, because of a large area of vascular and lymphatic structure injury after surgery. Its formation has traditionally been attributed to blood and lymphatic leakage in the mentioned spaces. It is the most frequent complication after breast surgery that can cause many problems such as prolonged hospitalization time, wound infection and delayed adjuvant treatment.

The pathogenesis of seroma formation is still unclear (3,4). However, it has been indicated that post mastectomy fluid includes cellular components of inflammatory exudate (12). During the early inflammatory course of the healing process, leukocytes and macrophages start to migrate to this area, leading to an uncontrolled exudate release rich in inflammatory cells, structural molecules, cytokines and growth factors under the influence of histamine and bradykinin, which causes the persistence of seroma (13, 14). Apart from this, it has been shown that seroma fluid includes significantly greater levels of high-molecular-weight proteins, such as albumin and globulin, in contrast to plasma or lymph. These findings support the idea that seroma fluid exhibits the characteristics of inflammatory exudate (2).

Several studies including surgical techniques (15-17), the efficacy of immobilization of upper extremity movement (18, 19), pressure dressings (20), many types of tissue adhesives and local sclerosing agents (6, 7, 21-23) have been investigated in the treatment of seroma. Various agents such as absorbent materials, cattle thrombin, fibrin adhesive, talc, tranexamic acid, *Corynebacterium parvum*, tetracycline and a number of antineoplastic agents as well as alternating surgical methods were used to decrease seroma formation. However, none of these was found to be efficient enough (24, 25).

Zeolite material that we used in this study has extraordinary and unique physical and chemical features, which enables its use in various fields such as agriculture, ecology, manufacture and industrial processes. Recently, more specific application of a natural forming zeolite material, clinoptilolite, has been analyzed in detail in veterinary and human medicine. Due to its positive effects

on health issues including detoxification, in vivo use of clinoptilolite-based products have increased considerably (26).

Recent studies have shown a high potential of use for clinoptilolite in various in vitro and in vivo medical applications. A number of documented positive medical effects of clinoptilolite has been attributed to basic clinoptilolite material features, particularly the reversible ion change and adsorption capacity (27). The pivotal clinoptilolite feature related to elimination of toxic agents, that seem to support body homeostasis can be used extensively in various medical applications.

Clinoptilolite is a hemostatic, absorbent, antiseptic agent and its efficacy has been proven by a number of clinical studies (9, 28). It is obtained from volcanic rocks and consists of a three dimensional framework with silicate and aluminum tetrahedron. Its hydrated natural microporous crystals have 8-10 rings. It is a powder form and completely non-toxic. It can be hydrated or dehydrated (26).

Clinoptilolite acts as a cage, and fills the surgical area with its microporous structure that can prevent leakage of the lymphatic channels mechanically. Similarly, vascular leakage may also be prevented by this mechanical effect (29).

It has been shown that wound healing is accelerated by clinoptilolite, due to its effects on cytokines. After the injury, cytokines activate complement formation, platelet aggregation, blood coagulation and hemostasis, as well as release of growth factors, neovascularization, granulation tissue formation, and finally wound healing occurs (30).

In this study, it is suggested that clinoptilolite can prevent formation of seroma via two mechanisms. According to the first mechanism, it covers the surface that it has been used, and prevents lymphovascular leakage due to its absorbent structure, which also has micropores, and therefore decreases the fluid volume significantly that fills the dead-space. The second mechanism includes its accelerating effect in wound healing, due to its effects in both rapid granulation tissue formation and asepsis. In this respect, it is thought that clinoptilolite can decrease prolonged inflammatory response and delay wound

healing, the two factors that are accused in seroma formation.

To the best of our knowledge, this is the first study in assessing the effectiveness of topical application of clinoptilolite on seroma formation. It is also a cost effective agent, and is easy to apply with no potential side effects.

In this study, we found that clinoptilolite significantly reduces the amount of seroma formation ($p=0.002$). Clinoptilolite absorbs the lymphovascular fluid collection due to its absorbent effect. The pressure that creates a mechanical effect also blocks seroma formation. Total protein, albumin, LDH levels, and WBC counts were higher in the study group when compared to the control group as expected, though it was not statistically significant. These findings led us think that clinoptilolite application in the study group did not have an effect on formation of inflammatory seroma. Studies about clinoptilolite in the literature emphasize its effects in hemostatic control, that further gives rise to efficiency in seroma control (31).

Histopathological examination revealed that granulation tissue formation was significantly higher in the group that used clinoptilolite ($p=0.006$). The number of macrophages and fibroblasts, which play an essential role in wound healing, were higher in the control group when compared to the study group, although not statistically significant. These cells gradually increase in number in the early phase of the healing process, reach their peak levels, and gradually reduce in number as the healing process progresses (23).

Clinoptilolite powder does not have an effect to prevent formation of inflammatory exudate. Due to its crystal cage structure it collects seroma with its sero-absorbent features, and creates granuloma formation in dead-spaces, therefore accelerates wound healing. On the other hand, some materials such as Bovine Collagen Sponge that leads to fibroblast growth and neovascularization, increase granulation tissue formation and adhesion, and so reduces seroma formation (32).

Our findings indicate that local application of clinoptilolite may prevent seroma formation in this experimental model. The most important limitation of this

study is that it is an animal study, and therefore has limited capacity to make any assumptions. Another aspect that needs to be clarified is elimination of granuloma formation. Although there was no infection in the postop examination period, the absence of granuloma formation and development of granulation tissue needs to be examined in a longer treatment period.

Author's Statement

There is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Woodworth PA, McBoyle MF, Helmer SD, Beamer RL. Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predictive factors. *Am Surg* 2000; 66: 444 – 450.
2. McCaul JA, Aslaam A, Spooner RJ, Loudon I, Cavanagh T, Purushotham AD. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. *Breast* 2000; 9: 144 – 148.
3. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, et al. Pathophysiology of seroma in breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12: 288 – 293.
4. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 711 – 717.
5. Stehbens WE. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. *ANZ J Surg* 2003; 73: 877-880.
6. Tekin E, Koçdor MA, Saydam S, Bora S, Harmancıoğlu Ö. Seroma prevention by using *Cornybacterium parvum* in a rat mastectomy model. *Eur Surg Res* 2001; 33: 245 – 248.
7. Egeli T, Sevinç Aİ, Bora S, Yakut MC, Cevizci T, Canda T, Şişman AR. Microporous polysaccharide hemospheres and seroma formation after mastectomy and axillary dissection in rats. *Balkan Med J* 2012; 29: 179 – 183.
8. Sersale R. Natural zeolites: processing, present and possible applications. *Studies in Surface Science and Catalysis* 1985; 24: 503 – 512.
9. Kraljević Pavelić, S.; Simović Medica, J.; Gumbarević, D.; Filošević, A.; Pržulj, N.; Pavelić, K. Critical Review on Zeolite Clinoptilolite Safety and

- Medical Applications in vivo. *Front Pharmacol* 2018; 9, 1350.
10. Ivkovic S, Deutsch U, Silberbach A, Walraph E, Mannel M. Dietary supplementantation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system. *Adv Ther* 2004; 21: 135 – 147.
 11. Harada RN, Pressler VM, McNamara JJ. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 450 – 454.
 12. Watt-Boolsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. *Dan Med Bull* 1989; 36: 487 – 489.
 13. Wang JY, Goodman NC, Amiss LR Jr, Nguyen DH, Rodeheaver GT, Moore MM, et al. Seroma prevention in a rat mastectomy model: use of a light- activated fibrin sealant. *Ann Plast Surg* 1996; 37: 400 – 405.
 14. Coveney EC, O'Dwyer PJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy-a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 143–146.
 15. McCarthy C, Lennox P, Germann E, Clugstone P. Use of abdominal quilting sutures for seroma prevention in TRAM flap reconstruction: a prospective, controlled trial. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 361 – 364.
 16. Chilson TR, Chan FD, Lonser RR, Wu TM, Aitken DR. Seroma prevention after modified radical mastectomy. *Am Surg* 1992; 58: 750 – 754.
 17. Shultz I, Barholm M, Gröndal S. Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 293 – 297.
 18. Dawson I, Stam L, Heslinga JM, Kalsbeeg HL. Effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial. *Br J Surg* 1989; 76: 311 – 312.
 19. O'Hea BJ, Ho MN, Petrek JA. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg* 1999; 177: 450 – 453.
 20. Burak WE Jr, Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997; 64: 27 – 31.
 21. Oertli D, Laffer U, Haberthuer E, Kreuter D, Harder F. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast. *Br J Surg* 1994; 81: 856 – 859.
 22. Rice DC, Morris SM, Sarr MG, Farnell MB, van Heerden JA, Grant CS, et al. Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy, a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 2000; 73: 224 – 227.
 23. Yapışlar H, Taşkın E, Özdaş S, Akın D, Sönmez E. Counteraction of apoptotic and inflammatory effects of adriamycin in the liver cell culture by clinoptilolite. *Biol Trace Elem Res* 2016; 170: 373 – 381.
 24. Gardner A, Pass HA, Prance S. Techniques in the prevention and management of breast seroma: An evaluation of current practice. *The Women's Oncology Review* 2005; 5: 135 – 143.
 25. Janis JE, Khansa L, Khansa I. Strategies for postoperative seroma prevention: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138: 240 – 252.
 26. Mastinu A, Kumar A, Maccarinelli G, Bonini S, Premoli M, Aria F. Zeolite Clinoptilolite: Therapeutic virtues of an ancient mineral. *Molecules* 2019; 24, 1517.
 27. Jurkic L. M, Cepanec I, Paveli ' c S (2013). Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: new perspectives for therapy. *Nutr Metab* 2013; 10, 1–12. doi: 10.1186/ 1743-7075-10-2
 28. Ozogul F, Şimat V, Gokdogan S. Effect of Natural Zeolite (Clinoptilolite) on in vitro Biogenic Amine Production by Gram Positive and Gram Negative Pathogens. *Front Microbiol* 2018; 9: 2585. doi.org/10.3389/fmicb.2018.02585
 29. Bayır, A, Eryılmaz, M, Demirbilek, M. Comparison of the topical haemostatic efficacy of nano-micro particles of clinoptilolite and kaolin in a rat model of haemorrhagic injury. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016; 42: 77 – 86. doi:10.1007/s00068-015-0506.
 30. Y. Li, H. Li, L. Xiao, L. Zhou, J. Shentu, X. Zhang, J. Fan. Hemostatic efficiency and wound healing properties of natural zeolite granules in a lethal rabbit model of complex groin injury. *Materials* 2012; 5: 2586 – 2596.

31. Ağalar C, Sevinç Aİ, Aysal A, Egeli T, Aksoy ÖS, Koçdor MA. Porcine Dermal Collagen Prevents Seroma Formation After Mastectomy and Axillary Dissection in Rats. *Eur J Breast Health* 2017; 13: 200 – 205. doi: 10.5152/ejbh.2017.3616.
32. Bakır H, Uysal E, Kurt AH, Kirdak T. Analysis of the Effect of Locally Applied Bovine Collagen Sponge and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells on Seroma Development in Rats Undergone Mastectomy and Axillary Dissection. *J Invest Surg* 2017; 30: 252 – 59. doi.org/10.1080/08941939.2016.1236856

Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume in the early stage mycosis fungoides

ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES'DE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Özlem ÖZBAĞÇIVAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir

ABSTRACT

Objective: Mycosis Fungoides (MF) is the most common lymphoma among the primary cutaneous T-cell lymphomas. Although the prognosis is excellent in many patients diagnosed in the early stages, rapid transition to advanced stages may be seen in some patients. Recently, the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) have been used as prognostic markers in lymphomas; however, there is no existing data in literature in patients with MF.

Material and Method: The data of patients diagnosed with early stage MF having at least a 5-year follow up in the Skin and Venereal Diseases Department of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine were retrospectively reviewed.

Results: Transition to the advanced stages of the disease were observed in 15 (22.4%) of the 67 cases included in the study. The involvement $\geq 10\%$ of the body surface area, presence of lymphopenia, and increased NLR (>2.60) and PLR (>138.3) were associated with poor prognosis, and NLR was found to be an independent prognostic marker.

Conclusion: NLR and PLR may prove to be a simple and low cost screening method to identify high-risk patients in early stages of MF.

Keywords: Neutrophil, lymphocyte, platelet, platelet volume

ÖZ

Amaç: Mikozis Fungoides (MF), primer kutan T hücreli lenfomalar arasında en sık görülen lenfomadır. Erken evrelerde tanı alan birçok hastada prognoz oldukça iyi olmasına rağmen, bazı hastalarda hızla ileri evrelere geçiş görülebilmektedir. Son zamanlarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) lenfomalarda prognostik belirteç olarak kullanılmakla birlikte, literatürde MF'li hastalarda bu konuda veri bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda erken evre MF tanısı koyulan ve en az 5 yıllık izlemi olan olguların verileri retrospektif olarak taranmıştır.

Özlem ÖZBAĞÇIVAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Balçova-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-7190-3969>

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 67 olgunun 15 (%22,4)'inde, hastalığın ileri evrelere geçiş gösterdiği belirlenmiştir. Vücut yüzey alanında \geq 10 tutulum, lenfopeni varlığı ve artmış NLO (>2,60) ve TLO'nun (>138,3) kötü prognoz ile ilişkili olduğu, NLO'nun ise bağımsız bir prognostik belirteç olduğu saptanmıştır.

Sonuç: NLO ve TLO, MF'de erken evrelerdeki yüksek riskli hastaları belirlemek amacıyla kullanılabilir kolay ve ucuz bir tarama yöntemi olabilir.

Anahtar Sözcükler: nötrofil, lenfosit, trombosit, trombosit hacmi

Primary cutaneous T cell lymphomas (PCTL) are a heterogenous group of extranodal non-Hodgkin lymphomas characterized by monoclonal proliferations of T lymphocytes primarily involving the skin at diagnosis. Mycosis fungoides (MF) is the most common PCTL comprising approximately 50% of all primary cutaneous lymphomas and more than 70% of PCTLs. Although MF can occur at any age including the childhood, it is most common in older individuals with a median age at diagnosis of 55 to 60 years, and there is a male predominance with the prevalence being two times higher in men than women are (1, 2).

The onset of MF is generally insidious, typically characterized by progression from a nonspecific phase of erythematous macules to the appearance of infiltrative plaques distributed in non-sun exposed "bathing suit" areas, such as the breasts, buttocks, lower trunk, and groin. Early MF is defined as the disease presenting with stage IA (involvement of less than 10% of the body surface area [T1], stage IB (more than 10% of the body surface area [T2]), or stage IIA (palpable adenopathy with a negative node biopsy in T1 or T2 patients); while advanced stage is defined as the presence of tumors (T3/stage IIB), erythroderma (T4/stage III-IV), lymph node involvement (stage IVA), significant blood burden (stage IVA), or visceral metastases (stage IVB). Although most patients in the early stage of the disease show a favorable prognosis and achieve long-lasting remissions with excellent overall survival with current treatment strategies, the disease progresses to an aggressive malignancy with a poor prognosis in approximately one-third of the patients. The outcome of MF is related to the extent of skin, blood, lymph node and visceral organ involvement, but it is impossible to predict which patients will develop severe disease and will be in need of aggressive treatment at the time of diagnosis (2). While patients with limited patches and

plaques can be treated with expectant policy, topical therapies (corticosteroids, nitrogen mustard, retinoids), phototherapy or total skin electron beam therapy, patients with more advanced disease need a multispecialty team at tertiary care centers and can be opted for systemic immunomodulatory agents, palliative chemotherapy or radiotherapy (3). Consequently, there is an interest in identifying simple, low-cost laboratory assessments that improve current risk stratification approaches in early-stage MF.

In recent years, increasing attention has been attached to the correlation between cancer and inflammation, which reflects the antitumor activity of the immune system. Recently, the pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) have been demonstrated to be prognostic in various types of solid tumors, and eventually in non-Hodgkin lymphomas (4-6). In addition, it has been known that platelets have been demonstrated to play an important role in cancer development and progression, and mean platelet volume (MPV) was also found to be an important prognostic factor in patients with lymphoma (7). The prognostic significance of NLR is seldom reported and remains controversial (8, 9), whereas PLR and MPV have never been explored in patients with MF.

In this study, we aimed to determine whether pre-treatment NLR, PLR and MPV are predictive for progression in early-stage MF.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

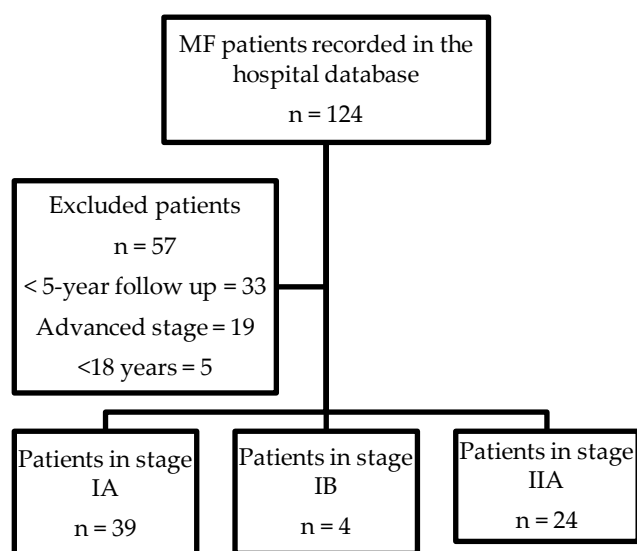
We performed a longitudinal study using retrospective information from electronic medical records of patients with early stage MF treated in Dokuz Eylül University, Department of Skin and Venereal Diseases,

between January 2008 and December 2018. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee, which follows the guidelines set by the Declaration of Helsinki.

Collection of the data

The data of 124 histopathologically verified MF patients were reviewed from the medical records of the dermatology department, retrospectively. Inclusion criteria were age >18 years; biopsy-proven diagnosis of MF; no previous treatment; and a follow up period for at least five years. Only the patients in the early stage of the disease (Stage IA-IIA, good risk group) included in the study. Exclusion criteria included presence of immunosuppression; anti-HIV positivity; and transplantation or malignancy in the history. 57 patients were excluded from the analysis because of the lack of ≥ 5 -year follow up period in their file records, having advanced stages of the disease (stage $\geq 2b$), and the age criteria of the study. As a result, totally 67 patients were included in the study (Table I).

Table I. Summary of the selection of study population



Demographic and clinical data were collected from patients' file records. Clinical features including duration of MF, percentage of skin involvement (body surface area <10% or $\geq 10\%$), stage of the MF, treatment modalities and

presence of progress in stage were noted. Lymphocyte, neutrophil, and mean platelet volume counts were obtained from standard complete blood count data before the initiation of the treatment. NLR was calculated using the formula absolute neutrophil count, which was divided through absolute lymphocyte count. PLR was calculated as the absolute platelet count, which was divided through absolute lymphocyte count. ROC curves were used to determine the best threshold values for sensitivity and specificity.

Disease staging in patients

TNMB staging of the cases were performed in accordance with International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organization of Research and Treatment of Cancer (ISCL/EORTC) criteria during the first diagnosis (1). The development of tumors, erythrodermia, lymph node or internal organ involvement, and progression to an advanced stage were approved as disease progression.

Statistical Analysis

The statistical analyses were performed with the SPSS/PC software (Version 23.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, Ill). Mann Whitney U-test was used to compare mean values of quantitative variables as the two samples were obtained independently. Qualitative variables were analyzed with chi-squared test and Fisher's exact test. We derived cross-validated areas under the curve (AUC); afterwards we chose the best cut-off values based on the cross-validated sensitivity, specificity and the Youden's indices (sensitivity+specificity-1). Respective NLR, PLR and MPV cut-off values were determined at a point with the maximum Youden's index on the receiver operating characteristic (ROC) curve. The univariate Cox proportional model was applied to identify prognostic factors for disease progression, and variables with statistical significance in the univariate analyses were subsequently used to construct the multivariate Cox model. The results were considered to be statistically significant when the p-value was less than 0.05.

RESULTS

Patient Characteristics

67 patients with MF were involved in the study; 35 (52.2%) were female and 32 (47.8) were male giving a female: male ratio of 1.09: 1. The age range was 22-90 years (58.42±15.15). Based on ISCL/EORTC staging, 39 (58.2%) patients were stage IA, 4 (6%) were stage IB, and 24 (35.8%) were stage IIA. The treatments applied were topical corticosteroids in 15 (22.4 %) patients and PUVA in 55 (77.6%) patients (Table II).

Table II. Clinical and demographic characteristics of the study population

| Patient characteristics | |
|---------------------------------------|----------------|
| Gender, n (%) | |
| Female | 35 (52.2) |
| Male | 32 (47.8) |
| Age, mean±SD | 58.42±15.15 |
| Age group, n(%) | |
| <60 years | 35 (52.2) |
| ≥60 years | 32 (47.8) |
| Percentage of skin involvement, n (%) | |
| <%10 | 54 (80.6) |
| ≥%10 | 13 (19.4) |
| Lymphopenia, n (%) | 8 (11.9) |
| Stage, n (%) | |
| IA | 39 (58.2) |
| IB | 4 (6) |
| IIA | 24 (35.8) |
| Treatment modality | |
| Topical corticosteroids | 15 (22.4) |
| Phototherapy | 52 (77.6) |
| Progress in disease, n (%) | |
| Stage IA | 5 (12.8) |
| Stage IB | 1 (2.5) |
| Stage IIA | 9 (37.5) |
| NLR, mean±SD | 2.62 ± 1.43 |
| PLR, mean±SD | 146.77 ± 65.57 |
| MPV, mean±SD | 8.63 ± 1.78 |

Overall, disease progression was observed in 15 (22.4%) patients in the present study. Death related to the disease occurred in none of the patients. We found that

disease progression was significantly higher in patients with a percentage of ≥10% skin involvement at the time of the diagnosis ($p = 0.006$), and in patients with stage II disease ($p = 0.027$) (Table III).

In complete blood count, lymphopenia was seen in eight (11.9 %) patients, and six of those were among the patients with disease progression ($p = 0.001$). The mean value of lymphocyte count also showed a significant association with disease progression (1.47 vs. 2.18, $p < 0.001$), whereas the mean values of neutrophyl and platelet count did not ($p > 0.05$).

Determining the Cut-off Values of the NLR, PLR and MPV

ROC curves of the NLR, PLR and MPV according to disease were generated to determine the cut-off values. The area under the curve (AUC) was recorded as 0.80 (95% CI, 0.67-0.93), a NLR value of 2.60 corresponded to the maximum combined sensitivity and specificity on the ROC curve (a 69.2% spesivity and a 73% sensitivity). The AUC was recorded as 0.79 (95% CI, 0.66-0.91), a PLR value of 138.3 corresponded to the maximum combined sensitivity and specificity on the ROC curve (a 69.2% spesivity and a 67% sensitivity). The AUC was recorded as 0.48 (95% CI, 0.31 – 0.66), a MPV value of 8.56 corresponded to the maximum combined sensitivity and specificity on the ROC curve (a 50% spesivity and a 53.3% sensitivity) (Figure 1)

Table III. Clinical and demographic differences in patients with and without disease progression

| | Patients with progressive disease | Patients without progressive disease | p value |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Gender, n(%) | | | |
| Male | 8 (25) | 24 (75) | 0.624 |
| Female | 7 (20) | 28 (80) | |
| Age group, n(%) | | | |
| <60 years | 5 (14.3) | 30 (85.7) | 0.096 |
| ≥60 years | 10 (31.3) | 22 (68.8) | |
| Percentage of skin involvement, n(%) | | | |
| <10% | 8 (14.8) | 46 (85.2) | 0.006* |
| ≥10% | 7 (53.8) | 6 (46.2) | |
| Stage, n(%) | | | |
| I A, B | 6 (14) | 37 (86) | 0.027* |
| II | 9 (37.5) | 15 (62.5) | |
| Lymphopenia, n(%) | | | |
| Absent | 9 (15.3) | 50 (84.7) | 0.001* |
| Present | 6 (75) | 2 (25) | |
| Treatment modality | | | |
| Topical corticosteroids | 3 (20) | 12 (80) | 1.000 |
| Phototherapy | 12 (23.1) | 40 (76.9) | |
| NLR, n(%) | | | |
| ≤ 2.60 | 4 (10) | 36 (90) | 0.003* |
| >2.60 | 11 (40.7) | 16 (59.3) | |
| PLR, n(%) | | | |
| ≤ 138.3 | 3 (7.9) | 35 (92.1) | 0.001* |
| >138.3 | 12 (41.4) | 17 (58.6) | |
| MPV, n(%) | | | |
| ≤ 8.56 | 7 (21.2) | 26 (78.8) | 0.820 |
| >8.56 | 8 (23.5) | 26 (76.5) | |
| NLR, mean±SD | 3.95 ± 2.16 | 2.24 ± 0.84 | <0.001* |
| PLR, mean±SD | 199.13 ± 75.30 | 131.66 ± 54.49 | 0.001* |
| MPV, mean±SD | 8.43 ± 1.04 | 8.69 ± 1.95 | 0.839 |

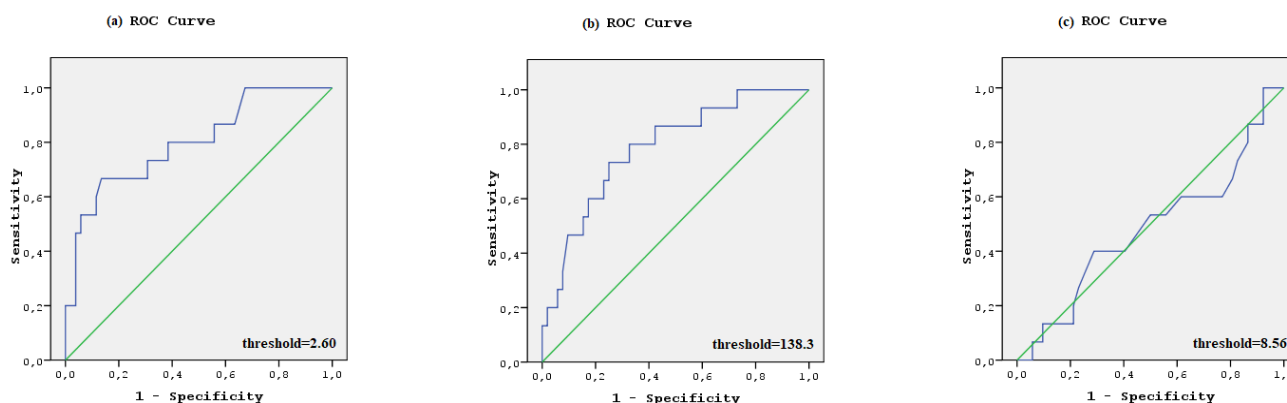


Figure 1: Receiver operating characteristic curve and area under the curve for the NLR (a), PLR (b) and MPV (c) at diagnosis.

Abbreviations: NLR neutrophil/lymphocyte ratio, PLR platelet/lymphocyte ratio, MPV mean platelet volume

Association of NLR, PLR and MPV with disease progression

Both NLR and PLR values were significantly higher in patients with disease progression ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively), and the number of patients with higher NLR and PLR values were significantly higher in patients with disease progression compared to the patients without disease progression ($p = 0.003$ and $p = 0.001$, respectively). However, no significant differences were observed in mean MPV and in number of patients with higher MPV between patients with and without disease progression ($p > 0.05$) (Table III).

Prognostic Significances of NLR, PLR and MPV in disease progression

In the univariate model, skin involvement $\geq 10\%$, presence of lymphopenia, NLR value of >2.60 , and a PLR value of >138.3 were found to be the significant prognostic factors for disease progression. Only the variables with statistical significance in the univariate analyses were used in the multivariate model, and NLR continued to be an independent prognostic marker, whereas PLR had less significance and lost its prognostic value in the presence of potential confounding factors (Table III). MPV was not found to be a prognostic marker for disease progression in the univariate analysis ($p > 0.05$) (Table IV).

Table IV. Risk factor analysis for progression in patients with MF

| Parameters | Univariate HR (95% CI) | p value | Multivariate HR (95% CI) | p value |
|-------------------------------------------|------------------------|---------|--------------------------|---------|
| Male vs. female | 1.25 (0.45 – 3.45) | 0.666 | | |
| Age, ≥ 60 years vs. < 60 years | 2.19 (0.75 – 6.40) | 0.153 | | |
| Skin involvement $\geq 10\%$ vs. $< 10\%$ | 3.64 (1.32 – 10.02) | 0.013* | 1.78 (0.56 – 5.70) | 0.003* |
| Stage II vs. stage I | 2.69 (0.96 – 7.56) | 0.061 | | |
| Topical therapy vs. phototherapy | 1.58 (0.44 – 5.69) | 0.487 | | |
| Lymphopenia | 4.62 (1.48 – 14.51) | 0.009* | 2.51 (0.62 – 10.07) | 0.195 |
| NLR > 2.60 | 4.07 (1.30 – 12.80) | 0.016* | 1.36 (1.06 – 1.74) | 0.016* |
| PLR > 138 | 5.24 (1.48 – 18.57) | 0.010* | 1.00 (0.99 – 1.01) | 0.676 |
| MPV > 8.55 | 1.11 (0.40 – 3.06) | 0.841 | | |

DISCUSSION

In the present study, we evaluated the prognostic significances of mean NLR, PLR and MPV values in early stage MF in a sample of patients. Whereas no significant association was found between mean MPV and disease progression in this study, we found that higher NLR and PLR values showed significant associations with disease progression, and NLR was also found to be an independent prognostic marker. Although the association of NLR and PLR with prognosis in hematological malignancies is under strong research interest, only two studies investigated pre-treatment NLR's prognostic role in patients with MF, and revealed conflicting results. Our study adds a new data on the prognostic implication of pre-treatment NLR in patients with MF, and furthermore, this study is the first to evaluate the prognostic association of pre-treatment PLR and MPV in patients with MF.

As a surrogate marker of inflammation, absolute neutrophil count produced by the tumor, is used in the form of peripheral blood NLR at diagnosis to predict the prognosis in many forms of solid organ tumors, and recently in hematological malignancies. The rationale behind using this ratio is to consider the interaction among components of host immunity represented by lymphocytes and inflammation produced by the tumor and the tumor microenvironment. Lymphocytes are the main components of immune cells, which have important anti-tumor effects, and reduced lymphocytes in the blood and in the tumor stroma reflect the down regulation of the immune response against the tumor (4, 5, 7, 10). The prognostic value of NLR in non-hodgkin lymphomas was first demonstrated by Porrata et al. on 255 diffuse large B-cell lymphoma patients (11). After that, this hypothesis was supported from new studies analyzing NLR levels in various types of lymphomas (12-17). Beltran et al studied the prognostic value of NLR on 93 patients with unspecified PTCL (PTCL-U), and commented that NLR could be used as a prognostic factor for survival in patients with a diagnosis of PTCL-U (18).

The first study evaluating the prognostic role of NLR in patients with MF was recently published by the study of Eren et al. including 117 MF patients (60 in stage

IA, 18 in stage IB, 35 in stage IIA, 1 in stage IIIA and 3 in stage IVA). The median NLR was 1.96, and the cut-off score for NLR was determined as 2 according to the median NLR level in their study. They found no significant difference in progression in stage, time to progression in stage, treatment demand, and time to treatment between patients with NLR < 2 and NLR \geq 2 in that study. The subgroup analysis was also done according to the lymph node involvement and on a stage-based approach dividing patients into stage I and stage II. While 17 (28.8 %) patients had lymph node involvement in patients with NLR < 2, 26 (44.8 %) patients had lymph node involvement in patients with NLR \geq 2. There was no difference regarding progression in stage, time to progression in stage, treatment demand, and time to treatment in patients with NLR < 2 and NLR \geq 2; either they were stage I or stage II (8). On the contrary, this association was evaluated in a second study conducted by Cengiz et al. including 119 MF patients (56 in stage IA, 21 in stage IB, 21 in stage IIA, 10 in stage IIB, 3 in stage IIIA, 3 in stage IIIB, 4 in stage IVA and 1 in stage IVB). The investigators found that a high NLR at diagnosis of MF was positively correlated with advanced disease stage, and disease progression. The cut-off score for NLR was determined as 2.85 according to the generated ROC curve in their study, and the patients were divided according to this NLR value. The group with a NLR value less than 2.85 contained 92 patients (77.3 %), and the group with a NLR value of 2.85 or more contained 27 patients (22.7 %). They found that a NLR value of 2.85 or higher at diagnosis were positively correlated with elevated Beta-2-microglobulin, advanced disease stage, and disease progression (9). Our result was also similar with this previous study that we also found high mean levels of NLR, and the ratio of patients with a NLR value higher than 2.60 at diagnosis in patients in which the disease progression developed.

As well as NLR, PLR is another commonly used proinflammatory marker, and its value at time of cancer diagnosis has also been reported to predict poor prognosis in patients with various types of malignancies and lymphomas (19-22). Studies on platelets have shown that they might play an essential role in tumor spreading and growth, and preliminarily activated platelets have tumor promoting properties. Because of their greater content in

granules, larger platelet size reflects the increased platelet reactivity, thus the MPV is one of the most commonly used laboratory markers related platelet functions. However, on the contrary of this classical knowledge, recent clinical reports proved the negative effect of a low MPV on the cancer patients with multiple myeloma, non small cell lung carcinoma, and diffuse large B cell lymphoma (23-25). Despite the existence of confusing data in literature, no research has been published to date, evaluating the prognostic role of PLR and MPV in patients with MF. In our study, we did not find any correlation between the MPV and MF progression, while PLR was found to be significantly higher in patients with disease progression. However, in multivariate analysis, PLR had less significance, and did not remain its prognostic value to be an independent prognostic factor in the presence of the potential confounding factors.

This study has some limitations. First, this was a retrospective study with unavoidable selection bias and systematic error; and the recruitment was performed in a single institution, which might have posed a further limitation. The small sample size may render the results inconclusive at most, and the results should be confirmed in larger prospective series. Nevertheless, our study differs from these prior analyses in that it focuses on early stage patients in which lymph node involvement, tumors, and erythroderma were absent at the time of the diagnosis, and we examined both NLR and PLR, as well as MPV simultaneously.

CONCLUSION

In this study, the pre-treatment NLR and PLR were found to be significantly associated with the increased risk of disease progression in early stage MF. Elevated levels of these parameters were associated with poor MF progression on the univariate analysis, however only NLR was found to be an independent prognostic factor in the multivariate analysis. These parameters can be easily determined using widely available complete blood count tests, and can be used as non-invasive, simple and cost-effective alternatives to future risk stratification schema that merit further investigation. Larger prospective studies

are necessary to validate the results of our study and to evaluate the exact clinical significance.

REFERENCES

1. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 77: 57 - 74.
2. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 205.
3. Berg S, Villasenor-Park J, Haun P, Kim EJ. Multidisciplinary Management of Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12: 234 – 243.
4. Mei Z, Shi L, Wang B, Yang J, Xiao Z, Du P et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treat Rev* 2017; 58: 1 – 13.
5. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget* 2017;8:37200-37207.
6. Han Y, Wang J, Hong L, Sun L, Zhuang H, Sun B et al. Platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2017; 13: 51 – 61.
7. Reddy JP, Hernandez M, Gunther JR, Dabaja BS, Martin GV, Jiang W et al. Pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are prognostic of progression in early stage classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 180: 545 – 549.
8. Eren R, Nizam N, Doğu MH, Mercan S, Erdemir AV, Suyarı E. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with early-stage mycosis fungoides. *Ann Hematol* 2016; 95: 1853 – 7.

9. Cengiz FP, Emiroglu N, Ozkaya DB, Bahali AG, Su O, Onsun N. Prognostic Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Mycosis Fungoides. *Ann Clin Lab Sci* 2017; 47: 25 – 28.
10. Zeng Q, Liu Z, Li Q, Liu T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological characteristics for multiple myeloma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12678.
11. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol* 2010; 85: 896 – 9.
12. Wang S, Ma Y, Sun L, Shi Y, Jiang S, Yu K et al. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 9651254.
13. Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 846 – 54.
14. Lee SF, Luque-Fernandez MA. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in follicular lymphoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e017904.
15. Kaito S, Kanemasa Y, Sasaki Y, Okuya T, Yamaguchi T, Funasaka C et al. A new prognostic score comprising lactate dehydrogenase, albumin and neutrophil to lymphocyte ratio to predict sensitivity to first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphomas. *Int J Hematol* 2018; 107: 451 – 459.
16. Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox MC, Pozzi S et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol* 2017; 35: 561 – 566.
17. Feng X, Li L, Wu J, Zhang L, Sun Z, Li X et al. Complete Blood Count Score Model Integrating Reduced Lymphocyte-Monocyte Ratio, Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Elevated Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Inferior Clinical Outcomes in Adult T-Lymphoblastic Lymphoma. *Oncologist* 2019. pii: theoncologist. 2018-0789.
18. Beltran BE, Aguilar C, Quiñones P, Morales D, Chavez JC, Sotomayor EM et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 58 – 62.
19. Zhu Y, Zhou S, Liu Y, Zhai L, Sun X. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian Cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2018; 18: 443.
20. Lin WF, Zhong MF, Zhang YR, Wang H, Zhao HT, Cheng BB. Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Hepatocellular Carcinoma with Different BCLC Stages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 5670949.
21. Hu G, Liu Q, Ma JY, Liu CY. Prognostic Significance of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Cholangiocarcinoma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7375169.
22. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1204 – 12.
23. Zhuang Q, Xiang L, Xu H, Fang F, Xing C, Liang B et al. The independent association of meanplatelet volume with overall survival in multiple myeloma. *Oncotarget* 2016; 7: 62640 - 62646.
24. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 83: 97 - 101.
25. Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2018; 36: 104 – 109.

Veziko üreteral reflülü çocuklarda prognozu kötüleştiren risk faktörlerinin retrospektif bir çalışma ile değerlendirilmesi

A RETROSPECTIVE STUDY OF THE RISK FACTORS WORSENING PROGNOSIS IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX

Ahmet KESKİNOĞLU¹, Su ÖZGÜR², Önder YAVAŞCAN³, Caner ALPARSLAN³, Pembe KESKİNOĞLU⁴

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

³Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İzmir

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Vezikoüreteral reflü (VUR) genelde tekrarlayan üriner enfeksiyonlarla birlikte olan ve böbrek parankiminde hasara yol açabilen, çocukluk çağında sık görülen bir sorundur. Tüm çocuk nüfusunun %0,5-1,5'inde görülür. Tedavi edilerek kontrol edilmezse, kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. Vezikoüreteral reflüde prognozun kötüleşmesi; reflü nefropatisi, skar gelişmesi ve kronik böbrek yetersizliği tablosunun gelişmesi ile anlaşılmaktadır. Bu çalışmada, VUR'lü olguların özelliklerini tanımlamak ve kötü prognoza neden olan riskleri saptamak amaçlanmıştır,

Gereç ve Yöntem: 1990-2014 yılları başvurularını kapsayan kesitsel bir çalışma gerçekleştirildi. Retrospektif olarak veriler kayıtlardan toplandı. Sonuç değişkeni VUR kötü prognozudur ve skar varlığı, reflü nefropatisi, kronik böbrek hastalığı gelişmesi ile belirlenmiştir. Kayıtlardan alınan demografik, öz-soygeçmiş, klinik özellikler nedenler olarak incelenmiştir. Veri analizinde sayı ve yüzdelerle tanımlayıcı sunulan veriler ki-kare ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile SPSS 24.0 programı ile çözümlenmiştir, $p < 0,05$ istatistik anlamlılık sınır değeri kabul edilmiştir.

Bulgular: Vezikoüreteral reflülü çocuğun 2 yaş ve altında olması ve öyküde bildirilen idrar yolu enfeksiyonu varlığı prognozun kötüleşme nedeni olarak bulunmuştur. İzlem sonrası idrar yolu enfeksiyonu sayısının prognozu etkilemediği belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada indirek bir bulgu olarak elde edilen sonuca göre, VUR'lu çocuğun izlemede iyi yönetilmesi ile prognoza olumlu katkı ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Vezikoüreteral reflü, prognoz, risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: Vesicoureteral reflux (VUR) is a common problem in childhood, often associated with recurrent urinary infections, which can cause damage to the renal parenchyma. It occurs in 0.5-1.5% of the whole children population. If not treated and controlled, it may cause chronic renal failure. Worsening prognosis of VUR becomes evident as reflux nephropathy, scarring and chronic renal failure. In this study, we aimed to define the characteristics of VUR patients and to determine the risks that cause a poor prognosis.

Ahmet KESKİNOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-8725-5190>

Material and Method: A cross-sectional study of 1990-2014 was performed. Data were collected retrospectively. The outcome variable was poor prognosis of VUR and was determined by the presence of scarring, reflux nephropathy, and the development of chronic kidney disease. The demographic, self-family history and clinical characteristics of the children were examined as causes. In the data analysis, descriptive data with numbers and percentages were analyzed by chi-square and multivariate logistic regression analysis with SPSS 24.0 program.

Results: The fact that the child with VUR was 2 years or younger and the presence of urinary infection reported in the history was found to be the cause of worsening of the prognosis. The number of urinary infections after follow-up did not affect the prognosis.

Conclusion: According to the results obtained as an indirect finding in this study, good management of the child with VUR has a positive contribution to prognosis.

Keywords: Vesico-ureteral reflux, prognosis, risk factors

Vezikoüreteral reflü (VUR), üreteropelvik bileşkenin kapanma yetersizliğine bağlı olarak, idrarın mesaneden üst idrar yollarına geri kaçışını gösteren klinik bir bulgudur (1). Vezikoüreteral reflü, tüm çocuk nüfusun %0,5-1,5'inde, semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçiren çocukların %30-45'inde, İYE öyküsü olan yenidoğanların %70'inde görülmektedir. Vezikoüreteral reflü görülme sıklığının doğum öncesi hidronefroz saptanan süt çocuklarında %7-35, kardeşinde VUR olan çocuklarda %3-51, eş yumurta ikizlerinde %100 sıklıkta olduğu bildirilmektedir. Anne babalarında VUR saptanan çocuklarda VUR görülme riski daha fazladır. Spontan olarak iyileşmesi ve çocuğun gelişimsel sürecine bağlı olarak değişen mesane dinamiklerinden etkilenmesi nedeniyle, VUR'un gerçek prevalansı hakkında tartışmalar günümüzde de devam etmektedir (2-7).

Primer veya tekrarlayan İYE sonrası VUR saptanan olgularda, VUR ile İYE arasında gerçek neden-sonuç ilişkisi tartışmalı konular arasında yer almaktadır (8,9,10). Retrospektif kohort bir çalışmada VUR nedeniyle izlenen çocuklarda İYE farklı açılardan incelenmiş, İYE sıklığı; VUR tedavi gruplarında (cerrahi/konservatif), disfonksiyonel işeme olan ve olmayan çocuklarda, VUR'un farklı derecelerine göre benzer sıklıkta saptanmıştır. Kız çocuklarda ve konstipasyon varlığında İYE daha sık bulunmuştur (11). Vezikoüreteral reflünün tıbbi açıdan olumsuz sonuçları reflü nefropatisi olarak da adlandırılan renal parankimal skar, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğidir. Çocuklarda son dönem böbrek yetmezliği hastalarının % 3-25'ini reflü

nefropatili olgular oluşturmaktadır (12). Bu nedenle VUR'lu çocukların prognozu iyi izlenmeli, etkileyen nedenler belirlenmeli, öngörü oluşturulabilecek klinik, laboratuvar, görüntülemeye ait bulgular deneyim, bilgi birikimi ve istatistik analiz yöntemleriyle de desteklenerek değerlendirilmelidir.

Yapılan metaanalitik bir çalışmada VUR'lu renal ünite sahip çocuklarda VUR olmayan olgulara göre renal skar oluşum riski yüksektir (OR sırayla 2.8 ve 3.8) (13). Bazı araştırmacılar renal skar oluşumuna VUR'un tek başına değil, birlikte bulunan doğumsal renal hipoplazi veya displazinin neden olduğunu ileri sürmektedir. Vezikoüreteral reflü çocukların yaklaşık olarak 1/3'ünde renal anomaliler saptanmıştır (14). Anomaliler erkek çocuklarda daha fazla görülmektedir.

Miksiyosistoüreterografi (MSUG) VUR'un kesin tanısı ve izlemi için değerli görüntüleme yöntemi olup MSUG ile VUR'un evrelemesi (grade) hastaların değerlendirme ve izleminde önemlidir. Ultrasonografi (USG) üriner enfeksiyonlarda ilk başvuru olan yöntem olması nedeniyle daha dikkatli şekilde değerlendirilerek VUR-İYE tanısındaki ayırt ediciliğinden optimal yararlanılmalıdır. Ultrasonografi, noninvaziv olması, radyasyon riskinin olmaması, ucuz olması ve farklı sağlık hizmeti basamaklarında şüphelenilen durumlarda kolaylıkla uygulanabilmesi nedeniyle VUR için görüntüleme ilk seçilen yöntemdir (15). Hidronefroz, hidroüreteronefroz ile obstrüksiyon, üreterosel, küçük böbrek, renal taş, renal abse durumları USG ile ayırt edilebilir. Prenatal dönemde yapılan USG ile erken

dönemde VUR, hidronefroz ve obstrüksiyon gibi patolojilerin tanısı mümkündür (15, 16).

Vezikoüreteral reflünün erken tanısı ve prognoz açısından iyi izlenmesini gerekli kılan durum, böbrek hasar riskidir. VUR'lu çocuklarda, pyelonefrit ve renal skar oluşumu daha fazla görülürken, yüksek dereceli (Grade III veya üzeri) VUR'lu çocuklarda düşük dereceli VUR'lu çocuklara göre renal skar oluşumu daha fazla olmaktadır. Yüksek dereceli VUR'da oluşan renal skarın 5 yaşına kadar gerileme oranı %50'nin altında iken, Grade I ve II VUR'da skar oluşumunun 5 yaşa kadar gerileme oranı %80'in üstündedir. Vezikoüreteral reflüde renal skar gelişimin yaşla ilgisi tartışmalıdır. Son zamanlarda yaşın renal skar için bir risk faktörü olamayacağı, daha ileri yaş grubundaki çocuklarda süt çocuklarındaki kadar, hatta daha fazla renal skar gelişebileceği bildirilmektedir (1, 17, 18). Çocuklarda olumsuz sonuçlar geliştirme potansiyeli olan VUR ve prognoz durumu bu çalışmanın konusudur.

Bu çalışmada, VUR nedeniyle İzmir'de 3. Basamak hastanelere başvuran olguların özelliklerini tanımlamak ve VUR için kötü prognoza neden olan riskleri belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak gerçekleştirildi. İzmir ilinde Ege Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesine 1990-2014 yılları arasında, 15 yıllık dönemde başvuran, kayıtlarına ulaşılabilen 425 VUR tanılı olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Veri retrospektif olarak toplanmasına karşın, pediatrik nefrologlar tarafından tüm tetkik ve sonuçlar kontrol edilerek veri tabanına girildi.

Çalışmanın bağımlı değişkeni, VUR prognozudur. Prognoz sınıflamasında, izlemlerde böbrekte skar, reflü nefropatisi ve kronik böbrek hastalığı gelişmesi kötü prognoz olarak belirlendi. Bu sonuç değişkenini etkileyen diğer özellikler (demografik, öz ve soygeçmiş, klinik ve laboratuvar belirtiler) bağımsız değişkenler olarak incelendi.

Tanımlayıcı veri değerlendirmesinde, tüm grubun anormal bulgu, öykü varlığı, normal sınır değerler üzerinde laboratuvar sonuç varlığı sıklık ve yüzdelerle

sunuldu. Temel karıştırıcı faktör olan cinsiyet ve yaş grubuna göre (2 yaş altı / 2 yaş ve üzeri) tanımlayıcı sunulan bulgu sıklıkları karşılaştırıldı. Karıştırıcı faktör gruplarına göre fark olup olmadığı istatistik önem testleri ile (Ki-kare test) sınılandı.

Sonuç değişkeni olan kötü prognoz varlığını arttıran özellikler tek değişkenli analizde ki-kare, çok değişkenli analizde lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm analitik karşılaştırmalarda $p < 0,05$ istatistik anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada VUR'u bulunan 175 (%41,2) erkek, 250 (%58,8) kız çocuğa ait veriler değerlendirilmiştir. Tablo I'de başvuru anında saptanan öyküdeki ve muayenedeki bulgu sıklıkları çoktan en az sıklığa doğru gösterilmiştir. Sunulan sıklıklar (%) toplam 425 çocuk üzerinden değil, incelenen özellik ve bulgunun verisi tam olan sayı üzerinden verilmiştir.

Tablo I. VUR tanılı çocukların bulgu ve öykü varlığı

| Bulgu | Veri olan toplam "n" | Bulgu olan "n" | Bulgu % |
|-------------------------|----------------------|----------------|---------|
| Kültür ile saptanan İYE | 412 | 324 | 78,6 |
| İYE Sözel | 412 | 315 | 76,5 |
| Ateş | 421 | 164 | 39,0 |
| Sık İdrara çıkma | 240 | 67 | 27,9 |
| Urgency | 286 | 76 | 26,6 |
| Dizüri | 247 | 65 | 26,3 |
| Karın Ağrısı | 263 | 63 | 24,0 |
| Enürezis | 228 | 48 | 21,1 |
| Kusma | 263 | 63 | 14,8 |
| İştahsızlık | 356 | 52 | 14,6 |
| İshal | 386 | 15 | 3,9 |
| Ailede İYE | 356 | 5 | 1,4 |
| Ailede VUR | 414 | 5 | 1,2 |

VUR'lu çocuklarda en sık bildirilen semptom, genel bir bulgu olan huzursuzluktur. Kültür kanıtı İYE varlığı bilgisi dosya kayıtlarından ikinci en sık saptanan VUR'a özgü pozitif bir bulgudur. Başvuru anında alınan bilgiye göre aileleri tarafında sözlü olarak bilgisi alınan ve

kaydedilen %76 sıklıkta daha önceden geçirilmiş İYE bulunmaktadır. Aile öyküsünde İYE ve VUR varlığı göz ardı edilebilecek sıklıktadır ve kötü prognoz için risk olmadığı saptanmıştır.

Çalışma grubunda yer alan VUR olgularının temel karıştırıcı faktör olan cinsiyet ve yaş gruplarına göre (2 yaş altı ve üzeri) Tablo I'de yer alan bulguların sıklığı karşılaştırılmıştır. Kız çocuklarda ateş, karın ağrısı, sık idrara çıkma ve anamnezde bildirilen geçirilmiş İYE sıklığı daha yüksek saptanmıştır (p değerleri sırası ile; 0,011; 0,001; 0,004; <0,001). Yaş değişkeni, 2 yaş altı/2 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldığında Tablo I'deki bulgu sıklıkları benzer saptanmıştır.

Prognoz açısından sonuç bulgusu kayıtlarda 299 çocuğun dosyasında bulunmuştur. Toplam 86 (%28,8) çocukta skar, reflü nefropatisi ve kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır (Tablo II). Yukarıda bildirilen prognoz alt

grup sınıflamasına göre 299 VUR'lu çocuğun dağılımı Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II. VUR'lu çocukların prognoz durumu

| | Veri olan toplam "n" | Bulgu olan "n" | Bulgu % |
|-------------------------|----------------------|----------------|---------|
| Prognoz (kötü) | 299 | 86 | 28,8 |
| Skar varlığı | 299 | 84 | 28,1 |
| Reflü nefropatisi | 299 | 14 | 4,7 |
| Kronik Böbrek Hastalığı | 299 | 4 | 1,3 |

Kötü prognozu olan 86 çocuğun bazılarında birden fazla sonucun geliştiği saptanmıştır. Reflü nefropatisi olan çocukların 10'unda ve kronik böbrek hastalığı olan çocukların dördünde de skar vardır.

VUR'lu tüm çocukların laboratuvar ve görüntülemeye ait bazı değişkenler için normal sınırlar dışındaki bulgu varlığı Tablo III'te sunulmuştur.

Tablo III. VUR'lu çocukların ilk başvuruda bazı laboratuvar ve görüntüleme bulgular

| | Veri olan "n" | Bulgu (+) "n" | %* |
|---------------------------------|---------------|---------------|------|
| İdrar pH (alkali idrar varlığı) | 164 | 48 | 29,3 |
| İdrarda lökositüri | 104 | 30 | 28,8 |
| Bakteri | | | |
| E.coli | 248 | 187 | 75,4 |
| Klebsiella | 248 | 27 | 10,9 |
| Diğer | 248 | 34 | 13,7 |
| USG sağ grade | | | |
| grade 1 ve üstü | 306 | 16 | 5,2 |
| USG sol grade | | | |
| grade 1 ve üstü | 303 | 7 | 2,3 |
| Üreter diletasyonu sağ | 303 | 13 | 4,3 |
| Üreter diletasyonu sol | 303 | 19 | 6,3 |
| USG sağ hidronefroz | | | |
| grade 1 ve üstü | 301 | 31 | 10,3 |
| USG sol hidronefroz | | | |
| grade 1 ve üstü | 304 | 47 | 11,1 |
| MSUG | | | |
| Sağ grade 1 ve üstü | 318 | 204 | 64,2 |
| Sol grade 1 ve üstü | 318 | 237 | 74,5 |
| Mesane rezidü idrar varlığı | 315 | 73 | 23,2 |
| Mesane duvar kalınlaşması | 313 | 18 | 5,8 |
| Mesane divertikül | 314 | 10 | 3,2 |

* % değer veri olan "n" içinde hesaplanmıştır.

Retrospektif hasta dosyalarında ilk başvuruda kayıtlarda idrar incelemesi 1/3-1/4'ünde bulunmuş ve bu çocukların %29,3'ünde idrar pH normal sınırları dışında, %28,8'inde idrarda lökositüri saptanmıştır. Başvuru anında yapılan veya hastaların VUR tanısı almadan önce yapılan idrar kültürlerinde en sık (%75,4) *E.coli* ürettiği saptanmıştır. İlk USG değerlendirmelerinde VUR şüphelendirebilecek bulgu %11 olguda bulunurken, izlemde MSUG'da olguların %74'ünde reflü saptanmıştır.

Tablo IV'te MSUG sağ (sütunda) veya sol (sattırda) VUR dereceleri çaprazlanarak gösterilmiştir. Kayıtlardan ulaşılan toplam 318 çocuğun MSUG-1 sonucunda 192'sinde (%60,4) tek taraflı VUR –tabloda gri dolgulu alandaki çocuklar- ve 126'sında (%39,6) iki taraflı VUR saptanmıştır (Tablo IV). MSUG sonucuna göre iki taraflı VUR olan ve her iki taraf evrelemesi 4 ve üzeri 18 çocuk bulunmaktadır (Tablo IV).

Tablo IV. MSUG sağ ve sol grade (evreleme) bulgularının birlikte gösterimi

| | | MSUG sağ grade | | | | | |
|----------------------|--------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | yok | Evre 1 | Evre 2 | Evre 3 | Evre 4 | Evre 5 |
| MSUG sol grade | yok | 4 | 13 | 25 | 24 | 9 | 7 |
| | Evre 1 | 19 | 2 | 3 | 4 | 1 | 0 |
| | Evre 2 | 26 | 2 | 17 | 8 | 3 | 0 |
| | Evre 3 | 36 | 6 | 10 | 40 | 5 | 0 |
| | Evre 4 | 22 | 0 | 1 | 2 | 11 | 1 |
| | Evre 5 | 7 | 1 | 0 | 3 | 2 | 4 |

Kötü prognoz varlığını, neden-sonuç ilişkisi açısından açıklayabilecek olan değişkenlerden yaş grubu (2 yaş altı/ 2 yaş ve üzeri), cinsiyet, kültür kanıtlı İYE sayısı, sözel bildirimli İYE varlığı, uzamış sarılık öyküsü, düşük doğum ağırlığı (2500 gr altı/üzeri) değişkenleri bir arada lojistik regresyon modeli (LR) analiz sonuçları Tablo IV'te

gösterilmiştir. Hasta dosyalarından sınırlı sayıda nedensel değişken elde edildiği ve toplam "n" sayısı yeterli olduğu için, az sayıdaki nedensel değişkenlerin birbiri ile etkileşiminin de kontrol edildiği çok değişkenli LR analizi, tek değişkenli analizlere gerek duyulmadan doğrudan uygulanmıştır.

Tablo V. Prognozu etkileyen nedenler: Lojistik regresyon analizi model sonuçları

| | p | OR | %95 güven aralığı (OR) | |
|----------------------------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|
| Cinsiyet | 0,434 | 0,753 | 0,369 | 1,534 |
| Yaş grubu (2 yaş altı/2 yaş ve üzeri) | 0,011 | 1,246 | 5,314 | 2,573 |
| Doğum ağırlığı (2500 gr altı ve üzeri) | 0,483 | 1,456 | 0,510 | 4,159 |
| Sözel İYE varlığı | 0,019 | 2,627 | 1,172 | 5,890 |
| Kültür kanıtlı İYE sayısı | 0,652 | 1,036 | 0,889 | 1,207 |
| Uzamış sarılık öykü varlığı | 0,576 | 1,420 | 0,416 | 4,840 |
| Sabit | 0,481 | 1,787 | | |

Lojistik regresyon analiz sonucuna göre VUR olan çocuklarda, 2 yaş altında olma ve ailelerin başvuru anında bildirdikleri İYE öykü varlığının kötü prognozu anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (Tablo V).

Hidronefroz varlığı ve üreter dilatasyonu doğumsal veya VUR prognozunun ilerlemesi ile gelişip gelişmediği hasta dosya kayıtlarındaki bilgilerden bulgusu olan tüm çocuklar için saptanamadığından, yukarıdaki nedensel ilişki modeline bu değişkenler dahil

edilememiştir. Bu bulgular ayrıca tek değişkenli analizlerle değerlendirilmiştir. Sağ böbrek USG'de hidronefroz 280 çocukta değerlendirilmiş ve prognozu iyi olan grupta %7,8'inin, kötü olan grupta %15,8'inin evre 1 ve üzeri hidronefroz olduğu bulunmuştur. Sol böbrekte prognoz iyi grupta %11,2'sinde kötü olan grubun %21, 8'inde hidronefroz bulunmaktadır. Hidronefroz sıklığı prognoz kötü grupta anlamlı olarak daha fazladır ($p_{\text{sağ}}:0,047$, $p_{\text{sol}}:0,023$). Üreter dilatasyon sıklıklarında fark bulunmamıştır. MSUG görüntüleme tek veya çift taraflı evre 4 ve üzeri VUR'u olan çocuklarda kötü prognoz varlığının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur ($p<0,001$; Pearson Ki-kare).

TARTIŞMA

Bu araştırmada 1990-2014 yıllarını kapsayan dönemde İzmir'de iki ayrı 3. basamak hastanesine başvuran ve kayıt bilgilerine ulaşılan 425 VUR'lu çocuk değerlendirilmiştir. Dosya kayıt bilgileri yanı sıra dosyada bulunan laboratuvar ve radyolojik değerlendirme sonuçları vizit tarihleri ile uyumlu olacak şekilde ilk başvuru anı bulguları olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenlerle her veride farklı "toplam n" sayısı ile karşılaşmıştır. Özellikle anamnez bulgu kayıtlarında, eksik verinin çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Örneğin; ailede VUR ve geçirilen İYE öyküsü çok düşük sıklıkta saptanmış ve aile öyküsü varlığı ile prognoz arasında bir ilişki belirlenmemiştir.

Dosyalardaki bilgilerde aile öyküsünde kardeşlerde VUR öyküsü de sorgulanmıştır. Literatürde çalışmalarda özellikle VUR'lu çocukların kardeşlerinde hastalık sıklığının arttığı bildirilmiştir (19, 20). Bizim çalışmada bu ilişki saptanmamıştır, kardeş öyküsünün yeterli kaydedilmediği sorunu olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda VUR'lu çocuklarda prognoz için, verisi olan 299 çocuğun 86'sında (%28,8) prognozun kötü olduğu saptanmıştır. Bu çocukların 14'ünde (%4,7) reflü nefropatisi gelişmiştir. Literatürde de reflü nefropatisi gelişimi için farklı sıklıklar bildirilmektedir. DMSA sintigrafisi ile akut piyelonefrit saptanan olgularda %24-39'unda VUR saptanmıştır (21). Yüksek dereceli VUR'u olan hastalarda renal skar gelişme riski daha yüksektir (13).

Çalışmamızda da benzer bulgu saptandı, 4 ve 5. derece VUR'lu olgularda skar gelişme olasılığı daha yüksektir.

Çalışmamızda kayıtlarına ulaşılan 425 çocuğun 250'si (58,8) kız çocuktur. Retrospektif değerlendirme yapan ve yaş grubu olarak ileri yaş grubu çocukları da alan bir tez çalışmasının tüm olguların %65,6'sı kızdır (22).

Çalışmamızda öyküde ailelerin bildirdiği İYE varlığı arttıkça, kötü prognoz sıklığının da arttığı bulunmuştur. Literatürde ateşli İYE olan yenidoğanlarda, VUR varlığında akut pyelonefrit ve skar gelişiminin arttığı bildirilmiştir (23). Çalışmamızda özellikle VUR tanısı ve izlem öncesi sözel bildirimle alınan İYE varlığı, prognozu etkilerken, VUR tanısı alıp, izlenen çocuklarda, kültür kanıtlı İYE sayısının prognozu etkilenmediği saptanmıştır. Vezikoüreteral reflü tanısı sonrası İYE geçirilse de, enfeksiyonların zamanında tanınması ve uygun tedavisi ile prognozu etkilemediği düşünülmektedir. Kültürle kanıtlı İYE sayısı ile ilgili bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu VUR tanısı sonrası İYE'nin iyi yönetildiğini düşündürmektedir. Diğer önemli risk, yaş grubu bulunmuştur. İki yaş ve altındaki çocuklarda prognoz daha kötüdür.

Sonuç olarak; retrospektif gerçekleştirilen bu çalışmada, 2 yaş altında VUR'lu olma ve sözel bildirimdeki İYE varlığı önemli riskler olarak saptanmıştır. Yarisından fazlasını kız çocukların oluşturduğu çalışmamızda, özgeçmişte bildirilen İYE'ler risk olarak saptanırken, izlemde kültür kanıtlı İYE sayısının prognozun kötüleşmesi için risk olarak bulunmaması önemlidir. Riskli durumlar iyi yönetilerek olumsuz sonuçlar azaltılabilir.

Bu çalışma TÜBİTAK 114S011 nolu projesinden üretilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Elder J.S. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2000 p.1619.
2. Kaefer, M, Curran, M, Treves S.T, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. Pediatrics 2000; 105: 800 – 804.

3. Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatric Reflux* 2000; 30: 587 – 593.
4. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, et al. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Disease Child*, 2003; 88: 688 – 694.
5. Fanos, V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004; 364: 1720 – 172.
6. Venhola, M, Huttunen, NP, Uhari, M. Metaanalysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scand J Urol Nephrol* 2006: 40; 98 – 102.
7. Gökçe İ, Alpay H. Renal parenkimal skar ve reflü nefropatisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2012; 21: 21 – 27
8. Blumental, I. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 2006; 82: 31 – 35.
9. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, et al. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007;178:647-651.
10. Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, et al. Vesicoureteral reflux: current trends in diagnosis, screening and treatment. *Eur Urol* 2012; 61: 773 – 782.
11. Silva JM, Santoz DJS, Marino VS, et all. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 981 – 988.
12. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and end-stage renal disease. *Adv Urol* 2008; 508949. doi: 10.1155/2008/508949
13. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the mercapto-succinic acid literature. *J Urol* 2009; 181: 290 – 297.
14. Dincel N, Biçer H, Gün ZH, Mir S. Natural course of children with dysplastic and hypoplastic kidney. *World J Nephrol Urol* 2013; 2: 55 – 59.
15. Rossleigh MA. Renal infection and vesico-ureteric reflux. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 261 – 268.
16. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2005; 5: 2. doi: 10.1186/1471-2431-5-2
17. Pirker ME, Mohanan N, Colhoun E, Barton D, Green A, Puri P. Familial vesicoureteral reflux: influence of sex on prevalence and expression. *J Urol* 2006; 176: 1776 – 1780.
18. Chen MJ, Cheng HL, Chiou YY. Risk factor for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesicoureteral reflux children: a long-term follow-up retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013; 8: e57954. doi: 10.1371/journal.pone.0057954
19. Hollowel JG, Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 168: 2138 – 2141.
20. Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 2003; 169: 1804 – 1808.
21. Levtchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: A prospective randomised study. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 878 – 884.
22. Telefarlı Z. Vezikoüretal reflüsü olan hastaların izlem ve sonuçları. *Uzmanlık Tezi*, 2013. URL:<http://dSPACE.trakya.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/1/2097/0109485.pdf?sequence>
23. Pokrajac D, Sefic-Pasic I, Begic A. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Infants After the First Febrile Urinary Tract Infection. *Med Arch* 2018; 72: 272 – 275.

Anksiyete Okuryazarlığı Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi

EVALUATION OF VALIDITY AND RELIABILITY OF TURKISH VERSION OF ANXIETY LITERACY SCALE

Saniye GÖKTAŞ¹, Burhanettin IŞIKLI¹, Çınar YENİLMEZ², Selma METİNTAŞ¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZ

Amaç: Araştırmanın amacı, Anksiyete Okuryazarlığı-Ölçeği (AOY-Ölçeği)'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 2017-2018 öğretim yılında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi öğrencileriyle yapılan metodolojik tipte bir araştırmadır. Anksiyete Okuryazarlığı-Ölçeği, bağımsız iki yabancı dil uzmanı tarafından çeviri-geri çeviri yöntemiyle değerlendirilerek ölçeğe Türkçe dilinde son şekli verildi. Anksiyete Okuryazarlığı-Ölçeği'nin Kapsam Geçerlilik İndeksi 0,81 bulundu. Çalışmada AOY düzeyini belirlemek için AOY-Ölçeği, eş değer ölçüt geçerliliğini değerlendirmek için Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32) kullanıldı. Ölçeğin test-tekrar test güvenilirliğini ve ayırt edici, geçerliliğini değerlendirmek için Tıp Fakültesi'nden 38 öğrenciye ölçek iki hafta arayla iki kez uygulandı. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki 204 kişinin 38'i erkek (%19), 166'sı kadın (%81), yaş ortalamaları 20,2 ± 2,3 yıl idi. Açımlayıcı Faktör Analizi'nde ölçek maddelerinin faktör yüklerinin 0,30'dan büyük olduğu bulundu. Tek faktörlü yapının, toplam varyansın %58,2'sini açıkladığı görüldü. Doğrulayıcı Faktör Analizi sonuçlarına göre uyum indekslerinin kabul edilebilir düzeylerde olduğu görüldü. Tıp Fakültesi öğrencilerinde ölçek puan ortancasının Fen Edebiyat Fakültesi öğrencilerine göre daha yüksek olduğu bulundu. Anksiyete Okuryazarlığı-Ölçeği ve TSOY-32'nin pozitif yönde zayıf korelasyon gösterdiği saptandı. Anksiyete Okuryazarlığı-Ölçeği'nin Cronbach alfa katsayısı 0,88 olarak saptandı. Ölçeğin test-tekrar test güvenilirliği analizinde, toplam puanları arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptandı.

Sonuç: Analizler ışığında, AOY-Ölçeği'nin, anksiyete okuryazarlığını ölçmede geçerli ve güvenilir olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: anksiyete, anksiyete okuryazarlığı, AOY-Ölçeği, geçerlilik, güvenilirlik

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to evaluate the validity and reliability of the Anxiety Literacy Scale (ALIT-Scale) in Turkish.

Material and Method: This study is a methodological study conducted with the students of Eskişehir Osmangazi University in 2017-2018 academic year.

Saniye GÖKTAŞ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Odunpazarı, Eskişehir

<https://orcid.org/0000-0003-0609-782X>

Anxiety Literacy-Scale was translated into Turkish by translation-back translation method by two independent foreign language experts and presented to expert opinion. The ALIT-Scale's Content Validity Index was 0.82. In the study, ALIT-Scale was applied to determine the level of ALIT, the equivalent of criterion validity was assessed by Turkey's Health Literacy Scale-32(THL-32). In order to evaluate the test-retest reliability and discriminant validity of the scale, the scale was applied to 38 students from the Faculty of Medicine twice in two weeks intervals. Validity and reliability analysis of the scale were performed

Results: Of the 204 subjects in the study group, 38 (19%) were male 166 (81%) were female, and the mean age was 20.2 ± 2.3 years. Factor loadings of the scale items in Exploratory Factor Analysis were found to be greater than 0.30. The single factor structure revealed 58.2% of the total variance. According to Confirmatory Factor Analysis results, fit indexes were found to be acceptable. It was found that the median scores of the students in the Faculty of Medicine were higher than the students of the Faculty of Science and Letters. There was weak positive correlation between the ALIT-Scale and THL-32. Cronbach's Alpha coefficient was found to be 0.88. The test-retest reliability analysis showed a strong positive correlation between total scores.

Conclusion: In the light of analysis, it can be concluded that ALIT-Scale provides sufficient validity and reliability to measure anxiety literacy.

Keywords: anxiety, anxiety literacy, ALIT-Scale, validity, reliability

Anksiyete bozuklukları sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 42 milyar dolardan fazla maliyete neden olmaktadır (1). Dünyada anksiyete bozukluğu sıklığı %0,9 – 28,3 arasında değişmektedir (2).

İyi sağlığın sürdürülmesi ve teşviki için bilgiyi elde etme, anlama ve kullanabilmede bireysel gücü belirleyen kişisel, bilişsel ve sosyal beceriler olarak tanımlanan sağlık okuryazarlığının sağlığın teşviki ve geliştirilmesine toplumun katılımı açısından kritik önemi vardır (3 - 5). Sağlık okuryazarlığının bir komponenti olan ruh sağlığı okuryazarlığı, Jorm tarafından "ruh sağlığı hastalıklarını tanıma, yönetme ve önlemeye yönelik bilgi ve inanç" olarak tanımlanmıştır (6, 7). Ruh sağlığı okuryazarlığının bir komponenti olan anksiyete okuryazarlığı da anksiyeteyi tanıma, yöneme ve önlemeye yönelik bilgi ve inanç olarak tanımlanmaktadır.

Toplumun ruh sağlığı bozuklukları hakkındaki bilgi düzeyi yeterli seviyede değildir ve toplumun önemli bir bölümü bu bozuklukları doğru bir şekilde tanımlayamamaktadır (4, 6). Ruh sağlığı bozuklukları yaygın olduğundan, toplumda her bireyin bu hastalıklarla ilgili beklenen veya acil bir durumla karşılaşma olasılığı da yüksektir (6).

Kişiler kendilerinde ya da yakınlarında bir rahatsızlık olduğunda eğer ruh sağlığı hastalıkları ile ilgili

okuryazarlıkları yetersiz ise yaşadıkları belirtilerin bir rahatsızlık olduğunu, profesyonel yardıma başvurulması gerektiğini bilmemekte ve bunun sonucunda belirtiler gitgide kötüye doğru gitmektedir. Bu yüzden ruh sağlığı okuryazarlığının yeterli seviyede olmaması hasta, ailesi veya bakım vereninin hayatında çeşitli zorluklar oluşturmakta ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (8). Anksiyete için tedavi arayan kişilerde yapılan bir araştırmada, tedavi başvurusunda gecikmenin birinci sebebinin, hastaların %60'ında "bilgi eksikliği" olarak bildirilmiştir (9).

Ruh sağlığı bozukluklarından en sık görülenlerden biri olan anksiyete, birey tarafından istenmeyen bir durumla karşılaşıldığında algılanan tehlike, gerilim ve korku hali olarak tanımlanabilir. Anksiyetenin fizyolojik, psikolojik, sosyal ve iş hayatında pek çok olumsuz etkisi vardır (10). Bu olumsuz etkilerin önüne geçilebilmesi için anksiyete hakkında toplumun bilgi, inanç ve farkındalığının değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. Anksiyete okuryazarlığını değerlendirmek için Gulliver ve arkadaşları tarafında İngilizce dilinde bir ölçek geliştirilmiştir (11). Literatürde, Türkçe dilinde anksiyete okuryazarlığını değerlendiren bir ölçeğe rastlanmadı.

Araştırmanın amacı, Anksiyete Okuryazarlığı Ölçeği'nin (AOY-Ölçeği) Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 2017 - 2018 öğretim yılında, Türkiye'nin orta bölgesinde yer alan Eskişehir ilinde üniversite öğrencileriyle yapılan metodolojik tipte bir araştırmadır.

AOY-Ölçeği'nin Türkçe diline çevrilebilmesi için ölçeğin yazarından izin alındı. Çalışmanın yapılabilmesi için resmi kurumlardan gerekli izinler ve etik kurul onayı (80558721/G - 70) alındı.

AOY-Ölçeği'nin dil geçerliliğinin sağlanabilmesi için ölçek, bağımsız iki yabancı dil uzmanı tarafından çeviri - geri çeviri yöntemiyle değerlendirilerek ölçeğe Türkçe dilinde son şekli verildi.

Ölçeğin kapsam geçerliliğinin değerlendirilebilmesi için 10 uzman ölçek maddelerinin uygunluğunu değerlendirdi. Sonrasında her maddenin Kapsam Geçerlilik Oranı (KGO) ölçek toplamının Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGİ) hesaplandı. Ölçek maddelerinin KGO değerleri 0,7 - 1 arasında ve ölçeğin KGİ'si 0,81 bulundu. Bulunan değer 10 uzman için gereken sınır KGİ değerinden (0,62) büyük olduğu ve ölçeğin kapsam geçerliliğini sağladığı görüldü.

Ölçek uyarlama araştırmalarında ölçek madde sayısının yaklaşık 7 - 10 katı kişiye ölçeğin uygulanarak analizlerin yapılması istenmektedir (12). Araştırma için, ölçek madde sayısının yaklaşık 7 - 10 katı olacak şekilde minimum 180 kişiye ulaşılması hedeflendi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'nde öğrenim gören, 18 yaşın üstünde ve çalışmaya katılmayı kabul eden 204 öğrenci çalışma grubuna dâhil edildi. Ölçeğin ayırt edici geçerliliğinin ve test - tekrar test güvenilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören, 18 yaşın üstünde ve çalışmaya katılmayı kabul eden 38 öğrenciye, ölçek iki kez (uygulamalar arasında iki hafta ara verildi) uygulandı.

Araştırmada kullanılacak anket form üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm bireylerin sosyodemografik özelliklerini sorgulayan sorulardan oluşmaktadır. İkinci bölümde AOY-Ölçeği, üçüncü bölümde Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği - 32 (TSOY-32) ile ilgili sorular yer almaktadır.

Öğrencilerin anksiyete okuryazarlığı düzeyini belirlemek için kullanılan AOY-Ölçeği'nde, cevapları "doğru, yanlış, bilmiyorum" şeklinde olan 22 önerme yer almaktadır ve bunlardan 14 tanesi ters önerme şeklindedir. Ölçekte doğru cevap verilen soru "1 puan" olarak değerlendirilmekte ve ölçekten alınabilecek puan 0 - 22 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan puan arttıkça anksiyete okuryazarlığı düzeyi artmaktadır (11).

AOY-Ölçeği'nin eş değer ölçüt geçerliliğini değerlendirmek için kullanılan TSOY-32, 2016'da Okyay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, beşli Likert tipinde 32 sorudan oluşmaktadır. Soruların cevapları "çok kolay, kolay, zor, çok zor, fikrim yok" şeklindedir. Ölçekten alınabilecek puan 0 - 50 arasında değişmekte olup, puan arttıkça kişilerin sağlık okuryazarlığı düzeyi artmaktadır (13).

Çalışma için belirlenen yol doğrultusunda, örnekleme giren sınıflardaki öğretim görevlilerinden izin alınarak, öğrencilere çalışmanın amacı hakkında bilgi verilip sözlü onamları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere anketler dağıtıldı ve anketi kendilerinin doldurmaları istendi. Bu işlem yaklaşık 20 - 25 dakika sürdü.

Verilerin analizi IBM SPSS (Versiyon 15) ve Lisrel (Student Versiyon) programları kullanılarak yapıldı. Ölçeğin güvenilirliğinin değerlendirilmesi için iç tutarlılık (Cronbach alfa) ve test - tekrar test korelasyonu kullanıldı. Faktör analizi için örneklemin uygunluğunu değerlendirmek için Kaiser Meyer Olkin (KMO) ve korelasyon matrisini test etmede Bartlett's testi kullanıldı. Yapı geçerliliği için, varimax döndürme işlemi uygulanarak Açıklayıcı Faktör Analizi (AFA) yapıldı. Tek faktörlü yapının doğrulanabilmesi için Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) yapılarak χ^2/df , RMSEA, RMR, SRMR değerleri hesaplandı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında, Mann Whitney U analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 204 kişinin 38'i erkek (%19), 166'sı kadın (%81), yaş ortalamaları $20,2 \pm 2,3$ yıl idi.

AOY-Ölçeği'nin geçerlilik analizleri

1.Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA)

Faktör analizleri öncesinde KMO 0,87, Bartlett testi sonucunda $\chi^2:1356,0$, $df:231$, $p<0,001$ bulundu. Bu

sonuçlara bakılarak verinin faktör analizine uygun olduğu görüldü ve AFA yapıldı. AFA'da ölçek maddelerinin faktör yüklerinin 0,30'dan büyük olduğu ve 0,42 – 0,79 arasında değiştiği bulundu. Tek faktörlü yapının toplam varyansın %58,2'sini açıkladığı görüldü. AOY-Ölçeği'nin AFA sonuçları ve maddelere doğru cevap verilme oranları Tablo I'de verildi.

Tablo I: AOY-Ölçeği'ndeki maddelerin faktör yükleri ve maddelere verilen doğru cevapların oranı

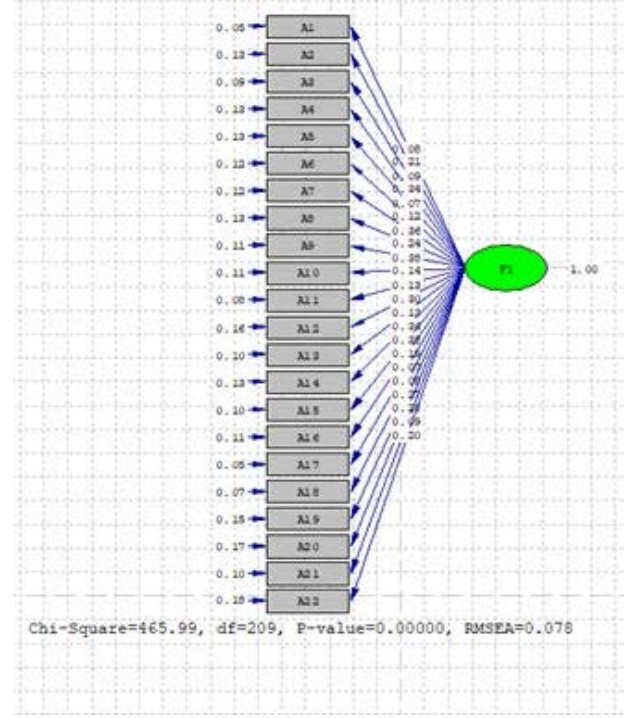
| | Doğru cevapların oranı (%) | Faktör yükü |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------|
| 1. Anksiyete bozukluğu olan insanlar genelde dağınık ve anlaşılmayacak şekilde konuşurlar. | 6,4 | 0,72 |
| 2. Çabuk yorulmak anksiyete bozukluğunun belirtisi olabilir. | 22,5 | 0,42 |
| 3. Umursamaz ve çılgınca davranışlar sergilemek, anksiyete bozukluğunun, sık görülen işaretidir. | 11,3 | 0,70 |
| 4. Sinirlilik anksiyete bozukluğunun belirtisi olabilir. | 52,5 | 0,69 |
| 5. Kin tutmak ve başkalarını affedememek, anksiyete bozukluğunun belirtisi olabilir. | 15,2 | 0,65 |
| 6. Anksiyete bozukluğu olan insanlar sıklıkla ortada olmayan sesleri duyar. | 16,2 | 0,65 |
| 7. Anksiyete bozukluğunun en temel belirtisi fazlasıyla endişeli olmaktır. | 46,6 | 0,67 |
| 8. Kasların gergin olması anksiyete bozukluğunun belirtisi olabilir. | 24,5 | 0,52 |
| 9. Anksiyete bozukluğu, konsantrasyonunuzu etkilemez. | 53,9 | 0,79 |
| 10. Çeşitli kişiliklere sahip olmak anksiyete bozukluğunun belirtisi olabilir. | 14,7 | 0,74 |
| 11. Ağız kuruluğu, anksiyete bozukluğunun belirtisi olabilir. | 11,3 | 0,59 |
| 12. Anksiyete bozukluğuyla baş edebilmenin en iyi yolu, bunu kendi kendinize halletmenizdir. | 44,1 | 0,65 |
| 13. Yaygın anksiyete bozukluğu işyeri engelliliğinin sık görülen bir nedenidir. | 12,7 | 0,73 |
| 14. Yaygın anksiyete bozukluğu aile içinde görülmez. | 42,2 | 0,63 |
| 15. Zorbalığa maruz kalma veya mağdur olmanız, sizde anksiyete bozukluğunun gelişme riskini artırır. | 47,1 | 0,75 |
| 16. Antidepresanlar anksiyete bozukluğu için etkili bir tedavi yöntemidir. | 18,1 | 0,45 |
| 17. Anksiyete bozukluğu için kullanılan birçok tedavi, antidepresanlardan daha etkilidir. | 5,4 | 0,62 |
| 18. Akupunktur tedavisi anksiyete bozukluğunda bilişsel davranışçı terapi kadar etkilidir. | 8,8 | 0,75 |
| 19. Bilişsel davranışçı terapi ile ilgili kişisel gelişim kitaplarını okumak anksiyete bozukluğu için faydalı değildir. | 32,8 | 0,74 |
| 20. Antidepresan ilaçları kullanmayı birden bırakmak sorun yaratmaz. | 53,4 | 0,50 |
| 21. Antidepresanlar bağımlılık yapar. | 11,8 | 0,77 |
| 22. Antidepresan ilaçlar genellikle hemen etki eder. | 33,3 | 0,67 |

2. Doğrulayıcı Faktör Analizi

AOY-Ölçeği'nin faktör yapısını doğrulamak amacıyla yapılan DFA sonucunda ölçeğin orijinal halindeki faktör yapısıyla yeterli uyuma sahip bulunan yapıda herhangi bir madde değişikliğine gerek görülmedi. DFA sonuçlarına göre χ^2/df : 465,99/209=2,23, RMSEA:0.078, RMR:0.011, SRMR:0.073 bulundu ve AOY-Ölçeği'nin 22 maddelik tek faktörlü yapısının uyum indekslerinin kabul edilebilir düzeylerde olduğu görüldü. AOY-Ölçeği'nin DFA sonucunda elde edilen diyagram Şekil 1'de verildi.

2. AOY-Ölçeği'nin ayırt edici geçerliliği

AOY-Ölçeği'nden alınan puanların yaşa ve cinsiyete göre değişmediği bulundu. AOY-Ölçeği puan ortancaları fakülteler göre karşılaştırıldığında Tıp Fakültesi öğrencilerinde (13 (7 - 19)) puan ortancasının Fen Edebiyat Fakültesi öğrencilerine (6 (0 - 16)) göre daha yüksek olduğu bulundu (z :6846, $p<0.001$). Sonuçlar AOY-Ölçeği'nin ayırt edici geçerliliği sağladığını göstermektedir. AOY-Ölçeği puan ortancalarının yaşa, cinsiyete ve fakülteye göre karşılaştırılması Tablo II'de verildi.



Şekil 1: AOY-Ölçeği'nin DFA sonucunda elde edilen diyagram

Tablo II: AOY - Ölçek puan ortancalarının yaşa, cinsiyete ve fakülteye göre karşılaştırılması

| Değişkenler | | AOY - Ölçek puan ortancası (Minimum - Maksimum) | z; p |
|-------------|------------------------|----------------------------------------------------|--------------|
| Cinsiyet | Erkek | 5 (0 - 16) | 2785; 0,258 |
| | Kadın | 6 (0 - 16) | |
| Yaş grubu | 19 ve altı | 5 (0 - 15) | 5516; 0,337 |
| | 20 ve üzeri | 6 (0 - 16) | |
| Fakülte | Tıp Fakültesi | 13 (7 - 19) | 6846; <0,001 |
| | Fen Edebiyat Fakültesi | 6 (0 - 16) | |

3. AOY-Ölçeği'nin Eşdeğer Ölçüt Geçerliliği

AOY-Ölçeği'nin eş değer ölçüt geçerliliği için TSOY-32 ile korelasyonunu değerlendirmek için yapılan Spearman korelasyon analizi sonucuna göre AOY-Ölçeği ve TSOY-32'nin pozitif yönde zayıf korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,198$, $p=0,014$).

AOY-Ölçeği'nin güvenilirlik analizleri

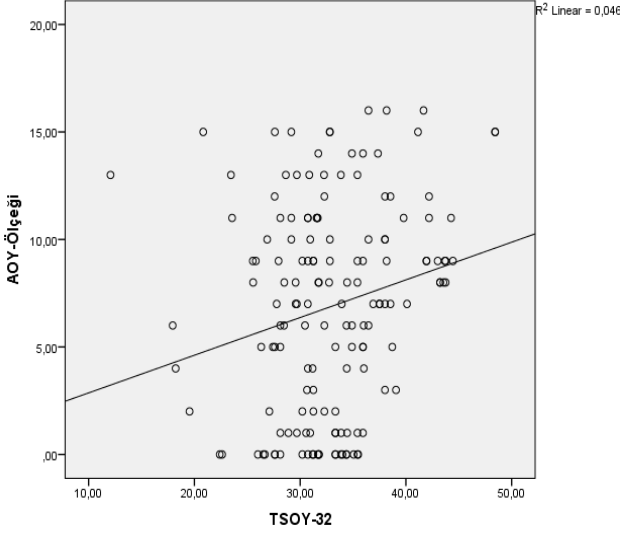
Yirmi iki maddeden oluşan AOY-Ölçeği'nin Cronbach alfa katsayısı 0,88 olarak saptandı. Ölçekte yer

alan maddelerden herhangi birisi çıkarıldığında Cronbach alfa katsayısının anlamlı düzeyde yükselmediği saptandı (0,87 – 0,88 arasında).

1. AOY-Ölçeği'nin test - tekrar test güvenilirliği

AOY-Ölçeği'nin test - tekrar test güvenilirliği için araştırmaya katılan 38 kişi AOY-Ölçeği'ni üç hafta sonra yeniden yanıtladı. Söz konusu katılımcıların birinci değerlendirmelerindeki ortalama (min - max) puanları 13 (7 - 19) olup, ikinci değerlendirmelerindeki ortalama (min - max) puanları 14 (1 - 19) idi (z ; $p=0,150$; 0,881). Toplam

puanları arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptandı ($r=0,778$, $p<0,001$). AOY Ölçeği'nin test - tekrar test puanlarının serpilme diyagramı Şekil 2'te verildi.



Şekil 2: AOY-Ölçeği ve TSOY-32'den alınan puanların serpilme diyagramı

TARTIŞMA

Çalışmada, AOY-Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği değerlendirildi. AOY Ölçeği, Türk toplumunda ruh sağlığı okuryazarlığını değerlendiren ilk ölçek çalışmasıdır. Çalışmanın sonuçları, AOY-Ölçeği'nin Türk toplumunda 18 yaş üstü erişkin bireylerde, anksiyete okuryazarlığı konusundaki araştırma ve uygulama alanları için güvenilir ve geçerli bir ölçek olmasını sağlayan güçlü ölçüm özelliklerine sahip olduğunu göstermektedir.

Verilerin faktör analizine uygunluğu Bartlett Testi ve Kaiser - Meyer - Olkin (KMO) testiyle değerlendirilir. Bartlett testi, korelasyon matrisinin, bütün köşegen (diyagonal) terimleri 1, köşegen dışındaki terimleri 0 olan birim matris olup olmadığını test etmek amacıyla kullanılır. Faktör modelinin kabul edilebilmesi için $p<0,05$ bulunmalıdır. KMO testi örneklem büyüklüğüyle ilgilidir. Bunu değerlendirmek amacıyla gözlenen korelasyon katsayılarının büyüklüğü ile, kısmi korelasyon katsayılarının büyüklüğünü karşılaştırır. KMO testinde bulunan değer 0,50'nin altında ise faktör analizine devam edilmez(14). Çalışmada, KMO 0,87 ve Bartlett testi sonucunda p değeri $p<0,001$ bulundu. Verilerin faktör

analizine uygun olduğu görüldü ve AFA aşamasına geçildi.

Faktör yükleri ilgili değişkenin o faktör üzerindeki ağırlığını tanımlar. Yapıyı açıklamak için genellikle 0.30 - 0.40 arasındaki faktör yükleri kabul edilebilir en düşük düzeydeki yük, 0,50 ve üzerindeki yükler uygulama anlamlılığı olan yük, 0,70 ve üzerindeki yük yapıyı iyi açıklayabilen yük olarak tanımlanır. Faktör analizinde açıklanan varyansın 0,50 - 0,70 arasında olması "yeterli" kabul edilir (15). Ölçek araştırmalarında AFA'da faktör yüklerinin 0,30'un üzerinde olması beklenir (14). AFA'da ölçek maddelerinin faktör yüklerinin 0,30'dan büyük olduğu ve 0,42 - 0,79 arasında değiştiği bulundu. Tek faktörlü yapının toplam varyansın %58,2'sini açıkladığı görüldü. DFA yapıldıktan sonra, χ^2/df 'nin 2'den küçük, RMSEA, RMR, SRMR'nin 0,08'den küçük olması, ölçeğin faktör yapısının kabul edilebilir uyumu sağladığına işaret eder (16). DFA sonuçlarına göre AOY-Ölçeği'nin 22 maddelik tek faktörlü yapısının uyum indekslerinin kabul edilebilir düzeylerde olduğu görüldü. Bu sonuçlara bakıldığında, ölçeğin yapı geçerliliğini sağladığı görülmektedir.

Ruh sağlığı profesyonellerinde ruh sağlığı okuryazarlığının, toplumdan seçilmiş herhangi bir gruba göre daha yüksek olması beklenir (17). Buna dayanarak oluşturduğumuz hipoteze göre, ruh sağlığı okuryazarlığının bir komponenti olan anksiyete okuryazarlığının tıp fakültesi öğrencilerinde, diğer fakülte öğrencilerine göre daha yüksek olması beklenir. AOY-Ölçeği puan ortancası, Tıp Fakültesi öğrencilerinde (13 (7 - 19)) Fen Edebiyat Fakültesi öğrencilerine (6 (0 - 16)) göre daha yüksek bulundu ($z:6846$, $p<0,001$). AOY-Ölçeği'nden alınan puanların yaşa ve cinsiyete göre değişmediği bulundu. Bu sonuçlar AOY-Ölçeği'nin ayırt edici geçerliliği sağladığını göstermektedir.

Geçerlilik değerlendirme aşamasında, ölçeğin, geçerliliği daha önceden kanıtlanmış başka bir ölçekle karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmesi, ölçeğin ölçüt geçerliliğini sağladığını gösterir (15). Ruh sağlığı okuryazarlığı, sağlık okuryazarlığının bir bileşenidir. Anksiyete okuryazarlığı da ruh sağlığı okuryazarlığının bir bileşenidir (4, 18). Buna dayanarak kurduğumuz hipoteze

göre, sağlık okuryazarlığını ölçen bir ölçek olan TSOY-32 sonuçları ile AOY-Ölçeği sonuçlarının pozitif korelasyon göstermesi beklenir. AOY-Ölçeği ve TSOY-32'nin pozitif yönde korelasyon gösterdiği ve ölçeğin ölçüt geçerliliğini sağladığı saptandı ($r=0,198$, $p=0,014$). TSOY-32'nin sadece ruh sağlığı değil genel sağlık okuryazarlığını değerlendiren bir ölçek olmasının korelasyonun zayıf bulunmasına neden olabileceği düşünüldü.

Güvenilirlik zamana göre değişmezlik ölçüsü olarak tanımlanır. Cronbach alfa katsayısı bir ölçekte yer alan k tane sorunun türdeş bir yapıyı açıklamak üzere bir bütün oluşturup oluşturmadığını sorgular. Alfa katsayısı ne kadar yüksekse "ölçekte bulunan maddelerin o ölçüden birbiriyle tutarlı olduğu ya da tüm maddelerin o ölçüde birlikte çalıştığı" yorumu yapılır (15). Bir ölçeğin, Cronbach alfa değerinin 0,60 – 0,80 arasında olması oldukça güvenilir olduğunun ve iç tutarlılığın sağlandığının göstergesidir (14). Yirmi iki maddeden oluşan AOY-Ölçeği'nin Cronbach alfa katsayısı 0,88 olarak saptandı. Ölçekte yer alan maddelerden herhangi birisi çıkarıldığında Cronbach alfa katsayısının anlamlı düzeyde yükselmediği saptandı (0,87 – 0,88 arasında). Ölçeğin geliştirildiği çalışmada Cronbach alfa katsayısının 0,76 bulunduğu bildirilmiştir (11).

Test - tekrar test güvenilirliğinin sağlanmasında korelasyon katsayısının 0,70'den büyük olması beklenir (4). Öğrencilerin birinci değerlendirmelerindeki ortalama (min - max) puanları 13 (7 - 19) olup, ikinci değerlendirmelerindeki ortalama (min - max) puanları 14 (1 - 19) bulundu (z ; $p=0,150$; $0,881$). Toplam puanları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,778$, $p<0,001$). Ölçeğin geliştirildiği çalışmada da test - tekrar test güvenilirliğinin sağlandığı rapor edilmiştir ($r=0,83$, $p=0,003$) (11). AOY-Ölçeği'nin test - tekrar test güvenilirliğini sağladığı görülmektedir.

SINIRLILIKLAR

Araştırmanın sadece üniversite öğrencilerinde yapılmış olması araştırmanın sınırlılıklarındandır. Çünkü üniversite öğrencileri genel toplumu tam anlamıyla temsil etmez. Ancak ölçeğin 18 yaş üstü erişkinlerde geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için yeterlidir. Daha büyük örneklemelerde, AOY-Ölçeği kullanılarak yapılacak

toplum tabanlı çalışmalar, toplumun AOY düzeyinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

SONUÇ

AOY-Ölçeği'nin, anksiyete okuryazarlığını ölçmede geçerli ve güvenilir olduğu görülmektedir. Ülkemizde AOY düzeyini değerlendirebilen ilk ölçek çalışması olması araştırmanın en güçlü yanlarından. Türk toplumunda anksiyete okuryazarlığının belirlenmesi için AOY-Ölçeği kullanılarak yapılacak araştırmaların yararlı olacağı düşünüldü. Yapılacak araştırmaların sonucunda, anksiyete okuryazarlığı düzeyine göre planlanacak müdahale çalışmalarının toplumun anksiyete okuryazarlığını arttırmada ve anksiyete yönetiminde faydalı olacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Paulus DJ, Wadsworth LP, Hayes - Skelton SA. Mental health literacy for anxiety disorders: how perceptions of symptom severity might relate to recognition of psychological distress. *J Public Ment Health* 2015; 14: 94 - 106.
2. Baxter A, Scott K, Vos T, Whiteford H. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta - regression. *Psychol Med* 2013; 43: 897 - 910.
3. Aslantekin F, Yumrutaş M. Sağlık Okuryazarlığı ve Ölçümü. *TAF Prev Med Bul* 2014; 13: 327 – 334.
4. Bjørnsen HN, Ringdal R, Espnes GA, Moksnes UK. Positive mental health literacy: development and validation of a measure among Norwegian adolescents. *BMC Public Health* 2017; 17: 717.
5. Lincoln A, Paasche-Orlow MK, Cheng DM, Lloyd-Travaglini C, Caruso C, Saitz R, et al. Impact of Health Literacy on Depressive Symptoms and Mental Health-related: Quality of Life Among Adults with Addiction. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 818 - 22.
6. Jorm AF, Barney LJ, Christensen H, Highet NJ, Kelly CM, Kitchener BA. Research on mental health literacy: what we know and what we still need to know. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 3 - 5.

7. Göktaş S, Işıklı B, Metintaş S. Ruh Sağlığı Okuryazarlığı. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi 2018; 3: 68 – 75.
8. Francis C, Pirkis J, Dunt D, Blood RW, Davis C. Improving mental health literacy: A review of the literature. Parkville: Centre for Health Program Evaluation, University of Melbourne 2002.
9. Coles ME, Coleman SL. Barriers to treatment seeking for anxiety disorders: initial data on the role of mental health literacy. *Depress Anxiety* 2010; 27: 63 – 71.
10. Yılmaz Ö, Boz H, Arslan A. Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğinin (DASS 21) Türkçe Kısa Formunun Geçerlilik - Güvenilirlik Çalışması. *Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2017; 2: 78 – 91.
11. Gulliver A, Griffiths KM, Christensen H, Mackinnon A, Calear AL, Parsons A, et al. Internet - based interventions to promote mental health help - seeking in elite athletes: an exploratory randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012; 14.
12. Gökler ME, Aydın R, Ünal E, Metintaş S. Sosyal Ortamlarda Gelişmeleri Kaçırma Korkusu Ölçeğinin Türkçe sürümünün geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 17 (Ek 1). 2016: 52 - 9.
13. Okyay P, Abacıgil F. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması 2016. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Sa%C4%9F1%C4%B1k%20Okur%20Yazarl%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf>. (erişim tarihi: 06.12.2017)
14. Karagöz Y. SPSS 22 Uygulamalı Biyoistatistik, Güncellenmiş 2. Basım, Nobel Yayınevi, Ankara. 2015.
15. Alpar R. Uygulamalı istatistik ve geçerlik - güvenilirlik: spor, sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle: Detay Yayıncılık; 2010.
16. Çapık C. Geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarında doğrulayıcı faktör analizinin kullanımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014; 17: 196 – 205.
17. O'Connor M, Casey L. The Mental Health Literacy Scale (MHLS): A new scale - based measure of mental health literacy. *Psychiatry Res* 2015; 229: 511 - 6.
18. Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 154 - 8.

Kistik fibrozis hastalığında mikro RNA'ların rolü ve yeni tedavi yaklaşımları açısından önemi

THE ROLE OF MICRO RNAs AND THEIR IMPORTANCE FOR NOVEL TREATMENT APPROACHES IN CYSTIC FIBROSIS

İksen Berfin EKİNCİ, Didem DAYANGAÇ-ERDEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Kodlanmayan RNA grubunda yer alan mikroRNA'lar (miRNA) son yıllarda otoimmün hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı solunum yolu hastalıklarında klinik ciddiyet ile ilişkilendirilmiştir ve tedavi hedefi olarak kullanılmasına ilişkin birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. CFTR genindeki mutasyonlar sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtılan solunum sistemi hastalıklarından birisi olan kistik fibroziste günümüze kadar hastalık patogenezi ile ilişkilendirilen çok sayıda miRNA tanımlanmıştır. Bu derlemede, kistik fibrozis hastalığında miRNA'ların rolü, hastalık ciddiyeti ile ilişkisi, miRNA temelli tedavi yaklaşımları ve ileride prognostik ve terapötik biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik gerçekleştirilen araştırmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: kistik fibrozis, CFTR geni, mikroRNA, biyobelirteç

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNA), which belong to non-coding RNA group, have been associated with clinical severity in autoimmune diseases, cancer, cardiovascular diseases and some respiratory diseases. Many studies have been carried out on their use as therapeutic targets in recent years. In cystic fibrosis, an autosomal recessive inherited respiratory system disease caused by mutations in the CFTR gene, many miRNAs associated with the pathogenesis have been identified. This review, summarizes the research about the role of miRNAs in cystic fibrosis, their relationship with the severity of the disease, miRNA based treatment approaches and their use as prognostic and therapeutic biomarkers.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR gene, microRNA, biomarker

Didem DAYANGAÇ-ERDEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji AD

ANKARA

 orcid.org/0000-0003-2508-8857

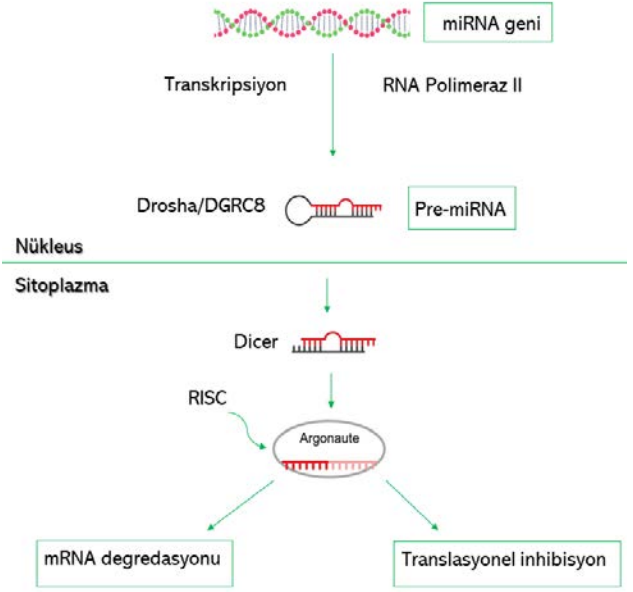
Gen ifade kontrolünde önemli rollere sahip olan mikroRNA'lar (miRNA), 20-25 nükleotid uzunluğunda kodlamayan RNA molekülleridir (1). Bugüne kadar insanlarda 2500'den fazla miRNA tanımlanmıştır ve bu miRNA'lar insan hücrelerinde protein kodlayan genlerin

%60'ını düzenlemektedir (2,3). mRNA'ların 3' ucunda bulunan ve proteine çevrilmeyen (3'UTR) bölgesine komplementerlik esasına dayanarak bağlanan miRNA'lar, mRNA yıkımı veya protein sentezinin engellemesiyle sonuçlanan mekanizmalar ile gen ifadesini baskırlar (1).

miRNA'ların ifade profillerinin hücre ve dokular arasında oldukça değişken olması dokunun kararlı iç dengesinin (homeostaz) korunması için önemli olduklarının bir göstergesi olmakla birlikte seviyelerindeki artış/azalışlar birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Proliferasyon, apoptozis, farklılaşma ve inflamasyon gibi birçok hücresel süreçte rol oynayan miRNA'ların ifade düzeylerindeki değişiklikler kanser, otoimmün, kardiyovasküler, nörodejeneratif ve solunum sistemi hastalıklarında gösterilmiştir (4). Son yıllarda akciğer fonksiyonlarını ciddi şekilde etkileyen ve kalıtsal hastalıklar arasında en sık görülenlerden biri olan kistik fibrozis (KF) hastalığında, miRNA'ların patolojik ve/veya tedavi edici etkisi üzerine yapılan çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir (5,6). Bu derlemede, ülkemizde de oldukça sık görülen, kalıtsal bir hastalık olan kistik fibrozis örnek olarak seçilerek miRNA'ların rolü, miRNA'ların prognostik ve terapötik biyobelirteç olarak kullanımı erken tedavi yaklaşımlarının keşfine olanak sağlayacak yeni bir bakış açısı ile tartışılacaktır.

miRNA biyogenezisi

miRNA, 20-25 nükleotid uzunluğunda, kodlanmayan RNA sınıfında yer alır (1). İlk defa 1990'ların başında miRNA'ların *Caenorhabditis elegans*'ta gen ifadesinin post-transkripsiyonel düzenleyicisi oldukları tanımlanmıştır (7). miRNA geni hücre çekirdeğinde protein kodlayan bir genin intron dizisinden transkripsiyona uğramaktadır. Saç tokası şeklindeki öncül miRNA'nın (pre-miRNA) işlevsel olabilmesi için Drosha ve onun kofaktörü olan DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8 (DGCR8)'den oluşan bir kompleks tarafından kesilip; olgun miRNA yapısını kazanması gerekmektedir. Sitoplazmaya taşınan miRNA, Dicer enzimi ile kesildikten sonra RNA-indüklenmiş susturucu kompleks (RISC) ve Argonaute proteinleri sayesinde tek zincirli hale getirilir ve hedef mRNA molekülünün 3'UTR bölgesine bağlanır. Böylece mRNA yıkımı veya protein sentezinin baskılanması gerçekleşmiş olur (Şekil 1). Yapılan araştırmalar sonucunda, miRNA moleküllerinin temel görevinin gen ifade seviyesini değiştirmek ve hücredeki sinyal yollarının homeostazisini sağlamak olduğu gösterilmiştir (8).



Şekil 1: miRNA'ların biyogenezisi

Kistik fibrozis patofizyolojisi

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif kalıtılan hastalıklardan birisi olup; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (9). KF'nin görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişiklik göstermektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da ortalama her 3000 yeni doğumda 1 görülürken Asya'da görülme sıklığı her 100.000-150.000 yeni doğumda 1'dir (10,11). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda KF hastalığının görülme sıklığının 3000'de 1 olduğu bulunmuştur (12).

Kromozomun 7q31.2 bölgesinde lokalize olan CFTR geni 27 ekzondan oluşur ve 1480 aminoasitlik CFTR proteinini sentezler. Bir glikoprotein olan CFTR, ABC (ATP-Binding Cassette) protein ailesi üyelerinden birisi olup; epitel hücre membranında klor ve bikarbonat taşınmasından sorumludur (9,13).

İnsanda; akciğer, pankreas, bağırsak, vas deferens, ter bezleri ve sinüsler CFTR ifadesinin en yüksek seviyede olduğu dokulardır. Kistik fibrozis birden fazla dokunun etkilendiği bir patofizyoloji gösterir ve klinik bulgular

hastanın yaşına, tutulan sistemlere ve CFTR mutasyon ciddiyetine göre değişmektedir. Kistik fibrozis hastalığında akciğer fenotip özellikleri solunum fonksiyon testi (FEV1/FEVC), bakteriyolojik belirteçler, akciğerde yapısal değişikliklerin saptanması ile belirlenmektedir. Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır ve bunu gastrointestinal sistem bulguları izlemektedir. Hastaların akciğerlerinde oluşan, katı ve kalın mukus tabakası patojen enfeksiyonlarının gelişmesine sebebiyet verir. Oluşan akciğer bulgularının şiddeti yaşam kalitesi ve süresini etkilemekle birlikte, pek çok faktör akciğer fenotipinin oluşumunda görevlidir. Solunum fonksiyon testleri FEV1/FEVC hastalığın izleminde ve prognozu öngörmeye oldukça sık kullanılan bir parametredir. P. aeruginosa, KF'de solunum yollarında hastalığa yol açan en önemli patojendir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda ekzokrin pankreas yetmezliği görülür ve beslenme durumu akciğer fonksiyonlarını etkiler (9).

CFTR geninde keşif sürecinden günümüze kadar yaklaşık 2000 adet mutasyon tanımlanmıştır. CFTR geninin onuncu ekzonundaki üç nükleotidlik delesyon olan F508del, Kuzey Avrupa ve Amerika'da en sık görülen mutasyondur (%70) (10). Ülkemizde bu mutasyonun allel frekansı ise %18-20'dir (14). Mutasyonlar CFTR proteininin fonksiyonuna bağlı olarak sınıflandırılmakta ve CFTR proteininin sentezi, katlanması, taşınması, yerleşmesi ve doğru fonksiyon göstermesi gibi basamaklara etki ederek hastalık ciddiyetini belirlemektedir. Benzer etkilere neden olan mutasyon tipleri sınıflandırıldığında CFTR gen mutasyonları 6 sınıfa ayrılmıştır. Sınıf I mutasyonlar

sonucu hatalı uzunlukta, fonksiyonel olmayan protein sentezlenir ve CFTR klor kanalı sentezi gerçekleşmez (ör: G542X, W1282X). Sınıf II mutasyonlar sonucunda proteinin hücre içi trafiği bozulur, protein hücre membranına yerleşim gösteremez ve klor kanalı aktivitesi gerçekleşmez (ör: F508del, N1303K). Sınıf III mutasyonlar sonucu CFTR proteini sentezlenerek hücre membranına ulaşır ancak mutasyon kanal açılmasını engellediği için kanal aktivitesi gerçekleşmez (ör: G551D, D1152H). Sınıf IV mutasyonlar sonucu CFTR proteininin klor iyonu geçirgenliği azalır (ör: R347P, R334W). Sınıf V mutasyonlar sonucunda doğru uzunlukta ancak az oranda CFTR proteini hücre membranına ulaşır fakat gerekenden daha az sayıda klor iyonu epitel hücre sitoplazmasına taşınmış olur (ör: 2789+5G-A, 3849+10kbC>T). Sınıf VI mutasyonlar sonucunda protein stabilitesi etkilenir ve yarı ömrü daha kısa CFTR proteini sentezlenir (ör: 4326delTC, Q1412X) (15). Ancak aynı mutasyona sahip olmasına rağmen fenotipik özelliklerin farklı olduğu hasta kardeşlerin saptanması fenotipi düzenleyen genlerin ve epigenetik kontrolde önemli role sahip olan kodlanmayan RNA'lar sınıfında yer alan miRNA'ların etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Kistik fibrozis hastalığında miRNA araştırmaları

Kistik fibrozis hastalığında miRNA üzerine yapılan araştırmalar çok sayıda olmakla birlikte hem doğrudan CFTR hem de diğer mRNA'lara bağlanan miRNA'lar tanımlanmıştır (Tablo I).

Tablo I. Kistik fibrozis hastalığında ifadesi değişen miRNA'lar.

| MikroRNA | Hedef | Hücre Hattı | Kaynaklar |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| miR-494,miR-384, miR-376b, miR-1246, miR-145, miR-331-3p, miR-939 | CFTR | Caco-2 ¹ | 19 |
| miR-600, miR-494, miR-384, miR-1290, miR-1246, miR-145, miR-1827, miR-331-3p, miR-939 | CFTR | PANC – 1 ² | 19 |
| miR-600, miR-494, miR-607, miR-384, miR-101, miR-144 | CFTR | 16HBE14o- ³ | 18 |
| miR- 101, miR-494,miR-138 | CFTR | HEK293 ⁴ | 22 |
| miR-509-3p,miR-494, miR-145-5p | CFTR | Calu-3 ⁵ | 23 |
| miR-145, miR-223,miR-494 | CFTR | CFBE41o- ⁶ | 17 |
| miR-145, miR-384,miR-101, miR-600 | CFTR | A549 ⁷ | 24 |
| miR-505, miR-943,miR-377, miR-384,miR-101, miR-600 | CFTR | Beas-2B ⁸ | 24 |
| miR-600 | CFTR | HBepiC ⁹ | 25 |
| miR-126 | TOM1 | KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü | 17 |
| miR-17 | IL-8 | βENaC transgenik fare ve sağlıklı fare primer bronşiyal hücre kültürü | 18 |
| miR199a-5p | CAV1 | KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü | 26 |
| miR-145 | SMAD3 | KF ve sağlıklı primer nazal epitel hücre kültürü ve primer bronşiyal hücre kült. | 19 |
| miR-155 | SHIP1 | IB3-1 ¹⁰ ve IB3-1/S9 ¹¹ | 20 |
| miR-224-5p | SMAD4 | KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü | 9 |
| miR-155 | RPTOR | KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü | 21 |
| miR-122 | ATF6 | KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü | 19 |

Kısaltmalar: 1; insan epitel kolorektal adenokarsinoma hücre hattı, 2; insan pankreatik kanser hücre hattı, 3; insan bronşiyal epitel hücre hattı, 4; insan embriyonik böbrek hücre hattı, 5; insan akciğer kanseri hücre hattı, 6; insan KF bronşiyal epitel hücre hattı, 7; adenokarsinomik insan alveolar bazal epitel hücre hattı, 8; insan bronşiyal epitel hücre hattı, 9; insan bronşiyal epitel hücre hattı, 10; insan KF bronşiyal epitel hücre hattı, 11; insan bronşiyal epitel hücre hattı.

Yapılan çalışmalar ile miRNA'ların doku spesifik olduğu, zamana ve gelişimsel sürece bağlı olarak ifadesinin değiştiği gösterilmiştir (16).

Kistik fibroziste, CFTR kanal aktivitesinin azalması sebebiyle akciğerde dehidrate mukus oluşumu ve bunu takiben kronik akciğer enfeksiyonu ile sonuçlanan bir tablo oluşmaktadır. miRNA'lar immün cevapta rol alan genleri hedefleyerek dolaylı olarak kistik fibrozisli hastalarda hastalık şiddetini etkilemektedir (6). Oglesby ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, kistik fibrozisli hastalardan oluşturulan primer bronşiyal hücre kültürlerinde miR-126'nın ifadesinin azaldığı bulunmuştur (17). TLR2 ve TLR4 sinyal yollarının negatif düzenleyicisi olan Target Of Myb1 Membrane Trafficking Protein'i (TOM1), miR-126'nın hedeflerinden birisi olup; immün yanıtın başlamasında rol almaktadır. Bir başka araştırmada ise miR17'nin doğrudan Interleukin 8'i (IL-8) hedeflediği ve hastalarda miR17 ifadesinin azalması ile inflamasyonun tetiklendiği gösterilmiştir (18). Kistik fibrozis nazal epitel hücre kültüründe de ifadesi artan miR-145'in SMAD3'ü hedefleyerek IL-8 salınımını ve inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (19). Akciğer epitel hücre hatlarında ise PI3K/Akt yolağının negatif düzenleyicisi olan Src homology 2 (SH2) domain containing inositol polyphosphate 5-phosphatase 1 (SHIP1) i hedefleyen miR-155 in ifadesinin arttığı ve bu artışın IL-8 salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (20). Benzer şekilde, miR-224-5p'nin de ifadesinin arttığı ve SMAD4'ü hedefleyerek TGFβ sinyal yolağı aracılı IL-8 salınımını arttırdığı saptanmıştır (4,5). İnflamasyona ek olarak miR-155'in doğrudan Regulatory Associated Protein Of MTOR Complex 1 (RPTOR) mRNA'sını hedefleyerek fibrozis oluşum mekanizmasını da tetiklediği gösterilmiştir (21).

Sınıf II mutasyonları sonucu doğru katlanamayan CFTR proteinleri endoplazmik retikulumda proteozomal aracılı yıkıma uğrarlar. Sağlıklı ve kistik fibrozis hastalarından oluşturulan primer bronşiyal hücre kültürleri ile gerçekleştirilen bir çalışmada, Activating Transcription Factor 6 (ATF6) genini doğrudan hedef alan miR-122'nin ifade seviyesinin arttığı saptanmıştır. ATF6 doğru katlanmamış proteinleri yıkım yolağına yönlendirmektedir. Yıkıma uğrayamayan CFTR proteinini

birikerek, endoplazmik retikulum stresini yaratmaktadır (19).

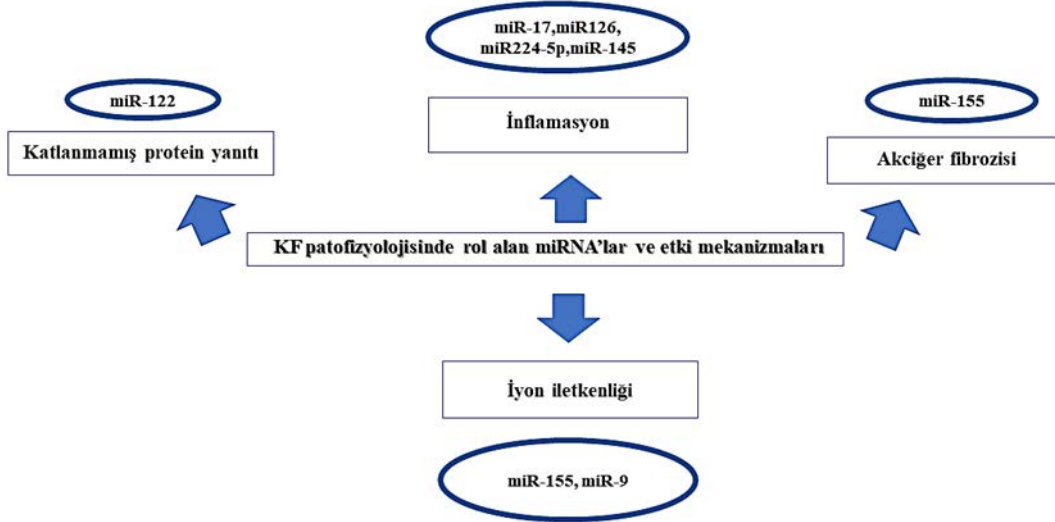
Kistik fibrozis hastalığında miRNA'ların tedavi hedefi olarak kullanımı

Son yıllarda miRNA'ların kistik fibrozisli hücre hatları ve dokularda ifadesinin değiştiği gösterilmiş ve gelecek için umut vaadedici tedavi yaklaşımlarından biri olduklarına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (16). Doğrudan CFTR mRNA'sına bağlanan veya inflamasyonda, fibrozis oluşumunda, CFTR protein katlanmasında ve birçok farklı mekanizma üzerinden dolaylı olarak etkili olan miRNA'ların farklı hastalık modelleri ile yapılan çalışmalar sonucunda hastalık ciddiyetini etkilediği gösterilmiştir (4, 5) (Şekil 2).

Kistik fibrozis hastalarında CFTR dışında regülasyonu bozulan klor kanallarından birisi de Anoctamin-1'dir (ANO1). Kalsiyum iyonu ile aktive olan bir klor kanalı olan ANO1 ile ilgili Florence Sonnevile ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, kistik fibrozis hastalarının bronşiyal epitel hücrelerinden oluşturulan primer hücre kültüründe ANO1 mRNA seviyesinin azaldığı ve ANO1'in 3'UTR bölgesini hedefleyen miR-9'un ifadesinin arttığı bulunmuştur (27). Hastalarda miR-9'un ifadesinin azaltılmasına yönelik olarak kullanılacak küçük ilaç adayı moleküller (miRNA antagonistleri) ile miR-9'un ANO1 mRNA'sı ile bağlanması engellenerek, kistik fibrozis hastalarında diğer bir klor kanalı olan ANO1'in ifadesinin artırılması yeni bir terapötik tedavi stratejisi olabilecektir.

Kistik fibrozis hastalığında inflamasyon yollarında görevli çok sayıda miRNA tanımlanmıştır (5). Bunlardan birisi de miR-155'dir. Farklı hücre modellerindeki çalışmalar sonucunda miR-155'in IL-8 aracılı inflamasyon yanıtında rol alan genleri hedeflediği bulunmuştur. Bu genlerden birisi olan SHIP1, PI3K/Akt sinyal yolağında görevli olan bir fosfotaz enzimidir. Hastalardan alınan nazal sürüntülerden oluşturulan primer hücre kültüründe, SHIP1 mRNA seviyesinin azaldığı ve SHIP1'i hedefleyen miR-155'in ifadesinin arttığı bulunmuştur (20). Hastalıkta ifadesi artan miR-155'i baskılamak üzere tasarlanan küçük ilaç adayı molekülleri ile SHIP1 aracılı IL-8 inhibisyonu gerçekleştirilerek

inflamasyon ortadan kaldırılabilir. Dolayısı ile miR-155'in gelecek için güçlü bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 2: KF patofizyolojisinde rol alan miRNA'lar ve görev aldıkları yollar.

SONUÇ

Genetik heterojenitenin sık görüldüğü kistik fibrozis hastalığında CFTR mutasyonları yanı sıra hastalığı modifiye edici genler, diğer epigenetik mekanizmalar (histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve kodlanmayan RNA'lar) da hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde ve hastalık ilerleyişinde rol oynayan mekanizmalar arasındadır (28). Son yıllarda miRNA'lar kistik fibrozis hastalığında en sık araştırılan konu olmuştur (4,5).

Yapılan araştırmalar sonucunda kistik fibroziste ifadesi artan/ azalan ve hastalık ciddiyeti ile ilişkilendirilen miRNA'lar saptanmıştır. Bu miRNA'lara bağlanabilecek antagonistler veya miRNA'ları taklit eden küçük ilaç adayı moleküller tasarlanarak doğrudan CFTR mRNA'sı veya CFTR ilişkili yollarda yer alan diğer genlerin ifadesinin

arttırılarak ya da azaltılarak inflamasyon, immün yanıt ve fibrozis mekanizmalarının düzeltilmesi öngörülmektedir. Bu yollarda saptanan miRNA'ların sadece kistik fibroziste değil diğer solunum sistemi hastalıklarında da (astım, primer siliyer diskinezi, idiyopatik pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.) araştırılarak ortak bir miRNA moleküler imzasının belirlenmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, Kaur A, Gupta V, Bansal P. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res* 2016; 7: 68 – 74.
2. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 155 – 162.

3. Zeyer KA, Zhang RM, Kumra H, Hassan A, Reinhardt DP. The Fibrillin-1 RGD Integrin Binding Site Regulates Gene Expression and Cell Function through microRNAs. *J Mol Biol* 2019; 431: 401 – 421.
4. Bader AG, Brown D, Winkler M. The promise of microRNA replacement therapy. *Cancer Res* 2010; 70: 7027 – 7030.
5. Bardin P, Sonneville F, Corvol H, Tabary O. Emerging microRNA Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1 – 11.
6. Glasgow AMA, Santi CD, Greene CM. Non-coding RNA in cystic fibrosis. *Biochem Soc Trans* 2018; 46: 619 – 630.
7. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843 – 854.
8. Greene J, Baird AM, Brady L et al. Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. *Front Mol Biosci* 2017; 4: 1 – 11.
9. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Rev Dis Primers* 2015; 14: 1 – 19.
10. Mowat A. Why does cystic fibrosis display the prevalence and distribution observed in human populations? *Curr Pediatr Res* 2017; 21: 164 – 171.
11. Powers CA, Potter EM, Wessel HU, Lloyd-Still JD. Cystic fibrosis in Asian Indians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 554 – 555.
12. Kiper N, Yalçın E. Dünyada ve Ülkemizde Kistik Fibrozis Hastalığı. *J Int Med Sci* 2007; 3: 1 – 3.
13. Tsui LC, Dorfman R. The Cystic Fibrosis Gene: A Molecular Genetic Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a009472.
14. Dayangaç-Erden D, Eskici N, Eşref S et al. FEBS Open Bio. Meeting Abstract. P15-034M. 2018; Suppl. 1: 382-383.
15. O'Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2018; 19: 201 – 222.
16. Stolzenburg, L, Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. *Biol Chem* 2018; 399: 219 – 234.
17. Oglesby IK, Bray IM, Chotirmall SH et al. miR-126 Is Downregulated in Cystic Fibrosis Airway Epithelial Cells and Regulates TOM1 Expression. *Immunol* 2010; 184: 1702 – 1709.
18. Oglesby IK, Vencken SF, Agrawal R et al. miR-17 overexpression in cystic fibrosis airway epithelial cells decreases interleukin-8 production. *Eur Respir J* 2015; 46: 1350 – 1360.
19. Gillen AE, Gosalia N, Leir SH, Harris A. MicroRNA regulation of expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Biochem J* 2011; 438: 25 – 32.
20. Bhattacharyya S, Balakathiresan NS, Dalgard C et al. Elevated miR-155 Promotes Inflammation in Cystic Fibrosis by Driving Hyperexpression of Interleukin-8. *J Biol Chem* 2011; 286: 11604 – 11615.
21. Tsuchiya M, Kalurupalle S, Kumar P et al. RPTOR, a novel target of miR-155, elicits a fibrotic phenotype of cystic fibrosis lung epithelium by upregulating CTGF. *RNA Biol* 2016; 13: 837 – 847.
22. Megiorni, F, Cialfi, S, Dominic C, Quattrucci S, Pizzuti A. Synergistic post-transcriptional regulation of the Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) by miR-101 and miR- 494 specific binding. *PLoS One* 2011; 6: e26601.
23. Ramachandran S, Karp PH, Osterhaus SR et al. Post-Transcriptional regulation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and function by MicroRNAs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 544 – 551.
24. Viart, V, Bergougnotux A, Bonini J et al. Transcription factors and miRNAs that regulate fetal to adult CFTR expression change are new targets for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 116 – 128.
25. Tazi MF, Dakhallallah DA, Caution K et al. Elevated Mirc1/Mir17-92 cluster expression negatively regulates autophagy and CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) function in CF macrophages. *Autophagy* 2016; 12: 2026 – 2037.
26. Chen, L, Chen R, Velazquez VM, Brigstock DR. Fibrogenic signaling is suppressed in hepatic stellate cells through targeting of connective tissue growth factor (CCN2) by cellular or exosomal MicroRNA-199a-5p. *Am J Pathol* 2016; 186: 2921 – 2933.

27. Sonneville F, Ruffin M, Coraux C et al. MicroRNA-9 downregulates the ANO1 chloride channel and contributes to cystic fibrosis lung pathology. *Nat Commun* 2017; 8: 1 – 11.
28. Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 296 – 308.

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar makale gönderim sistemi üzerinden (<https://www.journalagent.com/deutip/>) Editöre gönderilir.

Tüm yazılar danışman değerlendirmesinden sonra yayınlanır. Dergide yayınlanmış olan yazıların kısmen veya tamamen kullanımı editörün iznine bağlıdır. Yayınlanmayan yazılar iade edilmez.

Gönderilecek yazılar

Dergimiz tıp dünyasında değişik alanlarda üretilen deneysel ve klinik araştırmalar ile inceleme yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve diğer ilgili konulardaki bilimsel yazıları bilim dünyasına kazandırmak amacıyla yayınlanmaktadır. Daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirilmekte olmayan ve her bir yazarı tarafından onaylanan makaleler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir (Ek).

Yazılarda anlam ve yazım bakımından gerekli görülen düzeltmeler editörler veya danışmanlar tarafından yapılabilir. Yazıların dergimizde yayınlanabilmesi için belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

Yayın hakkı transferi

Dergiye gönderilen yazıların yayınlanmasına karar verildiğinde yazının yayın hakkı tüm yazarları tarafından imzalanan bir belgeyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devredilir (Ek).

Etik kurallar

Hasta haklarının korunması amacıyla olgu sunumlarında isim, rumuz, hastane kayıt numarası ve tarihlerden kaçınılmalıdır. Gerekli değilse detaylar bildirilmemeli, basılacak metin hastaya gösterilerek bilgilendirilmiş onay alınmalı, onay alındığı yazıda belirtilmelidir.

Klinik çalışmalarda, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları esaslarına uyulduğu, Helsinki Bildirgesinin dikkate alındığı ve kurumsal veya bölgesel etik standartlara uyulduğu yazının yöntem bölümünde belirtilmelidir. İlaç araştırmalarında, uluslararası kabul gören kılavuzlar ve Sağlık Bakanlığının "İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik"i dikkate alınmalıdır. Hayvan deneyleri için ilgili etik standartlara ilişkin açıklama yapılmalıdır.

Değerlendirme süreci

Tüm yazılar orijinallik, geçerlilik, içeriğin önemi ve tartışması düzeyinde yazar adları belirtilmeksizin konuyla ilgili iki danışman tarafından değerlendirilir. Değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra editörün görüşü yazara iletilir.

Dergi yayın dili Türkçe olup, yazıların değerlendirilmesinde Türk Dil Kurumu'nun Yeni Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınır.

GENEL İLKELER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıdaki bölümlerde dikkate alacaktır:

Araştırma yazıları

Bilimsel bilgiye katkıda bulunan, derlenen yeni verilerin tartışıldığı araştırma yazılarıdır.

Gönderilen yazılar 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 3500 sözcüğü geçmemelidir.

Gözden geçirme ve derleme yazıları

Bu yazılar genel olarak tıbbın çeşitli alanlarında önemli güncel bilgilerin tartışıldığı yazılardır. Orijinal çalışmaların verilerinin yayınlanması amaçlanmamaktadır.

Sürekli eğitim başlığı altında yer almak üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi amaçlanıyorsa beş soru ve yanıtlarının eklenmesi gerekir. Sürekli eğitim başlığında değerlendirilmek üzere editör, seçilen konuda yetkin çalışmaları olan bilim adamlarından yazı talebinde bulunabilir.

Derleme ve gözden geçirme yazıları 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 5000 sözcüğü geçmemelidir.

Olgu sunumları

Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar 150 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve resim şekiller ve kaynaklar hariç 1500 sözcüğü geçmemelidir.

Editöre mektuplar

Olgu sunumları veya kontrolsüz gözlem çalışmaları bu bölümde değerlendirilmek üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar için özet gerekmez, 500 sözcüğü geçmemelidir.

Kitap tanıtım

Tıbbın çeşitli alanlarında yayımlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

YAZIM BİÇEMİ

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır.

Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

Hastalık isimleri, Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması başlıklarına uygun olarak kullanılmalıdır.

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.

Makale aşağıdaki başlıkları içeren bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşağıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha önce yayınlanıp yayınlanmadığı belirtilmelidir.
3. Yazarlara ilişkin bilgiler: Çalıştıkları kurumlar belirtilmeli ve iletişim kurulacak kişinin, tam iletişim adresi (telefon (iş, GSM), faks, e-posta adresi) yer almalıdır.

zet

Türkçe ve ingilizce zet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective)

Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method)

Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme/değerlendirmeler ve temel lmler

Bulgular (Results)

Ana bulgular

Sonuç (Conclusion)

Doğrudan klinik uygulamalar, çıkartılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words)

3-10 adet Türkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu bölümde yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

YAZININ METNİ

Orijinal makalelerin metinleri aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

“Giriş” diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul

IV

görüşünü içerir. Yöntem çalışmaların aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistiksel yöntem bu bölümde belirtilir. Metinde geçecek her bir istatistik değeri, serbestlik derecesi ve olasılık değerini kapsamalıdır. Okurun bildirilen sonuçları doğrulamasına olanak verecek biçimde düzenlenmelidir. İstatistiksel eğilimler (trends), bu amaçla yapılmış istatistikler olmadıkça belirtilmemelidir.

Bulgular

Bulguları hem metin hem tabloda yinelemekten kaçınılmalıdır.

Tartışma

Araştırmalar için çalışmanın güçlü ve zayıf yanlarının belirtilerek, bulguların tartışıldığı bölümdür.

Teşekkür

Eğer varsa destekleyen, katkıda bulunan kişi ya da kurumlara ilişkin kişisel ve teknik yardımla ilgili bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Alfabetik sıra gerekmez. Kaynaklar cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Altı yazara kadar tümü yazılmalı, altıdan fazla yazar varsa üçü yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" ibaresi kullanılmalıdır. Dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar aşağıdaki gibi düzenlenmelidir;

Dergi Yazıları: Pugazhennthi S, Khandelwai RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1990;39:821-827.

Kitaplar: Ravel R. Clinical Laboratory Medicine. Fourth Edition. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc, 1984; 265-281.

Derleme Kitaplar: Elevitch FR, Hicks GP, Microprocessors and computers in the clinical laboratory, In:Tietz NW, ed. Fundamental of clinical chemistry, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987; 254-265.

Yazar bir kuruluşa: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise testing. Safety and performance guidelines. Medl Aust 1996; 164-228.

Yazar belirtilmemişse: Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med 1994; 84-115.

Kitaptan bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Elektronik ortamda dergi yazısı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Elektronik ortamda monograf: CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Türkçe kitap: Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı (1) içinde Ed: C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997; 429-448.

ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

İnternet erişimi: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Erişim tarihi 26 Haziran 2010).

TABLO, ŞEKİL ve RESİMLER

Tablolar çift aralıklı olmalı, 120' den fazla yazı karakterine sahip olmamalı ve 70 sıradan daha uzun olmamalıdır. Tabloların her biri ayrı sayfalarda metin sonunda kaynaklardan da sonra yer almalıdır. Her bir tablo başlıklı olmalı ve bu başlıklar metin içinde geçiş sırasında uygun olarak romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablolar kendilerini açıklayacak biçimde düzenlenmelidir. Başka kaynaklardan veri alınmış ise izin alınmalı, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir.

Şekil başlıkları metin içinde geçiş sırasında uygun olarak numaralandırılmalıdır. Metin sonuna tablolardan sonra, şekillerden önce ayrı bir sayfaya şekiller için başlıklar adı altında yazılmalıdır.

Dijital fotoğrafların dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiş olması tercih edilmektedir.

Yazıların Gönderilmesi

Orjinal makale <http://www.journalagent.com/deutip/> internet adresinden yönergeler takip edilerek kayıt ettirilir.

Ön yazıda makalenin derginin hangi bölümünde yayınlanmasının hedeflendiği belirtilmelidir.

Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Düzeltme isteği sonrası 6 ay içinde yazar tarafından düzeltilmeyen makalelerin tüm yazışmaları iptal edilir.

Ek: YAYIN HAKKI DEVİR FORMU**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ EDITÖRLÜĞÜ'NE**

Yayınlanması dileğiyle gönderdiğimiz:

.....

.....

.....

başlıklı makalenin yazar(lar)ı olarak, yazının; her türlü yayın haklarının Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne ait olduğunu, derginin belirttiği yazım ve yayın kurallarına uygun olduğunu, makalenin orijinal olduğunu ve daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını, bilimsel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

| Yazar adı ve e-posta adresi | Çalışmaya Katkısı* | Tarih | İmza |
|-----------------------------|--------------------|---------------|------|
| 1. | | .../.../20... | |
| 2. | | .../.../20... | |
| 3. | | .../.../20... | |
| 4. | | .../.../20... | |
| 5. | | .../.../20... | |

*Yazar katkısını aşağıdaki tabloya göre belirtiniz.

| | |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Fikir/Kavram: Araştırmanın hipotezinin oluşturulması |
| B | Tasarım: Araştırma yönteminin tasarlanması |
| C | Araştırmanın organize edilmesi ve ilerlemesinin gözetilmesi ve sorumluluğunun alınması |
| D | Veri toplama ve raporlama: Olguların seçimi ve izlemi, biyolojik materyalin toplanması, deneylerin yapılması; verilerin toplanması ve raporlanması |
| E | İstatistiksel değerlendirme |
| F | Makalenin taslağının hazırlanması, bulguların mantıklı bir şekilde değerlendirilerek yorumlanması |
| G | Önemli entellektüel içerik için makalenin eleştirel olarak gözden geçirilmesi |
| H | Kaynak ve fon sağlama: Çalışma için gerekli personel, mekân, finansal kaynak ve araç-gereçleri sağlamak |

“Yazar”, yayımlanmış bir çalışmaya bağımsız entelektüel katkı sağlayan kişi olarak kabul edilir ve her yazarın ilk üç maddeyi (A, B ve C) yerine getirmiş olması beklenir. Veri toplama ve raporlama, istatistiksel değerlendirme, yazınsal ve teknik düzenleme, dil redaksiyonu, kaynak ve fon sağlama tek başına yazarlık hakkı sağlamadığı için “teşekkür” bölümünde bahsedilecek başlıklardır.

Bu formda belirtilen koşullar, Bilim Editörleri Konseyi [Council of Science Editors (CSE)] ve Uluslararası Tıp Dergi Editörleri Komitesi [International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)] kılavuzlarına göre düzenlenmiştir.