

# Turkish Journal of Clinics and Laboratory



*Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi*

Eylül 2021, Cilt:12 Sayı:3





# TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

## Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

### Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

### Associate Editor / Yardımcı Editörler

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Ozlem DOGAN, Dr

### Editorial Board/ Editörler Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakan TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Esin AKBAY, Dr

Levent CANSEVER, Doç Dr

Al Baran BUDAK, Doç Dr

Hakan AKBULUT, Prof Dr

Mustafa PAÇ, Prof Dr

Haydar ŞAHİNOĞLU, Prof Dr

Akın KAYA, Prof Dr

Gonca AKBULUT, Prof Dr

### Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

### Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

### General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

### Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Eylül 2021, Cilt: 12, Sayı: 3 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/tjcl/>





## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, (USA)

Terrence GOURLAY, Prof Dr, (England)

Youry OSTROVSKY, Prof Dr, (Belarus)

Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. (Greece)

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, (Greece)

Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, (Italy)

Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, (Switzerland)

Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, (Germany)

Thomas MODINE, Prof Dr, (France)

Thomas HIRNLE, Prof Dr, (Poland)

## PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FİNDİK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

Tuğba SARI (Denizli)

# INDEX

## İÇİNDEKİLER

### ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- Akılci antibiyotik kullanımı konusunda aile hekimlerinin bilgi ve yaklaşımlarının değerlendirilmesi.....235**  
Evaluation of knowledge and approaches of family physicians on rational antibiotic use  
Handan ALAY, Fatma KESMEZ CAN, Zülküf KAYA, Mahmut UÇAR
- Current practices regarding the management of infrapatellar fat pad during.....242**  
**total knee arthroplasty: A survey of orthopedic surgeons**  
Total diz artroplastisi sırasında infrapatellar yağ yastığının yönetimi ile ilgili güncel uygulamalar: Ortopedi cerrahları arasında bir anket araştırması  
Sercan CAPKIN, Ramadan OZMANEVRA, Nihat Demirhan DEMİRKIRAN, Serkan GULER
- Evaluation of epidemiological characteristics of pelvic fractures.....249**  
Pelvik kırıkların epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi  
Nezih KAVAK, Evrim DUMAN, Mesut TIKMAN, Ayhan Sümer YAMAN
- Evaluation of laboratory parameters in inflammatory myositis.....255**  
İnflamatuar miyozitte laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi  
Melih PAMUKCU, Tugba IZCI DURAN
- İlimizde Helicobacter pylori sıklığının değerlendirmesi: yedi yıllık çalışma.....260**  
Evaluation of Helicobacter pylori prevalence in our city: A seven years of study  
İlkay BAHÇECİ, İlknur Esen YILDIZ
- Clinical presentation, diagnosis and management of herpes simplex virus viremia in liver transplant recipients.....265**  
Karaciğer nakli alıcılarında herpes simpleks virüs viremisinin tanısı, klinik görünümleri ve tedavi yönetimi  
Adem KOSE, Sibel ALTUNISIK TOPLU, Fatih GONULTAS, Cemalettin KOC, Yusuf YAKUPOGULLARI, Baris OTLU, Emine TURKMEN  
SAMDANCI, Seyma YASAR, Sezai YILMAZ, Yasar BAYINDIR,
- The significance of pan-immune inflammation value and systemic immune inflammation Index in colorectal cancer screening.....273**  
Kolorektal kanser taramasında panimmün inflamasyon değerinin ve sistemik immün-inflamasyon indeksinin önemi olsun.  
Sanem KAYHAN, Ozlem AYDIN ISAK
- Effect of ultrasound use on the pathological outcomes in temporal artery biopsy.....278**  
Temporal arter biyopsilerinde ultrason kullanımının patolojik sonuçlar üzerine etkisi  
Fikret SAHINTURK , Erkin SONMEZ, Coskun ARAZ , Selim AYHAN , Cem YILMAZ
- Elektrik yaralanması ve kardiyak komplikasyonların sıklığı.....283**  
Electrical injury and frequency of cardiac complications  
Suzan KESKİN, Arzu Neslihan AKGÜN, Umut ALTAŞ, Haldun MÜDERRİSOĞLU
- Global scientific outputs of tricuspid valve publications: A bibliometric approach.....288**  
Triküspid kapak yayınlarının global bilimsel verileri: Bibliyometrik yaklaşım  
Mehmet Emir EROL, Sertan OZYALCIN
- Koroner arter baypas cerrahisine giden hastalarda asemptomatik ciddi karotis arter darlığı tedavi yönetimi: klinik analiz.....297**  
Management of asymptomatic severe carotid artery stenosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical analysis  
Kaan KAYA, Ufuk MUNGAN

# INDEX

## İÇİNDEKİLER

<b>Protective effect of tacrolimus on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats.....</b>	<b>302</b>
Takrolimusun sıçanlarda miyokardiyal iskemi / reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkisi	
Hakan COMAKLI, Ozgur ALTINBAS, Ilker MERCAN, Ata Niyazi ECEVIT, Abdullah Tuncay DEMIRYUREK, Dundar Ozalp KARABAY	
<b>Risk faktörlerinin arteriovenöz fistüllerde anevrizma oluşumu üzerine etkisinin değerlendirilmesinde.....</b>	<b>309</b>
<b>yeni bir yaklaşım: Karar ağacı metodu</b>	
A new approach to the evaluation of the effect of risk factors on the development of aneurysm in arteriovenous fistulas: The decision tree method	
Emre KARAKAYA, Aydıncan AKDUR, Sait Can YÜCEBAŞ, Deniz Sarp BEYAZPINAR	
<b>Türkiye’de kamu hastanelerinde laboratuvar testlerinin kullanımı ve gider analizi.....</b>	<b>315</b>
Use of laboratory tests of public hospitals and cost analysis in Turkey	
Aziz KÜÇÜK	
<b>What is the best medical approach in octogenarian patients with coronary artery disease? A 6-year experience.....</b>	<b>324</b>
Kardiyak yetmezliği olan ileri yaş hastalarda en iyi tedavi yaklaşımı nedir? 6 yıllık deneyim	
Hasan Hakan ATALAY	
<b>Quality of life in postlingual geriatric adult cochlear implant users.....</b>	<b>330</b>
Postlingual geriatric koklear implant kullanıcılarında yaşam kalitesi	
Sukru TURAN, Birgul GUMUS, Ercan KAYA, Mehmet Ozgur PINARBASLI, Melek Kezban GURBUZ, Saziye Armagan INCESULU	
<b>2015-2019 yılları arasında çocuk endokrinoloji servisine yatırılmış diyabetes mellitus tanılı ..... </b>	<b>334</b>
<b>olguların Yatış Durumlarının Değerlendirilmesi</b>	
Evaluation of patients diagnosed with diabetes mellitus hospitalized in Pediatric endocrinology service between 2015-2019	
Selin ELMAOĞULLARI, Nurdan YILDIRIM, Şenay SAVAŞ ERDEVE, Zehra AYCAN, Semra ÇETİNKAYA	
<b>Can bowel necrosis be predicted with inflammatory markers in incarcerated inguinal hernia?.....</b>	<b>341</b>
İnflamatuvar belirteçler İnkarşere İnguinal hernilerde barsak nekrozunu öngörebilir mi?	
Tezcan AKIN, Sabri OZDEN , Birkan BIRBEN, Yasin Orhan ERKUS, Bulent Cavit YUKSEL, Deniz TIKICI, Huseyin BERKEM, Merve AKIN, Sadettin ER	
<b>BRCA1/2 normal meme kanserli kadınlarda genotip-fenotip ilişkisinin araştırılması: Türkiye’den tek merkez deneyimi.....</b>	<b>346</b>
Investigation of genotype-phenotype relationship in women with BRCA1/2 normal breast cancer: A single-center experience from Turkey	
Neslihan DÜZKALE, Aysun GÖKÇE, Tülay EREN, Gökşen İnanç İMAMOĞLU, Mustafa ALTINBAŞ	
<b>DERLEME/REVIEW</b>	
<b>Analysis of theories impacting creation of ethical standards of practice in medicine and human services.....</b>	<b>357</b>
Tıp ve beşeri bilimlerde etik uygulama standartlarının oluşturulmasını etkileyen teorilerin analizi	
Kevin MCCUSKER, Dogac GUNAYDIN, Ryan MCCUSKER, Patricia FANELLI, Owen MCCUSKER, Serdar GUNAYDIN	
<b>OLGU SUNUMU / CASE REPORT</b>	
<b>Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif E.coli’ye bağlı olarak beyin apsesi gelişen olgu.....</b>	<b>361</b>
Brain abscess case due to extended spectrum beta-lactamase producing E.coli	
Salih CESUR , Fatoş ERSOY, Esra Kaya KILIÇ, Özlem ÖZTEKİN, Çiğdem Ataman HATİPOĞLU, Fatma Şebnem ERDİNÇ, Selin , Şerife Altun DEMİRCAN, Sami KINIKLI	

## ■ Orijinal Makale

# Akılcı antibiyotik kullanımı konusunda aile hekimlerinin bilgi ve yaklaşımlarının değerlendirilmesi

## *Evaluation of knowledge and approaches of family physicians on rational antibiotic use*

Handan ALAY\*<sup>1</sup> , Fatma KESMEZ CAN<sup>1</sup> , Zülküf KAYA<sup>2</sup> , Mahmut UÇAR<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı, Erzurum/TÜRKİYE

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim dalı, Erzurum/TÜRKİYE

<sup>3</sup>Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü

### ÖZ

**Amaç:** Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sonucu ortaya çıkan antimikrobiyal direnç, tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastaya bağlı faktörlerin yanında hekimlerin antibiyotik reçete etme konusundaki bilgi ve tutumları akılcı olmayan antibiyotik kullanımını artırmaktadır. Bu çalışmada amacımız ilimizdeki aile hekimlerinin antibiyotik reçete etme konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını belirleyerek akılcı antibiyotik kullanımı konusunda hekimlerin farkındalığını artırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Hekimlerin antibiyotik reçete etmedeki bilgi düzeyleri ve davranışları konusunda 19 sorudan oluşan anket formu oluşturuldu. 29.12.2018-01.05.2019 tarihleri arasında 180 aile hekimi anketi doldurmayı kabul etti.

**Bulgular:** Aile hekimlerinin 106 (%58,9)'u erkek, 74 (%41,1)'i kadındı. Yaş ortalamaları 33± 1 (min: 24- max: 50) yıl ve ortalama hizmet süreleri 103±1 (min:1-max:300) ay idi. Hekimlerin günlük hasta sayısı ortalaması 77±1 idi. Hekimlerin 137 (%76,1)'i il merkezinde, 43 (%23,9)'u ilçede görev yapmaktaydı. Hekimlerin en sık karşılaştıkları enfeksiyon tipleri 134 (%37.5) üst solunum yolu enfeksiyonu ve 61(%17.1) üriner sistem enfeksiyonu idi. En sık reçete ettikleri antibiyotikler beta laktam grubu antibiyotikler idi. Hekimlerin 109 (%60.6)'u mezuniyet sonrası eğitim almadıklarını, 147(%81.7)'si akılcı antibiyotik kullanımı konusunda mezuniyet sonrası hizmet içi eğitimlerin faydalı olduğunu belirttiler. Hekimlerin 93 (%51.7)'ü antibiyotik reçete ederken baskı altında hissettiklerini ifade etti. İl merkezi ve ilçelerde çalışan hekimlerimizi antibiyotik reçete etmelerini etkileyen faktörler açısından karşılaştırdığımızda, il merkezindeki hekimlerin antibiyotik reçete ederken daha çok baskı altında hissettiklerini tespit ettik (p>0.05).

**Sonuç:** Doktorların akılcı antibiyotik kullanımı hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını anlamak, akılcı antibiyotik reçete etmeleri için oldukça önemlidir. Mezuniyet sonrası eğitim çalışmaları, hekimlerin antibiyotik reçete etmelerinde olumlu iyileştirmeler sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Akılcı antibiyotik kullanımı; antibiyotik; aile hekimi; reçete yazma; antimikrobiyal direnç.

Sorumlu Yazar\*: Handan ALAY, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı, Erzurum/TÜRKİYE

E-posta: alayhandan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4406-014X

Gönderim: 30.10.2020 Kabul: 26.07.2021

Doi: 10.18663/tjcl.817750

## ABSTRACT

**Aim:** Antimicrobial resistance resulting from non-rational use of antibiotics is a growing public health problem in Turkey and worldwide. In addition to patient-related factors, physicians' knowledge of and attitudes toward prescribing antibiotics also contribute to non-rational antibiotic use. The purpose of our study is to enhance physician awareness of rational use of antibiotics by determining the knowledge of and attitudes and behaviors toward antibiotic prescription of family physicians in our province.

**Material and Methods:** A 19-item questionnaire was prepared to investigate physicians' levels of knowledge and behaviors regarding antibiotic prescription. One hundred eighty physicians agreed to complete the questionnaire between 29.12.2018 and 01.05.2019.

**Results:** One hundred six (58.9%) physicians were men and 74 (41.1%) were women. Their mean age was 33±1 (min 24, max 50) years, and their mean length of service was 103±1 (min 1, max 300) months. The mean number of patients seen in a day was 77±1. One hundred thirty-seven (76.1%) physicians were working in the province and 43 (23.9%) in outlying districts. The most commonly encountered infection types were upper respiratory tract infections, reported by 134 (37.5%), and urinary tract infections, reported by 61 (17.1%). The most commonly prescribed antibiotics were beta lactam group drugs. One hundred nine physicians (60.6%) reported receiving no training on rational antibiotic use after graduation, while 147 (81.7%) described postgraduate in-service training seminars on rational use of antibiotics as useful. Ninety-three (51.7%) reported feeling pressurized when issuing antibiotic prescriptions. Comparison of the physicians working in the province and in outlying districts in terms of antibiotic prescription behavior revealed that those in the province were felt more pressure while prescribing antibiotics ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Understanding physicians' knowledge of and attitudes and behaviors toward rational antibiotic use is important in terms of their rational antibiotic prescription behavior. Postgraduate educational seminars will have a positive impact on rational antibiotic prescription.

**Keywords:** Rational antibiotic use; antibiotic; family physicians; prescription; antimicrobial resistance.

## Giriş

Antimikrobiyal direnç tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan önemli bir sorundur [1, 2]. Uygunsuz antibiyotik tüketimi antimikrobiyal dirence katkı sağlamaktadır [3]. Mikroorganizmaların sık kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmesi; tedavi başarısızlıklarına, hastanın hastanede kalış süresinin uzamasına, tedavi maliyetlerinin artmasına, iş gücü kaybına ve mortalitede artışa neden olmaktadır [4, 5]. Antibiyotiklerin aşırı ve gereksiz tüketimi tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de sağlık giderlerinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır [6].

Dünya Sağlık Örgütü, ulusal ve yerel kuruluşların bilgilendirme çalışmalarına rağmen, Avrupa bölge ofisi tarafından yayınlanan bir rapora göre Türkiye Doğu Avrupa ülkeleri arasında antibiyotik tüketiminde ilk sırada yer almaktadır [7]. Alınan önlemlere rağmen antibiyotik kullanımında artışın önüne geçilememiştir. Hekimlerin antibiyotik reçete etmesini etkileyen birçok faktör vardır. Hasta baskısı, teknik imkanların kısıtlı olması ve tanı koymanın zorlaşması, aile hekimlerinin tecrübe ve bilgi eksikliği bu faktörler arasındadır. Bu bağlamda üst solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada gereksiz antibiyotiğin en sık reçete edildiği hastalıktır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının etiyojisinde çoğunlukla viral

etkenler söz konusudur [8, 9]. Viral enfeksiyonların sekonder bakteriyel enfeksiyonlara dönüşebileceği endişesi ve şüpheli bakteriyel enfeksiyonlarda antibiyotik reçete etmenin hastayı tatmin edeceği inancı hekimlerin gereksiz antibiyotik reçete etmelerine neden olmaktadır [10, 11].

Hastaya bağlı faktörlerin yanı sıra hekimlerin antibiyotik reçete etme konusundaki bilgi, tutum ve davranışları da uygunsuz antibiyotik kullanımını arttırmaktadır. Bu çalışmada amacımız aile hekimlerinin antibiyotik reçete etme konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını belirleyerek akılcı antibiyotik kullanımı konusunda hekimlerin farkındalığını artırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

### Anket Tasarımı

Hekimlerin antibiyotik reçete etmedeki bilgileri düzeyleri ve davranışları konusunda 19 sorudan oluşan anket formu geliştirildi. Anket soruları hazırlanırken güncel literatürden faydalanılarak uzman ve yazarlarla fikir birliği yapıldı. Anket sorularının anlaşılabilirliği ve güvenilirliği açısından bir grup hekimde test edildi. Geri bildirimler sonucu gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra anket formu aile hekimlerine ulaştırıldı.

Anket formunda hekimlere sosyo-demografik özellikleriyle birlikte antibiyotik reçete etme davranışları, akılcı antibiyotik hakkındaki bilgi düzeyleri, antibiyotik reçete etmelerini etkileyen



faktörler, akılcı antibiyotik hakkındaki eğitim durumları ve bilgi edindikleri kaynaklar hakkında sorular soruldu.

### Çalışmanın Tasarımı ve Örneklem Seçimi

Çalışma Aralık 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Etik kurul onayı ve İl Sağlık Müdürlüğü'nden gerekli izin alındıktan sonra merkez ve ilçelerdeki aile hekimleri çalışma grubu olarak belirlendi. İl merkezinde 147 ve ilçelerde 127 olmak üzere toplam 274 aile hekimi olduğu belirlendi. Buna karşın teknik imkanlar nedeniyle aile hekimlerinin 210' una ulaştırıldı. Ulaşılan hekimlerden 180'i anket formunu doldurmayı kabul etti.

### Veri Toplama

Çalışmayı kabul eden hekimlere basılı form ve elektronik ortamda oluşturulan form ile yapıldı. Elektronik ortamda hazırlanan anket formu için kişiye özel tek erişim hakkı sunuldu.

### İstatistiksel analiz

Veriler SPSS paket programı kullanılarak analiz edildi. Farklılıklar Chi-Squared testi ile test edildi. P değeri <0.05 olarak anlamlı olarak yorumlandı. Nicel verilerin analizi için bağımsız student-t testi kullanıldı.

### Bulgular

Basılı ve elektronik ortamda hazırlanan anket formlarını il

merkezinde 147, ilçelerde 127 olmak üzere toplamda 274 aile hekiminden 210'una ulaştırılabildik. Fakat 180 hekim anketi doldurmayı kabul etti. Katılımcıların 106 (%58,9)'u erkek, 74 (%41,1)'i kadındı. Yaş ortalamaları  $33 \pm 1$  (min: 24- max: 50) yıl ve ortalama hizmet süreleri  $103 \pm 1$  (min:1-max:300) ay idi. Hekimlerin günlük hasta sayısı ortalaması  $77 \pm 1$  idi. 137 (%76,1)'i il merkezinde, 43 (%23,9)'u ilçede görev yapmaktaydı. Katılımcıların demografik özellikleri tablo 1'de yer almaktadır.

**Tablo 1.** Katılımcıların Demografik Özellikleri

	Ortalama	(min.-maks.)
Yaş	$33 \pm 1$ yıl	(24-50 yıl)
Çalışma yılı	$103 \pm 1$ ay	(1 ay-25yıl)
Günlük Hasta Sayısı	$77 \pm 1$	(5-600)
		n(%)
Cinsiyet	Kadın	74(41,1)
	Erkek	106(58,9)
Çalıştığı yer	İl merkezi	137(76,1)
	İlçe	43(23,4)

Bu çalışmada hekimlerin antibiyotik reçete etme davranışları, akılcı antibiyotik hakkındaki bilgi düzeyleri, antibiyotik reçete etmelerini etkileyen faktörler, akılcı antibiyotik kullanımı hakkındaki eğitim durumları ve bilgi edindikleri kaynaklar sorgulanmıştır. Elde edilen veriler Tablo 2, 3, 4 ve 5'de detaylı olarak yer almaktadır.

**Tablo 2.** Antibiyotik Reçete Etme Davranışlarının Sorgulanması

Sorular	n	%
En sık karşılaştığınız enfeksiyon tipi/tipleri hangileridir?	Üst solunum yolu enfeksiyonu	134 37,5
	Alt solunum yolu enfeksiyonu	59 16,5
	Üriner sistem enfeksiyonu	61 17,1
	Gastrointestinal sistem enfeksiyonu	37 10,4
	Deri yumuşak doku enfeksiyonu	55 15,4
	Genital enfeksiyonlar	11 3,1
Hastalarınızda en sık reçete ettiğiniz antibiyotikler hangileridir?	Penisilin	32 8
	Ampisilin	21 5,3
	Amoksisilin	24 6
	Ampisilin-sulbaktam	36 9
	Amoksisilin-klavulanik asit	109 27,3
	Sefalosporinler	65 16,3
	Klaritromisin	40 10
	Azitromisin	11 2,8
	Aminoglikozitler	1 0,3
	Tetrasiklin	4 1
	Trimetoprim-sulfametaksazol	1 0,3
	Siprofloksasin	39 9,8
	Levofloksasin	9 2,3
	Moksifloksasin	8 2
Üst solunum yolu enfeksiyonu tanısında antibiyotik başlarken aşağıdaki kriterlerin hangisi/hangilerine başvuruyorsunuz?	Boğaz kültürü	54 14,9
	Hemogram	54 14,9
	CRP	52 14,4
	Grup A streptokok hızlı antijen testi	43 11,9
	Hastanın klinik ve fizik muayene bulgularını	159 43,9

**Tablo 3.** Hekimlerin Akılcı Antibiyotik Hakkında Bilgi Düzeylerinin Sorgulanması

Sorular		n	%
Akılcı antibiyotik kullanımı hakkında aklınıza ilk gelen aşağıdakilerden hangisidir?	Antibiyotiğin dokuya iyi geçmesi	30	12
	Antibiyotiğin uygun fiyatlı olması	12	4,8
	En etkin spektruma sahip olması	29	11,6
	Yan etkilerinin az olması	17	6,8
	Uygun endikasyonda kullanmak	100	39,8
	Uygun dozda ve uygun yerden uygulamak	63	25,1
Enfeksiyon hastalıklarında morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayan faktör/faktörler nelerdir?	Akılcı antibiyotik kullanımı	142	22,1
	Aşılama	114	17,8
	El yıkama ve hijyen	130	20,2
	Teknolojik gelişimler	38	5,9
	Erken tanı ve teşhis	116	18,1
Hastalarınıza antibiyotik reçete ederken aşağıdaki kriterlerden hangisi/hangilerini dikkate alıyorsunuz?	Sağlıkla ilgili eğitimler ve farkındalığın artırılması	102	15,9
	Gebelik	146	19,5
	Yaş	146	19,5
	Alerji	154	20,5
	Kronik hastalıklar	105	14,0
	Kullandığı ilaçlar	92	12,3
Viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı sekonder bakteriyel enfeksiyonların oluşmasına engel olur mu?	Daha önce antibiyotik kullanma durumu	107	14,3
	Evet	51	28,3
	Hayır	101	56,1
Hastalarınıza antibiyotik reçete ederken antibiyotiğin ekonomik boyutunu göz önünde bulunduruyormusunuz?	Bilmiyorum	28	15,6
	Evet	117	65,0
	Hayır	54	30,0
	Bazen	9	5,0

**Tablo 4.** Hekimlerin Antibiyotik Reçete Etmelerini Etkileyen Faktörler

Sorular		n	%
Hastalara genellikle geniş spektrumlu antibiyotik reçete edilmesinin nedeni sizce ne olabilir?	Hastalık etkeninin tanısını ve antibiyogramını yapacak kadar uzun sürenin olmaması	101	38,3
	Geniş spektrumlu antibiyotiklerin her türlü bakteri cinsine karşı etkili olması	40	15,2
	Tanı ve antibiyogram maliyeti ve ulaşılabilirlik yönünden uygun olmaması	43	16,3
	Konu hakkında fazla bilgi olunmaması ve en hızlı seçenek olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması	80	30,3
Bakteriyel enfeksiyon tanısını laboratuvar ile doğrulayamadığınızda antibiyotik reçete etmenize sebep olan en sık semptom veya bulgu hangisidir?	Yüksek ateş	109	28,2
	Genel durum kötü olması	86	22,3
	Semptomların uzun süredir var olması	53	13,7
	Lenfadenopati olması	57	14,8
Hastanıza reçete yazarken antibiyotik yazma konusunda kendinizi baskı altında hissediyor musunuz?	Eksudatif tonsiller	81	21
	Evet	93	51,7
İş yükünüz yoğun olduğu zamanlarda hastayı da rahatlatmak adına antibiyotik reçete ediyor musunuz?	Hayır	87	48,3
	Evet	73	40,6
Hastaya antibiyotik reçete etmediğinizde hastanın "iyi doktor olmadığınızı ve hastalığını ciddiye almadığınızı" düşündüğü hissine kapılıyor musunuz?	Hayır	107	59,4
	Evet	73	40,6

**Tablo 5.** Eğitim ve Bilgi Kaynağı ile İlgili Verilen Cevap Oranları

Sorular	n	%
Akılcı antibiyotik kullanımı konusunda mezuniyet sonrası eğitim aldınız mı?	Evet	71 39,4
	Hayır, vakit bulamıyorum	55 30,6
	Hayır, bulunduğum bölgede hiç meslek içi eğitim düzenlenmiyor	52 28,9
	Hayır, eğitime ihtiyacım yok	2 1,1
Akılcı antibiyotik kullanımı konusunda mezuniyet sonrası hizmet içi eğitimlerin faydalı olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	147 81,7
	Hayır	33 18,3
Hastalara akılcı antibiyotik kullanımı konusunda eğitim verilmesi gerektiğini düşünüyor musunuz?	Evet	168 93,3
	Hayır	12 6,7
Hastalara akılcı antibiyotik kullanımı konusunda verilecek eğitimin gereksiz antibiyotik kullanım oranlarını düşüreceğini düşünüyor musunuz?	Evet	164 91,1
	Hayır	16 8,9
Antibiyotik reçete ederken herhangi bir bilgi kaynağına başvuruyor musunuz?	İlaç bilgi bankası	36 13,3
	Tanı ve tedavi rehberleri	122 45,2
	İlaç firmalarının tanıtım afişleri	23 8,5
	İnternet	89 33

**Tablo 6.** Hekimlerin Demografik Özelliklerinin ve Eğitim Alma Durumlarının Antibiyotik Reçete Etmelerini Etkileyen Faktörlerle Karşılaştırılması

			Hastanıza reçete yazarken antibiyotik yazma konusunda kendinizi baskı altında hissediyor musunuz?		İş yükünüz yoğun olduğu zamanlarda hastayı da rahatlatmak adına antibiyotik reçete ediyor musunuz?			Hastaya antibiyotik reçete etmediğinizde hastanın "iyi doktor olmadığınızı ve hastalığınızı ciddiye almadığınızı" düşündüğü hissinde kapılıyormusunuz?			
			Evet	Hayır	p	Evet	Hayır	p	Evet	Hayır	p
Çalışma yılı*	≤6,5yıl	N (%)	55 (61,1)	35 (38,9)	0,01	33 (36,7)	57 (63,3)	0,28	56 (62,2)	34 (37,8)	0,44
	>6,5 yıl	N (%)	38 (42,2)	52 (57,8)		40 (44,4)	50 (55,6)		51 (56,7)	39 (43,3)	
Günlük bakılan hasta sayısı#	≤45	N (%)	46 (50,5)	45 (49,5)	0,76	40 (44)	51 (56)	0,34	59 (64,8)	32 (35,2)	0,13
	>45	N (%)	47 (52,8)	42 (47,2)		33 (37,1)	56 (62,9)		48 (53,9)	41 (46,1)	
Akılcı antibiyotik kullanımı konusunda mezuniyet sonrası eğitim alma durumu	Evet	N (%)	30 (42,3)	41 (57,7)	0,04	28 (39,4)	43 (60,6)	0,8	43 (60,6)	28 (39,4)	0,8
	Hayır	N (%)	63 (57,8)	46 (42,2)		45 (41,3)	64 (58,7)		64 (58,7)	45 (41,3)	
Çalıştığı yer	İl	N (%)	76 (55,5)	61 (44,5)	0,06	54 (39,4)	83 (60,6)	0,59	79 (57,7)	58 (42,3)	0,38
	İlçe	nN(%)	17 (39,5)	26 (60,5)		19 (44,2)	24 (55,8)		28 (65,1)	15 (34,9)	

## Tartışma

Akılcı antibiyotik kullanımı tüm dünyada ve ülkemizde halk sağlığı açısından oldukça önemli bir konudur. Antimikrobiyal ajanlar, enfeksiyon hastalıklarında uygun endikasyonda kullanıldığında etkili klinik yanıt sağlamaktadırlar. Bunun aksine akılcı olmayan antimikrobiyal kullanımı sonucu gerek toplumda gerekse hastanede mikroorganizmaların direnç kazanmasına, tedavisi mümkün olmayan enfeksiyonlara, morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu çalışmada akılcı olmayan antibiyotik kullanımında ilk sıralarda yer alan ülkemizde, toplumda önemli bir hasta popülasyonuna hizmet veren aile

hekimlerimizin akılcı antibiyotik reçete etme konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını tespit etmeyi amaçladık.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde en sık karşılaşılan enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonları ve en sık reçete edilen antibiyotikler de beta laktam grubu antibiyotiklerdir [12]. Çalışmamızda yapılan çalışma ile uyumlu şekilde hekimlerin en sık karşılaştıkları enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu ve ikinci sıklıkta üriner sistem enfeksiyonları idi. En sık tercih edilen antibiyotikler beta laktam grubu antibiyotiklerdi. Tüm hekimler akılcı antibiyotik kullanımı ve bilgileri konusunda tıp fakültesi eğitimi süresince ve sonrasında da kapsamlı bir şekilde

eğitim almaktadırlar. Sürekli tıbbi eğitim hekimlerin antibiyotik reçete etmesini olumlu yönde etkilemektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik reçete etmek için klinisyenin tanı koymak için yeterli vakti olmasına karşın, çoğunlukla hekimler antibiyotik reçete etmek için hastanın klinik ve fizik muayene bulgularını kullanmaktadırlar. Yapılan birçok çalışmada hekimlerin bilgi düzeyinin, antibiyotik reçete etmelerini etkileyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir [13, 14]. Çalışmamızda da hekimlerimiz tanı koymak için sıklıkla hastanın klinik ve fizik muayene bulgularını kullandıklarını ifade ettiler.

Akılci antibiyotik kullanımı hakkında hekimlerin bilgi düzeylerinin iyi olmasına karşın uygulamaların mükemmel olmadığını görmekteyiz. Çalışmamızda hekimlerimizde akilci antibiyotik kullanımı hakkındaki bilgi düzeylerini değerlendirmek için sorular sorduk. "Akilci antibiyotik kullanımı denildiğinde aklınıza gelen ilk şey nedir?" sorusuna hekimlerin çoğunluğu uygun endikasyonda kullanmak, uygun dozda ve uygun yerde kullanmak olarak cevap verdi. "Enfeksiyon hastalıklarında mortalite ve morbiditenin azaltılmasında etkili olan faktörler nelerdir?" sorusunun cevabında, akilci antibiyotik kullanımı, el yıkama ve hijyen, erken tanı ve teşhis, aşılama, sağlıkla ilgili eğitimler ve farkındalığın artırılması ilk sıralarda yer aldı. Anket sonuçlarına göre, hekimlerin çoğunluğu viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımının sekonder bakteriyel enfeksiyonların oluşmasını engellemediğini, antibiyotik reçete ederken hastalara ait bir takım faktörleri ve antibiyotiğin ekonomik boyutunu göz önünde bulundurduklarını ifade ettiler.

Yapılan birçok çalışmada, hekimlerin antibiyotik reçete etmelerini etkileyen faktörler araştırılmıştır. Niteliksel sistematik bir çalışmada, hekimlerin antibiyotik reçete etmelerini etkileyen faktörler arasında hastayı kaybetme korkusu, hasta tarafından hızlı bir şekilde iyileşme isteği, zaman baskısı, ilaç firmalarının etkileri ve teşhis olanaklarının yetersiz olması yer almaktadır [15]. Bu çalışmanın sonuçlarına paralel bir şekilde çalışmamızda, hekimlerin tanı için yeterli sürenin olmaması, hastanın genel durumunun bozuk ve yüksek ateşinin olması antibiyotik reçete etmesini etkileyen faktörler arasında idi. Hekimlerin neredeyse yarıya yakını antibiyotik reçete ederken kendilerini baskı altında hissettiklerini ve iyi doktor olmadıkları hissine kapıldıklarını belirttiler. Hekimlerin iyi hasta-hekim ilişkisini sürdürmek ve bu yönde hastaların beklentilerine karşılık vermek istemeleri akilci olmayan antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Dünya çapında birçok ülkede hastaların viral hastalıkların tedavisinde antibiyotik kullanma oranları yüksek tespit edilmiştir [16]. Bu sonuçlar hasta memnuniyetini sağlamak adına hekimlerin akilci olmayan antibiyotik reçete ettiklerini göstermektedir.

Hekimlerin iş yoğunluğu nedeniyle hastalara ayırdıkları süre

daha kısa olmaktadır. Hasta başına ayrılan ortalama süre kısaltıkça, hekim hastayı memnun etmek ve yoğunluğu azaltmak için antibiyotik reçete etmektedir [17]. Çalışmamızda hekimlerin yaklaşık yarısı iş yoğunluğu nedeniyle antibiyotik reçete etmektedir. Yoğun iş yükünün olduğu durumlarda hastalara gecikmeli reçete yazmak hekimin doğru karar vermesini sağlayarak hasta memnuniyetini artıran bir uygulama olabilir. Yapılan bir çalışmada, gecikmeli reçete yazmanın hasta ve doktor tarafından memnun bir uygulama olduğu sonucuna varmıştır. Aynı çalışmanın sonucunda sinüzit, otit gibi vakalarda gecikmeli reçete yazımının uygulanabilir bir strateji olduğu ve bu konuda eğitimlerde yer verilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır [18].

Çalışmamızda hekimlerimizin büyük çoğunluğu mezuniyet sonrası eğitim almadıklarını ifade ettiler. Eğitim almayanların yarısı ise mezuniyet sonrası eğitimlerin düzenlenmediğini belirttiler. Mezuniyet sonrası hizmet içi eğitimlerin verilmesi gerektiğini ve antibiyotik reçete ederken çoğunlukla tanı ve tedavi rehberlerini kullandıklarını çalışmamızın sonuçlarından anlamaktayız. Hekimlerin antibiyotik kullanımı konusunda bilgi ve tutumları, akilci antibiyotik reçete etmesi için oldukça önemlidir. Yapılan bir retrospektif kohort çalışmada bu sonucu destekler niteliktedir [13]. Tıp fakültesi eğitimi sırasında alınan eğitimler, mezuniyet sonrası da devam ettirilmelidir. Antibiyotiklerin etkileri, antibiyotik direnci, antibiyotik reçete etmesini etkileyen faktörleri ve başvurulacak tedavi kılavuzları konusundaki hekimlerin bilgi ve tutumlarını geliştirecek konular akilci antibiyotik yönetimde başarılı olacaktır. Yapılan bir çalışmada aile hekimlerinin antibiyotik tedavisi için tanı kılavuzlarını kullanmaları çalışmamız sonucu ile uyumludur [19].

Çalışmamızda hekimlerin demografik özellikleri ve eğitim alma durumları antibiyotik reçete etmelerini etkileyen faktörlerle karşılaştırıldı (Tablo 6). Çalışma yılı daha fazla olan hekimler daha az baskı altında hissettiklerini ifade ettiler ( $p=0.01$ ). Çalışma yılı daha az olan hekimler "hastaya antibiyotik reçete etmediklerinde iyi doktor olmadığınız ve hastalığını ciddiye almadığınız hissine" kapılma durumu daha fazla idi fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda günlük bakılan hasta sayısı fazla olan ( $p>0.05$ ) ve mezuniyet sonrası eğitim almayan hekimler ( $p:0.04$ ) daha fazla baskı altında hissetmekteydiler ( $p=0.04$ ).

İl merkezinde yaşayan hekimler için daha iyi gelişmiş iş ve sosyal etkileşim, ulaşım imkanları, daha iyi eğitim imkanları ve yaşam tarzına sahiptirler. Kırsal kesimde yaşayan insanlar ise sosyal ve kültürel olarak merkezde yaşayanlara göre bu imkanlardan daha az yararlanmaktadırlar. Bu fark hekimlerin hastayla iletişimini etkileyip antibiyotik reçete etme algısını etkileyebilir. Aksine çalışmamızda il merkezi ve ilçelerde çalışan

hekimlerimizi antibiyotik reçete etmelerini etkileyen faktörlere göre karşılaştırdığımızda, il merkezindeki hekimlerin olumsuz yönde daha çok etkilendiğini tespit ettik fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Antibiyotik yazma konusunda daha fazla baskı altında hissetmeleri, iş yükü yoğunluğuna bağlı olarak hastayı rahatlatmak adına antibiyotik reçete etmeleri ve antibiyotik reçete etmediklerinde iyi doktor olmadıkları hissine kapılmaları, il merkezinde sosyokültürel seviyesi yüksek hastaların hekimler üzerine antibiyotik yazmaları konusunda daha fazla baskı uyguladıklarını düşündürmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimlerde yapılan bir çalışmada, hekimlerin antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi, tutum ve uygulamalarının kırsal ve merkezde yaşayan hekimlerde farklılık olmadığını göstermiştir [20].

## Sonuç

Birinci basamak sağlık kuruluşları, üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı antibiyotiğin sıklıkla reçete edildiği birimlerdir. Doktorların akılcı antibiyotik kullanımı hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını anlamak, akılcı antibiyotik reçete etmeleri için oldukça önemlidir. Mezuniyet sonrası eğitim çalışmaları, hekimlerin antibiyotik reçete etmelerinde olumlu iyileştirmeler sağlayacaktır. Ayrıca üst solunum yolları enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu gibi sık görülen enfeksiyon hastalıklarının tanılarını koymaya yardımcı laboratuvar olanaklarının artırılması akılcı antibiyotik reçete etmeyi olumlu yönde katkı sağlayacaktır.

Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report. 2017
2. Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4: 49.
3. Laxminarayan R, Duse A, Watal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 1057–98.
4. French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 ; 57: 1514-27.
5. Little P, Gould C, Williamson I, et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ*. 1997; 315: 350-2.
6. Karatas Y, Dinler B, Erdoğan T, et al. Evaluation of drug use attitudes of patient and its relatives attending to Cukurova University Medical faculty Balcalı Hospital. *Cukurova Medical Journal*. 2012; 37: 1-8.
7. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 381-7.
8. Bauman KA. The family physician's reasonable approach to upper respiratory tract infection care for this century. *Arch Fam Med*. 2000; 9: 596-597.
9. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, et al. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the united states. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 757-62.
10. Mangione-Smith R, McGlynn EA, Elliott MN, et al. Parent expectations for antibiotics, physician-parent communication, and satisfaction. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 800-6.
11. Stivers T, Mangione-Smith R, Elliott MN, et al. Why do physicians think parents expect antibiotics? What parents report vs what physicians believe. *J Fam Pract*. 2003; 52: 140-8.
12. Karabay O, Özdemir D, Güçlü E, et al. Attitudes and behaviors of Family Physicians regarding use of antibiotics. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2011; 1: 53-7.
13. Gonzalez-Gonzalez C, López-Vázquez P, Vázquez-Lago JM, et al. Effect of physicians attitudes and knowledge on the quality of antibiotic prescription: A Cohort study. *PLoS One* 2015; 10: 141820.
14. Thriemer K, Katuala Y, Batoko B, et al. Antibiotic prescribing in DR congo: A knowledge, attitude and practice survey among medical doctors and students. *PLoS One* 2013; 8: 55495.
15. Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, et al. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: A systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41: 203-12.
16. European Commission. Antimicrobial resistance. Eurobarometer 338/Wave 72.5-TNS Opinion and Social. Luxembourg: European Commission; 2010.
17. Cadieux G, Tamblin R, Dauphinee D, et al. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. *Can Med Assoc J*. 2007; 177: 877-83.
18. Høye S, Frich JC, Lindbæk M. Use and feasibility of delayed prescribing for respiratory tract infections: A questionnaire survey. *BMC Fam Pract*. 2011; 12: 34.
19. Salm F, Schneider S, Schmücker K, et al. Antibiotic prescribing behavior among general practitioners – a questionnaire-based study in Germany. *BMC Infectious Diseases*. 2018; 18: 208.
20. Al-Homaidan HT, Barrimah IE. Physicians' knowledge, expectations, and practice regarding antibiotic use in primary health care. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018; 12: 18-24.



## ■ Original Article

## Current practices regarding the management of infrapatellar fat pad during total knee arthroplasty: A survey of orthopedic surgeons

### *Total diz artroplastisi sırasında infrapatellar yağ yastığının yönetimi ile ilgili güncel uygulamalar: Ortopedi cerrahları arasında bir anket araştırması*

Sercan CAPKIN<sup>1</sup> , Ramadan OZMANEVRA<sup>2\*</sup> , Nihat Demirhan DEMİRKIRAN<sup>3</sup> , Serkan GULER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Aksaray University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, 68200, Aksaray, TURKEY

<sup>2</sup>University of Kyrenia, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Kyrenia/ NORTHERN CYPRUS

<sup>3</sup>Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, 43000, Kütahya, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the current practices pertaining to the management of the infrapatellar fat pad (IPFP) during primary total knee arthroplasty (TKA) among orthopedic surgeons in Turkey.

**Material and Methods:** A web-based survey of orthopedic surgeons registered in the database of the Turkish Orthopedics and Traumatology Association was conducted between June 2020 and July 2020. The survey questionnaire consisted of seven questions pertaining to the current practices regarding management of the IPFP (preservation of IPFP, partial resection, or total resection) during primary TKA.

**Results:** Of the 1553 registered orthopedic specialists, 266 (17%) completed the questionnaire. A vast majority of orthopedic surgeons (75.2%) claimed that their decision making with regard to the management of IPFP during TKA was not based on evidence ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** In a vast majority of respondents, the decision to resect or preserve the IPFP during TKA was not based on scientific reasons. The number of years of experience in the profession and academic position had a significant influence on this decision.

**Keywords:** Fat pad ; orthopedics; orthopedic surgeon; total knee arthroplasty

Corresponding Author\*: Ramadan Ozmanevra, University of Kyrenia, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Kyrenia/ NORTHERN CYPRUS

E-mail: rozmanevra@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0515-4001

Received: 13.01.2021 accepted: 02.6.2021

Doi: 10.18663/tjcl.859748

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Türkiye'deki ortopedi cerrahları arasında primer total diz artroplastisi (TDA) sırasında infrapatellar yağ yastığının (IPFP) yönetimine ilişkin güncel uygulamaları değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Türkiye Ortopedi ve Travmatoloji Derneği veri tabanına kayıtlı ortopedi cerrahlarına yönelik web tabanlı bir anket Haziran 2020 ile Temmuz 2020 arasında gerçekleştirilmiştir. Anket, IPFP'nin yönetimine ilişkin mevcut uygulamalara ilişkin yedi sorudan oluşmaktadır (IPFP'nin korunması, birincil TDA sırasında kısmi rezeksiyon veya tam rezeksiyon).

**Bulgular:** 1553 kayıtlı ortopedi uzmanından 266'sı (% 17) anketi tamamladı. Ortopedi cerrahlarının büyük çoğunluğu (% 75,2) TDA sırasında IPFP'nin yönetimi ile ilgili karar vermelerinin kanıta dayalı olmadığını iddia etti ( $p < 0,001$ ).

**Sonuçlar:** Ankete katılanların büyük çoğunluğunda, TKA sırasında IPFP'yi rezeksiyon veya koruma kararı bilimsel nedenlere dayanmıyordu. Meslek ve akademik pozisyondaki yılların sayısı bu karar üzerinde önemli bir etkiye sahipti.

**Anahtar Kelimeler:** Yağ yastığı; ortopedi; ortopedik cerrah; total diz artroplastisi

## Introduction

Total knee arthroplasty (TKA) is the most frequently performed arthroplasty procedure. Advances in TKA have revolutionized the management of knee osteoarthritis; the reported patient satisfaction rates are as high as 90% [1]. The infrapatellar fat pad (IPFP) (also referred to as Hoffa's fat pad) is an intra-capsular structure located between the inferior pole of the patella and the proximal patellar tendon. During TKA, total or partial excision of IPFP is often performed to achieve better surgical exposure of the lateral compartment of the knee joint [2,3]. However, the IPFP is considered as an important anatomical structure with a rich blood supply and nerve fibers. Resection of IPFP is considered as a potential cause of postoperative anterior knee pain, patellar fractures, as well as scarring and shortening of the patellar tendon leading to patella baja [4-6]. The main function of IPFP and the consequences of IPFP excision are not well elucidated. The decision to preserve or resect the IPFP is mainly based on the preference of individual surgeons and the operative needs; the pros and cons of each approach are widely debated [7].

There is no clear consensus on the impact of IPFP resection on the outcomes of TKA. In addition, there are no definitive guidelines on whether to resect or preserve the IPFP during TKA. The aim of this study was to determine the current practices of orthopedic surgeons in Turkey regarding management of the IPFP in patients undergoing primary TKA; in addition we evaluated the reasons for preservation or resection of IPFP in these patients.

## Materials and Methods

In this cross-sectional study, we conducted a web-based survey of members of the Turkish Orthopedics and Traumatology

Association using the organization's mailing list. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All orthopedic surgeons registered in the database were informed about the aims of the survey and provided a link to the online survey form (Google Forms, Google Inc.) via e-mail. The survey questionnaire contained seven questions pertaining to the current practices regarding the management of IPFP during primary TKA. There were multiple response options for each question (Appendix 1).

The professional profile of orthopedic surgeons including years of experience as a surgeon and academic position were assessed. The participants were asked about the number of primary knee arthroplasty operations performed by them in a year. Participants were asked to report whether they prefer complete resection, partial resection, or preservation of IPFP. The reasons for preservation and resection of the IPFP were enquired separately via two multiple choice questions. The participants were also asked whether their decisions are based on any evidence or guidelines.

## Statistical analyses

SPSS 15.0 for Windows program was used for statistical analysis. Categorical variables are presented as frequency and percentage. Comparison of rates in independent groups was performed using Chi Squared test. P values of  $< 0.05$  were considered indicative of statistical significance.

## Results

Out of the 1553 specialist members registered in the Turkish Orthopedics and Traumatology Association mailing list, 266 orthopedic specialists (17%) completed the survey.

The professional profile of respondents and the number of

TKA performed in a year are summarized in Table 1. The vast majority of respondents [200 (75.2%)] claimed that their decision to preserve or resect the IPFP was not based on any guidelines or evidence. Out of the 266 respondents, 144 (54.1%) resorted to partial resection of the IPFP, 74 (27.8%) resorted to total resection of the IPFP, while 32 (12%) preserved or resected the IPFP based on the individual circumstances; 16 (6%) respondents claimed that they routinely preserved the IPFP. Question 6 assessed the reasons for preservation of IPFP. Of the 48 surgeons who preserved the IPFP either routinely or in selected cases, 49.3% cited the following reason for IPFP preservation: 'resection causes complications by disrupting the circulation of patellar tendon and patella'. The detailed analysis of the responses to question 6 is summarized in Table 2.

**Table 1.** Academic and professional profile of the study population

	n (%)
Years of experience	
1–5 years	107 (40.2%)
6–10 years	59 (22.2%)
11–20 years	50 (18.8%)
≥ 20 years	50 (18.8%)
Academic position	
Orthopedic specialist	195 (73.3%)
Assistant Professor	27 (9.8%)
Associate Professor	24 (11.08%)
Professor	20 (13.3%)
Number of TKA per year	
1–10	49 (18.4%)
11–25	56 (21.1%)
26–50	66 (24.8%)
51–75	38 (14.3%)
76–100	24 (9%)
≥100	33 (12.4%)

**Table 2.** Reasons cited for preservation of IPFP

Answers	n (%)
Habit (clinical experience)	25 (37.3%)
Resection causes anterior knee pain after surgery	27 (40.3%)
Resection causes complications by disrupting the circulation of patellar tendon and patella	33 (49.3%)
Resection reduces the knee range of motion	4 (6%)
Better functional and clinical results when compared with 'resection'	15 (22.4%)

Question 7 assessed the reason for partial or total resection of IPFP; 79.9% of respondents who resorted to either partial or total resection of IPFP cited 'easier access to the lateral tibial

plateau and easier placement of the tibial component' as the reason. The detailed analysis of responses to question 7 is summarized in Table 3.

**Table 3.** Reasons cited for resection of IPFP

Answers	n (%)
Habit (clinical experience)	96 (39.3%)
It facilitates mobilization of patella	83 (34%)
Easier access to the lateral tibial plateau and easier placement of the tibial component	195 (79.9%)
Resection increases the range of motion	12 (4.9%)
Better functional and clinical results when compared with 'preservation'	23 (9.4%)

The vast majority of respondents (75.2%) claimed that their decision-making with regard to the management of IPFP during TKA was not based on any evidence ( $p < 0.001$ ).

We found that the experience of the respondents, their job position, or the number of TKA procedures performed per year had no significant effect on the decision making with regard to the management of the IPFP during TKA ( $p = 0.460$ ,  $p = 0.975$ , and  $p = 0.728$ , respectively).

We observed a significant association between the experience of respondents and the reasons cited for partial or total resection of IPFP. A significantly higher proportion of respondents with 1–5 years or 6–10 years of experience cited the following reasons for performing partial or total resection (as compared to respondents with 11–20 or ≥20 years of experience): 'habit (clinical experience)' and 'it makes patella easier to deviate' (Table 4).

A significantly greater proportion of Associate Professors and Professors stated that they performed partial or total resection in order to achieve 'better functional and clinical results' as compared to Orthopedic specialists and Assistant Professors (Table 5). There was no significant association of experience or job position with the reasons cited for IPFP preservation ( $p < 0.05$ ). However, the number of TKA performed in a year showed a significant association with the reason cited for IPFP preservation ( $p < 0.05$ ). Orthopedic surgeons who performed less than 75 TKA per year stated that they resorted to IPFP preservation because resection of IPFP causes anterior knee pain after surgery (Table 6). The number of TKA performed annually also showed a significant association with the reasons cited for partial or total resection of IPFP. The proportion of respondents who cited habit or clinical experience as the reason for performing partial or total resection during TKA was lowest among those who performed 51–75 TKA annually (Table 6).

**Table 4.** Association of experience with the reasons cited for partial or total resection of IPFP

		Experience								p
		1-5 years		6-10 years		11-20 years		≥20 years		
		N	%	n	%	n	%	n	%	
Reason for partial or total resection of the IPFP	Habit (clinical experience)	8	32,0	3	21,4	1	7,7	3	20,0	0,003*
	It facilitates mobilization of patella	53	52,0	21	38,2	11	25,0	11	25,6	<0,001*
	Easier access to the lateral tibial plateau and easier placement of the tibial component	46	45,1	22	40,0	5	11,4	10	23,3	0,679
	Resection increases the range of motion	83	81,4	41	74,5	35	79,5	36	83,7	0,618
	Better functional and clinical results when compared with 'preservation'	6	5,9	1	1,8	2	4,5	3	7,0	0,599

\*Pearson's Chi squared test, Bold values indicate statistical significance. IPFP, infrapatellar fat pad

**Table 5.** Association between academic position and the reason cited for partial or total resection of IPFP

		Academic Position								p
		Orthopedic specialist		Assistant Professor		Associate Professor		Professor		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Reason for 'partial or total resection' of the IPFP	Habit (clinical experience)	75	41,2	11	45,8	5	25,0	5	27,8	0,331
	It facilitates mobilization of patella	68	37,4	8	33,3	3	15,0	4	22,2	0,154
	Easier access to the lateral tibial plateau and easier placement of the tibial component	143	78,6	21	87,5	14	70,0	17	94,4	0,199
	Resection increases range of motion	10	5,5	0	0,0	1	5,0	1	5,6	0,786
	Better functional and clinical results when comparing to 'preservation'	13	7,1	2	8,3	5	25,0	3	16,7	0,038*

\*Pearson's Chi squared test, Bold values indicate statistical significance. IPFP, infrapatellar fat pad

**Table 6.** Association between the number of TKA performed per year and the reasons cited for preservation and resection of the IPFP during TKA

		Number of TKA per year												p
		1-10		11-25		26-50		51-75		76-100		≥100		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Reasons for preservation of the IPFP	Habit (clinical experience)	3	25,0	1	11,1	5	33,3	5	55,6	2	22,2	9	69,2	0,057
	Resection to cause anterior knee pain after surgery	8	66,7	6	66,7	4	26,7	5	55,6	2	22,2	2	15,4	0,030*
	Resection to causes complications by disrupting the circulation of patellar tendon and patella	4	33,3	5	55,6	11	73,3	5	55,6	4	44,4	4	30,8	0,241
	Resection reduction of range of motion	0	0,0	1	11,1	1	6,7	0	0,0	0	0,0	2	15,4	0,591
	Better functional and clinical results when comparing to 'resection'	2	16,7	4	44,4	4	26,7	2	22,2	1	11,1	2	15,4	0,631
Reasons for partial or total resection of the IPFP	Habit (clinical experience)	13	28,9	23	43,4	32	53,3	7	20,6	10	43,5	11	37,9	0,028*
	It facilitates mobilization of patella	12	26,7	22	41,5	24	40,0	8	23,5	7	30,4	10	34,5	0,396
	Easier access to the lateral tibial plateau and easier placement of the tibial component	35	77,8	40	75,5	50	83,3	31	91,2	17	73,9	22	75,9	0,451
	Resection increases range of motion	1	2,2	4	7,5	3	5,0	2	5,9	1	4,3	1	3,4	0,925
	Better functional and clinical results when comparing to 'preservation'	3	6,7	5	9,4	7	11,7	5	14,7	2	8,7	1	3,4	0,716

## Appendix: Survey questions

1. How many years have you been an orthopedic specialist?

- 1-5 years
- 6-10 years
- 11-20 years
- $\geq 20$  years

2. Which of the following best describes your current academic position?

- Orthopedic specialist
- Assistant Professor
- Associate Professor
- Professor

3. How many primary total knee arthroplasties do you perform annually?

- 1-10
- 11-25
- 26-50
- 51-75
- 76-100
- $\geq 100$

4. Do you make the decision to preserve or resect the infrapatellar fat pad while making a total knee arthroplasty, according to any guidelines or evidence?

- Yes (I do it according to a guideline or evidence)
- No (I don't do it according to a guideline or evidence)

5. Which of the following procedures do you apply to the infrapatellar fat pad (Hoffa's fat pad) when performing a total knee arthroplasty?

- Routinely preservation (if your answer is yes, please answer the 6th question )
- Routinely partial resection (if your answer is yes, please answer 7th question )
- Routinely total resection in total (if your answer is yes, please answer the 7th question)
- Sometimes preservation and sometimes resection (if your answer is yes, please answer both the 6th and 7th questions)

6. What is the reason for you to 'preserve' the infrapatellar fat pad? (you can select multiple options)

- Habit (clinical experience)
- Resection causes anterior knee pain after surgery
- Resection causes complications by disrupting the circulation of patellar tendon and patella
- Resection reduces range of motion
- Preservation provides better functional and clinical results when compared to resection

7. What is the reason for you to 'partially or totally resect' the infrapatellar fat pad? (you can select multiple options)

- Habit (clinical experience)
- It facilitates mobilization of patella
- Easier access to the lateral tibial plateau and easier placement of the tibial component
- Resection increases range of motion
- Resection provides better functional and clinical results when compared to preservation





## Discussion

Prior to this study, we presumed that the experience and job position would be key determinants of the decision to preserve the IPFP during TKA. However, we found no significant effect of these factors on the decision. Nonetheless, we found that the experience and job position significantly affected the decision to perform partial or total resection of IPFP. On the contrary, the reasons cited for preserving the IPFP were not affected by the experience (working years in the profession) and the job position; however, the number of TKA performed annually showed a significant correlation with the reason cited for IPFP preservation.

In particular, we observed that orthopedic surgeons working as academicians attributed their decision to preserve or resect IPFP to a scientific reason. A greater proportion of respondents with 1–10 years of experience in the profession cited habit and easier patellar deviation as the reason for performing partial or total resection; we believe that this phenomenon is attributable to the lack of definitive guidelines. Owing to the lack of consensus in this regard and the absence of guidelines, this issue is largely unaddressed during classical specialty training. Similarly, this topic is not addressed in the courses and professional forums. However, orthopedic surgeons who continue their professional life as an academician have greater access to contemporary literature; therefore, they tend to at least advocate an evidence-based approach.

In a cadaveric study, excision of the IPFP was found to alter the patellar position, patellar tendon length, and the range of motion of knee. This *ex vivo* study showed that IPFP excision decreases the tibial external rotation relative to the femur, causes a significant medial translation of the patella, and reduces the retropatellar pressure [8]. Complete excision of the IPFP during TKA may cause injury to the lateral genicular artery and damage the vascular supply of patellar tendon, thus causing tendon scarring [9]. In some previous studies, excision of the IPFP was found to cause shortening of the patellar tendon, increase the incidence of anterior knee pain, and reduce the extent of flexion; however, other studies found no significant difference in terms of patellar tendon length, anterior knee pain, or range of motion when comparing IPFP excision with IPFP preservation [2, 3, 9-16]. A recent systematic review aimed to clarify the influence of IPFP resection or preservation on outcomes of primary TKA; the results of the review were inconclusive *vis-à-vis* the superiority of one surgical technique over the other [17]. In another similar

systematic review, IPFP resection showed a trend towards a decrease in patellar tendon length as well as a higher incidence of anterior knee pain in the medium-term. However, the authors emphasized that the available evidence regarding resection or preservation of the IPFP is not conclusive [18].

The 2004 National Joint Registry report for England and Wales showed total or partial removal of IPFP in 86% of patients undergoing primary TKAs [19]. In a survey of 173 orthopedic surgeons in the UK, 9.83% of respondents preferred total preservation of the IPFP, 23.12% preferred total resection, and 62.4% favored partial resection. Furthermore, only 23% of respondents were aware of any guidelines or evidence to support their surgical decision [20].

In our study, 82% of the respondents performed total or partial resection of IPFP. These results are similar to the 2004 UK and Wales National Joint Registry report [19]. Similarly, in a survey of orthopedic surgeons in England conducted by van Duren et al. [20] (n=173), 9.83% of the respondents stated that they completely preserve the IPFP. In addition, only 23% of the respondents based their opinions on any guideline or evidence. In our study, 6% of respondents completely preserved the IPFP. In addition, only 24.8% respondents claimed that their opinion about preservation of IPFP was based on any scientific evidence.

## Conclusion

In a vast majority of respondents, the decision-making about resection or preservation of IPFP during TKA was not based on scientific reasons. The number of years of experience in the profession and the academic position of the respondents were key determinants of this decision. We believe that continuing education of orthopedic surgeons is required to facilitate informed decision about management of IPFP. Further research on this subject will contribute to the development of definitive guidelines in future.

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

## References





1. Choi YJ, Ra HJ. Patient satisfaction after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res* 2016; 28: 1-15.
2. Lemon M, Packham I, Narang K, et al. Patellar tendon length after knee arthroplasty with and without preservation of the infrapatellar fat pad. *J Arthroplasty* 2007; 22: 574-80.

3. Gwyn R, Kotwal RS, Holt MD, et al. Complete excision of the infrapatellar fat pad is associated with patellar tendon shortening after primary total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2016; 26: 545-9.
4. Banks SA, Hodge WA. Implant design affects knee arthroplasty kinematics during stair-stepping. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 187-93.
5. Van Beeck A, Clockaerts S, Somville J, et al. Does infrapatellar fat pad resection in total knee arthroplasty impair clinical outcome? A systematic review. *Knee* 2013; 20: 226-31.
6. White L. The impact of an intact infrapatellar fat pad on outcomes after total knee arthroplasty. *Adv Orthop Surg* 2015; 2015.
7. Ye C, Zhang W, Wu W, et al. Influence of the infrapatellar fat pad resection during total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0163515.
8. Bohnsack M, Wilharm A, Hurschler C, et al. Biomechanical and kinematic influences of a total infrapatellar fat pad resection on the knee. *Am J Sports Med* 2004; 32: 1873-80.
9. Chougule SS, Stefanakis G, Stefan SC, et al. Effects of fat pad excision on length of the patellar tendon after total knee replacement. *J Orthop* 2015; 12: 197-204.
10. Maculé F, Sastre S, Lasurt S, et al. Hoffa's fat pad resection in total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2005; 71: 714-17.
11. İmren Y, Dedeoğlu SS, Çakar M, et al. Infrapatellar fat pad excision during total knee arthroplasty did not alter the patellar tendon length: a 5-year follow-up study. *J Knee Surg* 2017; 30: 479-83.
12. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Influence of the infrapatellar fat pad resection in a synovectomy during total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty* 2003; 18: 897-902.
13. Gandhi R, de Beer J, Leone J, et al. Predictive risk factors for stiff knees in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006; 21: 46-52.
14. Meneghini RM, Pierson JL, Bagsby D, et al. The effect of retropatellar fat pad excision on patellar tendon contracture and functional outcomes after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007; 22: 47-50.
15. Pinsornsak P, Naratrikun K, Chumchuen S. The effect of infrapatellar fat pad excision on complications after minimally invasive TKA: a randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 695-701.
16. Maculé F, Sastre S, Lasurt S, et al. Hoffa's fat pad resection in total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2005; 71: 714-17.
17. Yao B, Samuel LT, Acuña AJ, et al. Infrapatellar fat pad resection or preservation during total knee arthroplasty: a systematic review. *J Knee Surg* 2019.
18. Nisar S, Lamb JN, Somashekar N, et al. Preservation vs. resection of the infrapatellar fat pad during total knee arthroplasty part II: A systematic review of published evidence. *Knee* 2019; 26: 422-6.
19. National Joint Registry for England and Wales:: 1st Annual Report September 2004. Available: [www.njrcentre.org.uk](http://www.njrcentre.org.uk). Accessed 6 June 2020.
20. Van Duren BH, Lamb JN, Nisar S, et al. Preservation vs. resection of the infrapatellar fat pad during total knee arthroplasty Part I: a survey of current practice in the UK. *Knee* 2019; 26: 416-21.

■ Original Article

## Evaluation of epidemiological characteristics of pelvic fractures

### *Pelvik kırıkların epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi*

Nezih KAVAK<sup>1\*</sup> , Evrim DUMAN<sup>2</sup> , Mesut TIKMAN<sup>3</sup> , Ayhan Sümer YAMAN<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Emergency Department, Ankara / TURKEY

<sup>2</sup>University of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Orthopedic and Traumatology Department, Ankara / TURKEY

<sup>3</sup>Karabük University Karabük Training and Research Hospital Orthopedics and Traumatology, Karabük / TURKEY

<sup>4</sup>Ankara Training and Education Hospital Department of Emergency Medicine, Ankara / TURKEY

### Abstract

**Aim:** To investigate the epidemiological characteristics of patients with pelvic fractures.

**Material and Methods:** We evaluated age, gender, comorbid disease, admission season, mechanisms of the injury, type of the fractures (Young Burgess classification), associated injuries, and mortality of patients with pelvic fractures in the emergency department (ED).

**Results:** Of the 919 patients included in the study, 307 (33.4%) were female and 612 (66.6%) were male. The mean age was 36,5±14,82 (18-80) years. The mean age of males was 35.1 ± 13.63 years, and it was 39.2 ± 16.63 years for females. Of the males, 46.4% were in the 28-37 years range. Comorbid diseases were found in 254 (27.6%) patients. Of the patients, 302 (32.9%) were admitted in winter and 285 (31%) in summer. It was mostly occurred due to automobile accidents 268 (29.2%), followed by falls from height 211 (23%). Automobile accidents were most common in the winter season, while falls from height was more common in the summer. While automobile accidents, falls from height, motorcycle accidents were more common in males compared to females, falls from own height, pedestrians hit by a car, and other injuries were observed more frequently in females than males (p <0.001). While the mean age of females fell from their own height was 62.79 years, it was 68.46 years for males. 423 (46%) lateral compression 1 was detected most frequently. It was accompanied by abdominal trauma in 321 (34.9%) patients and head trauma in 299 (32.5%) patients. Eighty (8.7%) patients died in ED.

**Conclusion:** The most common mechanisms of pelvic fracture injury are automobile accidents and falls. Associated injuries are frequently observed.

**Keywords:** pelvic fracture; epidemiology; type of fracture; associated injury

Corresponding Author\*: Nezih Kavak, University of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Emergency Department, Ankara / TURKEY

E-mail: nezih\_kavak@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2751-0046

Received: 24.05.2021 accepted: 26.07.2021

Doi: 10.18663/tjcl.941517

## Öz

**Amaç:** Pelvik kırıklı hastaların epidemiyolojik özelliklerini araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Acil serviste (AS) pelvik kırıklı hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalığı, başvuru mevsimi, yaralanma mekanizmaları, kırık tipi (Young Burgess sınıflaması), ilişkili yaralanmaları ve mortaliteleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 919 hastanın 307'si (%33,4) kadın ve 612'si (%66,6) erkek idi. Ortalama yaş  $36,5 \pm 14,82$  (18-80) yıl idi. Erkeklerin yaş ortalaması  $35,1 \pm 13,63$  yıl, kadınların ise  $39,2 \pm 16,63$  yıl idi. Erkeklerin %46,4 28-37 yıl aralığında yer almakta idi. 254 (%27,6) hastada komorbid hastalık bulunmaktaydı. 302 (%32,9) hasta kış, 285 (%31) hasta yaz mevsiminde başvurmuştu. En sık otomobil kazaları 268 (%29,2) sonra yüksekten düşmeler 211 (%23) nedeni ile meydana gelmişti. Otomobil kazaları en sık kış, yüksekten düşmeler ise yaz mevsiminde daha sıkı. Otomobil kazaları, yüksekten düşmeler, motosiklet kazaları erkeklerde kadınlardan daha sık iken, kendi seviyesinden düşmeler, araç dışı trafik kazaları, diğer yaralanmalar kadınlarda erkeklerden daha sık olarak izlendi ( $p < 0,001$ ). Kendi seviyesinden düşen kadınların yaş ortalaması 62,79 yıl iken, erkeklerin 68,46 yıl idi. En sık 423 (46%) lateral kompresyon 1 tespit edildi. 321 (%34,9) hastada abdominal travma, 299 (%32,5) hastada kafa travması eşlik etmekteydi. Seksen (8.7%) hasta AS'de öldü.

**Sonuç:** Pelvik kırık yaralanmasının en yaygın mekanizmaları otomobil kazaları ve düşmelerdir. Bu kırıklara eşlik eden yaralanmalar sıktır.

**Anahtar kelimeler:** pelvik kırık; epidemiyoloji; kırık tipi; ilişkili yaralanma

## Introduction

Pelvic fractures are severe injuries that take an important place among the trauma patients presenting to the emergency department (ED). Pelvic fractures are still a significant cause of trauma-related mortality, in contrast to the decrease observed in the mortality of trauma victims [1]. Approximately 4-9% of patients with blunt trauma and 1.5-3% of skeletal system injuries are constituted by pelvic fractures [2,3,4].

Although it usually occurs due to high-energy trauma, it can also occur due to low-energy trauma in the elderly. Depending on the mechanism of the trauma, pelvic fractures have a wide clinical spectrum from life-threatening complete pelvic detachment to simple non-severe fractures [5,6]. Moreover, other systemic injuries frequently associate these fractures [4].

A small part of publications on pelvic fractures, which pose a significant burden on patients and the health system in physical, psychological, social, and financial terms, are related to epidemiological data [7,8]. In Turkish society, on the other hand, recent epidemiological data on this issue are insufficient. This study aims to evaluate the epidemiology of patients with pelvic fractures admitted to the ED in a tertiary hospital in Ankara.

## Materials and Methods

Patient population and study design

The local ethics committee approved this retrospective study. A patient over 18 years of age with a pelvic fracture due to

blunt trauma was evaluated in the ED of a tertiary hospital between December 2015 and December 2020.

The exclusion criteria were as follows: (1) those with penetrating trauma; (2) those who refused treatment; (3) those who were referred to another hospital; (4) those with deficiencies in hospital records; (5) those who were brought to ED dead were excluded from the study.

The collected data included: age, gender, comorbid disease admission season, mechanisms of the injury, type of the fractures, associated injuries, and mortality.

All patients get a pelvic X-ray and/or a computed tomography (CT) scan. Fractures were classified into types according to the Young and Burgess classification. There are four types of injuries according to this classification; lateral compression (LC), antero-posterior compression (APC), vertical shear (VS), and combined (CM). LC injuries are classified into LC1, LC2, and LC3, APC injuries are classified into APC1, APC2, and APC3 [9].

Associated injuries were evaluated as head, maxillofacial, chest, spine, abdomen, genitourinary, upper, lower extremity, pelvic haemorrhage, intraabdominal haemorrhage.

## Statistical Analysis

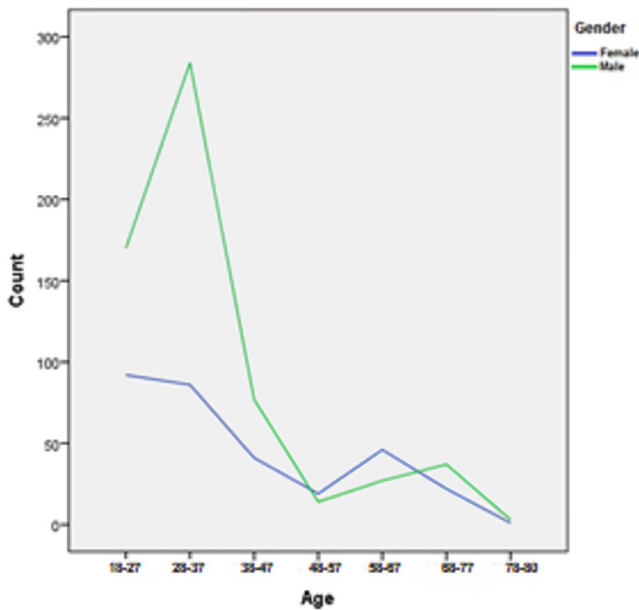
Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences, Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). In the study, mean  $\pm$  standard deviation was given for numerical data as descriptive statistics, while number (n) and percentage

(%) were given for categorical data. Pearson's Chi-square test was used to compare categorical data. Whether there is a difference between gender in terms of age was analyzed with Student's t-test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

During the study period, 11,459 patients presented with ED due to blunt trauma. Pelvic fractures were detected in 1,048 of them. The incidence of pelvic fractures was 9.1%.

Of the 919 patients, 307 (33.4%) were female, and 612 (66.6%) were male. The mean age was  $36.5 \pm 14.82$  years and range 18-80. A statistically significant difference was found in male and female patients in terms of mean age ( $p < 0.001$ ). The mean age of males was  $35.1 \pm 13.63$  years, while the mean age of females was  $39.2 \pm 16.63$  years. Of the males, 46.4% were in the 28-37 age/year range (Figure 1).

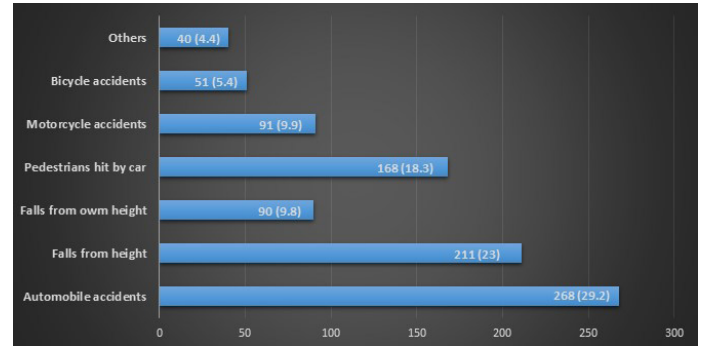


**Figure 1:** Age distribution of males and females with pelvic fractures.

Comorbid diseases were found in 254 (27.6%) patients. There were 47 (5.1%) patients with one comorbid disease and 207 (22.5%) patients with more than one comorbid disease. The most common comorbid diseases were hypertension with 80 (8.7%), diabetes mellitus with 60 (6.5%), cardiovascular disease with 46 (5%), chronic obstructive pulmonary disease with 29 (3.2%), dementia with 23 (2.5%), and other diseases with 16 (1.7%), respectively. There was no statistically significant difference between males and females in terms of comorbid diseases ( $p > 0.05$ ).

Of the patients, 302 (32.9%) were admitted in winter, 235 (25.6%) in autumn, 285 (31%) in summer and 97 (10.5%) in spring season.

Among the mechanisms of the injury, the most common were automobile accidents 268 (29.2%), then falls from height 211 (23%) (Figure 2).



**Figure 2:** Distribution of mechanism of injury of the patients.

Automobile accidents were most common in the winter season while falling from height was more common in the summer (Table 1).

Mechanism of injury	Winter n (%)	Autumn n (%)	Summer n (%)	Spring n (%)
Automobile accidents	169 (56)	52 (22.1)	21 (7.4)	26 (26.8)
Falls from height	3 (1)	61 (26)	130 (45.6)	17 (17.5)
Falls from own height	28 (9.3)	21 (8.9)	25 (8.8)	16 (16.5)
Pedestrians hit by car	52 (17.2)	52 (22.1)	40 (14)	24 (24.7)
Motorcycle accidents	34 (11.3)	26 (11.1)	27 (9.5)	4 (4.1)
Bicycle accidents	4 (1.3)	11 (4.7)	29 (10.2)	7 (7.2)
Others	12 (4)	12 (5.1)	13 (4.6)	3 (3.1)

Others: Fall of heavy object, bus accident, truck accident, etc.

Car accidents, falls from a height, motorcycle accidents were observed more frequently in males than females ( $p < 0.001$ ). Falls from own height, pedestrian hit by a car, other injuries were observed more frequently in females than males ( $p < 0.001$ ). No statistically significant difference was found between males and females in bicycle accidents ( $p = 0.124$ ) (Table 2). While the mean age of females fell from their own height was 62.79 years, it was 68.46 years for males.

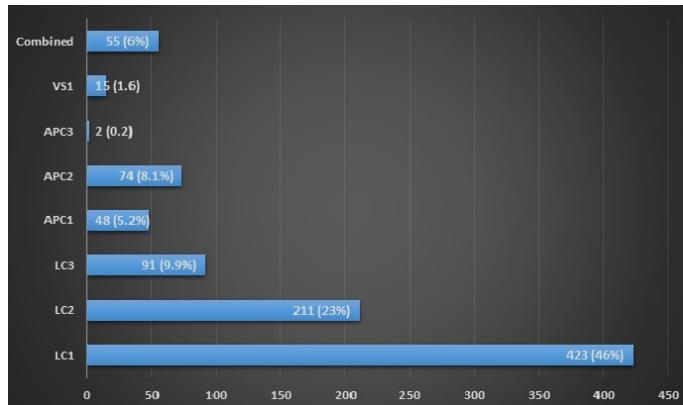
Mechanism of injury	Female n (%)	Male n (%)	P value
Automobile accidents	43 (14)	225 (36.8)	$< 0.001$
Falls from height	18 (5.9)	193 (31.5)	$< 0.001$
Falls from own height	53 (17.3)	37 (6)	$< 0.001$
Pedestrians hit by car	150 (48.9)	18 (2.9)	$< 0.001$
Motorcycle accidents	9 (2.9)	82 (13.4)	$< 0.001$
Bicycle accidents	12 (3.9)	39 (6.4)	0.124
Others	22 (7.2)	18 (2.9)	0.003

Others: Fall of heavy object, bus accident, truck accident, etc.

According to the Young Burgess classification, 423 (46%) LC1 was detected most frequently, followed by 211 (23%) LC2 (Figure 3).



No statistically significant difference was found between males and females in the Young Burgess classification ( $p > 0.05$ ).



**Figure 3:** Young Burgess classification

At least one injury was present in 809 (88%) patients. Pelvic fractures were accompanied by abdominal trauma in 321 (34.9%) patients and head trauma in 299 (32.5%) patients (Table 3).

**Table 3:** Injuries associated with pelvic fractures

Associated injury	Total n (%)
Head injury	299 (32.5)
Maksillofasial injury	170 (18.5)
Chest injury	209 (22.7)
Spine injury	156 (17)
Abdomen injury	321 (34.9)
Genitourinary injury	149 (16.2)
Upper extremity injury	152 (16.5)
Lower extremity injury	234 (25.5)
Pelvic haemorrhage	170 (18.5)
Intraabdominal hemorrhage	105 (11.4)

\*Because some patients had more than one associated injury, the total number of the injuries were higher than the number of patients.

Eighty (8.7%) patients died in the ED.

## Discussion

Pelvic fractures are rare in trauma victims; however, associated injuries are common and are among the injuries with high mortality and morbidity. There are a limited number of studies on the epidemiology of pelvic fractures in the literature; recent studies on this subject in Turkey are insufficient. To our knowledge, this study is the largest reported single centre experience in the capital of Turkey, Ankara.

The incidence of pelvic fractures in trauma patients ranges from 2.4% to 10% [6,10,11]. In our study, the incidence was 9.1% and was similar to the literature.

In the studies conducted by Chien et al. and Lefavre et al. in patients with pelvic fractures, the number of female patients was higher than that of males [12,13]. However, in other studies in the general literature, it has been stated that pelvic fractures

are observed more in males than in females [5,8,11,14,15,16]. In our study, almost two-thirds of the patients with pelvic fractures were constituted by males.

Pelvic fractures are injuries generally observed in the young population under 50 years of age [5]. In studies, the mean age of patients with pelvic fracture ranges between 37-47 years [6,14,15,16,17]. The mean age of the patients in our study was  $36.5 \pm 14.82$  years and was similar to the literature.

Ježek and Džupa have evaluated 225 patients with pelvic fractures between the ages of 15-95 in their epidemiological studies and have found that the mean age was 49 years in males and 53 years in females [18]. In our study, the mean age of males was  $35.1 \pm 13.63$  years, while it was  $39.2 \pm 16.63$  years for females. We think this difference between the mean age was due to our society with a high young population.

The vast majority of pelvic fractures occur due to traffic accidents and most frequently occur due to motor collisions vehicle accidents. In the study of Chueire et al. on pelvic ring injuries, 23% of pelvic fractures were caused by car accidents and 19% by motorcycle accidents [16]. In the study conducted by Hossain et al. in two tertiary care hospitals, 33.18% of the causes of pelvic fractures were bus accidents, 21.26% car accidents, 25.86% motorcycle accidents [15]. In the study of Chien et al., this rate was 53.4% automobile and 24.5% motorbike accident [12]. In our study, similar to the literature, we observed that automobile accident (37.3%) was the most common cause of pelvic fractures, while motorcycle accidents (10.2%) were less. It may be due to the motorcycle being a type of transportation that has just begun to be used in our country.

Another important mechanism of trauma in pelvic fracture formation is falls. Falls cause high- and low-energy trauma, depending on the height the patient falls. In the study of Chueire et al., it has been the second most common cause of pelvic fracture with 14% own height, 18% fell down from very high points; they found that the majority of fell down from very high points were male construction workers falling from the pier [16]. In our study, falls from height after automobile accidents were the second most common cause of pelvic fracture. Both injury mechanisms are more common in males than in females. The reason for this is that traditionally men are the main workforce in our country, they are frequently involved in social life, and the use of motor vehicles is more common among males than females.

Own height falls are defined as any event in which the patient unintentionally falls to the ground and is traditionally



considered as a low-impact mechanism associated with minor injuries. However, pelvic fractures can occur with low-energy trauma in elderly patients. Because, with aging, the frequency of osteoporosis increases in both genders, especially in females. In patients over 60 years, 94% of pelvic fractures are associated with osteoporosis [19]. Krappinger et al. have evaluated pelvic fractures in patients with osteoporosis and have stated that these fractures typically occur as a result of simple falls and that fractures due to high-energy trauma are rare in these patients [20]. Pelvic fractures due to simple falls are more common in females than in males. [8]. In their study, Ježek and Džupa have found that pelvic fractures due to simple falls were more common in elderly patients, males were eight years older than females. They have reported that there were two different patient groups with pelvic fractures [18]. In our study, pelvic fractures due to own height falls were more common in females than males, and the mean age of males was higher than females. We think that this is due to the fact that osteoporosis starts at a relatively earlier age and progresses more severely in elderly women compared to men. Seasonal changes play an important role in trauma admissions. Weather conditions such as precipitation and cloudy skies are known to affect trauma admissions. Parsons et al. have found in their study that trauma admissions increased by 7.9% in snowy weather [21]. Morgan and Mannering have determined that the probability of severe injury in male drivers under the age of 45 was 17% on wet/dry surfaces and 42% on snowy/icy surfaces [22]. Fatal accidents due to adverse weather conditions are relatively higher in winter compared to summer months [23]. Chien et al. have stated in their study that pelvic fractures had a slightly higher incidence rate during the winter months [12]. Similarly, in our study, we found that pelvic fractures in winter are more common than in other seasons. We think that this is due to the increase in automobile accidents due to various reasons such as slippery roads due to precipitation, especially snowfall in winter, limitation of visibility, and drivers driving fast. In our study, falls from height were more common in summer and in males. We think that the acceleration of the construction sector in the summer season and the fact that the construction workers are male contributed to this.

There are two main classification systems for pelvic fractures; Tile and Young-Burgess classification systems. Some studies in the literature have used the Tile classification to classify pelvic fractures; in our study, we used the Young and Burgess

classification, which evaluates the fracture pattern by the injury mechanism and anatomical features [9]. The most common type seen in the Young Burgess classification is LC. Coleman et al. and Palmcrantz et al. have found that LC1 (38%, 46.4%, respectively) and then LC2 (24%, 17.9%, respectively) were detected most frequently in the Young-Burgess classification of pelvic fracture patients [24,25]. Similarly, in our study, 423 (46%) LC1 was found the most, followed by LC2 with 211 [23%]. The pelvic ring is much stronger than many other bone structures, and a large amount of force is required to break this structure. Therefore, these fractures are indicative of severe injury. The injuries associating with these fractures are common, and the injuries have an effect on mortality [12]. Patients with associated injuries were 45% in the study of Hossain et al., and 54% in the study of Chueire et al. [15, 16]. In the study of Coleman et al., 69% of patients had associated injuries that required surgical intervention during their hospital stay [24]. In the study of Palmcrantz et al., the rate of associated injuries was 99%, but the number of severe injury cases in this study was higher than in other studies [25]. In the present study, 88% of patients had at least one associated injury. Since our hospital is a tertiary hospital, our rate of referral from other hospitals is high, and the number of patients with associated injuries is correspondingly high.

In various studies, pelvic fractures were associated by 11%-37.3% chest, 12.4%-42% abdominal, 14.8%-56% head injuries [11,12,26,27]. In the study of Abdelrahman et al., the extremities and chest were the most common associated injury sites [6]. In our study, associated injuries were abdominal trauma the most, followed by head trauma. We think that the differences in associated injuries in the studies in the literature are due to the age range of the studied patient groups and the difference in trauma mechanisms.

The strength of our study is that it was conducted in a high-volume, tertiary hospital with long-term evaluation. Being a single-center study and its retrospective nature are the limitations of our study.

## Conclusion

The most common mechanisms of pelvic fracture injury are automobile accidents and falls. Associated injuries are frequently observed.

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

## References

1. Pohlemann T, Stengel D, Tosounidis G, et al. Survival trends and predictors of mortality in severe pelvic trauma: estimates from the German Pelvic Trauma Registry Initiative. *Injury*. 2011; 42:997-1002.
2. Hussami M, Grabherr S, Meuli RA et al. Severe pelvic injury: vascular lesions detected by ante- and post-mortem contrast medium-enhanced CT and associations with pelvic fractures. *Int J Legal Med*. 2017; 131: 731-38.
3. Hermans E, Biert J, Edwards MJR. Epidemiology of pelvic ring fractures in a level 1 trauma center in the Netherlands. *Hip Pelvis*. 2017; 29: 253-61.
4. Hodgson S. AO principles of fracture management. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009; 91: 448-9.
5. Ghosh S, Aggarwal S, Kumar V, et al. Epidemiology of pelvic fractures in adults: Our experience at a tertiary hospital. *Chin J Traumatol*. 2019; 22: 138-41.
6. Abdelrahman H, El-Menyar A, Keil H, et al. Patterns, management, and outcomes of traumatic pelvic fracture: insights from a multicenter study. *J Orthop Surg Res*. 2020; 15: 249.
7. Davarinos N, Ellanti P, Morris S, et al. Epidemiology of pelvic and acetabular trauma in a Dublin tertiary hospital: a 10-year experience. *Ir J Med Sci*. 2012; 181: 243-6.
8. Pereira GJC, Damasceno ER, Dinhane DI et al. Epidemiology of pelvic ring fractures and injuries. *Rev Bras Ortop*. 2017; 52: 260-9.
9. Young JW, Burgess AR, Brumback RJ, et al. Pelvic fractures: value of plain radiography in early assessment and management. *Radiology*. 1986; 160: 445-51.
10. Riemer BL, Butterfield SL, Diamond DL, et al. Acute mortality associated with injuries to the pelvic ring: the role of early patient mobilization and external fixation. *J Trauma*. 1993; 35: 671-5.
11. Demetriades D, Karaiskakis M, Toutouzas K, et al. Pelvic fractures: epidemiology and predictors of associated abdominal injuries and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2002; 195: 1-10.
12. Chien LC, Cheng HM, Chen WC, et al. Pelvic Fracture and Risk Factors for Mortality: A Population-Based Study in Taiwan. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2010; 36: 131-7.
13. Lefavre KA, Padalecki JR, Starr AJ. What constitutes a Young and Burgess lateral compression-I (OTA 61-B2) pelvic ring disruption? A description of computed tomography-based fracture anatomy and associated injuries. *J Orthop Trauma*. 2009; 23: 16-21.
14. Džupa V, Chmelová J, Pavelka T, et al. Multicentrická studie pacientů s poraněním pánve: základní analýza souboru [Multicentric study of patients with pelvic injury: basic analysis of the study group]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2009; 76: 404-9.
15. Hossain A, Islam S, Haque Qasem MF, et al. Epidemiology of pelvic fractures in adult: Our experience at two tertiary care hospital in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Orthop Trauma*. 2020; 11: 1162-7.
16. Chueire AG, Filho GC, Santos AF, et al. Fraturas do anel pélvico: estudo epidemiológico. *Acta Ortop Bras*. 2004; 12: 1-10.
17. Kobbe P, Hockertz I, Sellei R, Met al. Minimally invasive stabilisation of posterior pelvic-ring instabilities with a transiliac locked compression plate. *Int Orthop*. 2012; 36: 159-64.
18. Ježek M, Džupa V. Vliv věku pacienta a mechanismu úrazu na typ zlomeniny pánve: epidemiologická studie [The influence of patient age and mechanism of injury on the type of pelvic fracture: epidemiological study]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2012; 79: 65-8.
19. Küper MA, Trulsson A, Stuby FM, et al. Pelvic ring fractures in the elderly. *EFORT Open Rev*. 2019 Jun 3; 4: 313-20.
20. Krappinger D, Kammerlander C, Hak DJ, et al. Low-energy osteoporotic pelvic fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010; 130: 1167-75.
21. Parsons N, Odumenya M, Edwards A, et al. Modelling the effects of the weather on admissions to UK trauma units: a cross-sectional study. *Emerg Med J*. 2011; 28: 851-5.
22. Morgan A, Mannering FL. The effects of road-surface conditions, age, and gender on driver-injury severities. *Accid Anal Prev*. 2011; 43: 1852-63.
23. Saha S, Schramm P, Nolan A, et al. Adverse weather conditions and fatal motor vehicle crashes in the United States, 1994-2012. *Environ Health*. 2016; 15: 104.
24. Coleman JR, Moore EE, Vintimilla DR, et al. Association between Young-Burgess pelvic ring injury classification and concomitant injuries requiring urgent intervention. *J Clin Orthop Trauma*. 2020; 11: 1099-103.
25. Palmcrantz J, Hardcastle TC, Naidoo S, et al. Pelvic fractures at a new level 1 trauma centre: who dies from pelvic trauma? The Inkosi Albert Luthuli Central Hospital experience. *Orthop Surg*. 2012; 4: 216-21.
26. Gustavo Parreira J, Coimbra R, et al. The role of associated injuries on outcome of blunt trauma patients sustaining pelvic fractures. *Injury*. 2000; 31: 677-82.
27. Lunsjo K, Tadros A, Hauggaard A, et al. Associated injuries and not fracture instability predict mortality in pelvic fractures: a prospective study of 100 patients. *J Trauma*. 2007; 62: 687-91.

## ■ Original Article

## Evaluation of laboratory parameters in inflammatory myositis

### *İnflamatuar miyozitte laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi*

Melih PAMUKCU<sup>1</sup> , Tugba IZCI DURAN<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Health Sciences University, Dışkapı Education and Research Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, TURKEY

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Samsun/TURKEY

#### Abstract

**Aim:** Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are the two most common forms of idiopathic inflammatory myositis (IIM) and they are generally rare diseases. We aimed to investigate the parameter that can help the diagnosis with easy and cheap laboratory tests as C-reactive protein (CRP)/albumin ratio (CAR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR).

**Material and Methods:** A total of 60 participants; 30 patients (19 females, 11 males) and 30 healthy volunteers (16 females, 14 males) aged >18 years were included in this retrospective study. Demographic data (age, gender) and CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), albumin values, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, and platelet counts were recorded.

**Results:** 50% of the patients had a diagnosis of DM and 50% of them had a diagnosis of PM, and the median (IQR) duration of disease was 4 (0.5-13) years. The median (IQR) age of the patients was 46 (38-60) years and healthy volunteers was 45 (42-52) years (p=0.506). Gender distributions, creatinine levels, leukocyte and platelet counts were similar in the patient and control groups (p>0.005). The median values of CAR (3.6 (1.0-5.1) vs. 0.3 (0.1-0.6), p<0.001), NLR (3.4 (2.3-4.4) vs. 1.8 (1.6-2.1), p=0.002), and PLR (223 (157-249) vs. 107 (100-125), p=0.040) were found to be significantly high in the patient group.

**Conclusion:** Given the positive association between the disease and CAR, CAR can be considered as a helpful assessment tool to show inflammation in patients with suspected IIM.

**Keywords:** Idiopathic inflammatory myopathies; C-reactive protein; inflammation; lymphocytes; neutrophils

Corresponding Author\*: Tugba Izci Duran, Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Samsun/TURKEY

E-mail: drtugbaizciduran@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4428-9873

Received: 04.06.2021 accepted: 20.08.2021

Doi: 10.18663/tjcl.947989

## Öz

**Amaç:** Polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM), idiyopatik inflamatuvar miyozitin (İİM) en sık görülen iki formudur ve genellikle nadir görülen hastalıklardır. Bu hastalıklarda C-reaktif protein (CRP)/albümin oranı (CAR), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi tanıya yardımcı olabilecek kolay ve ucuz laboratuvar parametrelerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 18 yaş üstü 30 hasta (19 kadın, 11 erkek) ve 30 sağlıklı gönüllü (16 kadın, 14 erkek) olmak üzere toplam 60 katılımcı bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler (yaş, cinsiyet) ve CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), albümin değerleri, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların %50'sinin DM, %50'sinin PM tanısı vardı ve ortanca (IQR) hastalık süresi 4 (0,5-13) yıldır. Hastaların medyan (IQR) yaşı 46 (38-60) yıl ve sağlıklı gönüllülerin 45 (42-52) yılı idi ( $p=0,506$ ). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımları, kreatinin düzeyleri, lökosit ve trombosit sayıları benzerdi ( $p>0,005$ ). CAR (3,6 (1,0-5,1) vs. 0,3 (0,1-0,6),  $p<0,001$ ), NLR (3,4 (2,3-4,4) vs. 1,8 (1,6-2,1),  $p=0,002$ ) ve PLR (223 (157-249) vs. 107 (100-125),  $p=0,040$ ) ortanca değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

**Sonuç:** Hastalık ve CAR arasındaki pozitif ilişki göz önüne alındığında, CAR, İİM şüphesi olan hastalarda inflamasyonu göstermek için yararlı bir değerlendirme aracı olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler; C-reaktif protein; inflamasyon; lenfositler; nötrofiller

## Introduction

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are the two most common forms of idiopathic inflammatory myositis (IIM) and they are generally rare diseases [1]. IIM have a reported incidence of 0.1 to 1 per 100000 person-years and prevalence of 0.55 to 6 per 100 000 in the United States [1]. They are characterized by symmetrical proximal muscle weakness, myopathy findings on electromyography (EMG), increased muscle enzyme in serum, necrosis findings with mononuclear cell infiltration in the muscles DM is differentiated from PM with its typical cutaneous findings [2].

In older series, the 5-year survival rate of IIM patients was less than 50%. In recent studies showed that improved survival of IIM patients, ranging from 72% to 85%, 34% to 75%, and 42% to 85% at 2, 5 and 10 years, respectively [3-19]. Despite all kinds of developments, mortality of IIM patients is 2-3 times higher compared to the healthy population [20]. Advanced age, delay in diagnosis or treatment, cancer-related myositis, and extra-muscular organ involvement including the lung have been reported as poor prognosis factors [20-22]. In some studies, it has been reported that serum IL-6 levels and some autoantibodies specific to myositis (for example, anti-nuclear matrix protein-2, anti-transcriptional mediator factor 1- $\gamma$ , and anti-melanoma differentiation-associated gene-5), may be biomarkers that can be used to predict poor prognosis [23]. These reported myositis-specific antibodies cannot be easily measured in clinical

practice, and a valuable and simple prognostic biomarker has not yet been developed for patients with IIM.

Recent studies have reported that C reactive protein (CRP)/albumin ratio (CAR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and platelet/lymphocyte ratio (PLR) are useful and cost-effective prognostic markers in many diseases [24-26]. CAR, NLR, and PLR have been reported as inflammatory markers that can show disease activity and increase in inflammation in rheumatic diseases, including IIM [27-32]. In this study, by comparing the rates of NLR, PLR, CAR at the time of diagnosis in patients diagnosed with IIM and with healthy volunteers, besides the steps of expensive and time-consuming examinations such as autoantibody examinations, magnetic resonance imaging (MRI), muscle biopsy and EMG required for the diagnosis of IIM, it was aimed to investigate the parameter that can help the diagnosis with easy and cheap laboratory tests.

## Material and Methods

Thirty patients were included in this retrospective study who applied to the rheumatology clinic between January 2020 and January 2021 and diagnosed with IIM according to the 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies [33]. And 30 healthy volunteers with matching age and gender were included in this study. The patients with malignancy, pregnancy, breastfeeding, and other chronic diseases were excluded.



Demographic data (age, gender), habits (smoking, alcohol), used drugs and previous disease history of the patients with IIM at the time of diagnosis, EMG, MRI and muscle biopsy were recorded. The values of CRP (mg/dL), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/hour), albumin (g/dL), creatine phosphokinase (CPK) (U/L) were obtained from biochemical analysis. Leukocyte (K/uL), neutrophil (K/uL), lymphocyte (K/uL), thrombocyte (K/uL) numbers were obtained from hemogram analysis. The CAR value was obtained by dividing the CRP value by the albumin value, the NLR value was obtained by dividing the neutrophil number by the lymphocyte number, and the PLR value was obtained by dividing the platelet number by the lymphocyte value. They were compared with the results of healthy volunteers with matching age and gender.

The study protocol was approved by the local ethics committee (Approval number: 2021/19). Written informed consent was obtained from each patient and the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration principles.

### Statistical analysis

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22.0 program was used for statistical analysis in the evaluation of the data. Categorical variables were presented as number (percentage). The distribution characteristics of continuous variables were evaluated by using the Kolmogorov-Smirnov test. While data conforming to normal distribution were presented as mean ± standard deviation (SD), data not conforming to normal distribution were presented as median (IQR). Chi-square test was used to compare categorical data. In comparison of continuous variables, Independent-Samples T test or Mann-Whitney U test was preferred according to the distribution feature. A p < 0.05 was considered as statistically significant.

### Results

A total of 60 participants; 30 patients (19 females, 11 males) and 30 healthy volunteers (16 females, 14 males) were included in the study and the median (IQR) age of the patients was 46 (38-60) years; the median age of healthy volunteers was 45 (42-52) years, the groups were statistically similar (p > 0.05). 50% of the patients had a diagnosis of DM and 50% of them had a diagnosis of PM, and the median (IQR) duration of disease was 4 (0.5-13) years.

The demographic data and laboratory values of the patients and the control group are summarized in Table-1. Median ages, gender distributions, creatinine levels, WBC and platelet counts

were similar in the patient and control groups. Albumin and lymphocyte counts were significantly lower in the IIM group compared to the control group, while CPK level, neutrophil count, NLR, PLR, CAR, ESR and CRP levels were significantly higher in the IIM group compared to the healthy control group.

**Table-1:** Demographic and laboratory data of PM/DM patients and the control group

Parameters	IIM (n:30)	Control group (n: 31)	P value
Age, year	46 (38-60)	45 (42-52)	0.506
Female gender, n (%)	19 (63%)	16 (51%)	0.440
<b>Laboratory parameters</b>			
Creatine, mg/dL	0.62 (0.48-0.81)	0.77 (0.7-0.88)	0.008
Albumin, g/dL	4.1 (4.0-4.6)	4.8 (4.7-4.9)	<0.001
Creatine phosphokinase, u/L	361 (102-1253)	59 (44-80)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	13.1 (12.3-13.7)	14.8 (13.8-15.7)	<0.001
WBC, 10 <sup>3</sup> / L	7.3 (6.2-9.3)	7.1 (6.3-8.7)	0.829
Neutrophil, 10 <sup>3</sup> / L	4.8 (4.0-6.9)	3.9 (3.5-4.7)	0.005
Lymphocyte, 10 <sup>3</sup> / L	1.8 (0.6-3.7)	2.2 (1.0-3.2)	0.028
Platelet, 10 <sup>3</sup> / L	274 (246-380)	243 (216-284)	0.051
Neutrophil/lymphocyte ratio	3.4 (2.3-4.4)	1.8 (1.6-2.1)	0.002
Platelet/lymphocyte ratio	223 (157-249)	107 (100-125)	0.040
CRP/albumin ratio	3.6 (1.0-5.1)	0.3 (0.1-0.6)	<0.001
ESR, mm/hour	20.5 (8-29.5)	4.0 (3-7)	<0.001
CRP, mg/L	6.5 (2.5-15.6)	1.7 (0.7-2.8)	<0.001

CRP: C-Reactive Protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; WBC: White blood cell

### Discussion

Idiopathic inflammatory myositis, of which PM and DM constitute the majority, are illnesses which are rarely-seen and have generally poor prognosis [2]. The malignancy relationship of DM has been clearly defined [2]. More recent studies have reported 5-year survival rate of patients with IIM is 70-96% [20]. This rate is significantly higher compared to the period 30-40 years ago, when patients had difficulty in early diagnosis, and when immunosuppressive drugs were not as developed as now [4, 20, 33, 34]. Delays in diagnosis and treatment are factors that affect the prognosis negatively [20, 21]. So, it is important to diagnose and start treatment quickly in the IIM disease group. CAR, NLR and PLR are named among the prognostic scores based on inflammation [35]. We compared these values, which are indicators of inflammation, with the control group at the time of diagnosis of patients with IIM, and we aimed to investigate their benefits at the stage of diagnosis. According to our findings, while CAR, NLR and PLR



values were significantly higher in patients diagnosed with IIM compared to the control group. In addition, hemoglobin and albumin were significantly lower, CPK, ESR and CRP levels were significantly higher in the patient group.

Neutrophil/lymphocyte ratio is a value for which the data is obtained from the hemogram measurement, which is easily performed in every clinic. Studies have shown that NLR is associated with the disease activity of systemic autoimmune diseases [27-29, 36]. Recently, through the study conducted by Gao MZ et al. and Yang W et al., it was reported that NLR was associated with disease activity in patients with IIM and interstitial lung disease dependent on DM [31, 32]. In our study, like the significant relationship reported in these studies, significant difference was found between the NLR in newly diagnosed IIM patients.

C-reactive protein/albumin ratio value has been found to be high in many rheumatic diseases, including systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, malignant diseases and patients treated in the intensive care unit [24-32]. Yang et al. reported that CAR has a correlation with DAS-28 in RA patients and that CAR can be used as an indicator to evaluate the activity of RA disease [30]. Similarly, in the study conducted by Sunar et al., it was reported that there is a positive but weak correlation between CAR and DAS28-ESR and ESR [35]. In a retrospective study, Akkecceci et al. showed that CAR was found to be significantly associated with CRP, and ESR levels and disease activity in Takayasu arteritis [37]. In a study involving patients with ANCA-associated vasculitis, it was reported that CAR at diagnosis was an independent predictor of all-cause mortality [38]. Similar to studies conducted with other inflammatory diseases, in this study, the CAR values of the patients diagnosed with IIM at the time of diagnosis were found to be significantly higher than the control group.

There is a need for markers that can be used in the diagnosis stage and in determining the prognosis in IIM patients, which are simple, easily accessible and capable of giving fast results. The results of examinations such as muscle enzymes, autoantibody tests, EMG, MRI, and biopsy, which are still used during diagnosis, take time and some of them require invasive procedures. Further studies are required to identify such markers which are easy-to-apply, giving results quickly and inexpensive.

There are some limitations in this study. The first one is that the sample is relatively small and it is a single center study. Second, selection bias may arise because it is a retrospective study.

Finally, we did not evaluate the effects of treatment on CAR.

## Conclusion

The CAR values of the patients with IIM at the time of diagnosis were significantly higher than the healthy group. Given the positive association between the disease and CAR, CAR can be considered as a helpful assessment tool to show inflammation in patients with suspected IIM. Further studies are needed to determine the use of CAR in patients with IIM.

## Declaration of conflicting interests



The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

## References

1. Furst D.E., et al., Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve*, 2012; 45: 676-83.
2. Ha Y.J., et al., Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study. *PLoS One*, 2018; 1: 0190411.
3. Marie I., et al., Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*, 2001; 28: 2230-7.
4. Airio A, H. Kautiainen, and M. Hakala, Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 234-9.
5. Benbassat, J., et al. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum*, 1985; 28: 249-55.
6. BOHAN, A., et al., A COMPUTER-ASSISTED ANALYSIS OF 153 PATIENTS WITH POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS. *Medicine*, 1977; 56: 255-86.
7. Carpenter, J.R., et al., Survival in polymyositis: corticosteroids and risk factors. *J Rheumatol*, 1977; 4: 207-14.
8. DeVere, R. and W.G. Bradley. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain*, 1975; 98: 637-66.
9. Dankó, K., et al. Long-Term Survival of Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies According to Clinical Features: A Longitudinal Study of 162 Cases. *Medicine*, 2004; 83: 35-42.
10. Henriksson, K.G. and P. Sandstedt .Polymyositis-treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand*, 1982; 65: 280-300.
11. Hochberg, M.C., D. Lopez-Acuna, and A.M. Gittelsohn, Mortality from polymyositis and dermatomyositis in the United States, 1968-1978. *Arthritis Rheum*, 1983; 26: 1465-71.

12. Lynn, S.J., et al., Adult-onset inflammatory myopathy: North Canterbury experience 1989–2001. *Internal Medicine Journal*, 2005; 35: 170-3.
13. Mustafa, K.N. and S.S. Dahbour, Clinical characteristics and outcomes of patients with idiopathic inflammatory myopathies from Jordan 1996–2009. *Clin Rheumatol*, 2010; 29: 1381-5.
14. Schiopu, E., et al., Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Research & Therapy*, 2012; 14: 22.
15. Torres, C., et al., Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity*, 2006; 39: 205-15.
16. Yamasaki, Y., et al., Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol*, 2011; 38: 1636-43.
17. Yu, K.H., et al., Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol*, 2011; 30: 1595-601.
18. Uthman, I., D. Vázquez-Abad, and J.L. Senécal, Distinctive features of idiopathic inflammatory myopathies in French Canadians. *Semin Arthritis Rheum*, 1996; 26: 447-58.
19. Maugars, Y.M., et al., Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*, 1996; 14: 263-74.
20. Marie, I., Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*, 2012; 14: 275-85.
21. Dalakas, M.C., Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1734-47.
22. Salvador, F.B. and D.A. Isenberg, Outcome predictors in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30: 980.
23. Lu, X., Q. Peng, and G. Wang, Discovery of new biomarkers of idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Chim Acta*, 2015; 444: 117-25.
24. Templeton, A.J., et al., Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2014; 106: 124.
25. Xu, X.L., et al., A Novel Inflammation-Based Prognostic Score, the C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts the Prognosis of Patients with Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One*, 2015; 10: 0138657.
26. Ishizuka, M., et al., Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2016; 23: 900-7.
27. Rifaioğlu, E.N., et al., Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2014; 23: 65-7.
28. Uslu, A.U., et al., Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*, 2015; 18: 731-5.
29. Qin, B., et al., Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol*, 2016; 26: 372-6.
30. Peng, Y.F., et al., Platelet to Lymphocyte Ratio in Polymyositis as a Marker of Disease Activity. *Clin Lab*, 2016; 62: 915-9.
31. Gao, M.Z., et al., Red blood cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio are correlated with disease activity of dermatomyositis and polymyositis. *J Clin Lab Anal*, 2018; 32.
32. Yang, W., et al., Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis. *Clin Chim Acta*, 2017; 465: 11-6.
33. Medsger, T.A., Jr., H. Robinson, and A.T. Masi, Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum*, 1971; 14: 249-58.
34. Limaye, V., et al., Mortality and its predominant causes in a large cohort of patients with biopsy-determined inflammatory myositis. *Intern Med J*, 2012; 42: 191-8.
35. Sunar, İ. and Ş. Ataman, Serum C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Rheumatoid Arthritis and its Relationship With Disease Activity, Physical Function, and Quality of Life. 2020; 35: 247-53.
36. Absenger, G., et al., A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer*, 2013; 109: 395-400.
37. Seringec Akkececi, N., et al., The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit*, 2019; 25: 1401-09.
38. Moon, J.S., et al., C-Reactive Protein to Serum Albumin Ratio Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. 2018; 59: 865-71.

## ■ Orijinal Makale

**İlimizde Helicobacter pylori sıklığının değerlendirilmesi: yedi yıllık çalışma***Evaluation of Helicobacter pylori prevalence in our city: A seven years of study*İlkay BAHÇECİ<sup>1\*</sup> , İlknur Esen YILDIZ<sup>2</sup> <sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize /TÜRKİYE<sup>2</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize/ TÜRKİYE**ÖZ**

**Amaç:** Helicobacter pylori' (H.pylori) ye bağlı gelişen gastrit dünyada birçok ülkede yaygın olup insanda en sık görülen kronik enfeksiyonların başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından H. pylori'nin, mide karsinogenezisinin etyolojisinde temel rol aldığı bildirilmesiyle birlikte tüm dikkatler üzerine çevrilmiştir. Çalışmada ilimizdeki H.pylori pozitifliği sıklığı ve yıllar içindeki dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 01.01.2013 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına rutinde gelen gaita örneklerin kayıtlarının retrospektif olarak taranması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Tüm klinik birimlerden gelen gaita örnekleri kabul edilmiş olup gelen numuneler kromatografik immünoassay bir test olan Rapid Cassette Test (Feces) (Acro, Biotech, Germany) kitleri ile hızlı antijen testleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 8551 hastaya ait örnek çalışıldı. 806 tanesinin sonucu pozitif olarak sonuçlandı. Çalışılan örneklerin 5270'i (%61,6) kadın hastalara aitti. Bireylerin yaş ortalaması erkeklerde  $\pm 33.4$  kadınlarda  $\pm 66.6$  olup yaş ortalaması  $\pm 47.2$  idi. Yıllar içindeki H. pylori pozitiflik sıklığı yaklaşık %1,2 -%21,2 arasında olup ortalaması %8,9 olarak bulundu.

**Sonuç:** Çalışma sonucunda ilimizdeki H.pylori sıklığının ülke ortalamasının altında olduğunun görülmesine karşın yıllar içindeki sıklık artışı dikkat çekiciydi. Tanıda kullanılan hızlı antijen testi hızlı, güvenilir, basit olmasına karşın yanlış negatifliklere neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Helicobacter pylori; hızlı antijen testi; sıklık

## ABSTRACT

**Aim:** Gastritis related to *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is common in many countries in the world and it is one of the most common chronic infections in humans. With the World Health Organization determining that *H. pylori* is involved in the etiology of gastric carcinogenesis, all attention has been turned on it. In this study, it was aimed to determine the frequency of *H. pylori* positivity in our province and its distribution over the years.

**Materials and Methods:** The study was conducted between 01.01.2013 and 31.12.2019 in Recep Tayyip Erdogan University Training and Research Hospital microbiology laboratory. Stool samples from all clinical units were accepted and the samples were studied with Rapid Cassette Test (Feces) (Acro, Biotech, Germany) which are a chromatographic immunoassay test, in accordance with the manufacturer's recommendations. The study was conducted retrospectively.

**Results:** A total of 8551 patient samples were studied. The results of 806 of them were positive. Of my studied samples, 5270 (61.6%) belonged to female patients. The mean age of the individuals was  $\pm 33.4$  in males and  $\pm 66.6$  in females and the mean age was  $\pm 47.18$  years. The frequency of *H. pylori* positivity over the years was between 1.2% and 21.2%, with an average of 8.9%.

**Conclusion:** Although the findings of the study showed that the frequency in our region was below the average of our country, the frequency increased over the years. Although the rapid antigen test used in diagnosis is fast, reliable and simple it should also be taken into consideration that it may cause false negativities.

**Keywords:** *Helicobacter pylori* ; rapid antigen test ; prevalence

## Giriş

*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) aktif kronik antral gastritin önemli nedenlerinden olup, sadece midenin mukus salgılayan epitelyum hücrelerinde bulunur. Literatürde peptik ülser hastalığının patogenezinde önemli bir faktör olduğu, gastrik adenokarsinom ve gastrik non-Hodgkin lenfoma (mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomaları) ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir [1-4]. Gastrik kanserler ise tüm dünyada kanserler arasında beşinci sırada görülmekte olup kansere bağlı gelişen ölümlerde ise üçüncü sırada olması bakımından önem taşımaktadır [5,6].

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın *H. pylori*'nin, mide karsinogenezinin etyolojisinde yer aldığı ve insanlarda kesin bir karsinogen olduğunun bildirilmesiyle birlikte bütün dikkatler bu bakteri üzerine yoğunlaşmıştır [7]. *H. pylori* Gram-negatif, hareketli, üreazı pozitif, mide dokusunda kolonize olup antibiyotik tedavisi alınmadığında ömür boyu vücutta kalarak enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir [8]. *H. pylori* kronik gastrit, peptik ülser, gastrik kanser, MALT lenfomaları dışında kronik anemi, artrit, ateroskleroz, idiopatik trombositopenik purpura, diş çürükleri, ağız içi enfeksiyonları, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve iskemik kalp hastalığı gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıklara da neden olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır [9,10].

Bulaş yollarına ait kesin olarak bilinmemekle birlikte fekal

oral bulaştığını kanıtlayan çalışmalar mevcuttur [11]. *H.pylori* tanısını koymada invaziv ve noninvaziv olmak üzere pek çok yöntem kullanılmaktadır. Ancak en yaygın kullanılan yöntemlerden biri gaitadan yapılan immunokromatografik yöntemle çalışılan hızlı antijen testleridir.

Çalışmada hastanemize dispeptik yakınmalarla başvuran hastalardan alınan örneklerden *H.pylori* pozitif sıklığının belirlenmesi ve yıllar içindeki dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışma 01.01.2013 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına rutinde gelen örneklerin retrospektif olarak taranarak verilerin değerlendirilmesi şeklinde yapılmıştır. Hastanemiz gastroenteroloji bölümü başta olmak üzere tüm kliniklerden dispepsi ön tanısı konularak alınan gaita örneklerinden hızlı antijen testi çalışılmıştır. Otuz dakikadan kısa sürede laboratuvara iletilen gaita örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Gaitada *H. pylori* antijeninin saptanmasında kalitatif tespit yapan, tek basamaklı kromatografik immünoassay bir test olan Rapid Cassette Test (Feces) (Acro, Biotech, Germany) kitleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulanmıştır. Bu test ile hızlı kalitatif immünoassay esaslı immünoassay

yöntemiyle gaitada H. pylori proteinleri tespit edilmiştir. Bu yöntemle H. pylori tayini için anti-human IgG, işaretli konjugat ve monoklonal antikorları kullanılmıştır.

### İstatistiksel analiz

Verilerde örnek sayısı "n" olarak gösterilmiş ve yüzde olarak hesaplanmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde IBM Inc; SPSS (Statistics for Windows Version 21.0, Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır.

Bu çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 2020 tarih ve 110 sayı numarası ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

### Bulgular

Toplam 8551 hastaya ait örnek çalışılmış olup örneklerin 5270'i kadınlara (%61,6) aitti. Çalışmaya alınanların yaş aralığı 8-88 arasındaydı. Erkeklerin yaş ortalaması  $\pm 46.1$  kadınların yaş ortalaması  $\pm 47.5$  ortalama yaş  $\pm 47.1$  olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan 8551 hastadan 806 tanesinin sonucu H. pylori pozitif olarak saptandı. Pozitif örneklerle ait bireylerin yaş ortalaması erkeklerde  $\pm 33.4$  kadınlar da  $\pm 66.6$  olup ortalaması ise  $\pm 47.2$ 'di.

Örnek sayısının yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde; yıllar içinde H. pylori pozitifliğinin artma eğiliminde olduğu bulundu. Örnek sayısının yıllara göre dağılımı belirtilmiştir (Tablo 1). H. pylori'nin yıllara göre pozitif/negatif dağılımı gösterilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 1:** Laboratuvara Gönderilen Örnek Sayısının Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	n	%
2013	1661	%19,5
2014	1346	%15,7
2015	725	%8,5
2016	804	%9,5
2017	1015	%11,8
2018	1221	%14,2
2019	1779	%20,8
Toplam	8551	%100

### Tartışma

H. pylori'nin dünya çapında ve her yaşta insanda görüldüğü, dünya nüfusunu büyük oranda etkilediği bildirilmiştir [12]. Çalışmamızda da son üç yıl içinde sıklığının dikkat çekici şekilde giderek arttığı belirlenmiştir.

H. pylori tespitine yönelik gaitada antijen testleri ilk olarak 1997 yılında uygulanmıştır. Bu testin avantajı özellikle H. pylori eradikasyonunda da kullanılıyor olması olarak bildirilmiştir [13]. Çalışmalarda çeşitli antikorlardan yararlanılmıştır. Literatürde poliklonal antikorlar kullanılarak yapılan testlerin duyarlılık ve özgüllüğü %88,8- %94,5 olarak belirtilmiştir [14-15]. Ancak monoklonal antikorların duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olması ve üre testine benzer şekilde saptanması nedeniyle Avrupa H. pylori çalışma grubu tarafından gaita hızlı monoklonal antijen testleri önerilmiştir [15-16]. Wu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada monoklonal antijen duyarlılığı ve özgüllüğü %90 ve %96 olarak tespit edilmiştir [17]. Çalışmamızda kullanılan testte monoklonal hızlı antijen testi olup duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %95,5 ve % 98,3 literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Balint ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yirmi yıl önce yaklaşık %60 olan H.pylori sıklığının günümüzde %32 olduğu belirlenmiştir [18]. Hooi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde sıklığın on yıl içinde yaklaşık %43-65 arasında iken son yıllarda %15-23 arasına kadar gerilemiş olduğu gösterilmiştir [19]. Ülkemizde H. pylori sıklığını belirlemeye yönelik en kapsamlı çalışmayı Özyayın ve arkadaşları 2013 yılında gerçekleştirmiş olup % 82,5 olarak tespit edilmiştir [20]. H. pylori'nin pozitif görülme sıklığı ülkemizde gelişmekte olan ülkelerle benzer özellik göstermekle birlikte yapılan çalışmalarda farklı ve çelişkili sonuçların ortaya konulduğu görülmüştür [21]. Altta yatan nedenlerin laboratuvar çalışma yöntemlerinin değişik olması ve ülkemizde H. pylori sıklığının bölgesel farklılıklar göstermesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda H. pylori pozitifliğinin ülke ortalamasına göre ilimizde diğer illere göre daha düşük

**Tablo 2:** Laboratuvara Gönderilen Örneklerin Yıllara göre pozitif/negatif dağılımı

Yıllar/Sonuç	2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	1584	95,4	1315	97,7	716	98,8	770	95,8	801	78,9	1053	86,2	1505	84,6
Pozitif	76	4,6	31	2,3	9	1,2	34	4,2	214	21,1	168	13,8	274	15,4
Toplam	1660		1346		725		804		1015		1221		1779	



seviyede olduğu bulunmuştur. Ancak bölgedeki diğer illerin katılımının olduğu çalışmaların bölgemizdeki durumu daha iyi göz önüne sereceği düşünülmektedir. Bununla birlikte hastalara ait demografik, genetik özellik, eşlik eden komorbiditeler, alınan kemoterapik ilaçlar, beslenme gibi çeşitli faktörlerde sonuçları etkileyebilir. H.pylori sıklığını ülkemizde belirlemek için daha güncel çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür. Bu bağlamda daha fazla verinin olduğu çok merkezli çalışmalarla ülke profili çıkarılabilir.

Çalışmada 2013 yılından 2019 yılına kadar H. pylori pozitifliğinin dalgalı seyir göstermiş olduğu ancak son yıllarda artma eğiliminde olduğu görülmüştür. Yedi yılın ortalaması alındığında pozitiflik oranının %8,9 olduğu bulunmuştur. Yıllar içinde bu değişimin çalışılan gaitada H. pylori antijen oranlarının düşük saptanmasına bağlı yanlış negatiflik sonuçlandırılmış olmasından kaynaklanabilir. Sonuçların örnek kalitesi (sulu dışkı örnekleri olması gerekenden daha az dışkı içerdiğinden antijen azlığına neden olabilmektedir), örneğin saklanma ve laboratuvara ulaştırılma koşulları gibi çevresel faktörler, hastaya ait faktörler, verilen mukolitik ajan vb ilaç kullanımı gibi diğer uygulanan kemoterapatikler, tedaviye verilen immün cevap gibi bir çok nedenden etkilenmiş olması muhtemeldir. Bir standardizasyonun oluşturulması sonuçların doğruluğuna ve güvenilirliğine katkı sağlayabilir.

H.pylori pozitif görülme sıklığının incelendiği Utku ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde %44,4 kadınlarda %55,6 olarak tespit edilmiş olup yaş ortalaması da yaklaşık 44 bulunmuştur [22]. Çiftel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise erkek ve kadın sıklığı yaklaşık %50 civarında saptanmış olup yaş ortalaması yaklaşık 48 olarak tespit edilmiştir [23]. Çalışmamızda da ise erkek ve kadın oranı sırasıyla %33,4 ve %66,6 yaş ortalaması yaklaşık 47 olarak belirlenmiş olup, ülkemizde ki çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda benzer ve farklı sonuçların elde edildiği literatürler mevcuttur [24,25]. Çalışmalarda, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere kıyasla H.pylori pozitifliğinin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [24,25]. Bu durumun ülkelerin ekonomik koşullarına bağlı beslenme, tedavi olanakları gibi değişik faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmekte olup çalışmalarla desteklenmelidir. H. pylori'nin şifa ile sonuçlanabileceği gibi enfeksiyonun

ilerleyerek, gastroduodenal hastalık gelişebileceği, maligniteye kadar uzanan değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği bildirilmiştir [13]. Ancak çalışma retrospektif olarak yapılmış olduğundan örneklerin alındığı bireylerin demografik, klinik takip ve prognoz verilerinin büyük bir kısmına ulaşılammış olup klinik seyirleri, tedavi alıp almadıkları hastalıklarının akıbetinin ne olduğu değerlendirilememiştir. Bu durum çalışmanın önemli bir kısıtlılığı olarak görülmüştür.

İlimizdeki H.pylori pozitifliği sıklığının tam olarak bölgeyi yansıtmamakla birlikte ülke ortalamasına göre düşük seviyede olduğu ve allta yatan nedenlerin araştırılmadığı görülmüştür. Sonucu etkileyebilecek çeşitli faktörlerin olabileceği ve bu bağlamda verilerimizin yeterli olmadığı bulunmuştur. Bu durum çalışmanın diğer önemli bir kısıtlılığı olup yeterli verilerin olduğu daha geniş kapsamlı araştırmaların planlanması gerektiğini düşündürmüştür. Araştırmamız kendi ilimizde H.pylori pozitifliği sıklığının ve yıllar içinde dağılımının belirlendiği ilk çalışmadır. Ön çalışma olması dezavantaj olmakla birlikte eksikliklerin belirlenmesi ve düzeltilmesi için açısından planlanacak diğer çalışmalara katkı sağlayabilir.

## Sonuç

H. pylori pozitifliğinin yıllar içinde arttığı buna karşın ülke ortalamasının altında olduğu saptanmıştır. Hızlı antijen testleri basit, güvenilir, kolay uygulanabilir olmasına karşın bazı durumlarda duyarlılığı düşük olabilmektedir. Testler örnek kalitesinden hastanın kullandığı ilaçlara kadar çeşitli faktörden etkilenebilmektedir. İyi bir anamnez alınarak etkileyebilecek diğer faktörlerinde sorgulanması, ayrıca gerekli durumlarda H.pylori enfeksiyonunun kesin tanısında kullanılan invaziv bir yöntemle birlikte değerlendirilmesi daha yarar sağlayabilir. Hastaların laboratuvar ve klinik sonuçlarının birlikte değerlendirilmesinin epidemiyolojik çalışmalara çok daha faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda klinisyenle birlikte mikrobiyoloji laboratuvarının işbirliği içinde hareket etmesi çok daha faydalı olabilir.

Allta yatan nedenlerin araştırıldığı, daha kapsamlı verilerin ve standardizasyonun olduğu çalışmalar yapılmalıdır.

## Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.



## Kaynaklar











1. Elmer W, Koneman Çeviri A. Başustaoglu, A.D. Helicobacter cinsi. Us Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Türkçe 7. Baskı 2017 : 442-3
2. Bofinger J.J, Fekete T, Samuel R, et al. Bacterial peritonitis caused by *Kingella kingae*. J. Clin Microbiol 2007; 45: 3118-20
3. Christensen H, Bisgaard M, Angen O, et al. Final classification of Biagaard taxon 9 *Actinobacillus arthritidis* sp, nov and recognition of a novel genomospecies for equine strains of *Actinobacillus lignicressi*. Int J Syst Evol Microbiol 2002; 52: 1239-46
4. Elliot SP. Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. Clin Microbiol Rev 2007; 20 : 13-22
5. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature 2007; 445: 915-8.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108
7. IARC Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter Pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group reports, no.8); 2014.)
8. Jonaitis L, Pellicano R, Kupcinskas L. "Helicobacter pylori and nonmalignant upper gastrointestinal diseases," Helicobacter, 2018; 23: 23
9. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. Helicobacter pylori: clinical management. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28 : 608-14
10. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*. Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 211-23
11. Özkan TB. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda seroloji, tanı ve tedavi. Uludağ Üni Tıp Fak Derg 2007; 33: 81-5
12. Kuloğlu E. Helicobacter Pylori Tedavisinde Kullanılan Farklı Protokollerde Eradikasyon Oranlarının Değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2019
13. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 33.
14. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2005; 10: 5-13.
15. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? World J Gastroenterol 2014; 20 : 12847-59
16. Gisbert JP, Trapero M, Calvet X, et al. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 923.
17. Wu DC, Wu IC, Wang SW et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication, Diag Microbiol Infect Dis 2006; 56: 373-8.
18. Balint L, Tiszai A, Kozak G, et al. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. World J Gastroenterol. 2019 ; 25: 6365–637
19. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017; 153: 420–29
20. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the <sup>13</sup>C-Urea breath test. BMC Public Health 2013; 13 : 1215
21. Korkmaz H, Fındık D, Uğurluoğlu C, et al. Reliability of Stool Antigen Tests: Investigation of the Diagnostic Value of a New Immunochromatographic *Helicobacter pylori* Approach in Dyspeptic Patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015; 16.
22. Utku ÖG, Ergül B, Kaçmaz B, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of invasive methods used in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020; 19: 1-4.
23. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in our region Güncel gastroenteroloji 20/2, 2016; 6: 157-160
24. Alberts CJ, Jeske R, de Martel C, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in six different ethnic groups living in Amsterdam: The HELIUS study. Helicobacter. 2020; 25: 12687.
25. Zhestkova TVBM, Lyman Y.Y, Papkov SV. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among population of Ryazan region, Russian. IP Pavlov Russian Med Biol Herald. 2019; 27: 35-40.

To cite this article: Kose A, Altunisik Toplu S, Gonultas F, Koc C, Yakupogullari Y, Otlu B, Turkmen Samdanci E, Yasar S, Yilmaz S, Bayindir Y. Clinical presentation, diagnosis and management of herpes simplex virus viremia in liver transplant recipients. Turk J Clin Lab 2021; 3: 265-272.

## ■ Original Article

# Clinical presentation, diagnosis and management of herpes simplex virus viremia in liver transplant recipients

## *Karaciğer nakli alıcılarında herpes simpleks virüs viremisinin tanısı, klinik görünüşleri ve tedavi yönetimi*

Adem KOSE<sup>1\*</sup> , Sibel ALTUNISIK TOPLU<sup>1</sup> , Fatih GONULTAS<sup>2</sup> , Cemalettin KOC<sup>2</sup> , Yusuf YAKUPOGULLARI<sup>3</sup> , Baris OTLU<sup>3</sup> , Emine TURKMEN SAMDANCI<sup>4</sup> , Seyma YASAR<sup>5</sup> , Sezai YILMAZ<sup>6</sup> , Yasar BAYINDIR<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Malatya/TURKEY

<sup>2</sup>Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Liver Transplantation Institute and General Surgery, Malatya/TURKEY

<sup>3</sup>Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Malatya/TURKEY

<sup>4</sup>Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Malatya /TURKEY

<sup>5</sup>Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, and Medical Informatics, Malatya /TURKEY

<sup>6</sup>Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Liver Transplantation Institute and General Surgery, Malatya /TURKEY

### Abstract

**Aim:** We aimed to evaluate the clinical variations, possible risk factors and results of diagnostic procedures in liver transplant (LT) recipients who suffered from Herpes Simplex Virus (HSV) viremia in the post-transplant period, despite Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis.

**Material and methods:** The data of 1100 LT recipients were evaluated retrospectively. HSV DNA RT-PCR detected in blood and vesicular fluid samples of the patients with active painful mucocutaneous vesicular lesions and patients with organ involvement who had biopsy and confirmed HSV viremia were included in the study. The 110 recipients diagnosed with HSV viremia were included.

**Results:** In 110 recipients, total 130 HSV viremia episodes were observed over sixty months. HSV viremia rate was 11.8%. Of the 130 HSV episodes, 120 (92.3%) were mucocutaneous form of the disease. In 10 cases, there was a specific organ involvement. HSV-1 was detected in all of viremia episodes. Sixty-four (49.2%) episodes developed six months after the LT, 41 (31.5%) episodes developed between the 1st and 6th months after LT, and 25 (20.3%) episodes were observed within the first postoperative month. All episodes were treated successfully with different antiviral therapy modalities.

**Conclusion:** Despite CMV prophylaxis performed, HSV viremia may be occurred as a wide range of clinical presentation in LT recipients. It can be seen at any time point after the LT. HSV DNA RT-PCR from serum samples may not be sufficient for diagnosis of viremia, therefore the analysis of the vesicular fluid or the biopsy from the organs may be necessary for supporting the diagnosis.

**Key words:** Liver transplantation; recipients; herpes simplex virus; viremia; acyclovir

Corresponding Author\*: Adem Kose, Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Malatya/TURKEY

E-mail: adem.kose@inonu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-1853-1243.

Received: 19.06.2021 accepted: 23.07.2021

Doi: 10.18663/tjcl.954392

## Öz

**Amaç:** Karaciğer nakli (LT) alıcılarında, Sitomegalovirüs (CMV) profilaksisine rağmen nakil sonrası dönemde gelişen Herpes simpleks virüsü (HSV) viremisinin klinik varyasyonlarını, olası risk faktörlerini, tanı prosedürlerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 1100 karaciğer nakli alıcısının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya aktif ağırlı mukokutanöz veziküler lezyonları olan hastaların kan ve veziküler sıvı örneklerinde saptanan HSV DNA RT-PCR ve doku biyopsisi yapılan ile HSV viremisi doğrulanan ve organ tutulumu bulguları olan hastalar dahil edildi. HSV viremisi tanısı alan 110 karaciğer nakli alıcısı tespit edildi.

**Bulgular:** 110 alıcıda altmış ay boyunca toplam 130 HSV viremi atağı gözlemlendi. HSV viremisi oranı %11,8 idi. 130 HSV atağının 120'si (%92,3) hastalığın mukokutanöz formu idi. 10 olguda spesifik bir organ tutulumu vardı. Tüm viremi ataklarında HSV-1 saptandı. Karaciğer naklinden altı ay sonra 64 (%49,2) atak gelişti, Karaciğer nakli sonrası birinci ve altıncı aylar arasında 41 (%31,5) atak gelişti ve postoperatif ilk ayda 25 (%20,3) atak gözlemlendi. Tüm ataklar farklı antiviral tedavi yöntemleri ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

**Sonuç:** Yapılan CMV profilaksisine rağmen, HSV viremisi, karaciğer nakli alıcılarında geniş bir klinik yelpazede ortaya çıkabilir. Serum örneklerinden alınan HSV DNA RT-PCR'in viremi tanısı için her zaman yeterli olmayabilir, bu nedenle tanıyı desteklemek için veziküler sıvının analizi veya organlardan biyopsi yapılması gerekebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer nakli; alıcılar; herpes simpleks virüsü; viremi; asiklovir

## Introduction

Viral infections are a serious threat for the liver transplant (LT) recipients in the post-transplantation period; among these Herpes Simplex Virus (HSV) is the second most common viral pathogen after Cytomegalovirus (CMV) [1]. HSV-1 and HSV-2 belong to the alpha-herpes group containing linear, double-stranded deoxy-ribonucleic acid (DNA), forming infections on mucocutaneous surfaces, central nervous system and visceral organs [2].

Viral shedding is observed more frequently in solid organ transplant (SOT) recipients compared to immunocompetent individuals. However, it is also more common than the severe clinical manifestations of HSV [3]. In LT recipients, the most common source of HSV viremia is asymptomatic individuals; but it can also sometimes be transmitted through contact with symptomatic individuals with active lesions on mucocutaneous surfaces. However, HSV viremia can also rarely present as primary infection in LT recipients who have never encountered the virus before [4]. Immunosuppressive treatment is the main cause of reactivation of HSV viremia; and also increases the risk of latent infection all of which are frequently observed between the 1st and 6th months following LT [5]. Mucocutaneous involvements are the most common form of clinical presentation, but they can also emerge as

pneumonia, encephalitis and esophagitis [6]. The guidelines do not recommend routine screening to detect the presence of HSV. However, HSV DNA real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) can be studied from blood and vesicular fluid samples if the recipient has active herpetic lesions and in the presence of unexplained cytopenia combined with high liver function tests [7]. The gold standard method for diagnosis is viral culture, but it is expensive and requires longer time. Therefore, HSV DNA RT-PCR testing has currently replaced viral culture and direct fluorescent antibody (DFA) tests. The sensitivity of HSV DNA RT-PCR testing is four-times higher than viral culture for the diagnosis of mucocutaneous lesions [8]. In all current guidelines, while recommending to use only prophylaxis against CMV to prevent the development of viral infections after SOTs, routine prophylaxis for HSV is not recommended [9]. However, antiviral therapies (valganciclovir) used in CMV prophylaxis also have little antiviral activity against HSV-1 and 2. HSV reactivation rates were approaching 75% before universal prophylaxis was used in LT recipients; but these rates decreased significantly after the CMV prophylaxis entered routine practice [10]. Although there are several studies or case series for HSV viremia in the literature, high-volume studies are lacking.



The present study aims to evaluate the clinical presentation, potential risk factors for developing HSV viremia and results of diagnostic procedures in 110 LT recipients who developed viremia in the post-LT period in our Liver Transplant Institute, despite receiving CMV prophylaxis.

## Materials and Methods

### Study Cohort and Design

We required that at least one year follow up data of the LT recipients to be available in order to be included in the study for evaluation. Patients older than 18 years that had received LT in our institute who have a complete follow up data available were included for this study. Patients who were transplanted in other centers but came to us for a follow up program, pediatric patients and patients whose data were not available were excluded from the study. The data of patients who were retrospectively reviewed from our hospital's patient registration database. Ethical approval was obtained from the Inonu University non-interventional ethics committee (approval no: 2020/292). The necessary permissions were taken from the Liver Transplantation Institute. In total 1100 LT patients were evaluated between 01 July 2013-2019. The demographic data including, age, gender, clinical data including the cause of end stage liver diseases (ESLD), type of comorbidities, the postoperative course and the observed complications and finally operative data including the type of graft, model for end stage liver disease (MELD) were included for analysis in our study.

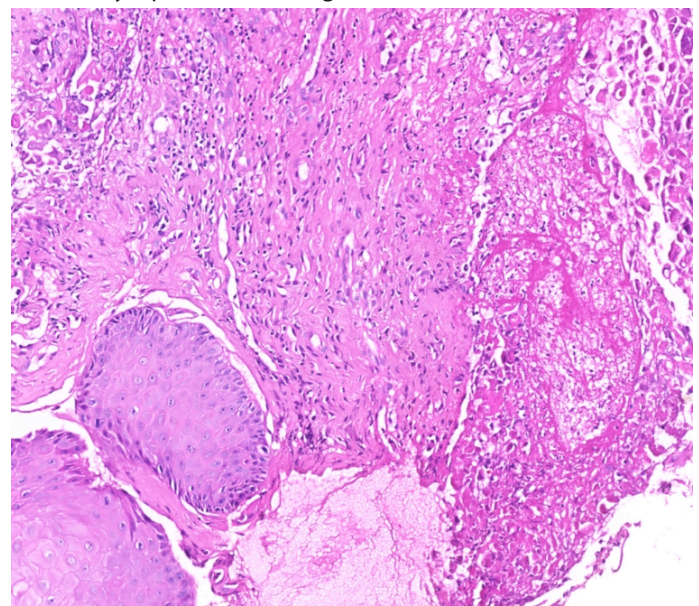
### Diagnosis of patients with HSV infection

In case of high clinical suspicion, HSV-DNA PCR was studied from serum and vesicular fluid samples of the patients with HSV viremia who have active tender mucocutaneous involvement. If organ involvement is suspected, mucocutaneous biopsies are obtained in order to confirm the diagnosis by RT-PCR. Furthermore, if the affected organ was accessible by endoscopy, endoscopic biopsies had been performed for both direct fluorescent antibody detection and HSV-DNA PCR. In patients with organ involvement, skin and endoscopic biopsy were performed and HSV DNA RT-PCR was studied on the biopsy materials. In addition, HSV DNA RT-PCR was studied on cerebrospinal fluid (CSF) sample when central nervous system (CNS) involvement was suspected but plasma sample resulted as negative for HSV-DNA RT PCR.

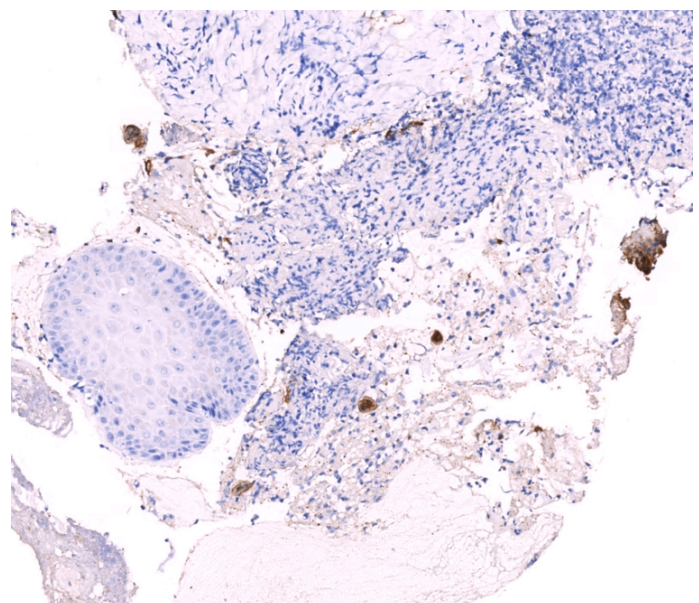
### Pathological studies

Endoscopic esophageal biopsy was performed in one patient diagnosed with herpes esophagitis. A buccal mucosal biopsy was performed in another patient having findings of diffuse vesicular stomatitis and diagnosed with disseminated form.

Pathologic evaluation includes standard hematoxylin-eosin staining for cytopathic effects of the virus. Typical microscopic characteristics if HSV infections are ulceration on the surface of the epithelial surfaces and the fragmented adjacent squamous epithelial cell are observed (Figure 1). The typical cytopathic effects are nuclear enlargement, multinucleation and intranuclear inclusion that are scattered in the epithelial cells in the ulcerated area. Immunohistochemical analysis is performed to confirm the presence of HSV antigens in these areas of cytopathic effect (Figure 2).



**Figure 1:** Squamous epithelial fragment (right side) is seen adjacent to the ulcerated (left side) oral mucosa. H&E x5.



**Figure 2:** Two cells positively stained with HSV-1 antibody in the area of the ulcer (brown staining). HSV antibody x5.

### Management of HSV infection episodes

Oral treatment with valganciclovir 2 g twice daily or acyclovir 400 mg five times a day was preferred for cases with a single lesion and abnormal liver function tests. Intravenous acyclovir 5 mg/kg three times daily was applied to cases with signs of organ involvement or disseminated cases with normal renal function tests. In addition, intravenous acyclovir 10 mg/kg three times daily was applied to one case with signs of encephalitis [11]. The doses and duration to antiviral treatments were retrospectively analyzed from infectious diseases consultation records, and daily treatment order forms of the patients.

### Microbiological Studies

HSV genome was extracted from the clinical samples with using EZ1 DNA extraction kit (Qiagen, Hilden, Germany). Nucleic acid amplification was performed with artus HSV 1/2 QS-RGQ kit (Qiagen, Hilden, Germany) in Rotor Gene-Q device (Qiagen, Hilden, Germany). The real-time PCR kit that was used in this study was CE certificated, and the manufacturer reported that it had the lowest limit of detection as 57.2 copy/ml (95%CI: 39 to 95 copy/ml).

### Statistical Analyses

Data were given as median (min-max) and count (percent). Compliance with the normal distribution was done with the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous and categorical variables compared using Mann-Whitney U test, Pearson chi-square test, Yate's corrected chi-square test, Fisher exact chi-square test. Multivariate logistic regression analysis was applied for odds ratio estimations and determination of independent risk factors. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. IBM SPSS Statistics 26.0 program was used in the analysis.

### Results

The mean age of the patients was  $47.8 \pm 13.7$  years. Seven hundred fifty-four (68.55%) patients were male and 346 (31.45%) were female. In total, 983 (89.36%) patients received living donor LT and 117 (10.64%) patients received deceased donor. Fifty-two (4.72%) patients had to be re-transplanted. Hepatocellular cancer was present in 183 (16.63%) patients. Fifty-one (4.63%) patients received Anti-thymocyte globulin (ATG) and pulse prednisolone treatment (1 g/day, three day) due to acute rejection. In 61 (5.54%) patients' chronic rejection developed. The etiologies of ESLD are summarized in Table 1.

**Table 1:** The etiologies of ESLD

The etiologies of ESLD	Number (n)	Percentage (%)
HBV	403	36.64
Cryptogenic reasons	280	25.48
Other reasons (HBV+HCV, HCC, hydatid cyst, primary biliary cirrhosis, etc...)	101	9.18
HCV	78	7.09
HBV+HDV	55	5.00
Budd-Chiari syndrome	53	4.81
Alcoholic hepatitis	40	3.63
Autoimmün hepatitis	33	3.00
Toxic hepatitis (drug-induced, mushroom, etc.)	29	2.63
Wilson disease	28	2.54
Total	1100	100

ESLD: End stage liver disease. HBV: Hepatit B Virus, HCV: Hepatit C Virus, HDV: Hepatit D Virus

As a result of the statistical analyzes performed, advanced age, presence of acute rejection, pulse prednisolone (1 g/day, three day) and ATG therapies, presence of chronic rejection, and source of donor were statistically significant for developing HSV viremia ( $p < 0.05$ ). Our results showed that the risk of developing HSV viremia increases 1.021 times for every 1-unit increase in age ( $p=0,006$ ; CI: (1,006-1,035)). The presence of acute rejection episodes and need for pulse prednisolone and ATG therapies increased the risk of HSV viremia by 172,752 times ( $p < 0,001$ ; CI: (59,982-497,537)). In the presence of chronic rejection, the risk of HSV viremia increases 2,947 times ( $p=0,004$ ; CI: (1,421-6,114)). The variables such as; gender, etiology of ESLD, presence of re-transplantation, hepatocellular cancer and concomitant infections (pneumonia, surgical site infection, urinary tract infection and sepsis, etc.) did not have statistical significance. The identified potential risk factors for HSV viremia are summarized in Table 2.

A total of 2160 HSV DNA RT-PCR tests (at least one, at most twenty times) were performed on plasma samples and 2080 (96.3%) were negative. Eighty tests were performed to (3.7%) 60 patients which gave positive results. Fifty-three of these 60 patients had mucocutaneous diseases, specific organ involvements or disseminated infections. HSV DNA RT-PCR from vesicular fluid was studied simultaneously with plasma samples from 60 patients and 50 cases were resulted in a positive. A buccal biopsy was performed in one disseminated case, and an endoscopic esophageal biopsy was performed in one patient, HSV DNA RT-PCR test was performed on the biopsy tissue samples and were resulted as positive. In one case

with signs of encephalopathy, HSV DNA RT-PCR test on CSF simultaneously with plasma sample was positive. In addition, orolabial herpetic lesions were detected in 57 patients with negative HSV DNA RT-PCR test results from plasma samples, but HSV DNA RT-PCR tests studied from simultaneous vesicular fluid samples of these patients were positive. The positive predictive value of HSV DNA RT-PCR test was calculated as 88.3% and the negative predictive value was 92.37 % in vesicular fluid samples in patients diagnosed with HSV viremia. Total 130 viremia episodes developed in the 110 (57 plus 53) of the 1100 recipients. Of the 130 HSV viremia episodes, 120 (92.3%) were occurred with mucocutaneous lesions. Ten patients were emerged in specific organ involvement and

disseminated course. HSV-1 was detected in all of viremia episodes, HSV-2 was not detected at all. Only one viremia episode developed in 92 patients and more than one episode (at least two, at most eight) were observed in 18 patients. Sixty-four (49.2%) viremia episodes were observed after the sixth months, 41 (31.5%) attacks between the first and sixth months, and 25 (20.3%) attacks within the first 30 days after the LT. HSV viremia rate was calculated as 11.8% in all of the recipients. All viremia episodes have been successfully treated with different antiviral therapy modalities. Diagnostic procedures, HSV DNA RT-PCR results, clinical manifestations, distribution of the HSV viremia episodes according to post-transplant periods and applied treatment modalities were given in Table 3.

**Table 2:** The identified possible risk factors for HSV viremia episodes

PARAMETERS	HSV viremia episodes		p value
	Negative Count (Percent)	Positive Count (Percent)	
Gender	Male	672a (68,36%)	0,704
	Female	311a (31,64%)	
The sources of donor	Living donor	96a (9,77%)	0,003
	Cadaveric donor	887a (90,23%)	
The reasons of ESLD	HBV	360a (37,00%)	0,073
	Cryptogenic reasons	245a (25,18%)	
	Other reasons HBV+HCV, HCC, hydatid cyst, etc...)	100a (10,28%)	
	HCV	62a (6,37%)	
	HBV+HDV	47a (4,83%)	
	Budd-Chiari syndrome	45a (4,62%)	
	Alcoholic hepatitis	36a (3,70%)	
	Autoimmune hepatitis	27a (2,77%)	
	Toxic hepatitis (drug-induced, mushroom, etc.)	26a (2,67%)	
	Wilson disease	25a (2,57%)	
The presence of re-transplantation	No	40a (4,07%)	0,119
	Yes	943a (95,93%)	
The presence of hepatocellular cancer	No	166a (16,89%)	0,606
	Yes	817a (83,11%)	
The presence of acute rejection	No	979a (99,59%)	<0,001
	Yes	4a (0,41%)	
The presence of chronic rejection	No	933a (94,91%)	0,038
	Yes	50a (5,09%)	
Pulse prednisolone treatment (1 g/day, three day)	No	979a (99,59%)	<0,001
	Yes	4a (0,41%)	
Anti-thymocyte globulin treatment	No	979a (99,59%)	<0,001
	Yes	4a (0,41%)	
The presence of concomitant bacterial infections	No	884a (89,93%)	0,185
	Yes	99a (10,07%)	
Ages	Median (min-max)	Median (min-max)	
	48 (0-74)	52 (20-71)	0,003



**Table 3:** Diagnostic procedures, HSV DNA RT-PCR results, clinical manifestations, distribution of the HSV viremia episodes according to post-transplant periods and applied treatment modalities.

Diagnostic procedures and HSV DNA PCR results	Number (n)	Percentage (%)
Total HSV DNA PCR in plasma samples	2160	100
Negative HSV DNA PCR test results	2080	96.3
Positive HSV DNA PCR test results	80	3.7
Positive predictive value of HSV DNA PCR	-	88.3
Negative predictive value of HSV DNA PCR	-	92.37
Number of patients with HSV DNA PCR test positive result	60	-
• Patients with HSV DNA PCR test plasma+/vesicular fluid-	7	-
• Patients with HSV DNA PCR test plasma+/vesicular fluid+	50	45.5
• Patients with HSV DNA PCR test plasma+/endoscopic esophageal biopsy+	1	0.9
• Patients with HSV DNA PCR test plasma+/buccal mucosal biopsy+	1	0.9
• Patients with HSV DNA PCR test plasma+/CSF+	1	0.9
Patients with HSV DNA PCR test blood-/vesicular fluid+	57	51.8
Patients developing HSV viremia	110	100
Total number of HSV viremia episodes	130	-
The rate of patients with HSV viremia (110/1100)	-	10.0
The rate of HSV viremia episode (130/1100)	-	11.8
Clinical manifestations (n=147)		
Mucocutaneous involvements	120	92.3
• Herpes labialis	80	61.5
• Oral herpes	28	21.5
• Nasolabial herpes	12	9.3
Disseminated infection	8	6.1
Herpetic encephalitis	1	0.8
Herpetic esophagitis	1	0.8
Distribution of the HSV attacks according to post-transplant periods		
Period between 0-1 months	25	20.3
Period between 1-6 months	41	31.5
Period after 6 months	64	49.2
Applied treatment modalities of HSV viremia episodes (n=147)		
Valacyclovir 2x2 g (only 24 hours)	20	15.4
Acyclovir 5x400 mg po (7-10 days)	28	21.5
Acyclovir 3x5 mg/kg/day iv (10-14 days)	82	63.1

## Discussion

In this study, we evaluated the potential risk factors for developing HSV viremia in 1100 LT recipients in the post-transplant period, despite appropriate CMV prophylaxis. The results of diagnostic procedures and clinical presentations of HSV viremia episodes in LT recipients were evaluated. To our knowledge, this is the first study that is a single-center high-volume study, which evaluates the of HSV viremia in LT recipients.

The potential risk factors for developing viral infections are age, gender, body mass index (BMI), cause of ESLD, presence comorbidities, MELD score, intraoperative (the amount of transfused erythrocyte suspension) and postoperative conditions [need Continuous Venous-Venous Hemofiltration (CVVH), presence of septic shock] in the LT recipients .[11] In our

current study, we found that advanced age, presence of acute rejection, need for pulse prednisolone (1 g/day, three day) and ATG therapies, presence of chronic rejection, and the source of donor that is transplanted may play a role for developing HSV viremia. The risk of developing HSV viremia increases 1.021 times for every 1-unit increase in ages, 172,752 times in the presence of acute rejection-pulse prednisolone (1g/day, three days)-ATG therapies, 2,947 times in the presence of chronic rejection.

HSV viremia is often diagnosed with clinical findings. HSV DNA RT-PCR is usually preferred because it is the most sensitive test for the diagnosis and can be studied from many sample types, including blood, vesicular fluid, respiratory secretions and CSF [12]. HSV DNA RT-PCR is crucial for the diagnosis of encephalitis, but it is not recommended to be routinely studied

for the detection of mucocutaneous lesion [13]. In our study, we were studied HSV DNA RT-PCR test on plasma and vesicular fluid (as possible) in all the patients if cytopenia, elevated liver enzymes and having mucocutaneous lesion were present. HSV DNA RT-PCR positivity from plasma is not sufficient for the definitive diagnosis of HSV infection. Therefore, in our study tissue biopsy was performed in two cases with suspected visceral organ involvement and HSV DNA RT-PCR was studied. Similarly, this test was studied from plasma and CSF in a case with signs of encephalitis.

Our results showed that HSV viremia rate was 11.8% in LT recipients. Busch et al. in a six - year retrospective study involving 530 LT recipients found that 126 viral infection episodes were determined in the first three months after LT [14]. The most common of all was CMV (54.3%) and the second was HSV-1 (22.5%) infections. Furthermore, Martin-Gandul et al. showed that 2781 patients with different organ transplants, showed that the incidence of HSV infection developed in the first, third and sixth years after transplantation that varied according to transplanted organ types in 2781 solid organ transplant recipients [15]. They reported that HSV episode rates were 9.4% for heart, 8.4% for liver, 6.5% for kidney and 1.8% for lung transplant recipients, and the incidence of HSV infection was 28.9 cases per 1000 people. The incidence of HSV infection one year after transplantation was 4.6% and 12.3% in patients with and without antiviral prophylaxis. It was found that the first HSV infection episode was seen nearly on 66 days after the LT. In a study with 98 patients who underwent pancreas and kidney transplantation by Netchiporouk et al. , it was reported that the incidence of HSV infection was 10% and 80% of the attacks developed in the first two years, and the highest incidence was 40% which was in the postoperative first month [16].

A study conducted by Lakeman et al. involving 54 patients diagnosed who had herpes encephalitis, showed that in CSF, HSV DNA RT-PCR positive predictive and negative predictive values were 95% and 98%; respectively [17]. Moreover, Jazeron et al. reported that HSV DNA RT-PCR performed on biopsy material had a positive predictive and negative predictive values of 66.7% and 96%; respectively in 53 patients with herpes esophagitis [18]. In our current study, the positive and negative predictive values were 88.3% and 92.37%; respectively in vesicular fluid samples. These values were considered to be compatible with the results obtained in similar studies in the literature above mentioned.

Clinical findings of the HSV viremia may range from limited mucocutaneous involvement to disseminated infections

involving visceral organs and the CNS [19]. The clinical course may be more severe and insidious in LT recipients; additionally, the response to the antiviral therapy is slower [20]. Although mucocutaneous involvements are usually asymptomatic, diffuse mucocutaneous lesions may occur and, if progressive, may extend to the esophagus or lung [21]. In our study, we detected the mucocutaneous involvement in 92.3% of the patients, disseminated disease were in 6.1% of the patients, Also, it was observed that majority of the patients who developed more than one viremia episode had acute and/or chronic rejection. While HSV viremia episodes were observed more frequently in the first month after LT in recipients who experienced an acute rejection episode that required intensive immunosuppressive treatment, in recipients with uneventful postoperative clinical course, HSV viremia episodes were more common after the sixth postoperative month. We had seen that the highest incidence in the term of after postoperative six months.

Most transplant centers prefer to initiate early treatment including nucleoside analogues (oral acyclovir, valaciclovir or famciclovir) for the treatment of limited mucocutaneous involvement in the immunocompromised patient; and usually, continue the treatment until the lesions are completely recovered or for a minimum of 5-7 days. Wider lesions can be treated with 5-10 mg/kg intravenous acyclovir 3 times a day [22]. If the patient has disseminated disease, visceral or central nervous system involvement, the therapy should be started promptly at a minimum dose of 10 mg/kg intravenously. Most clinicians prefer to administer the therapy for 14-21 days in disseminated diseases [23]. Before starting antiviral therapy, the dose of immunosuppressive drugs should be reduced or even completely discontinued in patients diagnosed with a life-threatening disseminated disease. In this study, first of all, we reduced or completely discontinued the doses of all immunosuppressive therapies in patients with signs of disseminated disease. Then, all of the episodes were successfully treated with different antiviral therapy modalities, and all of the patients had fully recovered without complications.

The retrospective design of the study is the major limitation of the present study. It precludes our capacity to reach all the data required for the analysis in our study. Therefore, in this study the effects of different immunosuppression protocols applied after LT on HSV viremia episodes could not be examined. Second, we could not reach to serological test results of most of the donors and recipients before LT. For this reason, the conclusions that can be deduced from our results should be approached with caution.

## Conclusion

Despite CMV prophylaxis performed, HSV viremia may be occurred as a wide range of clinical presentation in LT recipients. It can be seen at any time point after the LT. HSV DNA RT-PCR from serum samples may not be sufficient for diagnosis of viremia, therefore the analysis of the vesicular fluid or the biopsy from the organs may be necessary for supporting the diagnosis. If early therapy initiated, the results may be satisfactory. However, more comprehensive multicenter studies are needed in LT recipients.

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

## References

1. Zuckerman R, Wald A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9: 104-7.
2. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001; 357: 1513-8.
3. Greenberg MS, Friedman H, Cohen SG, et al. A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients. *J Infect Dis* 1987; 156: 280-7.
4. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella-zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant* 2013; 13: 55-66.
5. Jenkins FJ, Rowe DT, Rinaldo CR Jr. Herpesvirus Infections in Organ Transplant Recipients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003; 10: 1-7.
6. Mossad SB. Management of Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32: 13-4.
7. Fishman JA. Overview: cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13: 1-8.
8. Singh A, Preiksaitis J, Ferenczy A, Romanowski B. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005; 16: 92-8.
9. Wilck MB, Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13: 121-7.
10. Lee DH, Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33: 13526.
11. van Hoek B, de Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26 :61-72.
12. Singh A, Preiksaitis J, Ferenczy A, Romanowski B. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005; 16: 92-8.
13. Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis*. 2003; 188 :1345-51.
14. Busch CJ, Siegler BH, Werle H, et al. Risk factors for early viral infections after liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2018; 403 :509-19.
15. Martin-Gandul C, Stampf S, Hequet D, et al. Preventive strategies against cytomegalovirus and incidence of alpha-herpesvirus infections in solid organ transplant recipients: a nationwide cohort study. *Am J Transplant*. 2017; 17 :1813-22.
16. Netchiporouk E, Tchervenkov J, Paraskevas S et al. Evaluation of herpes simplex virus infection morbidity and mortality in the pancreas and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013; 45 :3343-7.
17. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*. 1995; 171 :857-63.
18. Jazeron JF, Barbe C, Frobert E et al. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2012; 50 :948-52.
19. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24: 273-83.
20. Linde A. The importance of specific virus diagnosis and monitoring for antiviral treatment. *Antiviral Res*. 2001; 51 :81-94.
21. Hirschi S, Biondini D, Ohana M, et al. Herpes simplex virus 2 hepatitis in a lung transplant recipient: a diagnostic challenge. *Transpl Infect Dis*. 2015; 17 :904-8.
22. Razonable RR. Management of viral infections in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9 :685-700.
23. Abad CL, Razonable RR. Treatment of alpha and beta herpesvirus infections in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15 :93-110.

To cite this article: Kayhan S, Aydın Isak O. The significance of pan-immune inflammation value and systemic immune inflammation index in colorectal cancer screening Turk J Clin Lab 2021; 3: 273-277.

## ■ Original Article

# The significance of pan-immune inflammation value and systemic immune inflammation Index in colorectal cancer screening

## *Kolorektal kanser taramasında panimmün inflamasyon değerinin ve sistemik immün-inflamasyon indeksinin önemi olsun*

Sanem KAYHAN<sup>1\*</sup> , Ozlem AYDIN ISAK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara/TURKEY

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital Department of Oncology Medical, Ankara/TURKEY

### ABSTRACT

**Aim:** It has been known for a long time that systemic inflammation is an important risk factor in cancer development. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common causes of cancer-related morbidity and mortality in the world. In this study, we aimed to compare the inflammatory parameters tested in CRC patients at the time of diagnosis such as systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune inflammation value (PIV) with those of the healthy control group.

**Materials and Methods:** The data of 162 patients diagnosed with CRC in the internal medicine clinic between 2012-2016 were analysed retrospectively and a total of 139 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Hemogram values, histopathology and tumour stage according to TNM classification of all patients at the time of diagnosis were recorded. The patients' neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), SII and PIV were calculated using hemogram parameters such as neutrophils, monocytes, platelets and lymphocytes.

**Results:** A total of 139 CRC patients and 139 healthy control subjects with similar age and sex distribution were included in the study. The mean age of all subjects included in the study was  $61.7 \pm 11.8$  years, and 170 subjects (61.2%) were male. In the CRC group, SII, PIV, NLR, and PLR levels were significantly higher, and LMR level was significantly lower than the control group ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ , respectively). When the CRC group was divided according to the disease stage, it was found that SII and PIV levels of all stages were significantly higher than the control group ( $p = 0.029$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.002$  for SII,  $p = 0.034$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.014$  for PIV).

**Conclusion:** In addition to colonoscopy screening in patients with CRC, whose early diagnosis is very important, SII and PIV values that do not require an additional cost and can be measured in routine hemogram tests can also be taken into consideration.

**Keywords:** Colorectal cancer; systemic immune-inflammation index; pan-immune inflammation value

Corresponding author\*: Sanem Kayhan, University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara/TURKEY

E-mail: drkayhansanem@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-7736-2681

Received: 20.08.2021 accepted: 04.09.2021

Doi: 10.18663/tjcl.985559

## ÖZ

**Amaç:** Sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Kolorektal kanser (CRC) de dünyada kanser ilişkili morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Bu çalışmada CRC'li hastalarda tanı anından bakılan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve panimmün inflamasyon değeri (PIV) gibi inflamatuvar parametrelerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 2012-2016 yılları arasında dahiliye kliniğinde CRC tanısı alan 162 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi ve dahil edilme kriterlerini sağlayan toplam 139 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların tanı anında bakılan hemogram değerleri, histopatolojisi ve TNM sınıflamasına göre tümör evreleri kaydedildi. Hastaların nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), lenfosit-monosit oranı (LMR), SII ve PIV, nötrofiller, monositler, trombositler ve lenfositler gibi hemogram parametreleri kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 139 CRC'li hasta ile yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 139 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm vakaların yaş ortalaması  $61.7 \pm 11.8$  olup 170'i erkek (%61.2) idi. CRC grubunda SII, PIV, NLR ve PLR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, LMR düzeyi anlamlı düşüktü ( sırası ile  $p < 0.001$   $p < 0.001$   $p < 0.001$   $p < 0.001$   $p = 0.001$ ). CRC grubu hastalık evresine göre ayrıldığında tüm evrelerin kontrol grubuna göre SII ve PIV düzeyleri anlamlı yüksekti (SII için  $p = 0.029$   $p < 0.001$   $p = 0.001$   $p = 0.002$  PIV için  $p = 0.034$   $p < 0.001$   $p = 0.002$   $p = 0.014$ )

**Sonuç:** Erken tanısı büyük önem taşıyan CRC'li hastalarda kolonoskopik taramanın yanında, ek bir maliyet gerektirmeyen, rutin hemogram testi ile ölçülebilen SII ve PIV değerleri de dikkate alınabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal kanser; sistemik immün-inflamasyon indeksi; panimmün inflamasyon değeri

## Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common causes of cancer-related morbidity and mortality around the world [1]. In our country, CRC is ranked fourth among malignant tumors that cause death [2]. Early diagnosis of CRC reduces cancer-related mortality and increases survival. While 5-year survival rate is approximately 90% with early diagnosis, this rate decreases to 13% if the diagnosis is delayed [3]. For CRC screening, fecal occult blood test, colonoscopy, or radiological procedures are carried out. However, there are no widely accepted blood tests for CRC screening [4].

It has long been known that systemic inflammation is an important risk factor in cancer development. It has been shown that chronic inflammation suppresses immune activity and promote tumour development [5]. Mediators released to the environment as a result of inflammation cause cellular DNA damage, inhibition of apoptosis, and development of angiogenesis, and this leads to the growth and progression of the tumour cells and metastasis [6]. Previous evidence has indicated that chronic inflammation played an extensive role in CRC development and progression [6]. It has previously been reported that systemic inflammatory markers are an important independent predictive marker in the prognosis of CRC. Several studies have focused on peripheral inflammatory cells, and calculated the ratios as parameters reflecting the

immune response status in cancer patients [8]. Among these parameters are the parameters such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte/monocyte ratio (LMR).

Recently, systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune inflammation value (PIV) have emerged as the new inflammatory markers based on platelets, monocytes, neutrophils, and lymphocytes in complete blood count [9] As a novel prognostic parameter, SII and PIV can be easily calculated from routine complete blood count tests and reflects the overall status of the immune systems of cancer patients [10] Many studies have investigated the prognostic role of SII and PIV in CRC patients, but their roles in cancer development and progression are still discussed [11,12].

Inclusion of effective biomarkers in diagnostic strategies can improve the outcome significantly for patients with CRC. In this study, we aimed to compare the SII and PIV values in CRC patients at the time of diagnosis with the healthy control group.

## Materials and Methods

This study was designed as a retrospective, cross-sectional study. Ethical approval for the study was obtained from The Ethics Committee of our institute, according the principles of the Declaration of Helsinki. Informed written consents of all patients were obtained before inclusion.



The data of 162 patients diagnosed with CRC in the internal medicine clinic between 2012-2016 were analysed retrospectively. Hemogram values, histopathology and tumour stage according to TNM (tumor-lymph nodes-metastasis) classification of all patients at the time of diagnosis were recorded.

Patients assigned with histopathological diagnosis of CRC, whose treatment was not yet started and/or operated on, were included in the study. Patients previously received anti-tumour treatment such as chemotherapy or radiotherapy, patients diagnosed with another malignancy, with kidney failure or cirrhosis, patients with known haematological, autoimmune, or chronic inflammatory disease, patients who developed an acute infection during hospitalization, or patients receiving treatments such as steroid, anti-inflammatory, and immunosuppressive treatments that may cause changes in inflammatory markers were excluded from the study. The data of a total of 139 patients who met the inclusion criteria were analyzed statistically.

The patients' NLR, PLR, LMR, SII, and PIV were calculated using blood cell counts based on systemic inflammation markers such as neutrophils, monocytes, platelets and lymphocytes. SII was calculated by multiplying NLR and platelet count, PIV was calculated by multiplying SII and monocyte count.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Version 25. Normality distribution analysis of the data was performed by using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Descriptive analyses were expressed using means and standard deviations for normally distributed variables whereas medians and min-max were used for non-normally distributed variables. The differences between independent groups in terms of numerical variables were examined using the student's t- test to compare means. Non-normally distributed data were expressed as the median values and compared using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U-test. Chi-square ( $\chi^2$ ) test was used to analyze categorical variables. Pearson's tests were used to test correlations and the degree of associations among variables. A P-value of < 0.05 was considered statistically significant.

### Results

Of 278 subjects included in the study, 139 were assigned to the CRC and 139 to the healthy control group. Clinical and laboratory characteristics of the colorectal cancer group are given in Table 1. The mean age of all subjects included in the study was 61.7±11.8 years, and 170 of the subjects were male (61.2%) and 108 were female (38.8%). CRC and healthy control

groups were similar in terms of their age and sex distribution ( $p=0.8$ ,  $p=0.99$ , respectively), and the demographic and laboratory data of the groups are shown in Table 2. In colorectal cancer group, SII, PIV, NLR, and PLR levels were significantly higher, and LMR level was significantly lower than the control group ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ , respectively) (Table 2). When the colorectal cancer group was divided according to the disease stage, it was found that all stages had significantly higher SII and PIV values than the control group ( $p=0.029$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.002$  for SII,  $p=0.034$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.014$  for PIV) (Table 3).

**Table 1:** Clinical and laboratory characteristics of the colorectal cancer group

	CRC patients
Age, year± SD	61.76± 11.75
Sex female n (%) / male n (%)	55 (39.6) / 84 (60.4)
Histopathology	
Adenocarcinoma n (%)	131 (94.2)
Mucinous carcinoma n (%)	8 (5.8)
TNM STAGING	
Stage-1 n (%)	31 (22.5)
Stage -2 n (%)	43 (31.2)
Stage -3 n (%)	41 (29.7)
Stage -4 n (%)	23 (16.7)
Hemogram	
NLR median (min- max)	3.21 (0.68- 73.5)
PLR median (min- max)	173.15 (32.28- 5216.66)
LMR mean± SD	3.15± 1.88
SII median (min- max)	965.83 (142.05- 56861.66)
PIV median (min- max)	634.66 (54.76- 68234)

neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune inflammation value (PIV)

**Table 2:** Demographic and laboratory data of the colorectal cancer group and healthy control groups

	CRC	HEALTHY CONTROL	P
Age mean± SD	61.76± 11.75	61± 11.8	0.99
Sex female n (%) / male n (%)	55(39.6) / 84(60.4)	53(38.1) / 86(61.9)	0.8
SII median (min- max)	965.83(142.05- 56861.66)	581.45(40.85- 4826.25)	<0.001
PIV median (min- max)	634.66(54.766- 68234)	309(16.34- 5308.87)	<0.001
NLR median (min- max)	3.21 (0.68- 73.5)	2.3 (0.69- 17.88)	<0.001
PLR median (min- max)	173.15 (32.28- 5216.66)	125.18(27.14- 405.71)	<0.001
LMR mean± SD	3.15± 1.88	3.86± 1.73	0.001

neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune inflammation value (PIV)



**Table 3:** SII and PIV levels of tumor stages in colorectal cancer group compared to control group

	SII	P*	PIV	P**
Control	581.45(40.85-4826.25)		309(16.34-5308.87)	
Stage-1	906.6(182.55-14259)	0.029	400.4(54.76-19660.1)	0.034
Stage-2	1206.02(298.51-3991.77)	<0.001	738486.48(144300-3193422.22)	<0.001
Stage-3	961(142.05-56861.66)	0.001	676.08(7.12-68234)	0.002
Stage-4	953.33(387.33-7511)	0.002	480.11(78.75-6759.9)	0.014

neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune inflammation value (PIV)

## Discussion

In our study, SII and PIV values in new diagnosed CRC patients were significantly higher than the healthy control group.

Inflammation plays a determining role in different stages of tumour development such as initiation, progression, invasion, and metastasis. Systemic inflammation, characterized by the secretion of cytokines and chemokines, leads to cellular DNA damage, inhibition of apoptosis and development of angiogenesis, and this causes the growth and progression of tumour cells and metastases [6,13]. Previous evidence has shown that chronic inflammation plays an extensive role in the development and progression of CRC [7].

Systemic inflammation against tumours can be demonstrated by the presence of certain inflammatory markers. The relationship between inflammatory indices such as SII and PIV and tumour development or grade has not been completely understood. Neutrophils and lymphocytes are the important components of inflammatory response in many cancer types. It was found that tumour-associated neutrophils play an important role in cancer biology [14]. Suppression of lymphocyte function by activated neutrophils and consequent lymphopenia leads to a lower anti-tumour activity. These cells were shown to promote tumour growth and suppress anti-tumour immune response [15]. Moreover, it has been known that thrombocytes increase the invasive capacity of circulating tumour cells, induce epithelial-mesenchymal transition, and promote metastasis [16]. Again, peripheral monocytes are the source of myeloid-derived suppressor cells that ensure cancer progression [17]. SII and PIV indices that evaluate the combined effect of these inflammatory cells (neutrophil, lymphocyte, platelet, and monocyte) enable the combined

evaluation of anti-tumour systemic inflammation.

In a meta-analysis, Yang et al. investigated 7196 patients from 22 studies, and demonstrated that SII has prognostic significance both for progress-free survival and overall survival in many types of cancer including oesophageal carcinoma, gastric, prostate, renal and biliary tract cancers [18]. Again, in another meta-analysis, it was shown that an elevated SII is associated with clinical factors, implying higher malignancy of the disease, and high SII levels predicted poor prognosis in CRC [11]. In another inflammation-based study; prognostic effect of PIV was demonstrated in patients with metastatic CRC [12]. In our study, SII and PIV values were significantly higher in new diagnosed CRC patients than the healthy control group. Our results demonstrate that there is a significant relationship between inflammatory markers and cancer. This relationship was shown not by the scorings based on two types of inflammatory cells such as NRL or PRL but with scorings that reflect the balance between the host immune system and inflammation better such as SII and PIV that include three-four types of inflammatory cells.

In our study, although the presence of a cancer-related systemic inflammatory response in CRC was demonstrated, no relationship could be detected between cancer staging and these inflammatory indices. In fact, it has been shown that neutrophils, monocytes, and platelets increase cancer cell invasion and metastasis [13,19,20]. Lymphocytes are known to play an important role in defence against tumour by inducing cytotoxic cell death and inhibiting tumour cell proliferation and migration [21]. Cancer progression and metastasis is believed to increase with systemic inflammation [22]. In light of these data, we expected to see an increase in SII and PIV values in advanced stages in CRC patients. However, in this study, although the role of SII and PIV in cancer development was demonstrated, this could not be associated with tumor stages. This may be due to the fact that the degree of immune response of each patient to the cancer cell is different. We believe that larger and more comprehensive studies are required to find the reason for this.

Our study had some limitations. These were the study's retrospective design, which limited the number of patients. Therefore, larger and prospective studies are required to confirm these preliminary results.

## Conclusion

This study demonstrated the importance of inflammation in CRC development, using potent immunological parameters such as SII and PIV that reflect combined systemic inflammatory

response. These new biomarkers of inflammation can represent a significant step toward understanding the biology of CRC. In addition to colonoscopy screening in patients with CRC, whose early diagnosis is very important, SII and PIV values that do not require an additional cost and can be measured in routine hemogram tests can also be taken into consideration.

### Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

### References



1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68: 394-424.
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014; 43: 12-32.
3. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Annals of translational medicine*. 2019; 7 :609.
4. Ilgaz AE, Gözüm S. Determination of Colorectal Cancer Risk Levels, Colorectal Cancer Screening Rates, and Factors Affecting Screening Participation of Individuals Working in Agriculture in Turkey. *Cancer nursing*. 2018; 41: 46-54.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144: 646-74.
6. Kim DK, Oh SY, Kwon HC, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. *BMC cancer*. 2009; 9: 155.
7. Lasry A, Zinger A, Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer. *Nature immunology*. 2016; 17: 230-40.
8. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2015; 7: 111-7.
9. Hong X, Cui B, Wang M, et al. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2015; 236: 297-304.
10. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2020; 24: 610-8.
11. Dong M, Shi Y, Yang J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2020; 12: 1758835920937425.
12. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *British journal of cancer*. 2020; 123: 403-9.
13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436-44.
14. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012; 33: 949-55.
15. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *British journal of cancer*. 2011; 105: 93-103.
16. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer cell*. 2011; 20: 576-90.
17. Karakasheva TA, Dominguez GA, Hashimoto A, et al. CD38+ M-MDSC expansion characterizes a subset of advanced colorectal cancer patients. *JCI insight*. 2018; 3.
18. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, et al. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*. 2018; 9: 3295-302.
19. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, et al. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer cell*. 2013; 24: 130-7.
20. Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest*. 2013; 123: 3446-58.
21. De Giorgi U, Mego M, Scarpi E, et al. Relationship between lymphocytopenia and circulating tumor cells as prognostic factors for overall survival in metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2012; 12: 264-9.
22. Abe T, Amano H, Kobayashi T, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognosticator in early stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2018; 44: 1573-9.

To cite this article: Sahinturk F, Sonmez E, Araz C, Ayhan S, Yilmaz C. Effect of ultrasound use on the pathological outcomes in temporal artery biopsy. Turk J Clin Lab 2021; 3: 278-282.

## ■ Original Article

# Effect of ultrasound use on the pathological outcomes in temporal artery biopsy

## *Temporal arter biyopsilerinde ultrason kullanımının patolojik sonuçlar üzerine etkisi*

Fikret SAHINTURK<sup>1\*</sup> , Erkin SONMEZ<sup>1</sup> , Coskun ARAZ<sup>2</sup> , Selim AYHAN<sup>1</sup> , Cem YILMAZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Baskent University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara/TURKEY

<sup>2</sup>Baskent University School of Medicine, Department of Anesthesiology, Ankara/TURKEY

### Abstract

**Aim:** This study aimed to determine whether there is a significant difference between the results of a standard biopsy and Doppler ultrasonography-guided biopsy of the temporal artery, which showed low preoperative pulse pressure.

**Material and Methods:** Data from 21 patients, who received preliminary diagnosis of temporal arteritis at the neurology clinic were retrospectively investigated. Patients were divided into two groups depending on the method with Doppler ultrasonography and without ultrasonography.

**Results:** Results from a total of 21 patients were evaluated. The first group consisted of 11 patients who underwent standard temporal artery biopsy, while the second group consisted of 10 patients who underwent ultrasonography-guided biopsy. Six patients in the group without the ultrasonography guidance showed insignificant results. Furthermore, the samples were insufficient in four of these six patients. In contrast, four patients from the Doppler ultrasonography-guided group were diagnosed with arteritis, in addition to the fact that an insufficient biopsy sample was not encountered in these patients.

Statistical analysis showed that there was no significant difference between the pathology results of the two groups.

**Conclusion:** Although we failed to find a significant difference between the groups, we believe that the Doppler ultrasonography-guided biopsy should be used as a supportive tool rather than diagnostic tool per se, as the Doppler ultrasonography-guided group did not provide insufficient biopsy samples in the pathology results as opposed to the standard group.

**Keywords:** Giant cell arteritis; ultrasonography; pathology

Corresponding Author\*: Fikret Şahintürk, Baskent University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara/TURKEY

E-mail: fikretsahinturk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0471-3177

Received: 11.05.2021 accepted: 06.09.2021

Doi: 10.18663/tjcl.936061

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, cerrahi işlem öncesinde nabız basıncı düşük olan temporal arterin, dopler ultrasonografi ile tespit edilen bölgeden alınan biyopsi ile standart biyopsilerin sonuçları arasında anlamlı farklılığın olup olmadığını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 2013-2019 yılları arasında merkezimizde nöroloji kliniğinde temporal arterit ön tanısı ile değerlendirilen ve biyopsi uygulanması için beyin ve sinir cerrahisi bölümüne konsülte edilen toplam 21 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların medikal kayıtlarından toplanan veriler; hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), alınan biyopsinin uzunluğu, görme kaybı varlığı, baş ağrısı varlığı, biyopsi öncesi eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein düzeyi ve cerrahide dopler ultrasonografi kullanım durumu kaydedildi.

Hastalar, dopler ultrasonografi kullanılan ve kullanılmayan olarak iki gruba ayrıldı.

Biyopsi öncesi dopler ultrasonografi kullanımında deneyimli, anesteziyoloji uzmanı tarafından inflamasyona bağlı kanlanmanın az olduğu temporal arter trasesi ve dalları cilt üzerinden noktasal işaretleme yapılarak tespit edildi.

Standart biyopsi uygulamasında temporal arterin anatomik lokalizasyonuna göre cilt insizyonu yapılarak, ultrason eşliğindeki biyopsiye ise belirlenen traseye uygun olacak şekilde yapılan cilt insizyonu ile temporal artere ulaşıldı. Arter dokusundan yaklaşık 2 cm olacak şekilde biyopsi alındı.

**Bulgular:** Toplam 21 hastanın sonuçları incelendi. Hastalar işlem sırasında dopler ultrasonografi kullanımına göre 2 gruba ayrıldı. İlk grup 11 hastadan oluşan standart temporal arter biyopsi uygulanan grup, ikinci grup ise toplam 10 hastadan oluşan ultrason eşliğinde biyopsi yapılan grup olarak belirlendi. Hastaların ortalama yaşları 69 (39y-90y) olarak bulundu. Ultrason eşliğinde alınan doku örneklerinin ortalama uzunluğu  $1,96 \pm 0,46$  cm, standart cerrahi uygulanan biyopsi örneklerinin ortalama uzunluğunun  $1,70 \pm 1,07$  cm olduğu tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde dopler kullanımının alınan örnek uzunluğunda anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi. ( $p=0,215$ ) Biyopsi sırasında ultrason uygulanmayan toplam 11 hastanın altısında patoloji sonucunun anlamlı olmadığı ve bu altı hastadan dördünde patoloji sonucu yetersiz örnek olarak raporladı. Buna karşılık dopler ultrasonografi eşliğinde biyopsi alınan 10 hastanın dördüne arterit tanısı kondu ve yetersiz örnek sonucu ile karşılaşılmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızdaki iki grup arasında anlamlı fark olmasa da dopler yapılan gruptaki patoloji sonuçlarında yetersiz örnek sonucu ile karşılaşılmamış olması, dopler eşliğinde yapılan biyopsinin tanı koydurucu değil destekleyici uygulama olarak kullanılması kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Büyük hücre arteriti; ultrasonografi; patoloji

## Introduction

Giant cell arteritis (GCA) is primary systemic vasculitis of unknown cause that generally affects large- and medium-sized arteries. The temporal artery is reported to be the most frequently affected [1]. GCA generally develops after the age of 60 years, and its frequency increases with age. Women have an almost threefold increased risk of developing GCA compared to men [2]. Inflammation on the artery wall leads to occlusion of the artery lumen and ischemic tissue that causes clinical symptoms. The temporal arteries, optic nerve, masseter muscle, and posterior circulation of the central nervous system are susceptible to GCA [3]. Headache and pain on the temporal artery trace are among the common symptoms reported by patients [4]. However, this disease may affect various arteries and cause a wide variety of nonpathognomonic symptoms. Symptoms of GCA can be

divided into four groups: symptoms of cranial arteritis, symptoms of extracranial arteritis, systemic symptoms, and polymyalgia rheumatic [5]. The most severe complication of GCA is irreversible vision loss due to late diagnosis [6].

Transmural inflammation in temporal artery biopsy is the gold standard for GCA diagnosis [7,8]. However, a negative result from temporal artery biopsy is inadequate to rule out GCA. According to the previous studies, 44% of patients with GCA had negative biopsy results. Such negative biopsy results were attributed to the discontinuity of inflammatory changes in the temporal artery and insufficient length of the biopsy sample [9-11].

This study aimed to determine whether there is a significant difference between the results of standard biopsy and Doppler ultrasonography-guided biopsy of the temporal artery, which showed low preoperative pulse pressure.



## Material and Methods

Data from 21 patients, who received preliminary diagnosis of temporal arteritis at the neurology clinic of our center and were transferred to the neurosurgery department for biopsy between 2013 and 2019, were retrospectively investigated.

Data collected from the medical records of the patients included demographics (age, sex), length of the biopsy sample, presence of vision loss, headache, prebiopsy erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein (CRP) levels and biopsy method (with or without Doppler ultrasonography) (Table 1).

**Table 1.** Demographic data and results of patients

Patient Number	Age	Sex	Sample Length (cm)	Doppler	Visual loss	Headache	ESR(mm/saat)	CRP(mg/L)
1	87	F	2	with	+	-	78	71,7
2	87	F	0,5	without	+	+	106	47,9
3	53	F	2	with	+	-	13	4,5
4	53	M	0,6	without	+	-	31	10,2
5	62	F	2,1	with	+	+	25	7,3
6	53	M	2,5	with	+	-	91	16
7	78	F	4,2	without	-	+	60	51,7
8	59	F	1,2	without	-	+	93	41,3
9	90	F	2,5	without	+	+	108	49
10	64	F	1,4	without	-	+	8	1
11	68	M	2,5	without	+	+	71	43,1
12	59	M	0,9	without	+	-	9	5,14
13	80	M	2,6	with	+	-	25	13,4
14	83	F	1,2	without	-	+	19	27,7
15	83	M	2	without	+	-	54	18,35
16	78	M	1,6	with	-	+	32	6,83
17	39	F	1,7	without	+	-	23	20,6
18	72	F	2,2	with	+	-	27	2
19	68	F	1	with	-	+	23	8,2
20	58	F	1,6	with	+	-	8	2,1
21	77	M	2	with	+	-	20	8,2

The patients were divided into two groups depending on the method: with Doppler ultrasonography and without Doppler ultrasonography. The upper limits for erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP level were indicated as 25 mm/h and 5 mg/L, respectively.

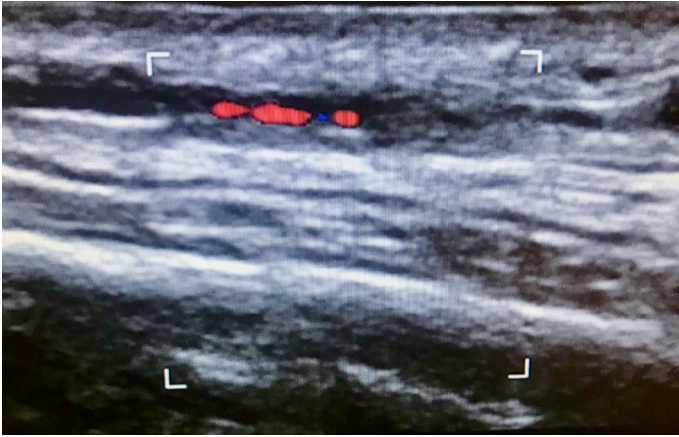
Before the biopsy, temporal artery trace and branches that had inflammation-related poor circulation were identified by skin marking by an anesthesiologist experienced in Doppler ultrasonography (Figure1-2).

The surgical procedures were performed under local anesthesia after obtaining written informed consent from all patients who underwent biopsy. A skin incision was created according to the anatomical location of the temporal artery during standard biopsy, whereas the temporal artery was accessed by creating a skin incision according to the identified trace in the ultrasonography-guided biopsy. Approximately 2 cm of artery tissue was obtained in the biopsy. Then, the biopsy samples were placed in 10% formaldehyde solution for pathological examination.



**Fig 1:** Skin Marking





**Fig 2:** Temporal Artery Trace in Doppler Ultrasonography

Statistical analyses were conducted using SPSS 25.0. The statistical significance level was set at a P-value  $<0.05$ . Mann–Whitney U test was used to compare continuous demographic data of two independent groups, depending on the number of subjects and without performing normality tests. The results were reported in median values and ranges. Chi-square or Fisher's exact test was used to evaluate the homogeneity of categorical variable distribution. The descriptive statistics were reported in frequency distribution and percentage values. Sensitivity, selectivity, positive and negative predictive values, and positive and negative likelihood ratios of Doppler ultrasonography and pathology results were calculated. The results were specified with the relevant confidence intervals (95% confidence interval upper and lower limits).

Before the procedure, consent forms were obtained from the patients. Ethics committee application approval was not received, as the study retrospectively analyzed the data before 2020.

## Results

In the present study, the results of 21 patients who underwent temporal artery biopsy at our clinic between 2013 and 2019 were evaluated. The patients were divided into two groups depending on the use of Doppler ultrasonography. The first group consisted of 11 patients who underwent standard temporal artery biopsy, while the second group consisted of 10 patients who underwent ultrasonography-guided biopsy. The mean patient age was 69 years (range, 39–90). The female/male ratio was 1.6. Nonparametric Mann–Whitney U test was used to compare the two groups in terms of continuous variables, such as age, sample length, ESR, and CRP level by taking into account the number of subjects. The mean length of the tissue samples of ultrasonography-guided biopsy and standard biopsy were  $1.96 \pm 0.46$  cm, and  $1.70 \pm 1.07$  cm, respectively (Table 1). Statistical analysis showed that use of Doppler ultrasonography did not lead to a significant difference in sample length ( $p = 0.215$ ). A comparison of the preoperative biochemistry results

showed that there was no statistically significant relationship between ESR and CRP level ( $p = 0.359$ ;  $p = 0.057$ ).

Six patients (54%) in the group without the ultrasonography guidance showed insignificant results. Furthermore, the samples were insufficient in four of these six patients. In contrast, four patients (40%) from the Doppler ultrasonography-guided group were diagnosed with arteritis, in addition to the fact that an insufficient biopsy sample was not encountered in these patients.

Statistical analysis showed that there was no significant difference between the two groups in terms of pathology results. Analyses revealed that the sensitivity of Doppler ultrasonography was 30%. Although we failed to find a significant difference between the groups, the Doppler group did not provide insufficient biopsy samples according to the pathology results.

## Discussion

Temporal artery biopsy is considered the gold standard that supports GCA diagnosis. However, it was reported that nearly 13%–44% of patients who are clinically suspected to have GCA might have negative biopsy results due to the segmental structure of the inflammatory lesions within the temporal artery [12]. This study primarily aimed to investigate the possible difference between the results of standard temporal artery biopsy and biopsy performed on a poorly circulated area due to inflammation-related occlusion of the artery lumen in the temporal artery. Therefore, the patients who underwent biopsy on suspicion of a temporal arteritis were retrospectively evaluated.

In the present study, 14 (66%) of the 21 patients had negative biopsy results. Besides, six (60%) of the 10 patients who underwent Doppler ultrasonography-guided biopsy had negative biopsy results. Misdiagnosed and late-treated patients are at higher risks. The reason for this is that permanent vision loss is observed nearly in 19% of patients with GCA before initiation of the glucocorticoid therapy [13]. Therefore, techniques that can increase the sensitivity of temporal artery biopsy are needed [14]. It was reported in previous studies that the presence of a halo sign in Doppler ultrasonography is a specific finding for temporal arteritis [15,16]. Ball et al. showed in a meta-analysis performed on 17 studies and 998 patients that comparison of the presence of halo sign in Doppler ultrasonography and temporal artery biopsies revealed that the sensitivity of the halo sign was 75%, while the specificity was 83%. The authors recommend biopsy as the first-choice diagnostic method in patients who have negative ultrasonographic results [17].

Germano et al. [14] compared ultrasonography-guided biopsies in 112 patients and reported that 49%–85% of patients with GCA have positive temporal artery biopsy results. These variations probably stem from the different clinical and histological definitions of GCA and technical differences in the collection and processing of biopsy samples. The length of the biopsy sample should be at least 0.5–1 cm for diagnostic efficiency. In our study, the mean length of the biopsy samples was  $1.82 \pm 0.83$  cm, which is considered a sufficient tissue length for diagnosis in the literature. The contribution of Doppler ultrasonography in guiding the temporal artery biopsy is still controversial in relevant studies. The limitation of this study and other publications in the literature is glucocorticoid therapy. Hauenstein showed that the sensitivity of biopsy was rapidly decreased with glucocorticoid therapy [18]. Therefore, the limitation of the present study can be the glucocorticoid therapy duration before the biopsy. Hence, we believe that the results would be significant for a biopsy procedure performed before glucocorticoid therapy.

## Conclusion

Therefore, we believe that Doppler ultrasonography-guided biopsy should be used as a supportive tool rather than diagnostic tool per se, as we failed to find a significant difference between the groups. The Doppler group did not provide sufficient biopsy samples in the pathology results as opposed to the standard group.

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

## References

1. Turesson C, Börjesson O, Larsson K, Mohammad AJ, Knight A. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2019; 48: 1-7.
2. Mohammad AJ, Nilsson J-Å, Jacobsson LT, Merkel PA, Turesson C. Incidence and mortality rates of biopsy-proven giant cell arteritis in southern Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74: 993-7.
3. Wojczal J, Kozera G, Luchowski P, Neubauer-Geryk J. Advantages in diagnosis of giant cell arteritis by ultrasound. *Advances in Dermatology and Allergology/Post py Dermatologii i Alergologii* 2019; 36: 25.
4. Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Annals of Internal Medicine* 1978; 88: 162-7.
5. Neshar G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *Journal of Autoimmunity* 2014; 48: 73-5.
6. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, López-Soto A, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36: 251-4.
7. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 261-71.
8. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Hunder GG. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2012; 8: 509-21.
9. Hall S, Lie JT, Kurland LT, Persellin S, O'Brien PC, Hunder GG. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *The Lancet* 1983; 322: 1217-20.
10. Allsop CJ, Gallagher PJ. Temporal artery biopsy in giant-cell arteritis. A reappraisal. *The American Journal of Surgical Pathology* 1981; 5: 317-23.
11. Poller D, Van Wyk Q, Jeffrey M. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *Journal of Clinical Pathology* 2000; 53: 137-9.
12. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Seminars in arthritis and rheumatism Elsevier* 2001; 30: 249-56.
13. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2005; 53: 293-7.
14. Germanò G, Muratore F, Cimino L et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. *Rheumatology* 2014; 54: 400-4.
15. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 1336-42.
16. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Annals of Internal Medicine* 2002; 137: 232-8.
17. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, Gohil R, Clarke JM. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1765-71.
18. Hauenstein C, Reinhard M, Geiger J et al. Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. *Rheumatology* 2012; 51: 1999-2003.

■ Orjinal Makale

## Elektrik yaralanması ve kardiyak komplikasyonların sıklığı

### *Electrical injury and frequency of cardiac complications*

Suzan KESKİN\* , Arzu Neslihan AKGÜN , Umut ALTAŞ , Haldun MÜDERRİSOĞLU 

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

#### ÖZ

**Amaç:** Yanık komplike bir travmadır. Yanık hastalarında başlıca ölüm nedenleri çoklu organ yetmezliği ve enfeksiyondur. Ölümün ana belirleyicileri, kardiyovasküler, renal ve solunum sistemi, yanık derecesi, yaş ve erkek cinsiyettir. Çalışmamızda, elektrik yanığı ve diğer yanıklara bağlı yaralanması olan hastaları karşılaştırdık. İki grup arasındaki kardiyak açıdan farklılıkları ve komplikasyonları özetlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 05 Eylül 2011 ve 17 Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde arasında kaydedilen elektrik yaralanması ve diğer yanık olan hastaların retrospektif bir incelemesi yapıldı. Çeşitli demografik ve klinik faktörleri inceledik. Yanık sonrası kardiyak komplikasyonlar yaygındı. Aritmi ilgili faktörler, tek değişkenli analiz ve ardından ikili lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlendi. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 09/02/2021 de onaylanmış (Proje no KA21/54) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza ortalama  $52,7 \pm 19,5$  yaşlarında 49 hastayı dahil ettik. 49 hastanın 31'i (%63,3) diğer yanıklar ve 18'i (%36,7) elektrik yanığı nedeni ile yaralanmaları mevcuttu. 36'sında (%73,5), yaralanmalarından sonraki 24 saat içinde kaydedilen 12 derivasyonlu bir elektrokardiyogram (EKG) vardı. Bu hastaların hepsi de yaralanmadan sonra en az 24 saat sonra kardiyak monitörde izlendi. 6 hastada (%12,2) diğer yanıklar yaralanmalarından sonra atriyal fibrilasyon, 1 hastada (%2,0) supraventriküler taşikardi gelişti. Elektrik yanığı olmayan hastalarda kalp komplikasyonları daha yaygındı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, diğer yanıklara bağlı yaralanmalar sonrasında gelişen kardiyak aritmik komplikasyonların, elektrik yanığı ile olan yaralanmalara göre daha sık olduğunu saptadık. Ayrıca, hastanede kalış sırasında kaydedilen EKG'si normal olan hastalarda kardiyak komplikasyon olma olasılığının düşük olduğunu gözlemledik.

**Anahtar kelimeler:** kardiyak artimi; yanık; çoklu organ yetmezliği

Sorumlu Yazar\*: Suzan Keskin, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: suzankeskin@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4853-8398

Gönderim: 02/07/2021 kabul: 06/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.960991

## Abstract

**Aim:** Burn is a complicated trauma. The main determinants of death are cardiovascular, renal, and/or respiratory system failure, increase of burn degree, age and male gender. We compared patients with injuries due to electrical burns with other burn causes. We aimed to summarize the cardiac differences and complications between the two groups.

**Materials and Methods:** We compared patients with burns due to electrical injuries with burns caused by all other reasons. Arrhythmia related factors were evaluated using univariate analysis followed by binary logistic regression analysis. This study was approved by Başkent University Medical and Health Sciences Research Board on 09/02/2021 (Project no KA21 / 54) and supported by Başkent University Research Fund.

**Results:** We included 49 patients with an average age of  $52.7 \pm 19.5$  years. 31 patients (63.3%) had injuries due to other burn causes and 18 (36.7%) due to electrical burns. 36 (73.5%) patients had an electrocardiogram (ECG) with 12 derivations recorded within 24 hours of the injury. All of them were monitored on a cardiac monitor at least 24 hours after injury. 6 patients (12.2%) developed atrial fibrillation after other burns injuries, and supraventricular tachycardia developed in 1 patient (2.0%). Cardiac complications were more common in patients non electrical burns.

**Conclusion:** In our study, we found that cardiac arrhythmic complications occurring after injuries due to other burns were more common than those with electrical burns. We also observed that the possibility of cardiac complications is low in patients with normal ECG recorded during the hospital stay.

**Keywords:** cardiac arrhythmia; burns; multiple organ failure

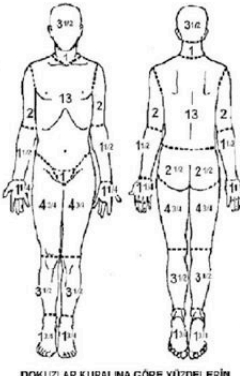
## Giriş

Yanık, aşırı ısının vücut dokusunda neden olduğu bir travmadır. Yanık, ısı, elektrik, kimyasal madde, sürtünmeye ya da radyasyon nedeniyle et veya deri üzerinde meydana gelen bir yaralanma çeşididir.[1] Birinci derecede yanık yalnızca derinin üst katmanını etkileyen yanıklar yüzeysel olarak tanımlanmaktadır. Yanık bazı alt katmanlara da geçtiğinde, kısmi kalınlıkta yanık ya da ikinci derece yanık olarak nitelendirilir. Üçüncü derece yanıklarda, yara derinin tüm katmanlarına geçmiş olur. Dördüncü derece yanıkta ise yara ilaveten kas veya kemik gibi daha derin dokuları da etkiler (Tablo I).[2]

**Tablo I.** Yanık Derecelerine Göre Sınıflama (2)

Tür	İlgili deri katmanları	Görünüm
1.Derece	Epidermis	Kırmızı ve kabarcıksız
2.Derece	Yüzeysel (papilerdermise geçer)	Şeffaf kabarcıklar ile kızarıklık. Bası ile beraber beyazlık
2.Derece	Derin (retikülerdermise geçer)	Sarı veya beyaz. Daha az beyazlık olur. Su toplayabilir
3.Derece	Bütün dermise geçer	Katı ve beyaz/kah-verengi Beyazlık olmaz
4.Derece	Bütün deriye, alttaki yağ katmanı, kas ve kemiklere geçer (9)	Siyah; kavrulmuştur ve eskar Oluşmuştur

Yanık yüzeyi genişliğinin hesaplanmasında birinci derece yanıklar dikkate alınmaz. Daha derin yanıkların genişliğini hesaplamada Dokuzlar Kuralı veya Lund Brownder şemaları kullanılır (Şekil 1).



YAŞ GRUBU	1 YAŞ	1-4 YAŞ	5-9 YAŞ	10-14 YAŞ	15 ↑ YAŞ	ERİŞKİN
BAŞ	18	17	13	11	9	7
BOYUN	2	2	2	2	2	2
ÖN GÖVDE	13	13	13	13	13	13
ARKA GÖVDE	13	13	13	13	13	13
SAĞ KALÇA	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SOL KALÇA	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
GENİTAL	1	1	1	1	1	1
SAĞ ÜST KOL	4	4	4	4	4	4
SOL ÜST KOL	4	4	4	4	4	4
SAĞ ÖNKOL	3	3	3	3	3	3
SOL ÖNKOL	3	3	3	3	3	3
SAĞ EL	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SOL EL	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½
SAĞ UYLUK	5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½
SOL UYLUK	5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½
SAĞ BALDIR	5	5	5 ½	6	6 ½	7
SOL BALDIR	5	5	5 ½	6	6 ½	7
SAĞ AYAK	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½
SOL AYAK	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½

Lund ve Brownder Formülüne göre Dokuzlar Kuralının Yüzdelelerinin Vücuttaki Dağılımı: (Susan B. Sheehy, Brady's Manual of Emergency Care, 3th Ed., 1980)

**Şekil 1.** Dokuzlar Kuralı veya Lund Brownder şemaları (3)

## Gereç ve Yöntemler

05 Eylül 2011 ve 17 Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kaydedilen elektrik yaralanması ve diğer nedenli yanık yaralanmaları (çay yanığı, sıcak su yanığı, soba patlaması vs.) olan hastaların retrospektif bir incelemesini yaptık. Yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet gibi çeşitli demografik ve klinik faktörleri inceledik. Aritmi ilgili faktörler, tek değişkenli analiz ve ardından ikili lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlendi.



Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No:KA21/54) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışma esnasında Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur.

## Bulgular

Çalışmamıza toplam 49 hastayı dahil ettik. Mean yaş  $52,7 \pm 19,5$  idi. Bunların 38'i (%77,6) erkek ve 11'i (%24,4) kadındı. Toplam 49 hastanın 31'i (%63,3) diğer yanıklar ve 18'i (%36,7) elektrik yanığı nedeni ile yaralanmaları mevcuttu. Grup 1 diğer yanık yaralanması ve Grup 2 elektriksel yanık yaralanması olan hastalar olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların hepsi yaralanmadan sonra en az 24 saat kardiyak monitörize izlenmiştir. Bu dönemde diğer yanık yaralanması olan 6 hastada (%12,2) atriyal fibrilasyon (AF) ve 1 hastada ise SVT geliştiği gözlemlendi.

Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri Tablo II'de sunulmuştur. Ortalama çalışma süremizde (8,6 + 15 ay) toplam 10 hasta (%20,4) vefat etmiştir. İlk ay 4 (%8,2) hasta vefat etmiştir, 2.-5. ay arasında 2 hasta (%4,1), 6.- 10. ay arasında 2 hasta (%4,1), 11.-15. ay arasında 1 (%2,0) ve >15 aydan sonra 1 (%2,0) hasta vefat etmiştir.

**Tablo II.** Demografik ve klinik özellikler

Karakteristik	Sonuç
Cinsiyet (Erkek,%)	77,6
Yaş (yıl, ortalama+ SD)	52,7 ± 19,5
Diğer yaralanmalar (n,%)	31 (%63,3)
Elektiriksel yaralanmalar (n,%)	18 (%36,7)
Koroner arter hastalığı (n,%)	5 (%10,2)
HT (n,%)	24 (%49,0)
HL (n,%)	4 (%8,2)
DM (n,%)	17 (%34,7)
Sigara kullanımı (n,%)	12 (%24,5)
Ölüm zamanı (ay, ortalama+ SD)	8,6+ 15,74

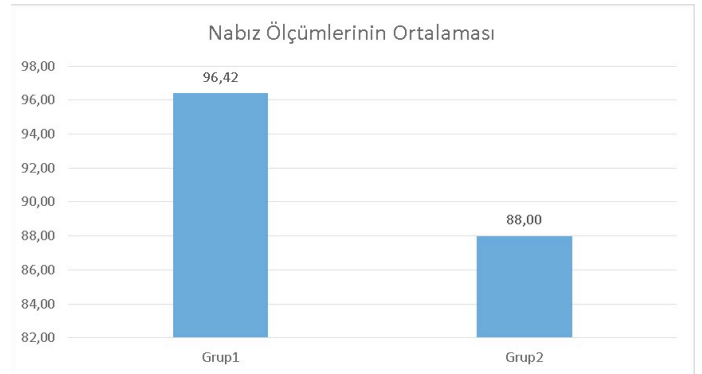
Yanık yaralanmasına göre nabız ölçümleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo III'de gösterilmiştir.

**Tablo III.** Yanık yaralanmasına göre nabız ölçümleri

	N	Ortalama	Std. Sapma	U	P	
Nabız	Grup1	31	96,42	30,85	216,000	0,031*
	Grup2	18	88,00	17,48		

\*p<0,05

Yanık grup 1 (diğer yanık hasarı) ile yanık grup 2 (elektriksel yanık hastalar) nabız ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Grup 1'deki hastaların nabız ölçümleri grup 2 ye göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 2).



**Şekil 2.** Grup 1 ve grup 2 nabız ölçümlerinin ortalaması

Diğer sebeplere bağlı yanık yaralanması olan hastalar daha taşikardik seyretmektedir. Yanığın neden olduğu hipovolemi ve buna yanıt olarak gelişen taşikardi erken bir kompensasyon mekanizmasıdır. Bu da hemodinamik bozulma ve şok açısından daha dikkatli takip gerektirdiğini düşündürmüştür.

Grup 1'deki hastaların ritim değişkenine göre CRP ölçümleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo IV'de gösterilmiştir.

**Tablo IV.** Grup 1 ve Grup 2 hastalarda ritim değişkenine göre CRP düzeyi

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ki-kare değeri	p
Grup1	Aritmi olmayan	24	87,67	74,77	,874	,646
	AF	6	112,62	107,66		
	SVT	1	15,70			
Grup2	Aritmi olmayan	18	68,54	69,45		

Grup 1'deki hastaların ritimlerine göre CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Grup 2'deki hastaların ritim değişkenine göre CRP ölçümleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı istatistiksel olarak karşılaştırılmamıştır. Çünkü Grup 2'deki hiçbir hastada aritmi kaydı saptanamamıştır. Dolayısıyla tüm hastaların CRP ortalaması 68,54 olarak ölçülmüştür. Karşılaştırılacak bir başka ritim değişkeni bulunamamıştır. Tablo V'de gösterilmiştir.

**Tablo V.** Yanık grupları ile ritim ölçümleri arasındaki ilişki

Ritim	Yanık	Toplam N(%)	Yanık		
			Grup1 N(%)	Grup2 N(%)	
Ritim	NSR	N	24 (57,1)	18 (42,9)	42 (100)
	AF	N	6 (100)	0 (0)	6 (100)
	SVT	N	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Toplam	N	31 (63,3)	18 (36,7)	49 (100)	

LikelihoodRatio=7,074 p=0,029

NSR: normal sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon, SVT: supraventiküler taşikardi



CRP yüksekliği ile aritmi açısından her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yanık grupları ile ritim ölçümleri arasındaki ki-kare testi ile karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo V'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda yanık grupları ile aritmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Diğer sebeplerle yanığa maruz kalan hastalarda aritmiler daha çok görülmüştür.

Elektirik yanığı ve diğer sebepler ile olan yanıklarda EKG değişiklikleri karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo VI'da gösterilmiştir. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tablo VI.** Yanık grupları ile EKG değişiklikler arasındaki ilişki

EKG	Yanık Türü		P
	Elektrik yanıklar (Ortalama±SD)	Diğer yanıklar (Ortalama±SD)	
PR aralığı	148,5 ± 24,0	145,7 ± 40,6	0,813
QT aralığı	348,3 ± 32,2	353,7 ± 46,3	0,701
QTc aralığı	433,1 ± 30,4	434,3 ± 24,6	0,983
QRS kompleksi	115,3 ± 92,2	98,6 ± 21,8	0,406

## Tartışma

Yanık yaralanması yaygın bir travma türüdür ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur. Türkiye'de her yıl 200 kadar kişinin yanıktan ölmesi beklenmektedir.[4] Her yıl 70.000 kadar kişi yanık merkezinde ya da hastanede tedavi gerektirecek derecede ve genişlikte yanmaktadır. 2019'da Türkiye'de 7851 kişinin hastanede yatırıldığı, bunların 173'ünün hayatını kaybettiği görülmüştür.[5]

Kardiyovasküler yanıt, yanık travmasının hemen ardından oluşur. Dokulara ve organlara kan akışının azalmasına hipovoleminin neden olduğu düşünülmektedir.[6] Hipovolemi, ısının doğrudan bir etkisi olabilir. Yaralılardan vazoaaktif maddelerin serbest bırakılması kılcal geçirgenliği artıran alan ve ekstrasvasküler olarak sıvı ve protein kaybını teşvik eder, hipovolemiye daha da fazla katkıda bulunur. Termal hasara ilk anda verilen kardiyovasküler yanıt kalp debisinde azalma ve sistemik vasküler dirençte artma şeklindedir. Kalp debisindeki azalmanın asıl nedeni hipovolemi ve kan viskozitesinde meydana gelen artıştır.[7]

Akut faz yaklaşık 48 saat sürer, doku hasarına karşı akut inflamatuvar bir reaksiyondur. Akut fazı takip eden hipermetabolik fazdır, bu da fazla kan dolaşımı ile karakterizedir. [8] Bu hipermetabolik durum, katekolaminin artışına neden olur. Artmış adrenerejik uyarı ile kardiyak aritmi tetiklenir.[9]

Çalışmamızda da, diğer yanıklara bağlı yaralanması olan hastalar, elektrik yaralanması olan hastalara göre daha

taşikardik seyretmiştir. Bu durum elektrik yanıklara göre daha fazla katekolamin deşarjı olduğunu düşündürmüştür. Fakat bunun için daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda elektrik yaralanması olan hastalarda diğer yanıklara bağlı yaralanması olan hastalara EKG değişiklikleri karşılaştırılmış, buna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Elektrik çarpmasının proaritmik etkisinden kaynaklanan aritmiler genellikle kazadan hemen sonra ortaya çıkar. Elektrik çarpmasının aritmi, miyokardiyal iskemi, sol ventrikül disfonksiyonu, geçici hipertansiyon ve miyokard enfarktüsüne neden olduğu bulunmuştur.[10-12] Yaygın olarak bulunan aritmiler, erken ventriküler ektoptikler, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, dal blokları ve AV bloklardır. [12,13] Elektrik kazalarından sonra en sık ölüm nedeni ventriküler fibrilasyondur (VF). [14]

Akkaş M. ve ark. yaptığı bir çalışmada görüldü ki, hastanın genel durumu iyiye ve acil servise kabul anında EKG'si normal ise, herhangi ciddi bir aritmi gözlenme olasılığı yok denecek kadar azdır.[15]

Bizim çalışmamızda da, diğer yanıklara bağlı yaralanması olan 6 hastada (%12,2) atriyal fibrilasyon ve 1 hastada da SVT geliştiği görülmüştür. Bu aritmilerin hiçbiri hemodinamik bozulmaya neden olmamıştır ve ciddi aritmiler değildir. Bu hastaların hepsinin acile başvuru sırasında EKG'leri normaldir. Bu da başvuru anında normal EKG bulguları olan hastalarda sonradan ciddi aritmi gelişme olasılığının düşük olduğu görüşünü desteklemektedir.

Elektrik yaralanması olmayan hastalarda ölümcül olmasa da aritmik komplikasyonların daha yaygın olduğu saptanmıştır.

Vural A. ve ark. yaptığı bir çalışmada elektrik yaralanmalarında, geliş elektrokardiyografisinde sinüs taşikardisi ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ölüm oranlarının fazla olduğu gösterilmiştir.[16]

Bizim çalışmamızda toplam 10 hasta (%20,4) vefat etmiştir. İlk ay 4 (%8,2) hasta vefat etmiştir. 2.-5. ay arasında 2 hasta (%4,1), 6.-10. ay arasında 2 hasta (%4,1), 11. - 15. ay arasında 1 ve >15 ay 1 hasta vefat etmiştir. Vefat eden hastaların %90'ı diğer yanık yaralanması olan hastalardır. Çalışmamızda, elektrik yanığı dışındaki yanık hastalarında daha çok aritmi, taşikardi görülmüş ve daha çok ölüm ile sonlanmıştır.

## Sonuç

Çalışmamızda, diğer yanıklara bağlı yaralanmalar sonrasında gelişen kardiyak aritmik komplikasyonların, elektrik yanığı ile olan yaralanmalara göre daha sık olduğunu saptadık. Ayrıca, hastanede kalış sırasında kaydedilen 12 derivasyonlu EKG'si normal olan hastalarda kardiyak komplikasyon olma olasılığının düşük olduğunu gözlemledik.

Yanık, multidisipliner yaklaşım gerektiren komplike bir travma türü olup, sadece elektrik yanığı değil diğer yanık türlerinde de kardiyak disfonksiyonun iyi anlaşılmasının, sonuçlarının iyileştirilmesine daha fazla katkıda bulunacağına inanıyoruz.

### **Çalışma Sınırlamaları**

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif tasarımı olması ve görece hasta sayısının azlığıdır.

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

### **Çıkar çatışması / finansal destek beyanı**

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

### **Referanslar**

1. Herndon D. Total Burn Care, 4th ed. Edinburgh: Saunders, 2012: 46.
2. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD et al. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. New York: Mc Graw-Hill Companies, 2010; 1374-86.
3. Sheely SB. Brady's Manual of Emergency Care, 3rd en. 1990. Lund ve Browder Formülüne göre Dokuzlar Kuralının Yüzderilerinin Vücuttaki Dağılımı
4. Zor F, Ersöz N, Külakçı Y, Kapı E, Bozkurt M. Gold standards for primary care of burn management. Dicle Med J 2009; 36: 219-25.
5. Türkiye istatistik kurumunun verileri 2019. <https://data.tuik.gov.tr/>
6. Wang Y, Beekman J, Hew J et al. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. Adv Drug Deliv Rev 2018; 123: 3-17.
7. Murphy SV, Skardal A, Atala A. Evaluation of hydrogels for bio-printing applications. J Biomed Mater Res A 2013; 101: 272-84.
8. Kramer GC, Lund T, Herndon D. Pathophysiology of burn shock and burn edema: In Total Burn Care, 4th ed. Philadelphia: Herndon DN, 2012: 103-13.
9. Abu-Sittah GS, Sarhane KA, Dibo SA, Ibrahim A. Cardiovascular dysfunction in burns: review of the literature. Ann Burns Fire Disasters 2012; 25: 26-37.
10. Shih JG, Shahrokhi S, Jeschke MG. Review of Adult Electrical Burn Injury Outcomes Worldwide: An Analysis of Low-Voltage vs High-Voltage Electrical Injury. J Burn Care Res. 2017; 38: 293-98.
11. Gursul E, Bayata S, Aksit E, Ugurlu B. Development of ST Elevation Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation after an Electrical Injury. Case Rep Emerg Med. 2015; 953102.
12. Waldmann V, Narayanan K, Combes N, Jost D, Jouven X, Marijon E. Electrical cardiac injuries: current concepts and management. Eur Heart J 2018; 21: 1459-65.
13. Duchini M, Ruggeri-Jozefowski M, Di Valentino M, Menafoglio A. Atrial fibrillation induced by low-voltage electrical injury. Cardiovascular Medicine. 2018; 21: 53-6.
14. Truhlář A, Deakin CD, Soar J et al. Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2015; 95:148-201.
15. Akkaş M, Hocagil H, Ay D, Erbil B, Mahir KM, Mahir ÖM. Elektrik çarpması yaralanması olan hastalarda kardiyak monitörizasyon. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2012; 18: 301-5.
16. Vural A, Sarak T, Vural S, Yastı AÇ. Elektrik yaralanmalarında elektrokardiyografi bulgularının klinik gidişte önemi. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2015; 21: 2016-19.

■ Orijinal Makale

## Global scientific outputs of tricuspid valve publications: A bibliometric approach

### *Triküspid kapak yayınlarının global bilimsel verileri: Bibliyometrik yaklaşım*

Mehmet Emir EROL\* , Sertan OZYALCIN 

Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Corum/TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** There is still no bibliometric study summarizing studies on tricuspid valve diseases and their treatment in the literature. This study was aimed to examine this study area in a holistic manner using bibliometric and statistical analyses on published scientific outputs on the tricuspid valve.

**Material and Methods:** Studies on the tricuspid valve published in the research areas of "Cardiovascular System Cardiology" and "Surgery" between 1980 and 2019 were downloaded using the Web of Science database and analyzed using bibliometric and statistical methods. Spearman's correlation coefficient was used for correlation analysis. Linear regression analysis was performed to predict the number of publications in the coming years.

**Results:** A total of 2841 publications were found of which 1277 (55.6%) were articles. It was observed that number of articles published on the tricuspid valve had been increasing regularly with a linear trend. The top 2 countries contributing the most to the literature were USA (412), and Germany (145). The top two most active institutions were Mayo Clinic (36) and Columbia University (18). The top three journals with the highest number of publications were Annals of Thoracic Surgery (125), Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (77), and European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (50).

**Conclusion:** A summary of 1277 articles were presented in this comprehensive bibliometric study on the tricuspid valve, which is a study area with an increasing number of articles being published in the literature.

**Keywords:** tricuspid valve; tricuspid valve surgery; trend topics; bibliometric analysis; citation analysis

Corresponding author\*: Mehmet Emir EROL, Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Corum/TURKEY

E-mail: erolm91@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7679-3575

Received: 08.04.2021 accepted: 06.09.2021

Doi: 10.18663/tjcl.992793

## ÖZ

**Amaç:** Literatürde halen triküspit kapak hastalıkları ve tedavisi ile ilgili çalışmaları özetleyen bibliyometrik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, triküspit kapak üzerine yayınlanmış bilimsel yayınlar üzerinde bibliyometrik ve istatistiksel analizler kullanarak bu çalışma alanını bütünsel bir şekilde incelemeyi amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Triküspit kapak ile ilgili 1980-2019 yılları arasında “Kardiyovasküler Sistem Kardiyolojisi” ve “Cerrahi” araştırma alanlarında yayınlanan çalışmalar Web of Science veri tabanı kullanılarak indirilerek bibliyometrik ve istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Gelecek yıllardaki yayın sayısını tahmin etmek için lineer regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** 1277’si (%55.6) makale olmak üzere toplam 2841 yayın bulundu. Triküspit kapakla ilgili yayınlanan makalelerin sayısının lineer bir eğilimle düzenli olarak arttığı gözlemlendi. Literatüre en fazla katkı sağlayan ilk 2 ülke ABD (412) ve Almanya (145) oldu. En aktif iki kurum Mayo Clinic (36) ve Columbia Üniversitesi (18) idi. En fazla yayına sahip ilk üç dergi *Annals of Thoracic Surgery* (125), *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (77) ve *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* (50) oldu.

**Sonuç:** Literatürde giderek artan sayıda makalenin yayınlandığı bir çalışma alanı olan triküspit kapak ile ilgili bu kapsamlı bibliyometrik çalışmada 1277 makalenin özeti sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler;** triküspit kapak; triküspit kapak cerrahisi; trend konuları; bibliyometrik analiz; alıntı analizi.

## Introduction

The tricuspid valve is a multi-component complex structure comprising three leaflets (anterior, posterior, and septal), chordae tendineae, two separate papillary muscles, fibrous tricuspid annulus, and right atrial and right ventricular myocardium.[1,2] The tricuspid valve is located between the right atrium and the right ventricle and prevents the blood pouring from the right atrium to the right ventricle from returning back to the right ventricle. Tricuspid valve diseases, similar to other heart valves, appear in the form of stenosis and/or insufficiency. Although surgical treatment may vary depending on the etiology, it includes annuloplasty techniques performed with ring or suture and replacement therapy.[3,4]

Previously, while heart failure, arrhythmia, and myocardial infarction constituted the center of heart diseases, relatively little attention was given to valvular heart diseases. However, as a result of a strong relationship between age and valvular heart diseases, research on this topic has gained importance due to increasing prevalence of valvular heart diseases with rapidly aging global population.[5] Additionally, the growing treatment options for heart valve diseases over time and the emergence of modern techniques, such as percutaneous valve repair or replacement, have resulted in positive developments in patient treatment.[5] Although there is an increase in the recent treatment options and interest in the subject, there

is still no comprehensive bibliometric study summarizing studies on tricuspid valve diseases in the literature.

Bibliometry is the statistical analysis of scientific output, especially articles.[6-9] Due to bibliometric analyses, researchers can save time required for literature review by examining the evaluation of thousands of studies on a subject in a short time. [10] An ample amount of information is revealed via bibliometric analyses, such as the most cited effective studies, the most researched trend topics, effectiveness of authors, institutions and countries, and the collaboration between them.[11,12]

This study was aimed at examining the subject of tricuspid valve using a holistic approach by evaluating scientific outputs on the tricuspid valve published in the research areas of “Cardiovascular System Cardiology” and “Surgery” between 1980 and 2019 via bibliometric and statistical analyses for determining the most effective studies, institutions, current issues, and revealing the cooperation between countries.

## Material and Methods

Literature review was performed using the Web of Science (WoS) database by Clarivate Analytics. In WoS, “tricuspid valve\*” (tricuspid valve/valves/valvular etc.) was used as the search keyword and only the “title” section of the publications was searched. Among the publications found, only “Cardiovascular System Cardiology” and “Surgery” publications published in this research field between 1980 and 2019 were downloaded

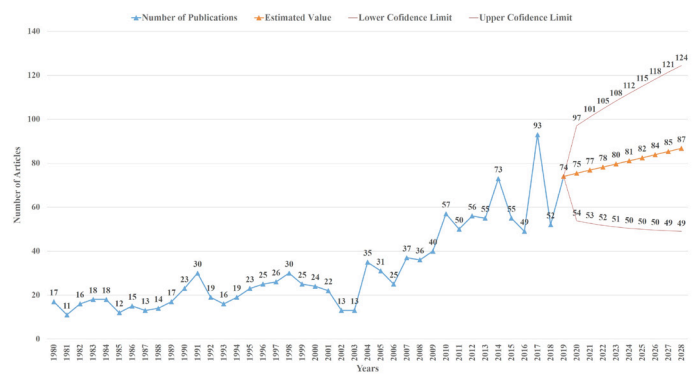
(access date: 10.05.2020) and analyzed bibliometrically. Summary codes for researchers to access similar documents are as follows (search findings may vary depending on different access dates): (title: ("tricuspid valve\*") refined by: web of science categories: (Cardiovascular System Cardiology) and (Surgery) timespan: 1980–2019. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A & HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI). The VOSviewer (Version 1.6.15) software was used for bibliometric network visualizations.[13] The website (<http://lert.co.nz/map/>) was used for drawing the world map. The statistical analyses were performed using SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, License: Hitit University) package program. Normal distribution of the data was evaluated using the Shapiro–Wilk test. Spearman’s correlation coefficient was used for determining correlations between the number of articles on tricuspid valve and economic development indicators of the countries (Gross Domestic Product [GDP], Gross Domestic Product per capita [GDP per capita], Gross Domestic Product at purchasing power parity [GDP PPP], and Gross Domestic Product per capita at purchasing power parity [GDP per capita PPP] in accordance with the data distribution.[14] Linear regression analysis was performed to predict the number of publications in the coming years. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ . This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

## Results

From the literature review, it was found that a total of 2841 publications on the tricuspid valve were published between 1980 and 2019 in the field of Cardiovascular System Cardiology and Surgery. Of these, 1277 (55.6%) were Articles, 376 (16.3%) were Meeting Abstracts, 338 (14.7%) were Editorial Materials, 142 (6.1%) were Letters, 90 (3.9%) were Proceedings Paper, and the rest were other types of publications (Note, Review, Book Chapter, Correction, Early Access, Biographical Item, News Item). Bibliometric analyses were conducted on 1277 articles, of which 1165 (91.2%) were written in English and the rest were in French, German, Spanish, Russian, Polish, Turkish, Italian, and Portuguese.

## Development and Future Trend of Publications

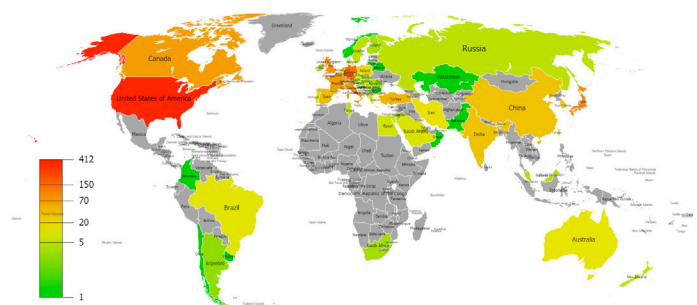
The distribution of articles by years is shown in Figure 1. The results of linear regression analysis used for estimating the number of articles in 2020 and beyond are also shown on Figure 1. According to the results of regression analysis, it was estimated that 75 (CI%: 54–97) and 87 (CI%: 49–124) articles will be published in 2020 and 2028, respectively (Figure 1).



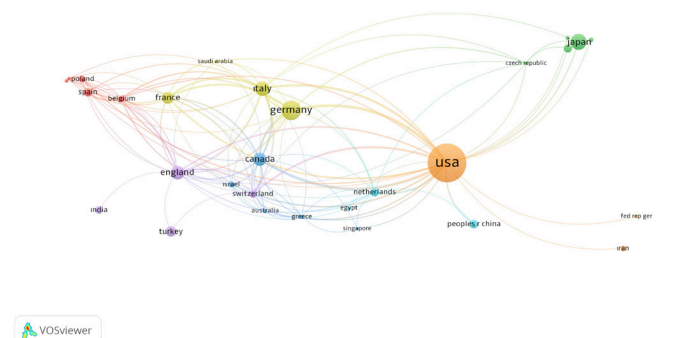
**Figure 1.** The distribution of articles on tricuspid valve by years and estimates of the number of articles that can be published in the coming years together with the regression curve

## Active Countries

Article distribution according to countries of the world is shown in Figure 2. The most productive countries according to the number of articles (producing  $\geq 30$  articles) are USA (412), Germany (145), Japan (100), United Kingdom (88), Italy (79), France (73), Canada (70), Turkey (45), Spain (39), India (33), China (33), Netherlands (32), and Switzerland (32). The international collaboration network visualization map among 29 countries that have produced at least 5 articles from 60 countries producing publications on the tricuspid valve and collaborated with each other is shown in Figure 3.



**Figure 2.** World map showing the distribution of articles on tricuspid valve by country Footnote: In the indicator at the bottom left of the figure, the article productivity of countries increases from green to red.



**Figure 3.** Network visualization map for international collaboration of world countries on tricuspid valve



**Footnote:** The colors show different clusters. The size of the circle area shows that the number of articles produced is more. The thick lines show that the relationship is strong.

### Correlation Analysis

A statistically significant positive correlation was found between the number of articles on the tricuspid valve produced by countries and their GDP ( $r = 0.662$ ,  $p < 0.001$ ), GDP per capita ( $r = 0.499$ ,  $p < 0.001$ ), GDP PPP ( $r = 0.605$ ,  $p < 0.001$ ), and GDP per capita PPP ( $r = 0.503$ ,  $p < 0.001$ ).

### Active Authors

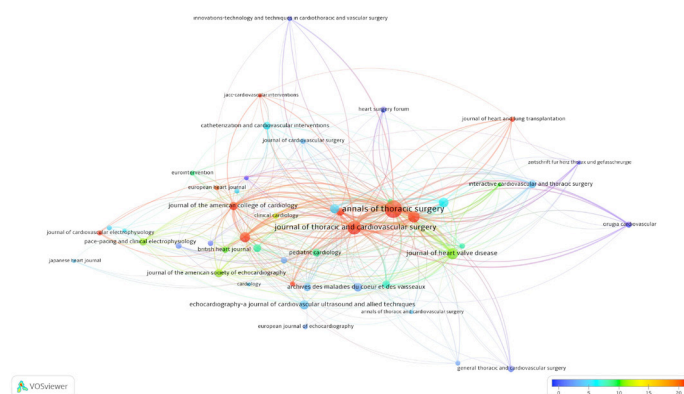
The most active authors (producing  $\geq 10$  articles) on the tricuspid valve were Dearani JA. (16), Mcelhinney DB. (15), Mohr FW. (14), Schaff HV. (13), Anderson RH. (11), Borger MA. (11), Connolly HM. (11), and Danielson GK (10), respectively.

### Active Institutions

The top 16 active organizations (producing  $\geq 10$  articles) on this subject were Mayo Clinic (36), Columbia University (18), Harvard University (18), University California Los Angeles (18), University Toronto (17), Mayo Clinic Mayo FDN (16), University Leipzig (16), University Michigan (14), Duke University (12), University California San Francisco (12), Emory University (11), Stanford University (11), University Padua (11), Children's Hospitals (10), Hospital for Sick Children (10), and Leiden University (10), respectively.

### Active Journals

A total 1277 articles on the tricuspid valve were published in 177 different journals. The first 48 journals producing the most articles from these journals (producing  $\geq 7$  articles) and the total citations of journals received are presented in Table 1. The citation network visualization map among these journals is presented in Figure 4.



**Figure 4.** Network visualization map for citation analysis of journals that produce publications on tricuspid valve

**Footnote:** A color bar was shown in the bottom right corner of the map. The colors show the average number of citations per article published by journals. For example, the average number of citations for blue-colored journals is below 10, while the average number of citations for red-colored journals is over 100, and the journal has a higher impact factor.

### Citation Analysis

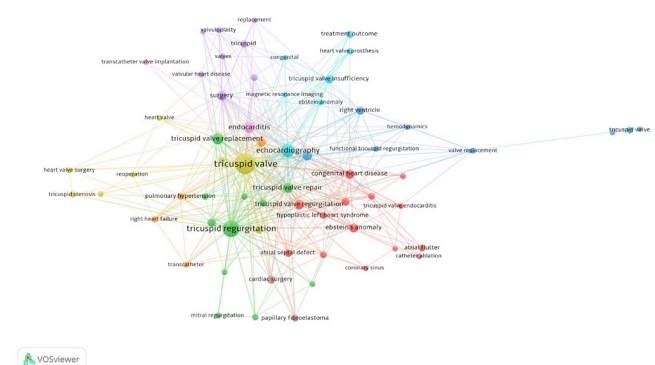
The first 25 articles receiving the most citations according to the total number of citations among the articles published during 1980–2019 are presented in Table 2. The average number of citations that the articles received annually are shown in the last column of Table 2.

### Co-citation Analysis

A total of 10549 articles were cited in the reference section of all the analyzed articles. The articles receiving the most co-citation in the references section ( $>50$  citations) were McCarthy (2004), Nath (2004), Dreyfus (2005), Filsoufi (2005), Tang (2006), Ratnatunga (1998), Carpentier (1974), Mcgrath (1990), and Singh (2006).[3,4,15-21]

### Trending Topics

In 1277 articles on the tricuspid valve, 1362 different keywords were used. Of these words, 61 keywords were used in at least 6 different articles. The cluster network visualization map between these keywords is shown in Figure 5. The trend visualization network map and the citation network visualization map are shown in Figure 6 and 7, respectively.



**Figure 5.** Network visualization map for cluster analysis based on keyword analysis on tricuspid valve

**Footnote:** The colors indicate the clusters, the size of the circle area indicates that the number of articles produced is greater, and the thickness of the lines indicates the strength of relationship



**Table 1.** Most active journals on tricuspid valve

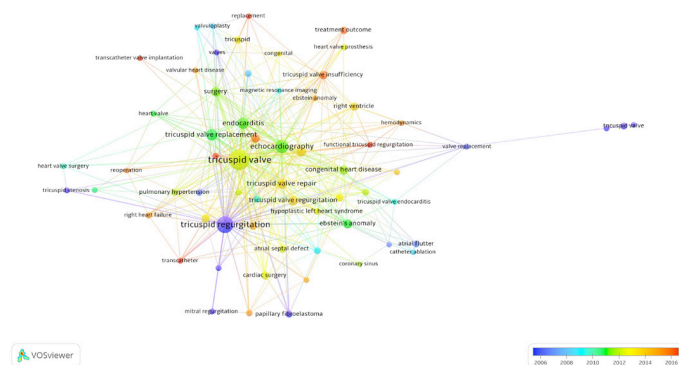
Journals	RC	C	AC	Journals	RC	C	AC
Annals of Thoracic Surgery	125	2676	21.4	Zeitschrift Fur Kardiologie	13	31	2.4
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	77	2942	38.2	Acta Cardiologica	12	19	1.6
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	50	1043	20.9	Journal of Cardiovascular Surgery	12	47	3.9
Journal of Heart Valve Disease	48	527	11.0	Clinical Cardiology	11	136	12.4
American Journal of Cardiology	41	1488	36.3	Circulation Journal	11	90	8.2
Journal of Cardiac Surgery	36	233	6.5	European Heart Journal	10	190	19.0
Texas Heart Institute Journal	34	171	5.0	Eurointervention	10	88	8.8
Echocardiography-A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques	31	134	4.3	Journal of Cardiovascular Electrophysiology	10	206	20.6
Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux	29	89	3.1	Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	10	50	5.0
Journal of the American College of Cardiology	27	1530	56.7	American Heart Journal	9	212	23.6
Journal of the American Society of Echocardiography	25	284	11.4	Annals of Cardiothoracic Surgery	9	83	9.2
Cardiology in the Young	24	96	4.0	Catheterization and Cardiovascular Diagnosis	9	47	5.2
Pediatric Cardiology	24	207	8.6	European Journal of Echocardiography	9	27	3.0
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	24	103	4.3	Journal of Cardiothoracic Surgery	9	28	3.1
Catheterization and Cardiovascular Interventions	23	134	5.8	Journal of Heart and Lung Transplantation	9	193	21.4
Thoracic and Cardiovascular Surgeon	23	177	7.7	Innovations-Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery	9	11	1.2
Circulation	22	1673	76.0	Interventions in Structural, Valvular, and Congenital Heart Disease	8	0	0.0
International Journal of Cardiology	22	185	8.4	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	7	31	4.4
Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology	21	237	11.3	Cardiology	7	33	4.7
British Heart Journal	16	169	10.6	Europace	7	39	5.6
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia	16	52	3.3	Heart Lung and Circulation	7	72	10.3
General Thoracic and Cardiovascular Surgery	15	25	1.7	Jacc-Cardiovascular Interventions	7	237	33.9
Cirurgia Cardiovascular	14	4	0.3	Japanese Heart Journal	7	32	4.6
Heart Surgery Forum	13	12	0.9	Zeitschrift Fur Herz Thorax Und Gefasschirurgie	7	3	0.4

RC: Record Count, C: Number of Citation, AC: Average Citation Per Document

**Table 2. Top 25 most cited articles according to total citations on tricuspid valve**

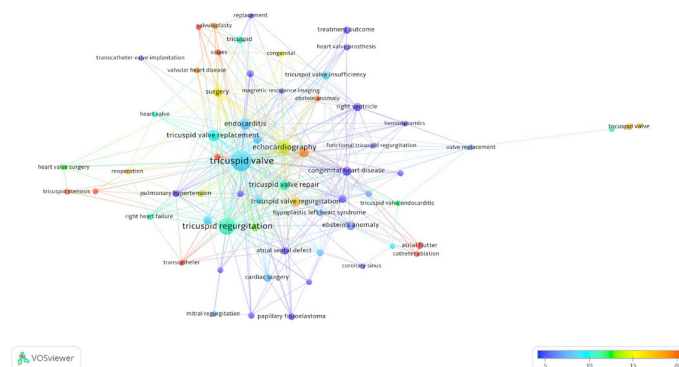
No	Article	Author	Journal	PY	TC	AC
1	Radiofrequency ablation of the inferior vena-cava - tricuspid-valve isthmus in common atrial-flutter	Cosio, FG. et al.	American Journal of Cardiology	1993	433	15.46
2	Tricuspid valve repair: Durability and risk factors for failure	McCarthy, PM. et al.	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	2004	371	21.82
3	Double-outlet right ventricle and overriding tricuspid valve reflect disturbances of looping, myocardialization, endocardial cushion differentiation, and apoptosis in TGF-beta(2)-knockout mice	Bartram, U. et al.	Circulation	2001	214	10.7
4	A new reconstructive operation for ebsteins-anomaly of the tricuspid-valve	Carpentier, A. et al.	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	1988	193	5.85
5	Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes	Tang, Gilbert HL. et al.	Circulation	2006	186	12.4
6	Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty	Fukuda, S. et al.	Circulation	2005	177	11.06
7	Conduction block in the inferior vena caval tricuspid valve isthmus: Association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter	Schwartzman, D. et al.	Journal of the American College of Cardiology	1996	162	6.48
8	The tricuspid-valve annulus - study of size and motion in normal subjects and in patients with tricuspid regurgitation	TEI, C. et al.	Circulation	1982	161	4.13
9	Severe symptomatic tricuspid valve regurgitation due to permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator leads	Lin, G. et al.	Journal of the American College of Cardiology	2005	152	9.5
10	Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: Annulus, commissure, or leaflet procedure?	Navia, JL. et al.	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	2010	140	12.73
11	Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era	Filsoufi, F. et al.	Annals of Thoracic Surgery	2005	137	8.56
12	Long-term results of tricuspid-valve replacement and the problem of prosthetic valve thrombosis	Thorburn, CW. et al.	American Journal of Cardiology	1983	134	3.53
13	Formation of the tricuspid-valve in the human heart	Lamers, WH. et al.	Circulation	1995	132	5.08
14	Progressive tricuspid valve disease in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries	Prieto, LR. et al.	Circulation	1998	127	5.52
15	The architecture of the atrial musculature between the orifice of the inferior caval vein and the tricuspid valve: The anatomy of the isthmus	Cabrera, JA. et al.	Journal of Cardiovascular Electrophysiology	1998	126	5.48
16	Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease	Roberts, PA. et al.	Journal of the American College of Cardiology	2011	124	12.4
17	Tricuspid-valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus - diagnosis and outcome	Hornberger, LK. et al.	Journal of the American College of Cardiology	1991	124	4.13
18	Determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid-valve closure - doppler color-flow study of 109 patients	Sagie, A. et al.	Journal of the American College of Cardiology	1994	122	4.52
19	The cone reconstruction of the tricuspid valve in Ebstein's anomaly. The operation: early and midterm results	da Silva, JP. et al.	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	2007	118	8.43
20	Tricuspid valve surgery: The past 10 years from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database	Vassileva, CM. et al.	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	2012	115	12.78
21	Tricuspid valve surgery: a thirty-year assessment of early and late outcome	Guenther, T. et al.	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	2008	110	8.46
22	First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve	Schofer, J. et al.	Journal of the American College of Cardiology	2015	109	18.17
23	Midterm outcomes of tricuspid valve repair versus replacement for organic tricuspid disease	Singh, Steve K. et al.	Annals of Thoracic Surgery	2006	108	7.2
24	Can two-dimensional echocardiography and doppler color flow mapping identify the need for tricuspid-valve repair	Chopra, HK. et al.	Journal of the American College of Cardiology	1989	106	3.31
25	Is tricuspid-valve repair necessary	Duran, CMG. et al.	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	1980	105	2.56

PY: Publication year, TC: Total citation, AC: Average citations per year



**Figure 6.** Network visualization map showing trend keyword analysis results on tricuspid valve

**Footnote:** A color bar was shown in the bottom right corner of the map. Indicator shows current articles from blue to red, the size of the circle area indicates that the number of articles produced is greater.



**Figure 7.** Network visualization map showing the most cited keyword analysis results on tricuspid valve

**Footnote:** A color bar was shown in the bottom right corner of the map. The number of citations from blue to red (blue-green-yellow-red) increases, the size of the circle area indicates that the number of articles produced is greater.

## Discussion

According to our results, it was observed that the number of articles on the tricuspid valve has increased with a linear trend in the recent years. The number of articles, which was around 20 in the beginning, started to increase after 2004. More than 50 articles have been published each year in recent years. The highest number of articles was published in 2017 (93 articles). Additionally, results of the regression analysis indicated that this increasing trend will continue in the future.

When the publication distributions of the world countries

were examined, it was often observed that developed or economically powerful countries were more effective in publication production. Among the top 20 countries in publication productivity, only 3 were underdeveloped or developing countries: Turkey, India, and China. These countries have large economies. Many studies in the literature have reported the relation between the economic size of countries and the productivity of academic articles.[6-9] In our study, a moderately significant correlation was found between article productivity and four different indicators of economic development level. The correlation value we found for the tricuspid valve was lower than those found in other medical subjects (spinal cord injury, legal medicine, and celiac disease) [7-9] in the literature. When the co-authorship collaboration of countries was examined, it seems that cooperation based on geographically proximal countries is effective in the production of articles (France-Italy-Germany-Saudi Arabia, Spain-Portugal-Belgium-Poland, Japan-South Korea-Taiwan-Brazil). However, countries within the same work clusters with no geographic proximity (China-Egypt-Netherlands) have also collaborated. Some studies in the literature state that geographical proximity is effective in publication production.[6-8]

The journals with the most publications were determined as Annals of Thoracic Surgery, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Journal of Heart Valve Disease, American Journal of Cardiology, Journal of Cardiac Surgery, Texas Heart Institute Journal, and Echocardiography-A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques. Authors wanting to produce publications on the tricuspid valve can consider these journals as a priority. When the citation network visualization map (Figure 4) analyses of the journals were evaluated, the most effective journals according to the average citation numbers per article they publish were Circulation, Journal of the American College of Cardiology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, American Journal of Cardiology, JACC: Cardiovascular Interventions, American Heart Journal, Journal of Heart and Lung Transplantation, Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Journal of Cardiovascular Electrophysiology, and European Heart Journal, in that order. Hence, researchers wanting their articles to be read and cited more are recommended to consider these journals first.

When the analyzed articles were evaluated by the total number of citations they received, the most cited study was "Radiofrequency ablation of the inferior vena cava- tricuspid



valve isthmus in common atrial flutter” by Cosio et al. published in the American Journal of Cardiology (1993). [22] The next most influential study was “Tricuspid valve repair: Durability and risk factors for failure” by McCarthy et al. published in the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (2004).<sup>3</sup> When the studies were evaluated according to the average number of citations per year, the most effective article was “Outcomes after current transcatheter tricuspid valve intervention mid-term results from the international trivalve registry” by Taramasso et al. published in the journal JACC: Cardiovascular Interventions (2019).<sup>[23]</sup> The second most effective study was by Zack, et al. titled “National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery” published in Journal of the American College of Cardiology (2017).<sup>[23]</sup> Apart from these studies, studies by Hahn et al. (2017), McCarthy et al. (2004), and Schofer et al. (2015) were also remarkable.<sup>[3,25,26]</sup> According to the co-citation numbers of all analyzed articles, the most effective studies were by McCarthy (2004), Nath (2004), Dreyfus (2005), Filsoufi (2005), Tang (2006), Ratnatunga (1998), Carpentier (1974), Mcgrath (1990), and Singh (2006).<sup>[3,4,15-21]</sup> Hence, researchers and clinicians interested in this subject can be suggested to read these publications first.

When the results of keyword analysis were evaluated, it was observed that clusters in nine different colors were formed as a result of the cluster analysis. According to the results of trend analysis, the keywords studied in recent years were as follows: replacement, treatment outcomes, transcatheter valve implantation, reoperation, functional tricuspid regurgitation, tricuspid valve insufficiency, hemodynamics, heart failure, right heart failure, reoperation, ebstein’s anomaly, tricuspid annuloplasty, and three-dimensional echocardiography. The most cited keywords were as follows: valve surgery, valvuloplasty, outcomes, tricuspid valve stenosis, transcatheter, atrial flutter, catheter ablation, valve repair, ebstein’s anomaly, and survival.

As a result of the literature review, we did not find any bibliometric studies on the tricuspid valve. To the best of our knowledge, this comprehensive study is the first bibliometric study on the tricuspid valve. The study by Usman et al. (2017) for determining the most effective articles on valvular heart disease was the only study found in the existing literature.<sup>[5]</sup> However, said the above-mentioned study focused only on identifying the top 100 studies receiving the most citations. Considering the presence of keyword analysis, trend topic analysis, correlation and regression analysis in addition to citation analysis in our study, we can say that this study is

much more comprehensive than the above-mentioned study. Some limitations of our study were that we could not access publications before 1980 from the WoS database as there were no studies conducted before 1980. The second limitation was that indexes such as PubMed, Google Scholar, and Scopus were not used in the literature review and only the WoS database was preferred. This is because a citation analysis cannot be done using the PubMed database. Furthermore, the WoS database indexes articles published in more effective journals as compared to other databases.<sup>[7,27]</sup> According to bibliometric analyses made in recent years, WoS has been preferred more widely.<sup>[9-12]</sup>

## Conclusion

In this comprehensive bibliometric study on the tricuspid valve, wherein an increasing trend is observed in the number of articles published, a summary of 1277 articles published between 1980 and 2019 was presented. This article will be a useful resource for clinicians and scientists for referring to global outputs on the tricuspid valve. This study can also aid researchers in planning new studies on the tricuspid valve by examining the outputs of the keyword and citation analyses.

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

## References

1. Stranding S, editor. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 14th ed. Spain: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. Heart and Great Vessels; pp. 959–89.
2. Rogers JH, Bolling SF. The Tricuspid Valve: Current Perspective and Evolving Management of Tricuspid Regurgitation. *Circulation* 2009; 119: 2718–25.
3. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Blackstone EH. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery* 2004; 127: 674–85.
4. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2005; 80: 845–50.
5. Usman, Muhammad Shariq et al. A scientific analysis of the 100 citation classics of valvular heart disease. *The American Journal of Cardiology* 2017; 120: 1440–9.
6. Demir E, Comba A. The Evolution of Celiac Disease Publications: A Holistic Approach with Bibliometric Analysis. *Ir J Med Sci* 2020; 189: 267–76




7. Kiraz M, Demir E. A Bibliometric Analysis of Publications on Spinal Cord Injury During 1980-2018. *World Neurosurg* 2020; 136: 504-13.
8. Demir E, Yaşar E, Özkoçak V, Yıldırım E. The evolution of the field of legal medicine: A holistic investigation of global outputs with bibliometric analysis. *J Forensic Leg Med* 2020; 69: 101885
9. Doğan G, Kayır S. Global Scientific Outputs of Brain Death Publications and Evaluation According to the Religions of Countries. *J Relig Health* 2020; 59: 96-112.
10. Doğan G, İpek H. The Development of Necrotizing Enterocolitis Publications: A Holistic Evolution of Global Literature with Bibliometric Analysis. *Eur J Pediatr Surg* 2019; 30: 293-303
11. Demir E, Akmeşe ÖF, Erbay H, Taylan-Özkan A, Mumcuoğlu KY. Bibliometric analysis of publications on house dust mites during 1980–2018. *Allergologia et immunopathologia* 2020; 48: 374-83.
12. Muslu Ü, Demir E. Development of Rhinoplasty: Yesterday and Today. *Medical Science* 2019; 23: 294-301
13. Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics* 2010; 84: 523–38.
14. The World Bank (2020). Website <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD> [accessed 1 Ekim 2020]
15. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 405-9.
16. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KJ, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *The Annals of Thoracic Surgery* 2005; 79: 127-32.
17. Tang GH, David TE, Singh SK, Maganti MD, Armstrong S, Borger MA. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation* 2006; 114: 577-81.
18. Ratnatunga CP, Edwards MB, Dore CJ, Taylor KM. Tricuspid valve replacement: UK Heart Valve Registry mid-term results comparing mechanical and biological prostheses. *The Annals of Thoracic Surgery* 1998; 66: 1940-7.
19. Carpentier A, Deloche A, Hanania G et al. Surgical management of acquired tricuspid valve disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1974; 67: 53-65.
20. McGrath LB, Gonzalez-Lavin L, Bailey BM et al. Tricuspid valve operations in 530 patients: twenty-five-year assessment of early and late phase events. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1990; 99: 124-33.
21. Singh SK., Tang GH, Maganti MD et al. Midterm outcomes of tricuspid valve repair versus replacement for organic tricuspid disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2006; 82: 1735-41.
22. Cosio FG, López-Gil M, Goicolea A, Arribas F, Barroso J. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *The American Journal of Cardiology* 1993; 71: 705-9.
23. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A et al. Outcomes after current transcatheter tricuspid valve intervention: mid-term results from the international TriValve registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2019; 12: 155-65.
24. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 2953-60.
25. Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ et al. Early feasibility study of a transcatheter tricuspid valve annuloplasty: SCOUT trial 30-day results. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69: 1795-06.
26. Schofer J, Bijuklic K, Tiburtius C et al. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65: 1190-5.
27. Golpinar M, Demir E. Global research output of the cerebellum: Yesterday, today, and tomorrow. *J Anat Soc India* 2020; 69: 155 65.

■ Orjinal Makale

## Koroner arter baypas cerrahisine giden hastalarda asemptomatik ciddi karotis arter darlığı tedavii yönetimi: Klinik analiz

### *Management of asymptomatic severe carotid artery stenosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical analysis*

Kaan KAYA\* , Ufuk MUNGAN 

Lokman Hekim Akay Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

#### Öz

**Amaç:** Koroner arter hastalığı nedeni ile ameliyat yapılacak olan hastalarda semptomatik karotis arter darlığının tedavisi hakkında kılavuzlarda görüş birliği sağlanmış, asemptomatik hastalarda ise kesin görüş birliği sağlanamamıştır. Bu hastalara yaklaşım şeklimizi ve sonuçlarımızı paylaşmak istedik.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2016-Ocak 2021 tarihleri arasında koroner arter baypas cerrahisi uyguladığımız tek taraflı %70'ten yüksek karotis arter darlığı bulunan asemptomatik 40 hasta (Grup 1) ile koroner arter baypas cerrahisi uygulanan fakat karotis arter darlığı olmayan 40 hasta (Grup 2) serebrovasküler komplikasyonlar ve cerrahinin sonuçları yönünden karşılaştırıldı. Tüm hastalara koroner arter baypas cerrahisi uygulandı ve karotis arter darlığına müdahale edilmedi.

**Bulgular:** Preoperatif hipertansiyon görülme oranı Grup 1'de daha fazlaydı (%65 ve %32,5,  $p=0,007$ ). Grup 1 hastalarda koroner arter baypas ameliyatı baypas greft sayısı Grup 2 hastalara göre daha fazla idi (3,25 0,58 ve 2,87 0,68,  $p=0,010$ ). Hiçbir hastada majör serebrovasküler olaya rastlanmadı ve mortalite gelişmedi.

**Sonuç:** Asemptomatik tek taraflı karotis darlığının eşlik ettiği koroner arter hastalarında koroner arter cerrahisinin güvenli olduğu sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili kesin görüş birliğine ulaşabilmek için çok merkezli prospektif araştırmaların yapılmasının faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** koroner arter hastalığı; karotis arter darlığı; koroner arter baypas

Sorumlu Yazar\*: Kaan KAYA, Lokman Hekim Akay Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: kaan.kaya@lokmanhekim.edu.tr

ORCID: 0000-0003-2243-9025

Gönderim: 03/08/2021 kabul: 06/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.978432

## Abstract

**Aim:** A consensus was reached in the guidelines on the treatment of symptomatic carotid artery stenosis in patients who will undergo surgery for coronary artery disease, but no definite consensus was reached in asymptomatic patients. We wanted to share our approach to these patients and our results.

**Material and Methods:** Between January 2016 and January 2021, 40 asymptomatic patients with unilateral carotid artery stenosis greater than 70% (Group 1) who underwent coronary artery bypass surgery and 40 patients who underwent coronary artery bypass surgery but did not have carotid artery stenosis (Group 2) were compared in terms of cerebrovascular complications and surgical outcomes. All patients underwent coronary artery bypass surgery and carotid artery stenosis was not intervened.

**Results:** The incidence of preoperative hypertension was higher in Group 1 patients (65% vs 32.5%,  $p=0.007$ ). The number of coronary artery bypass surgery bypass grafts was higher in Group 1 patients compared to Group 2 patients (3.25 vs 2.87,  $p=0.010$ ). No major cerebrovascular accident was encountered in any patient and no mortality occurred.

**Conclusion:** We concluded that coronary artery surgery is safe in patients with coronary artery disease with asymptomatic unilateral carotid stenosis. In order to reach a definitive consensus on this issue, it would be beneficial to conduct multicenter prospective studies.

**Keywords:** Coronary artery disease; carotid stenosis; coronary artery bypass

## Giriş

Koroner arter hastalığı ve karotis arter darlığının risk faktörleri genellikle benzer risk faktörleridir. Bu nedenle bu iki hastalık sıklıkla birbirine eşlik etmektedir [1,2]. Ayrıca bir araştırmada koroner arter hastalığının şiddeti ile karotis arter hastalığının şiddeti arasında çok belirgin bir ilişki olduğu rapor edilmiştir [3]. Yani çok damar koroner arter hastalarında karotis arter darlığı da daha ciddi derecede olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir başka araştırmada ise koroner arter hastalığı nedeni ile operasyon yapılan hastalarda yüksek sıklıkta karotis arter darlığı olduğu bildirilmiştir [4]. Koroner arter cerrahisine giden hastalarda karotis arter darlığının bulunması perioperatif inme için belirgin bir risk faktörüdür [5]. Bu nedenle koroner arter baypas operasyonu yapılacak hastalarda karotis arter darlığının araştırılması postoperatif inme riski hesaplamak açısından çok önemlidir. Bu nedenle biz ve birçok merkez koroner arter baypas cerrahisine giden her hastaya preoperatif dönemde tarama testi olarak karotis doppler ultrasound yapılmasını rutin haline getirmiştir.

Koroner arter baypas cerrahisi sonrasında serebral komplikasyonların görülme oranı literatürde %2,5-15 oranında bildirilmektedir [6,7]. Koroner arter baypas cerrahisine giden hastalarda semptomatik ve özellikle bilateral karotis arter darlığı bulunduğu koroner arter baypas öncesinde karotis arter cerrahisinin uygulanması önerilmektedir [8].

Diğer yandan asemptomatik karotis darlığının koroner arter baypas cerrahisinden önce tedavi edilmesinin nörolojik komplikasyonları azalttığı da bildirilmiştir [9]. Yakın tarihte yapılan bir araştırmada koroner arter hastalığı nedeni ile opere edilmesi planlanan ancak tek taraflı %60'ın üzerinde asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda koroner arter cerrahisi öncesinde karotis endarterektomi uygulanmış ve hiç nörolojik komplikasyon olmadığı tespit edilirken karotis endarterektomi yapılmayan grupta ise %7,4 hastada inme geliştiği rapor edilmiştir [10].

Son 6 ay içerisinde semptomatik olan %70 ve üzeri karotis darlıklarının tedavisinde son yayınlanan ulusal tedavi kılavuzumuzda karotis endarterektomi önerilmektedir [11]. Ancak koroner arter hastalığı ile beraber karotis arter darlığının tedavisinde koroner veya karotis lezyonlarının hangisinin daha önce yapılması gerektiği veya eşzamanlı bir girişim yapılıp yapılmayacağı konusu henüz tek bir karara bağlanamamıştır. Bu konuya katkımız olabilmesi için hastanemize koroner arter baypas ameliyatı için başvuran ve preoperatif tetkiklerde %70-99 karotis darlığı tespit ettiğimiz fakat asemptomatik olan hastalarda izlediğimiz tedavi yolunu ve sonuçlarımızı paylaşmak istedik. Henüz ulusal ve uluslararası kılavuzlarda tam bir görüş birliği sağlanamamış olan bu hasta grubunda daha sonra yapılabilecek çok merkezli prospektif araştırmalar ve meta-analiz çalışmalarına katkıda bulunmayı hedefledik.

## Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizin rutin protokolü olarak koroner arter baypas cerrahisi planlanan her hastaya preoperatif tetkikler sırasında karotis doppler usg yapılarak olası karotis arter darlığı araştırılmaktadır. Bilateral veya unilateral kritik semptomatik karotid arter darlığı tespit edilen hastalarda karotid BT (bilgisayarlı tomografi) anjiyografi veya DSA (dijital substraksiyon anjiyografi) yapılarak koroner arter baypas cerrahisi veya karotis arter cerrahisi tedavi kılavuzlarındaki öneriler doğrultusunda uygulanmıştır. Ancak asemptomatik %70 ve üzeri karotid arter darlığı olan hastalarda tedavi protokolümüz öncelikle koroner arter baypas cerrahisi uygulamaktır. Bu araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır ve hastanemiz bünyesinde klinik araştırma için onay alınmıştır. Her hastadan ameliyat öncesinde aydınlatılmış yazılı onam formları imza altına alınmıştır. Ocak 2016 ve Ocak 2021 tarihleri arasında retrospektif incelememizde kardiyopulmoner baypas (KBP) eşliğinde koroner arter baypas greftleme cerrahisi (KABG) uyguladığımız ve tek taraflı %70 ve üzeri karotis arter darlığı bulunan asemptomatik 40 hastanın dosya verilerine ulaşıldı (Grup 1: %70 ve üzeri asemptomatik darlık olan hastalar). Kontrol grubu olarak da yine aynı tarih öncesinde aynı teknik ile KABG operasyonu olan fakat karotis arter darlığı olmayan ardışık 40 hastanın dosya verilerine erişildi (Grup 2: Normal karotid arter olan hastalar). İki taraflı %70 ve üzeri darlığı olan hastalarda izlediğimiz tedavi protokolü ulusal kılavuzumuza uygun hareketle farklı olduğu için araştırmaya dahil edilmediler. Ayrıca daha önceden serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş hastalar da son 6 aydır asemptomatik olsalar bile araştırma dışı tutuldular. Bunlara ilaveten operasyon sırasında kanülasyon öncesinde tespit edilen asendan aortada ileri kalsifik plakları bulunan hastalar da nörolojik komplikasyonlar yönünden sonuçları etkileyebileceğinden araştırma dışında tutuldular. Acil koroner arter baypas cerrahisine alınan ve hemodinamik olarak instabil olan hastalar da araştırmaya dahil edilmediler. Tüm hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Her iki grupta da preoperatif tetkiklerine başlamadan önce detaylı bir anamnez alınarak karotis darlığı ile ilgili semptomlarının olup olmadığı titizlikle sorgulandı. Rutin kan biyokimya tetkiklerinin yanısıra ekokardiyografi, elektrokardiyogram, akciğer grafisi ve karotis arter doppler ultrasonografi de rutin tetkikler olarak uygulandı. Ekokardiyografi özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda ventrikül içerisinde olası trombus

varlığının ortaya konulması yönünden önem arz etmektedir. Bu nedenle özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)<%30 olan hastalar da sol ventrikül içerisinde trombus bulundurma ihtimalleri nedeni ile araştırma dışında tutuldular. Atriyal fibrilasyonu olan veya son 6 ay içerisinde tespit edilmiş atriyal fibrilasyon atakları bulunan hastalar da olası tromboembolik olaylar ile sonuçları etkileyebileceğinden bu araştırmanın dışında tutuldular.

**Tablo 1.** Her iki gruptaki hastaların demografik verileri

	Group 1 (n=40, karotis darlığı olan grup)	Group 2 (n=40, kontrol grubu)	p değeri
Yaş	65,6 ± 7,8	62,9 ± 9,2	0,163
Kadın cinsiyet	9 (%22,5)	14 (%35,0)	0,323
Sigara kullanımı	24 (%60,0)	15 (%37,5)	0,073
Diyabet	14 (%35,0)	8 (%20,0)	0,210
Hipertansiyon	26 (%65,0)	13 (%32,5)	0,007
Sol ventrikül EF (%)	50,62 ± 11,61	53,52 ± 10,35	0,242
Periferik arter hastalığı	3 (%7,5)	1 (%2,5)	0,615
KOAH	5 (%12,5)	1 (%2,5)	0,201
KBY	3 (%7,5)	3 (%7,5)	1,000
VKI	28,40 ± 4,71	27,33 ± 3,29	0,243

EF= ejeksiyon fraksiyonu, KOAH= kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBY= kronik böbrek yetmezliği, VKI= vücut kitle indeksi.

Karotis arter değerlendirmesi için tüm hastalar hastanemizde aynı radyolog tarafından GE Logiq S7 Expert cihazı ile 9L-D probu kullanılarak değerlendirildi. Bütün hastalar tek cerrahi ekip tarafından KBP eşliğinde ameliyat edildiler. Her iki gruptaki hastalar da genel anestezi altında median sternotomi yapılarak sol internal torasik arter ve safen ven greftleri hazırlandıktan sonra 300 Ü/kg heparin uygulanarak aktive pıhtılaşma zamanı 400-600 sn olacak şekilde kontrolleri yapılmıştır, gerekli durumlarda ilave heparin dozu eklenmiştir. Standart aorta-kaval kanülasyon yapılarak KBP’a geçilerek kros klemp eşliğinde 28-32 C hipotermi altında antegrad soğuk kan kardiyoplejisi ve topikal buz uygulanarak kalp arrest edilmiş ve distal koroner arter anastomozları sağlanmıştır. Isınmayı takiben koroner arterlere antegrad sıcak kan verilerek kros klemp kaldırılmıştır. Hemodinamik parametreler kontrol edilerek KBP’den ayrılmış ve protamin uygulanarak rutin kanama kontrolü ile operasyon tamamlanmıştır.

Yoğun bakımda entübe kaldıkları süre, kanama miktarları, kanama nedeni ile cerrahi revizyona alınma durumları, inotropik destek ihtiyaçları ve taburculuk süreleri kaydedilmiştir. Karotis lezyonu olan ve olmayan tüm hastalar

taburcu edilirken medikasyonlarına mutlaka klopidogrel ve asetil salisilik asit eklenmiştir.

Çalışma öncesinde etik kurul onayı, üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Bu çalışma tek merkezde, retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

## İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel incelemeler için SPSS for Windows V.27 (IBM Corp., Armonk NY, USA) istatistiksel yazılım programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak tanımlandı. Sürekli değişkenler t-test ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise ki-kare testi ve Fisher's exact test ile değerlendirildi. Bağımsız p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların demografik verileri Tablo-1'de özetlenmiştir. Her iki grubun demografik verileri karşılaştırıldığında hipertansiyon dışındaki verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Preoperatif incelemelerde hipertansiyon görülme oranı karotis darlığı olan grupta istatistiksel olarak belirgin düzeyde daha fazla idi ( $p=0,007$ ). Hastaların operatif ve postoperatif verileri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu verilerde, karotis darlığı bulunan hasta grubunda (Grup 1) koroner arter baypas ameliyatı sırasında yapılan baypas sayısı Grup 2 hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi ( $p=0,010$ ). Diğer veriler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Karotis stenozu olan gruptaki bir hastada postoperatif erken dönemde geçici görme bulanıklığı yaşanmışsa da saatler içerisinde bu şikayeti kaybolmuştur. Göz dibi muayenesi normal olarak değerlendirildi. Her iki grupta da majör SVO görülmedi. Her iki grup hastalarda da mortaliteye rastlanmadı.

**Tablo 2.** Her iki gruptaki hastaların operasyon ve sonrası verileri

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Koroner arter baypas greft sayısı	3,25 $\pm$ 0,58	2,87 $\pm$ 0,68	0,010
KPB süresi	48,57 $\pm$ 9,45	46,67 $\pm$ 8,14	0,339
Kros klemp süresi	37,30 $\pm$ 6,79	35,47 $\pm$ 7,42	0,255
Ekstübasyon süresi (saat)	4,95 $\pm$ 1,48	4,94 $\pm$ 1,39	1,000
Drenaj miktarı	351 $\pm$ 82	332 $\pm$ 78	0,301
Yoğun bakım süresi (saat)	1,97 $\pm$ 0,15	2,05 $\pm$ 0,22	0,085
Minör SVO	1 (%2,5)	0	1,000
Majör SVO	0	0	-
Taburculuk süresi (gün)	5,87 $\pm$ 1,15	5,77 $\pm$ 0,94	0,674

KBP= kardiyopulmoner baypas, SVO= serebrovasküler olay.

## Tartışma

İleri karotis darlığı bulunup asemptomatik olan hastalarda nasıl bir tedavi yolu izlenmesi gerektiği yıllarca tartışma konusu olmuştur ve halen de devam etmektedir. Bu hastaların bir kısmı koroner arter hastalığı nedeni ile ameliyat planlanırken ya koroner anjiyografi sırasında ya da preoperatif tetkiler sırasında karotis doppler usg yapıldığında tesadüfen tanı almaktadırlar. Karotis arter hastalığının koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalıkları ile birlikte görülme oranı kayda değer orandadır. Asemptomatik hastalar ise teşhis konulamadan yaşamlarına devam etse de darlığın ileri evrelerinde minör-geçici veya çok daha ağır ve mortal seyreden majör serebrovasküler olay atağı gibi bir semptom verene kadar sessiz kaldığı düşünülmektedir. Birçok asemptomatik karotis darlığı olan hasta ise bir başka hastalık araştırılırken tesadüfen tanı almaktadır.

Koroner arter hastalığı nedeni ile baypas planlanan hastaların %8-14'ünde karotis arter darlığı gözlenirken [12], karotis arter endarterektomi planlanan hastaların ise %40'ında koroner arter hastalığına rastlanmaktadır [13]. Semptomatik karotis arter hastalığı ile koroner arter hastalığının beraberliğinde hangisinin durumu daha kritik olarak değerlendirilirse önceliğin o cerrahiye verilmesi gerektiği kılavuzlarda belirtilmektedir. Ancak bu durum yine de yoruma açıktır. Her klinik farklı tedavi protokolleri izlemektedir. Diğer yandan yine literatürde %60-99 karotis darlığı olan hastalar asemptomatik olsalar bile karotis endarterektomi yapılmasının mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir [14]. Bizim araştırmamıza göre ise yapılmaması da perioperatif mortaliteyi artırmamaktadır.

Koroner arter hastalığının ve karotis arter hastalığının etyolojisindeki faktörlerin birçoğu ortak etkenlerdir. Sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi etkenlerin arterler üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bir gerçektir. Bu nedenle arteriyel hasara neden olan tüm faktörler hem koroner arterler hem de karotis arter veya daha da ötesi intraserebral arterleri etkilemesi tahmin edilebilir bir sonuçtur. Bu nedenden olsa gerek, %70 ve üzeri karotis arter darlığı bulunan hastalarda koroner arter hastalığının daha şiddetli olduğunu bildiren makaleler mevcuttur [3]. Bizim sonuçlarımızda da bu araştırmaya benzer şekilde karotis darlığı bulunan grupta koroner arter baypas greft sayısı diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu gözledik (Tablo 2). Bu durum ters tarafından bakılacak olursa, koroner arter hastalığını yapan asıl etyolojik faktör hangisi ise benzer şekilde karotis arterleri de daha şiddetli etkilediği şeklinde yorumlanabilir.

Preoperatif verilere baktığımızda ise hastalarda hipertansiyon görülme oranının hem karotis darlığı hem koroner arter darlığı olan hastalar grubunda (Grup1) sadece koroner arter hastalığı bulunan hastalara (Grup 2) göre belirgin derecede



daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Aslında bu durum, hipertansiyonun her iki hastalığın etyolojisinde önemli bir faktör olarak rol oynadığını da düşündürmektedir. Yine de bu bilgiyi kesinleştirebilmek için çok daha geniş kapsamlı ve çok merkezli araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Yapılacak daha geniş kapsamlı bir araştırma ile koroner arter hastalığı ile beraber hipertansiyon bulunmasının karotis arter darlığına da yatkınlığı artırıp artırmadığı araştırılmalıdır.

Bizim bu araştırmada asıl erişmek istediğimiz kısım ise asemptomatik karotis arter darlığı bulunan hastalarda karotis artere müdahale edilmeden önce koroner arter baypas ameliyatı yapılmasının hastalarda serebral iskemik problemlere neden olup olmadığı konusunun aydınlatılmasına destek olabilmektir. Bir hastada yaklaşık 2 saat süren geçici bulanık görme dışında hiçbir hastamızda başkaca minör veya majör serebrovasküler olay yaşanmadı. Bu bilgi ışığında bu tür hastalara yaklaşımda, karotis arter ile ilgili yapılabilecek girişimlerin koroner arter hastalığının tedavisinden sonra uygulanmasının güvenli olduğu yorumuna vardık.

## Sonuç

Koroner arter baypas cerrahisine giden ve bu hastalığa eşlik eden bilateral veya unilateral semptomatik kritik karotis darlığında tedavi seçenekleri ulusal tedavi kılavuzumuzda belirtildiği şekli ile görüş birliği kazanmıştır. Ancak bahsedilen aynı hasta grubunda (koroner arter baypas cerrahisine giden) unilateral ve asemptomatik karotis darlığı varlığında kılavuzlarda kesin bir görüş birliği sağlanamamakla birlikte öncelikle koroner arter cerrahisinin uygulanması ve karotis arter darlığı için semptomların gelişmesini beklemek veya cerrahi uygulamak seçenekleri cerrahların ve merkezin tecrübesine bırakılmıştır. Biz de kliniğimizde bu hasta grubuna öncelikle koroner arter cerrahisi uyguladık, karotis darlığı için tedavi seçeneklerini uygulamayı sonraya bıraktık. Bu tercihimiz sonrasında hastalarımızda karotis darlığına bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmediğini gördük. Bu verilere göre asemptomatik tek taraflı karotis darlığının eşlik ettiği koroner arter hastalarında öncelikle koroner arter cerrahisinin uygulanmasının güvenli olduğu sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili daha kesin görüş birliğine ulaşabilmek için çok merkezli ve çok daha fazla hasta sayısı ile geniş prospektif araştırmaların yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

## Referanslar

1. Cohen GI, Aboufakher R, Bess R et al. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1160-7.







2. Novo S, Corrado E, Novo G, Dell'Oglio S. Association of carotid atherosclerosis with coronary artery disease: comparison between carotid ultrasonography and coronary angiography in patients with chest pain. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012; 13: 118-23.
3. Madisetty MK, Kumaraswami K, Katham S et al. Assessment of oxidative stress markers and carotid artery intima-media thickness in elderly patients without and with coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31: 278-85.
4. Fukuda I, Osaka M, Nakata H, Sakamoto H. Clinical outcome for coronary artery bypass grafting in patients with severe carotid occlusive disease. *J Cardiol* 2001; 38: 303-9.
5. Uekita K, Funayama N, Nishiura T et al. Prevalence of cervical and cerebral atherosclerosis and silent brain infarction in patients with multivessel coronary artery disease. *J Cardiol* 2001; 38: 13-20.
6. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 283-94.
7. Mao Z, Zhong X, Yin J, Zhao Z, Hu X, Hackett ML. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *J Neurol Sci* 2015; 357: 1-7.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
9. Illuminati G, Ricco JB, Calio F et al. Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting. *J Vasc Surg* 2011; 54: 993-9.
10. Lescan M, Andic A, Bartos O, Schlensak C, Mustafi M. Carotid endarterectomy versus conservative management of the asymptomatic carotid stenosis before coronary artery bypass grafting: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disorders* 2020; 20: 303.
11. Tankut A. Karotis Arter Darlıkları. Periferik arter ve ven hastalıkları ulusal tedavi kılavuzu. Editör: A Kürşat Bozkurt. Baycınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz Tic Ltd Şti. 2021: sayfa 100-33.
12. Borger MA, Fremes SE, Weisel RD et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 14-20.
13. Versaci F, Reimers B, Del Giudice C et al. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 393-401.
14. Walker MD, Marler JR, Goldstein M et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-28.

To cite this article: Comakli H, Altinbas O, Mercan I, Ecevit AN, Demiryurek AT, Karabay DO. Protective effect of tacrolimus on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. Turk J Clin Lab 2021; 3: 302-308.

## ■ Original Article

# Protective effect of tacrolimus on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats

## *Takrolimusun sıçanlarda miyokardiyal iskemi / reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkisi*

Hakan COMAKLI<sup>1</sup> , Ozgur ALTINBAS<sup>2\*</sup> , Ilker MERCAN<sup>3</sup> , Ata Niyazi ECEVIT<sup>4</sup> ,  
Abdullah Tuncay DEMIRYUREK<sup>5</sup> , Dundar Ozalp KARABAY<sup>6</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

<sup>2</sup>Gaziantep University, Vocational School of Health Services, Department of Operating Room Services, Gaziantep/TURKEY

<sup>3</sup>Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Izmir/TURKEY

<sup>4</sup>University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

<sup>5</sup>Gaziantep University, Medical Faculty, Department of Medical Pharmacology, Gaziantep/TURKEY

<sup>6</sup>Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Izmir/TURKEY

### Abstract

**Aim:** Acute myocardial infarction is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Although thrombolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention are the therapeutic approaches to reduce the myocardial ischemic injury and limit the infarct size by providing reperfusion, process can itself induce cardiomyocyte death known as myocardial reperfusion injury. In addition to effects on immunosuppression for organ transplantation, tacrolimus has diverse actions that result in amelioration of ischemia/reperfusion (I/R) injury. In this study, we aimed to evaluate the effects of tacrolimus on myocardial I/R injury in rats.

**Material and Methods:** Adult male Wistar albino rats (n=18; mean weight, 252±20 g; age, 46-54 days) were included to this study. Rats were randomly assigned into three groups: Group 1 (sham, n=4), Group 2 (I/R+saline, control, n=7), Group 3 (tacrolimus+I/R, n=7). Tacrolimus (0.1 mg/kg) was administered as an intravenous infusion in the first 15 min of reperfusion after 45 min ischemia period.

**Results:** Although there were no change in area at risk, infarct size was markedly reduced in tacrolimus group when compared to control group (p<0.05). Histopathological parameters (myofibrillar edema, myocytolysis, focal hemorrhage and polymorphonuclear leukocyte infiltration) were markedly increased in I/R control group, and significantly reduced by tacrolimus treatment (p<0.05). However, there were no marked changes in biochemical analysis.

**Conclusion:** This study demonstrated that tacrolimus showed cardioprotective effects in myocardial I/R injury in rats.

**Keywords:** tacrolimus; occlusion; reperfusion; infarct size; myocardial

Corresponding author\*: Özgür Altınbaş, Gaziantep University, Vocational School of Health Services, Department of Operating Room Services, Gaziantep/TURKEY

E-mail: ozgur\_altinbas@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6819-2454

Received: 21.05.2021 accepted: 07/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.940462

## ÖZ

**Amaç:** Akut miyokard enfarktüsü, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Trombolitik tedavi ve birincil perkütan koroner müdahale, miyokardiyal iskemik hasarı azaltmak ve reperfüzyon sağlayarak enfarktüs boyutunu sınırlamak için terapötik yaklaşımlar olsa da, sürecin kendisi miyokardiyal reperfüzyon hasarı olarak bilinen kardiyomiyosit ölümüne neden olabilir. Organ transplantasyonu için immün baskılama üzerindeki etkilerine ek olarak, takrolimus, iskemi / reperfüzyon (İ / R) hasarında iyileşme ile sonuçlanan çeşitli etkilere sahiptir. Bu çalışmada, takrolimusun sıçanlarda miyokardiyal İ / R hasarı üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Erişkin erkek Wistar albino sıçanlar (n = 18; ortalama ağırlık, 252 ± 20 g; yaş, 46-54 gün) bu çalışmaya dahil edildi. Sıçanlar rastgele üç gruba ayrıldı: Grup 1 (şam, n = 4), Grup 2 (İ / R + salin, kontrol, n = 7), Grup 3 (takrolimus + İ / R, n = 7). Takrolimus (0,1 mg / kg) 45 dakikalık iskemi süresinden sonra reperfüzyonun ilk 15 dakikasında intravenöz infüzyon olarak uygulandı.

**Bulgular:** Risk altındaki alanda değişiklik olmamasına rağmen, kontrol grubuna göre takrolimus grubunda infarkt boyutu belirgin şekilde azaldı (p <0,05). Histopatolojik parametreler (miyofibriler ödem, miyositoliz, fokal kanama ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu) İ / R kontrol grubunda belirgin şekilde artmış ve takrolimus tedavisi ile önemli ölçüde azalmıştır (p <0,05). Bununla birlikte, biyokimyasal analizde belirgin bir değişiklik olmadı.

**Sonuçlar:** Bu çalışma, takrolimusun sıçanlarda miyokardiyal İ / R hasarında kardiyoprotektif etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** takrolimus; oklüzyon; reperfüzyon; infarkt boyutu; miyokardiyal

## Introduction

Myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury leads to severe arrhythmias and associated with high risk of mortality [1]. Accumulation of reactive oxygen species and cardiomyocyte apoptosis play a role in the pathogenesis of myocardial I/R injury [2]. Inflammatory cascade is activated with reperfusion and cardiomyocyte death and apoptosis occur during this period. Although percutaneous coronary intervention (PCI) has a positive effect on survival of patients with acute myocardial infarction (AMI), there is evidence suggesting that PCI increases the heart failure risk in patients with AMI, as it leads to myocardial I/R that result with myocardial injury and cardiomyocyte death [3]. Thus, novel therapeutic approaches are needed for preventing myocardial I/R injury.

Tacrolimus, also known as FK506, is a calcineurin inhibitor, and acts as an immunosuppressive agent. It is used typically in organ transplantations to reduce the risk of graft rejection and autoimmune diseases [4]. Several studies have revealed that tacrolimus has an antioxidative and antiapoptotic effects [5]. It blocks the catalytic activity of calcineurin and this leads to gene repression that regulates the production of adhesion molecules and cytokines. Due to this repression with tacrolimus, inflammatory cell response, platelet activation, neutrophil adhesion and aggregation decrease in I/R injury [6].

In this study, we aimed to investigate the protective effect of tacrolimus on myocardial I/R injury in a rat model by using hemodynamic, histopathological, and biochemical evaluations.

## Material and Methods

### Animals

Adult male Wistar Albino rats (mean weight, 252±20 g; age, 46-54 days) were included to this study. Rats were housed in a climate-controlled room (temperature 25±2oC; humidity 50-60%) on a 12 h light/dark cycle and ad libitum access to food and water. All the study protocols were approved by the Institutional Animals Ethics Committee of Dokuz Eylul University with the decision date and no; 08/04/2005-05/06/14-29. The investigation conformed with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the US National Institute of Health (NIH Publication No.85-23, revised 1996).

### Study Groups

Rats were randomly assigned into three groups: Group 1 (sham, n=4), Group 2 (I/R+saline, control, n=7), Group 3 (tacrolimus+I/R, n=7). Tacrolimus (0.1 mg/kg body weight; Prograf R ampul, Fujisawa Pharmaceutical Co., Japan) was administered as an intravenous infusion in the first 15 min of reperfusion after 45 min ischemia period [7]. Rats in the control group were administered with the same volume of saline.

### Anesthesia and Monitorization

Ketamine (Ketalar R flacon, 100 mg/ml, Alfasan International, Holland) 35 mg/kg and xylazine (Alfazyn R, 20 mg/ml, Alfasan International, Holland) 5 mg/kg were used for anesthesia. End-tubation was performed via tracheostomy. Mechanical animal respiratory vehicle (Ugo Basile SRL, Rodent Ventilator, Italy) was used with the 100% O<sub>2</sub> support, 15 ml tidal volume, and respiratory rate of 60/min. Carotid artery was catheterized with 24 G branule for continous pressure monitorization and jugular vein was catheterized with the same way for saline and tacrolimus administration. Heart rate and blood pressure were followed continously by using ECG-pressure monitore during the operation and data were recorded. During the experiment, body temperature was kept at 37°C with the use of a desk lamp.

### Surgical Procedure

Left thoracotomy was performed to reach the heart. Following the exploration of the heart, 600 IU/kg heparin sodium (Nevparin R vial, 5000 IU/ml, Mustafa Nevzat Pharmaceutical Company, Turkey) was given intravenously to prevent thrombosis in the coronary artery at the begining of the 15 min hemodynamic stabilization period. After that, 6/0, 10 mm atraumatic prolene suture with snare tape was used for left anterior descending artery (LAD) occlusion. Ischemia was achieved by tightening the snare. Duration of ischemia was 45 min. Reperfusion was initiated by releasing the snare. Successful occlusion was confirmed by a reduction in arterial blood pressure. Reperfusion continued for 3 hours. After sacrifice, the heart was removed and sent to pathology laboratory within icy water immediately. Sham group was underwent a similar surgical procedure wherein coronary artery was not occluded.

### Calculation of Area at Risk and Infarct Size

Cardiac area at risk and infarct size determination was performed as described previously [8]. At the end of experiments, the left anterior descending coronary artery was occluded again at the same site as previously, and 3 ml of a 2% solution of Evans blue dye was infused into the jugular vein catheter to distinguish between perfused and non-perfused (area at risk) sections of the heart. The Evans blue solution stains the perfused myocardium, while the occluded vascular bed remains uncoloured. Then the heart was excised. Both atria and the roots of the great vessels were removed. The entire ventricle was cut, from the apex to the base, into slices of 3–4 mm, the right ventricular wall was removed, and the area at risk (pink) was separated from the non-ischemic (blue) area. The area at risk was cut into small pieces and incubated with a 1%

solution of 2,3,5-triphenyltetrazoliumchloride (TTC, in 20 mM phosphate buffer, pH 7.4) stain for 30 min at 37°C, to visualize the infarct area. The area at risk of infarction was colored brick red, and the infarcted area within the region at risk remains pale yellow (i.e. necrotic area). To fix the color difference in the sections after the procedure, tissues were kept in 10% formalin solution in 20 min, and the field was analyzed by transferring the images to the computer with the help of video image (Image Pro-plus-Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). The ischemic damage area of the myocardium was measured using a morphometric program for each heart slice, and averages of these measurements were presented.

### Biochemical Measurements

Intracardiac blood samples were collected at the end of the experiment. The samples were centrifuged at 2400 g, 4°C, for 15 min, and the serum was removed and stored at -80°C until assayed. Immulite R Turbo CKMB (EURO/DPC Ltd. UK) kit was used for creatine kinase MB (CK-MB) levels. Arterial blood samples (0.2 ml) were obtained with an injector containing heparinized saline (20 IU/ml) for blood–gas analysis (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, and hematocrit) via an arterial cannula in the right common carotid artery at the end of the experiment. The samples were analyzed immediately in a blood–gas analyzer (Irma TruPoint Blood Analysis System, ITC Med, CA, USA).

### Histopathological Examination

The sections that were sliced from apex to the bottom into four pieces for the calculation of the infarct area were processed with hematoxylin–eosin while they were kept in 10% formalin solution. Myofibrillar edema, myocytolysis, focal hemorrhage and polymorphonuclear leukocyte (PMNL) infiltration were examined using light microscope after this procedure, and pathological scoring was performed as: 0–none, 1–mild, 2–moderate, 3–severe.

### Statistical Analysis

All data are expressed as means±S.E.M. or the percentage incidence. Statistical analyses were performed using SPSS 13.0 for Windows program. Statistical analysis between two experimental groups was performed using a Student's t test. Statistical comparison of more than two groups was performed by a one-way analysis of variance followed by Student–Newman–Keuls multiple comparisons test. The Mann–Whitney U-test was used to detect significant differences between histopathological scores. In all tests, p values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

## Results

Tables 1 and 2 summarize mean arterial blood pressure and heart rate in all groups, respectively.

Occlusion of the LAD coronary artery produced a marked decrease in blood pressure. Tacrolimus had no marked effect on mean arterial blood pressure and heart rate. There were no marked differences in pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, and hematocrit values between the groups as shown in Table 3. Additionally, no significant change in CK-MB levels was observed (Table 3).

Area at risk and infarct size in myocardial sections of control and tacrolimus groups was shown in Figure 1. Although there were no change in area at risk, infarct size was markedly reduced in tacrolimus group when compared to control group.

Histopathological evaluations of all groups were presented in Table 4. Myofibrillar edema, myocytolysis, focal hemorrhage and PMNL infiltration were markedly increased in I/R control group when compared to sham group. Tacrolimus significantly attenuated these parameters (Table 4).

**Table 1.** Mean arterial blood pressure values (mmHg) during coronary occlusion and reperfusion in anesthetized rats

Groups	n	Baseline	Ischemia		Reperfusion	
			1 min	45 min	60 min	180 min
Sham	4	83.8±3.7	-	-	-	-
I/R control	7	86.2±3.1	68.6±2.5*	53.3±1.5*	44.5±2.8*	43.3±2.8*
Tacrolimus + I/R	7	88.7±3.8	70.6±4.0*	57.4±3.9*	60.7±5.0*	51.9±4.9*

I/R, ischemia/reperfusion; \*P<0.05 when compared to baseline values.

**Table 2.** Heart rate values (beats/min) during coronary occlusion and reperfusion in anesthetized rats

Groups	n	Baseline	Ischemia		Reperfusion	
			1 min	45 min	60 min	180 min
Sham	4	220.0±17.8	-	-	-	-
I/R control	7	210.2±14.1	204.3±13.1	226.4±9.0	262.1±8.7*	272.1±13.9*
Tacrolimus + I/R	7	209.2±15.9	203.7±17.5	210.6±13.6	224.3±12.7	233.6±7.8

I/R, ischemia/reperfusion; \*P<0.05 when compared to baseline values.

**Table 3.** Biochemical values of the groups

Parameters	Sham (n=4)	I/R control (n=7)	Tacrolimus + I/R (n=7)
CK-MB (U/ml)	1.19±0.15	1.27±0.10	1.18±0.14
Ph	7.38±0.03	7.44±0.02	7.46±0.03
Hematocrit (%)	33.00±3.06	31.57±1.39	32.43±1.95
pO <sub>2</sub>	90.00±7.86	97.29±6.91	89.71±10.78
pCO <sub>2</sub>	35.33±3.71	29.43±1.77	31.29±0.71

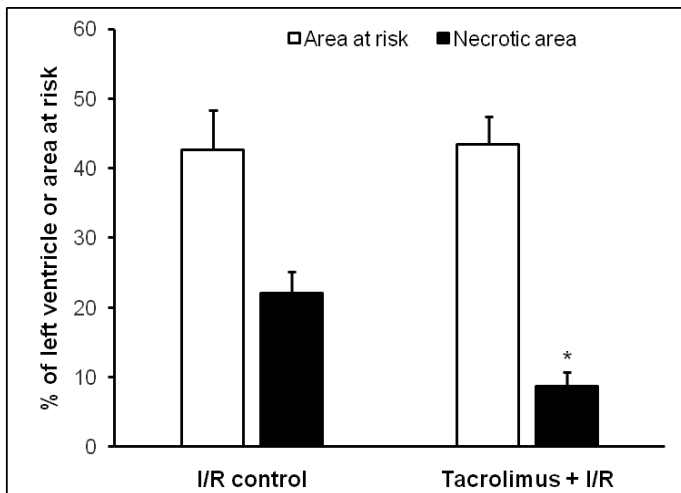
CK-MB, creatine kinase MB

**Table 4.** Histopathological grading values of the groups

Parameters	Sham (n=4)	I/R control (n=7)	Tacrolimus + I/R (n=7)
Myofibrillar edema	0.8	1.3	0.9
Myocytolysis	0.0	0.4	0.0
Focal hemorrhage	0.0	0.3	0.3
PMNL Infiltration	0.0	1.6	0.7
Total	0.8±0.2	3.6±0.3*	1.9±0.2*,+

Values are expressed as means and total is given as sum ± SEM. \*P<0.05 vs. sham group; +P<0.05 vs. I/R group; PMNL, polymorphonuclear leukocyte; I/R, ischemia/reperfusion





**Figure 1.** Effects of tacrolimus on area at risk and infarct size. Area at risk indexed to total left ventricle (area at risk/total left ventricle $\times$ 100) and necrotic area indexed to area at risk (necrotic area/area at risk $\times$ 100) in percentage of wet weight. All values are the means  $\pm$  S.E.M.,  $n=7$ . \* $P<0.05$  versus control group.

## Discussion

AMI is the major cause of mortality and morbidity worldwide. The purpose of the treatment choices of patients with MI is to reduce acute myocardial ischemic injury and limit MI size by maintaining effective myocardial reperfusion. However, reperfusion can itself cause cardiomyocyte death known as myocardial I/R injury [9]. Myocardial I/R injury activates the inflammatory response that involves production of oxidants, activation of complement and infiltration by polymorphonuclear neutrophils [10]. Myocardial necrosis, apoptosis and stunning may occur as a result of this cascade [11]. Infarct size is the most important indicator of long-term mortality and chronic heart failure, so limiting the extent of necrosis during MI has a vital importance. Studies concerning the therapies that focus on to reduce reperfusion injury are available in the literature [12].

Tacrolimus is an immunosuppressive drug and typically used for organ transplantation, atopic dermatitis, various autoimmune and inflammatory diseases [13]. It shows its effect by inhibiting calcineurin, thus; cytokines, lymphokines and adhesion molecules that play role in immune and inflammatory response are being repressed [14]. Considering the positive effects on anti-inflammatory response, there are various studies about the efficacy of tacrolimus on I/R injury in different organ systems. Ustundag et al. demonstrated the positive effects of tacrolimus in the rat ovary I/R models whereas Stringa et al. studied on intestinal I/R injury in mice [15,16]. Primary dysfunction or non-function after liver transplantation is an important

problem and main cause of this situation is I/R injury. Huser et al. indicated that graft preconditioning with low-dose tacrolimus reduces I/R injury after liver transplantation in rats [17]. Similarly, a study designed by Takeich et al. showed the protective effect of tacrolimus on I/R injury of the liver. According to this study, survey time was longer and AST levels were decreased in tacrolimus group when compared to control group [18]. In another study, tacrolimus administered to the rats, that have vasculatic neuropathic pain induced by I/R, showed a higher efficacy on pain than control group according to behavioral pain assessment [13]. Bayer et al. claimed that beside ameliorated oxygenation, the presence of macrophages, neutrophils and T-cell subtypes in the isografts were all less than in tacrolimus treated group than control group on I/R injury in rat lung transplantation model [19]. Sahin et al. presented the protective effects of tacrolimus on rat uteri, exposed to I/R injury. Antioxidant capacity of uterine tissue treated by tacrolimus was found to be higher than control group [20]. Beside these studies, several researchers have examined the effects of tacrolimus on myocardial I/R injury. Sheu et al. detected that tacrolimus reduced in infarct size and preserved of myocardial integrity in mini-pigs [21]. Early administration of tacrolimus via coronary artery preserved left ventricular function in an animal study conducted by Yang et al [22]. Similarly, Nishinaka et al. published an article related to the positive effects of tacrolimus on I/R induced myocardial damage in canine heart [23]. In our study, we have found the similar results in rats by measuring planimetric infarct area which is the main determining factor for the presence and intensity of ventricular remodeling after acute myocardial infarction [24]. Both infarct area and proportion of infarct area to the whole area were prominently less in the tacrolimus administered group than control group. Chua et al. administered the tacrolimus directly into the coronary artery and reported markedly attenuated infarct size in porcine myocardial infarction [25]. We administered tacrolimus via jugular vein in fifteen minutes infusion.

In addition to the administration way, administration time of the tacrolimus can be different but results on its efficacy about myocardial I/R injury are coherent. Feng et al. investigated one of the probable mechanisms of the protective effect of the tacrolimus on myocardial I/R injury. In that study, tacrolimus administered 15 min before ischemia [26]. In our study, we administered the tacrolimus in first 15 min of reperfusion.

Various mechanisms have been indicated by researchers on myocardial protection of tacrolimus. According to Vafadri et

al, tacrolimus blocks the nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) activation in peripheral human T-cells [27]. Li et al. reported that PPAR-gamma/PI3K/Akt pathway is involved in the cardioprotective effects of tacrolimus in myocardial I/R injury. Tacrolimus also significantly alleviates the arrhythmias, suppresses cardiac function impairment, and inhibits the oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes [1].

Although Squadrito and colleagues obtained a result about decreased serum activity of CK in their study related to tacrolimus on myocardial I/R model, we have found no statistically significant difference in all groups in terms of CK-MB. However, our histopathologic results are in agreement with the data presented by Squadrito et al, who showed that tacrolimus limits the PMNL accumulation and protects against myocardial I/R injury in rats [28]. We have found a statistically significant difference in terms of PMNL infiltration between tacrolimus group and control group.

Our findings have shown that there were no statistically significant differences in blood gas parameters including pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, and hematocrit between the groups. Similar results were obtained by Mohebbi and colleagues who showed that there was no change in systemic acid-base status with tacrolimus treatment after 9 days [29].

## Conclusion

In conclusion, our data showed that tacrolimus has cardioprotective effects in myocardial I/R injury in rats. Although various studies in different animal models have been published, further clinical studies are required for determining the tacrolimus efficacy on myocardial I/R injury.

**Acknowledgment:** We thanked to Dr. Sadiye Mehtat Unlu from 9 Eylul University, Department of Pathology, and to Prof. Dr. Huseyin Hudai Catalyurek from 9 Eylul University, Department of Cardiovascular Surgery for their contributions to our manuscript.

**Funding:** The authors received no financial support for the publication of this article.

Author contributions: HÇ and DOK designed the study, OA, IM, ATD analyzed the data, ANE and OA contributed reagents and materials and IM, ANE and OA wrote the paper

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

## References


1. Li X, Bilali A, Qiao R, Paerhati T, Yang Y. Association of the PPAR-gamma/PI3K/Akt pathway with the cardioprotective effects of tacrolimus in myocardial ischemic/reperfusion injury. *Molec Med Rep* 2018; 17: 6759-67.
2. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: Targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 448-60.
3. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121-35.
4. Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HT, Cho WH. Primary immunosuppression with tacrolimus in kidney transplantation: Three-year follow-up in a single center. *Transplant Proc* 2004; 36: 2082-83.
5. Pratschke S, Bilzer M, Grützner U et al. Tacrolimus preconditioning of rat liver allografts impacts glutathione homeostasis and early reperfusion injury. *J Surg Res* 2012; 176: 309-16.
6. Polsker GL, Foster RH. Tacrolimus: A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59: 323-89.
7. Kobayashi M, Saitoh H, Kobayashi M, Tadano K, Takahashi Y, Hirano T. Cyclosporin A, but not tacrolimus, inhibits the biliary excretion of mycophenolic acid glucuronide possibly mediated by multidrug resistance-associated protein 2 in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:1029-35.
8. Demiryürek S, Kara AF, Celik A, Tarakçioğlu M, Bağcı C, Demiryürek AT. Effects of Y-27632, a selective Rho-kinase inhibitor, on myocardial preconditioning in anesthetized rats. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 49-58.
9. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 2013; 123: 92-100.
10. Oyama JI, Blais C, Liu X et al. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4- deficient mice. *Circulation* 2004; 109: 784-89.
11. Shi X, Tao G, Tian G. Sappanone A protects against myocardial ischemia reperfusion injury by modulation of Nrf2. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 61-71.
12. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Verf FV. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *JACC* 2015; 65: 1454-71.
13. Arunachalam M, Sood S. Pharmacological evaluation of tacrolimus (FK506) on ischemia reperfusion induced vasculatic neuropathic pain in rats. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2010; 5: 64-74.

14. Krishnadason B, Naidu B, Rosengart M et al. Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and tacrolimus. *CSP* 2002; 123: 756-67.
15. Ustundag UV, Sahin S, Ak K, Keskin I, Alturfan EE. The effects of tacrolimus on the activity and expression of tissue factor in the rat ovary with ischemia-reperfusion induced injury. *Reproductive Biology* 2015; 15: 139-45.
16. Stringa P, Romania D, Lausada N et al. Ischemic preconditioning and tacrolimus pretreatment as strategies to attenuate intestinal ischemia-reperfusion injury in mice. *Transplantation Proceedings* 2013; 45: 2480-85.
17. Huser N, Doll D, Altomonte J et al. Graft preconditioning with low-dose tacrolimus (FK506) and nitric oxide inhibitor aminoguanidine (AGH) reduces ischemia/reperfusion injury after liver transplantation in the rat. *Arch Pharm Res* 2009; 32: 215-20.
18. Takeichi T, Uemoto S, Minamiguchi S et al. Effect of ONO-4057 and tacrolimus on ischemia-reperfusion injury of the liver. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5712-15.
19. Bayer J, Das NA, Baisden CE, Rai M et al. Effect of inhaled tacrolimus on ischemia reperfusion injury in rat transplantation model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 1213-19.
20. Sahin S, Ozakpinar OB, Ak K et al. The protective effects of tacrolimus on rat uteri exposed to ischemia-reperfusion injury: a biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil Steril* 2014; 101: 1176-82.
21. Sheu JJ, Sump PH, Leu S et al. Innate immun response after acute myocardial infarction and pharmacomodulatory action of tacrolimus in reducing infarct size and preserving myocardial integrity. *J Biomed Sci* 2013; 20: 82-104.
22. Yang CC, Sung PH, Chiang JY et al. Combined tacrolimus and melatonin effectively protected kidney against acute ischemia-reperfusion injury. *The FASET Journal* 2021; 35: 21661.
23. Nishinaka Y, Sugiyama S, Yokota M, Saito H, Ozawa T. Protective effect of FK506 on ischemia-reperfusion-induced myocardial damage in canine heart. *J Cardiovasc Pharma* 1993; 21: 448-54.
24. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2004; 109: 784-89.
25. Chua S, Leu S, Sheu JJ et al. Intra-coronary administration of tacrolimus markedly attenuates infarct size and preserves heart function in porcine myocardial infarction. *J Inflamm* 2012; 9: 17-28.
26. Feng X, Li J, Liu J et al. Protective effect of FK506 on myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of CaN and ASK1 signaling circuitry. *Cardiovasc Toxicol* 2011; 11: 18-27.
27. Vafadri R, Kraaijeveld R, Weimer W, Raan CC. Tacrolimus inhibits NF-KB activation in peripheral human T-cells. *PloS One* 2013; 8: 60784.
28. Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, Saitta A, Deodato B, Arlotta M. Tacrolimus limits polymorphonuclear leucocyte accumulation and protects against myocardial ischemia-reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 429-40.
29. Mohebbi N, Mihailova M, Wagner CA. The calcineurin inhibitor FK506 (tacrolimus) is associated with transient metabolic acidosis and altered expression of renal acid-base transport proteins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: 499-50.

■ Orjinal Makale

## Risk faktörlerinin arteriovenöz fistüllerde anevrizma oluşumu üzerine etkisinin değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşım: Karar ağacı metodu

### *A new approach to the evaluation of the effect of risk factors on the development of aneurysm in arteriovenous fistulas: The decision tree method*

Emre KARAKAYA<sup>1\*</sup> , Aydınca AKDUR<sup>1</sup> , Sait Can YÜCEBAŞ<sup>2</sup> , Deniz Sarp BEYAZPINAR<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara,/TÜRKİYE

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Departmanı, Çanakkale/TÜRKİYE

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara,/TÜRKİYE

#### ÖZ

**Amaç:** Vasküler anevrizmalar; arteriyovenöz fistüllerde geç dönemde görülen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bizim bu çalışmadaki amacımız arteriyovenöz fistüllerde anevrizma gelişimine neden olan risk faktörlerini karar ağacı yöntemi ile değerlendirerek risk algoritması oluşturmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Merkezimizde 2016-2020 yılları arasında arteriyovenöz fistül ameliyatı yapılan 520 hastanın demografik verileri, ek hastalıkları (diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği) ve anevrizma durumları retrospektif olarak belirlendi. Anevrizma oluşumu üzerindeki risk faktörleri karar ağacı metodu ile incelendi.

**Bulgular:** Hastaların 68 (%13) tanesinde anevrizma geliştiği tespit edildi. Oluşturulan algoritmada anevrizma gelişiminde en önemli risk faktörü arteriyovenöz fistülün lokalizasyonu iken kalp yetmezliğinin anevrizma gelişimi açısından bir etkisi olmadığı görüldü.

**Sonuçlar:** Oluşturduğumuz algoritmaya göre hastanın değerlendirilmesi, yapılacak arteriyovenöz fistül ameliyatlarında anevrizma gelişim riskini doğru bir şekilde belirleyebilir ve bu riski en aza indirgeyebilir.

**Anahtar kelimeler:** Arteriyovenöz fistül; anevrizma; böbrek yetmezliği

Sorumlu Yazar\*: Emre KARAKAYA, Başkent Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara,/TÜRKİYE

E-posta: dremrekarakaya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4879-7974

Gönderim: 04/07/2021 kabul: 08/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.962330



## ABSTRACT

**Aim:** Vascular aneurysms; It is a life-threatening complication of arteriovenous fistulas seen in the late period. Our aim in this study is to create a risk algorithm by evaluating the risk factors that cause aneurysm development in arteriovenous fistulas with the decision tree method.

**Material and Methods:** Demographic data, comorbidities (diabetes mellitus, coronary artery disease, hypertension, heart failure) and aneurysm status of 520 patients who underwent arteriovenous fistula surgery in our center between 2016-2020 were determined retrospectively. Evaluation of risk factors affecting aneurysm formation was done by decision tree method.

**Results:** Aneurysm was detected in 68 (13%) of the patients. In the created algorithm, the most important risk factor in the development of aneurysm was the location of the arteriovenous fistula, while heart failure had no effect on the development of aneurysm.

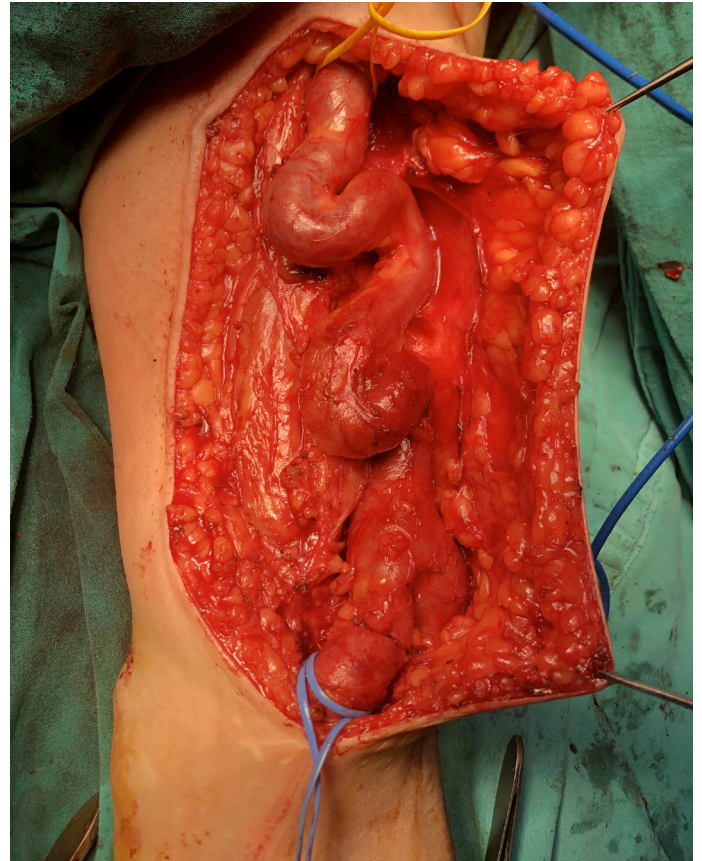
**Conclusion:** Evaluation of the patient according to the algorithm we created can accurately determine the risk of aneurysm development in arteriovenous fistula surgeries and can minimize this risk.

**Keywords:** Arteriovenous fistula; aneurysm; kidney failure

## Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda hemodiyaliz amacı ile vasküler erişimde arteriovenöz fistül (AVF) kullanımı, enfeksiyon gelişimi, kardiyovasküler komplikasyonlar ve ölüm oranları açısından değerlendirildiğinde santral venöz kateter (SVK) kullanımına göre altın standarttır [1]. Türk Nefroloji Derneği'nin 2019 verilerine göre ülkemizde hemodiyaliz tedavisi alan 61341 hastanın 46929 (%76,51) tanesinde vasküler erişim arteriovenöz fistüller yoluyla sağlanmaktadır [2].

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde SDBY hastalarının hastane yatışlarının %15'i AVF komplikasyonları nedeni ile olduğu görülmektedir [3]. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre SDBY hastalarına yapılan harcamaların %14-17'sinin AVF komplikasyonlarının tedavisinde kullanıldığı belirlenmiştir [4]. AVF komplikasyonları genel olarak; kanama, tromboz, venöz hipertansiyon, anevrizma, steal sendromu, stenoz ve kalp yetmezliği olarak sıralanır [5]. Anevrizma AVF hastalarının %2-10'unda görülen geç dönem komplikasyondur [6]. Ani rüptür ve kanama ihtimali olması nedeni ile hayati tehdit oluşturan bir komplikasyondur (Şekil 1). Komplikasyonların oluşumunda rol alan risk faktörlerine baktığımızda açılan AVF'nin lokalizasyonu, ileri yaş, kadın cinsiyet, hipertansiyon ve kalp damar hastalıkları ön plana çıkmaktadır [3, 7].



**Şekil 1:** Brakiosefalik arteriovenöz fistülü olan hastada anevrizma gelişmiş sefalik ven. (Dr. Emre KARAKAYA arşivinden)



Karar ağacı metodu makine öğrenmesinin tıp alanındaki uygulamalarında sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemde hastalığa etki eden eldeki faktörler ilgili modele verilir. Model çeşitli matematik ve istatistik hesaplar kullanarak incelenen duruma etki eden faktörleri ve bu faktörlerin birbirleri ile ilişkilerini görsel şekilde bir ağaç yapısı üzerinde sunar. Ağaç yapısı üzerindeki dallar takip edilerek bu faktörlerin sonuca etkisi kurallı bir algoritma şeklinde çıkarılır [8, 9].

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız karar ağacı metodunu kullanarak AVF'si olan hastalarda anevrizma gelişimine neden olan risk faktörlerinin önem sırasını ve birbiri ile olan ilişkisini belirleyen bir algoritma oluşturmaktır. Bu algoritma sayesinde AVF ameliyatı planlanan hastalarda anevrizma gelişimi ile buna bağlı morbidite ve mortalite riski en aza indirilebilir.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan KA21/316 numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Ocak 2016 ile Ocak 2021 tarihleri arasında AVF ameliyatı olmuş toplam 544 hasta hastane otomasyon sistemi aracılığı ile retrospektif olarak incelendi. İlk ameliyatında greft kullanılan ve intraoperatif olarak arteriovenöz anastomoz bölgesinde akım sağlanamayan hastalar ile ameliyat sonrası kontrolleri için başvurmamış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 520 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, AVF lokalizasyonları, anevrizma gelişip gelişmediği ve komplikasyon gelişimi açısından risk teşkil eden ek hastalıkları (diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kalp yetmezliği (KY), koroner arter hastalığı (KAH)) belirlenerek kayıt altına alındı.

Bu veri kümesi karar ağacı modelinin oluşturulması için kullanıldı. Bu yöntemde ağacın her bir düğümü için eldeki parametrelerin her biri öz-yineli olacak şekilde bilgi kazancı oranı kullanılarak test edildi. İlgili oranın hesaplanması için her bir parametreye ait bölünmeden önceki ve sonraki entropi hesaplandı [8, 10].

İlgili hesaplamalar için Eşitlik-1'den eşitlik-+e kadar olan formüller kullanıldı. Buna göre Si bir Ci sınıfındaki örnekleri, Pi ise I verisinin Ci sınıfına ait olma olasılığını gösterirken,  $A=\{a_1, a_2, \dots, a_v\}$  kümesindeki bir parametre için gerekli bilgi Eşitlik-1 () formülüne göre hesaplandı. Burada seçilen bir A parametresi için örnek uzayını v adet alt kümeye bölmek için gerekli entropi Eşitlik-2 (')deki gibi hesaplandı. Bir Ci sınıfına ait Sj altkümesindeki örnekler Sij ile gösterildiğinde bu altküme için gerekli

bilgi Eşitlik-3 (deki gibi hesaplandı. Bu hesaplamalar sonunda eldeki sınıf bilgisine göre herhangi bir parametreye ait bilgi kazancı Eşitlik-4 (deki şekliyle hesaplandı. İlgili ağacın oluşturulması için eldeki nümerik değerlerden dolayı C4.5 algoritması kullanıldı. Oluşturulan modelin geçerlilik testi için 10 katmanlı çapraz geçerlilik testi kullanıldı [11]. Oluşturulan ağacın en son dallarındaki 'düşük risk' ya da 'yüksek risk' tanımlamaları aynı gruptaki diğer hastalara olan oranına göre yapıldı.

## Bulgular

Çalışmamıza toplamda 520 hasta dahil edildi. Bu hastaların 317 (%60,9) tanesi erkekti. Hastaların yaş ortalaması 55,2 (9-89) idi. Hastaların 203 (%39) tanesinde brakiosefalik (BS), 179 (%34,4) tanesinde radiosefalik (RS), 86 (%16,5) tanesinde brakiobazilik (BB), 39 (%7,5) tanesinde radiosefalik snuff-box (SB), 12 (%2,3) tanesinde femorofemoral (FF) arteriovenöz fistül ameliyatı gerçekleştirildi. AVF ameliyatı yapılan hastaların toplamda 68 (%13) tanesinde anevrizma geliştiği tespit edildi. Anevrizma gelişen AVF'lerin 41 tanesi BS, 14 tanesi RS, 11 tanesi BB, 1 tanesi SB ve 1 tanesi FF lokalizasyonlu idi.

Ek hastalıklar açısından hastalar incelendiğinde; hastaların 368 (%70,8) tanesinde HT, 151 (%29) tanesinde DM, 125 (%24) tanesinde KAH ve 51 (%9,8) tanesinde KY tespit edildi (Tablo 1).

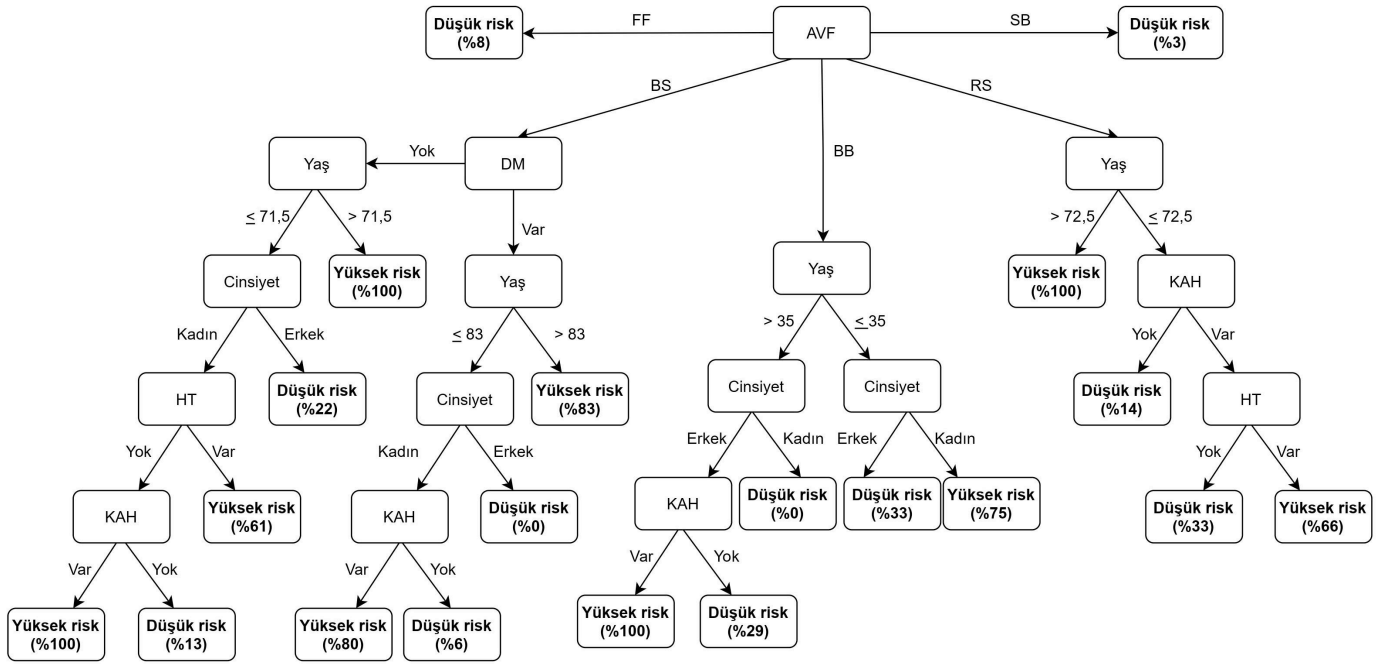
**Tablo 1:** Hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları ve arteriovenöz fistül türlerinin dağılımı

Demografik bilgiler		AVF türü	n (%)
Yaş (min-maks)	55.2 (9-89)	Brakiosefalik	203 (%39)
Cinsiyet (E/K)	317/203	Radiosefalik	179 (%34,4)
Ek hastalık	n (%)	Brakiobazilik	86 (%16,5)
Hipertansiyon	368 (%70,8)	Snuff-box	39 (%7,5)
Diabetes Mellitus	151 (%29)	Femorofemoral	12 (%12,3)
Koroner arter hastalığı	125 (%24)	Toplam	520 (%100)
Kalp yetmezliği	51 (%9,8)		

Kısaltmalar: min: minimum; maks: maksimum; E: erkek; K: kadın

Karar ağacı yöntemine göre yapılan algoritmamızda arteriovenöz fistül ameliyatı sonrası anevrizma gelişiminde en fazla rol oynayan faktör fistül lokalizasyonudur. SB fistüllerin %97'sinde, FF fistüllerin ise %92'sinde anevrizma görülmediğinden dolayı anevrizma gelişme riski düşüktür. RS, BS ve BB fistüllerinde ise anevrizma gelişimi diğer risk faktörlerine bağlıdır (Şekil 2).

Brakiosefalik arteriovenöz fistül açılan hastalarda anevrizma gelişimine etki eden en önemli faktör DM'dir. DM'si olan hasta-



**Şekil 2:** Karar ağacı yöntemi ile oluşturulan anevrizmalarda risk faktörlerinin etki algoritması. (AVF: arteriyovenöz fistül; FF: femorofemoral arteriyovenöz fistül; SB: snuff-box arteriyovenöz fistül; BS: brakiosefalik arteriyovenöz fistül; BB: brakiobazilik arteriyovenöz fistül; RS: radiosefalik arteriyovenöz fistül; DM: diabetes mellitus; KAH: koroner arter hastalığı; HT: hipertansiyon)

ların anevrizma gelişim riskini değerlendirmek için yaşa bakılır. Yaşı 83'ten büyük olan hastalar anevrizma gelişimi için yüksek riskli hastalardır. Yaşı 83 ve altında olan hastalarda da cinsiyet değerlendirmesi yapılır. Erkek cinsiyet anevrizma gelişimi için düşük risk taşırken kadın hastalar KAH eşlik ediyorsa yüksek riskli, etmiyorsa düşük risklidir. DM'si olmayan hastalarda ise anevrizma gelişim riski için yaş açısından eşik değer 71,5'tur. Yetmiş bir yaşından büyük hastalar anevrizma gelişimi için yüksek risk taşırken, 71 yaş ve altında olan hastalarda cinsiyet değerlendirmesi yapılır. Erkek cinsiyetli hastalar düşük riskli iken kadın cinsiyetli ve HT'si olan hastalar anevrizma gelişimi için yüksek risklidir. Bu gruptaki kadın hastalarda ek hastalık olarak HT yerine KAH mevcut ise bu durum anevrizma gelişimi açısından yüksek risk teşkil eder.

Brakiobazilik arteriovenöz fistülü olan hastalarda ise anevrizma gelişimi açısından en önemli risk faktörü yaştır. Yaşı 35 ve altında kadın hastalar anevrizma gelişimi açısından erkeklere göre çok yüksek bir fark olmasa da daha fazla risk taşır. Otuz beş yaşın üzerindeki erkek hastalarda KAH'ı olan erkek hastalar yüksek riskli iken, kadın hastalar ve KAH'ı olmayan erkek hastalar düşük risklidir.

Radiosefalik arteriovenöz fistülü olan hastalarda hastalarda anevrizma gelişimini belirleyen risk faktörü yaş olup eşik değeri

72,5'tur. Yaşı 72,5'tan yüksek hastalar anevrizma gelişimi açısından yüksek riskli gruptadır. Yaşı 72,5 ve altında olan hastalarda KAH olup olmadığı sorgulanır. KAH olan HT eşlik ediyor ise bu hastalar anevrizma gelişimi açısından yüksek riskli, KAH olmayan ve KAH varlığına HT eşlik etmeyen hastalar ise düşük risklidir.

## Tartışma

Yaptığımız çalışma sonucunda AVF'lerde anevrizma gelişimine neden olan risk faktörlerinin önem derecesini ve birbirleri ile olan ilişkisini belirleyen bir algoritma oluşturduk.

Arteriovenöz fistüllerin geç dönem komplikasyonlarından olan anevrizmalar zaman içerisinde diyaliz iğnesinin damar duvarındaki tekrarlayıcı travma etkisine bağlı olarak boyut olarak genişlerler. Anevrizmanın genişlemesi rüptür ve kanama ihtimalini artırarak hayatı tehdit eden durum oluşturur. Literatürde yapılmış çalışmalarda proksimaldeki AVF'lerde distaldeki AVF'lere nazaran daha çok anevrizma geliştiği bildirilmiştir [6, 12]. Bizim çalışmamızda geliştirdiğimiz algoritmada da literatür ile paralel olarak üst ekstremitte AVF'lerde SB fistüller anevrizma gelişimi açısından en düşük riskli fistül grubunu oluşturmaktadır.

Yaş ile AVF bağımlı komplikasyonların arasındaki ilişki incelendiğinde literatürde farklı görüşler yer aldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde bazı çalışmalar yaşın AVF komplikasyonu üzerine herhangi bir etkisi olmadığını belirtir-

ken, diğer çalışmalar ise eşik değeri değişken olmakla birlikte ileri yaştan AVF'lerde komplikasyon sıklığında artışa yol açtığını savunmaktadır [3, 13, 14]. Bizim çalışmamız sonucu ortaya çıkan algoritma incelendiğinde çeşitli ek risk faktörlerine bağımlı olarak belirli yaşların üzerinde anevrizmanın daha sık meydana geldiği görülmektedir.

Arteriyovenöz fistüllerde, devamlılığın süresini belirleyen ana faktörlerden bir tanesi anastomoz yapılan veninin çapıdır. Wong ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada doppler ultrasonografi ile damar çaplarını ölçerek fistüllerin çalışma süre ile olan ilişkisini araştırmışlar ve çalışma sonucunda 1,6 mm'den daha küçük çaplı damarlarda anastomoz yapılmaması gerektiğini, ayrıca venin çapının küçüklüğü ile komplikasyon görülme olasılığının doğru orantılı olduğunu belirtmişlerdir [15]. AVF'lerde komplikasyon gelişimine etki eden risk faktörleri araştırıldığında literatürde kadınlarda ven çaplarının daha küçük olması nedeni ile genelde daha çok komplikasyon geliştiği düşünülmektedir [16, 17]. Bizim algoritmamızda cinsiyetin anevrizma gelişiminde primer olarak etkisi olmamakla birlikte diğer risk faktörleri ile değerlendirildiğinde etkisi olduğu gözlenmektedir. Algoritmamızda genelde kadın cinsiyetin anevrizma gelişimi için risk oluşturduğu gözlenirken sadece BB fistüllerde başka bir ek risk faktörünün olmadığı durumlarda kadın cinsiyetin anevrizma gelişimi üzerine belirgin bir etkisi olmadığını görmekteyiz. Biz bu durumun bazilik venin çapının her iki cinsiyette genelde geniş olmasından ve bu hastalarda HT ya da DM gibi ek hastalıklar olmadığından damar yapısının olumsuz yönde etkilenmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Koroner arter hastalığı, HT, KY ve DM gibi ek hastalıklar SDBY hastalarında direk olarak kardiyapulmoner kapasiteyi etkileyen hastalıklardır [18]. Ayrıca DM intimada köpük hücreleri birikimine neden olarak damar içinde aterosklerotik lezyonların gelişmesine yol açar. DM vasküler yapılarda güçlü bir fibrojenik uyarı meydana getirerek mikro ve makrovasküler hasarlanma meydana getirir [6]. Literatürde DM'nin AVF'de komplikasyon gelişimine yol açması tartışmalı bir konudur [4, 6]. Salahi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ile DM'nin anevrizma gelişimi ile herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir [6]. Bizim algoritmamızda ise KAH, DM ve HT'nin anevrizma gelişimi ile ilişkisi gösterilebilmişken, KY'nin anevrizma gelişimi üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızın birkaç kısıtlaması mevcuttur. Bunlardan bir tanesi AVF açılan hastalarda damar duvarı yapılarının, vasküler yapıların çaplarının ve anastomoz genişliğinin doppler ultrasonografi gibi yöntemlerle değerlendirilmemesidir. İleride bu

konuda yapılacak olan prospekif bir çalışmada bu değerlendirmelerin yapılması daha doğru sonuçların ortaya çıkmasına neden olacaktır. Ayrıca hastaların kardiyopulmoner kapasite ölçümlerinin kantitatif olarak yapılması, bu hastalarda daha ayrıntılı bir şekilde sınıflama yapılmasına imkan verebilir.

## Sonuç

Anevrizma gelişimi AVF'lerin kanama ve perforasyon riski yüksek olan ve hayatı tehdit eden geç dönem komplikasyonlarıdır. AVF ameliyatı yapılması planlanan hastalar karar ağacı metodu ile oluşturduğumuz algoritmaya göre incelendiğinde anevrizma gelişimi açısından daha doğru bir risk tahmini yapılabilir ve uygun hastada uygun lokalizasyondan AVF açılarak bu risk en aza indirgenebilir.

## Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

## Referanslar

1. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 465-73.
2. Ates K, Süleymanlar G, Nurhan S. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2019. TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. 2019.
3. Feldman HI, Held PJ, Hutchinson JT, Stoiber E, Hartigan MF, Berlin JA. Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int* 1993; 43: 1091-6.
4. Astor BC, Coresh J, Powe NR, Eustace JA, Klag MJ. Relation between gender and vascular access complications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1126-34.
5. Belli S, Yabanoglu H, Aydogan C, Parlakgumus A, Yildirim S, Haberal M. Surgical interventions for late complications of arteriovenous fistulas. *Int Surg* 2014; 99: 467-74.
6. Salahi H, Fazlzadeh A, Mehdizadeh A, Razmkon A, Malek-Hosseini SA. Complications of arteriovenous fistula in dialysis patients. *Transplantation proceedings* 2006; 38: 1261-4.
7. Hirth RA, Turenne MN, Woods JD et al. Predictors of type of vascular access in hemodialysis patients. *JAMA* 1996; 276: 1303-8.
8. Quinlan JR. Induction of decision trees. *Machine learning* 1986; 1: 81-106.
9. Albu A, editor From logical inference to decision trees in medical diagnosis. 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB); 2017: IEEE.

10. Shannon CE, Weaver W. The mathematical theory of communication. Urbana: University of Illinois Press 1949; 96.
11. Quinlan JR. Programs for Machine Learning C4. 51993.
12. Letachowicz K, Bardowska K, Krolicki T et al. The impact of location and patency of the arteriovenous fistula on quality of life of kidney transplant recipients. Ren Fail 2021; 43: 113-22.
13. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. Am J Kidney Dis 1992; 19: 214-34.
14. Rocco MV, Bleyer AJ, Burkart JM. Utilization of inpatient and outpatient resources for the management of hemodialysis access complications. Am J Kidney Dis 1996; 28: 250-6.
15. Wong V, Ward R, Taylor J, Selvakumar S, How TV, Bakran A. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 12: 207-13.
16. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 523-35.
17. Hussain KM, Kogan A, Estrada AQ, Kostandy G, Foschi A, Dadkhan S. Referral pattern and outcome in men and women undergoing coronary artery bypass surgery--a critical review. Angiology 1998; 49: 243-50.
18. Dobbels F, De Bleser L, De Geest S, Fine RN. Quality of life after kidney transplantation: the bright side of life? Adv Chronic Kidney Dis 2007; 14: 370-8.

■ Orjinal Makale

## Türkiye’de kamu hastanelerinde laboratuvar testlerinin kullanımı ve gider analizi

### *Use of laboratory tests of public hospitals and cost analysis in Turkey*

Aziz KÜÇÜK\* 

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara/TÜRKİYE

#### ÖZ

**Amaç:** Türkiye’de kamu hastanelerinde laboratuvar testlerinin kullanım durumunu çeşitli göstergelerle analiz etmek ve hastane maliyetleri üzerindeki etkisine dikkat çekmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kamu hastanelerinde 2015-2019 yıllarına ait laboratuvar testlerinin kullanımı, test istem oranları, laboratuvar giderleri ve tıbbi hizmet verileri Sağlık Bakanlığı’ndan temin edilmiştir. Sağlık Bakanlığı’nın çeşitli veri tabanlarından elde edilen veriler, sentezlenerek analiz edilmiştir.

**Bulgular:** 2019 yılında 2,7 milyar liraya yükselen laboratuvar giderlerinin, kamu hastanelerinin toplam gideri içindeki oranı %5,67 düzeyindedir. Volüm ve gelir olarak ilk 25 teste bakıldığında; testlerin genellikle benzer olduğu, farklılıkların ise geri ödeme fiyatlarının yüksekliğinden kaynaklandığı görülmektedir. Dal eğitim ve araştırma hastanelerinde test istem oranı ile test başı giderin fazla olduğu bulunmuştur. Yaşlı nüfusun ve ortanca yaşın yüksek olduğu illerde aynı zamanda test istem oranının da fazla olması, kronik hastalık takibinin test istemini artıran bir etken olduğu kanıtı niteliğindedir. Gereksiz test istemleri (D vitamini gibi), hastane giderleri üzerinde önemli bir mali yük oluşturmaktadır.

**Sonuç:** Türkiye’de laboratuvar giderlerinin sürekli artış göstermesinin nedenlerinden biri olan fazla veya gereksiz test isteminin önüne geçilebilmesi için, akılcı laboratuvar kullanımı projeleri etkin bir şekilde yürütülmelidir. Laboratuvar testlerinin uygunluğunu geliştirmek, sadece maliyet etkinliği sağlamakla kalmaz, aynı zamanda daha fazla klinik fayda ve hasta güvenliğine katkı sağlar.

**Anahtar kelimeler:** Laboratuvar testleri; uygunsuz kullanım; test azaltma; maliyet kontrolü.

Sorumlu Yazar\*: Aziz Küçük, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: aziz.kucuk@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1296-4726.

Gönderim: 12/11/2020 kabul: 14/01/2021

Doi: 10.18663/tjcl.824967



## ABSTRACT

**Aim:** To analyse usage status of laboratory tests in public hospitals in Turkey by various indicators, and to draw attention to their effect on hospital costs.

**Material and Methods:** Usage of laboratory tests in public hospitals between 2015-2019, test request ratios, laboratory expenses and medical service data are obtained from the Ministry of Health. Data, which are obtained from various databases of the Ministry of Health, are analysed by being synthesised.

**Results:** The ratio of laboratory expenses, which increased to 2.7 billion TRY in 2019, is at the level of 5.67% in total costs of public hospitals. As we consider top 25 tests in terms of volume and revenue, we observe that tests are similar in general, and that differences source from high levels of reimbursement rates. We detected that test request ratio and expense per test are high in branch training and research hospitals. The fact that test request ratio is high in provinces where the number of old population and median age is high is in the character of a proof that chronic disease follow-up is a factor that increases the number of test requests. Inappropriate use of laboratory testing (such as vitamin D) create a critical financial burden on hospital costs.

**Conclusion:** Rational use of laboratory projects must be conducted effectively in order to prevent overuse or unnecessary test requests, which constitute one of the reasons of the continuous increase observed in laboratory expenses in Turkey. Improving the suitability of laboratory tests would not only provide cost effectiveness, but would also provide even more clinical benefits and would make contribution to patient safety.

**Keywords:** Laboratory tests; inappropriate use; test reduction; cost containment.

## Giriş

Türkiye’de sağlık harcamaları sürekli olarak artış göstermektedir. 2019 yılında sağlık harcamaları bir önceki yıla göre %21,7 oranında artarak 201 milyar liraya ulaşmış ve gayri safi yurtiçi hasılanın %4,7’sini oluşturmuştur [1]. Sürdürülebilir olmayan bu artış, ülkenin sağlık sisteminin geleceği ve ekonomisi için ciddi riskler taşımaktadır. Laboratuvar testleri de sağlık harcamalarının artışına katkıda bulunan unsurlardan biridir. Laboratuvar giderlerinin ABD’de yıllık sağlık harcamalarının %4’ünü, Avrupa’da ise %2-3’ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir [2,3].

Laboratuvar testleri; hastalıkların önlenmesi, tarama, teşhis ve takip süreçleri ile hastaların tedavi durumlarının değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Laboratuvar testlerinin kullanımının son yıllarda sürekli artış göstermesinin nedenleri arasında erişimin kolaylaşması ile muayene sayısının artması, otoanalizörlerin yaygın kullanılmaya başlanması ve yeni testlerin geliştirilmesi sayılabilir. Aynı zamanda klinik yönetiminde hekim eğitiminin yetersizliği, kronik hasta takibini teşvik eden düzenlemeler, malpraktis gibi hukuki yönler ile sağlık sorunlarının giderek daha fazla farkına varan hastalardan gelen talepler test kullanımında artışı etkileyen unsurlar arasında yer almaktadır [3,4].

Laboratuvar kullanımındaki artışların nedenlerinden biri de uygunsuz veya gereksiz test istemleridir [5]. Uygunsuz laboratuvar kullanımı, günümüzde hasta güvenliğini ve sağlık bütçelerini etkileyen önemli bir konu haline gelmiştir. Laboratuvar testlerinin uygunluğunu ele alan çalışmalar; araştırılan değişkenlere, zaman ve mekana bağlı olarak laboratuvar test istemlerinin yaklaşık %20’sinin gereksiz

kullanım olduğunu ortaya koymuştur [6-8]. İstemlerin kısa zaman aralıkları ile tekrarlanması, aynı sağlık tesisinde veya farklı sağlık tesisleri arasında hastanın önceki sonuçlarının kontrol edilememesi, kullanıcı-dostu olmayan hastane bilgi yönetim sistemlerinde test istem rutinlerini değiştirmenin zorluğu gibi nedenler gereksiz test sayısını artırmaktadır. ABD’de sadece gereksiz testlerin yıllık 5 milyar dolarlık bir maliyete yol açtığı tahmin edilmektedir [2]. Benzer şekilde, Kanada’nın Ontorio eyaletinde yapılan bir çalışmada laboratuvar testlerinin %30’unun 30 gün içinde tekrarlandığı bulunmuştur [9]. Yine Kanada’nın Calgary şehrinde istemi fazla olan altı testin 3, 6 ve 12. ayda tekrarlanan test yüzdelerinin sırasıyla %11, %23 ve %41 olduğu ve %16’sının uygunsuz bir şekilde tekrarlandığı bulunmuştur. Bu tekrarlanan testlerin yıllık 600 bin ila 2,2 milyon dolarlık bir maliyetinin olduğu, ulusal ölçekte hesap edildiğinde ise Kanada ve ABD için sırasıyla 160 milyon dolar ile 2,4 milyar dolarlık bir gidere karşılık geldiği öngörülmüştür [10].

Uygunsuz kullanım, kötüye kullanım veya bazen testlerin tanısal doğruluk oranının düşüklüğü, laboratuvar tanı testlerinin verimliliğini ve kalitesini azaltan etkenlerdendir. Bu nedenle, gereğinden fazla veya gereksiz laboratuvar testlerini azaltmak ve laboratuvar test istemlerini başarılı bir şekilde yönetmek için çeşitli yaklaşımlar önerilmektedir. Laboratuvar yönetiminde etkin olarak kullanılan yaklaşımlara refleks veya reflektif testleri programlama, önceden programlanmış test panellerini kullanma, test kullanımları ve maliyetler hakkında doktorlara geri bildirim sağlama, açılır pencere (pop-up) uyarıları, akılcı test kullanımı ile ilgili klinik uygulama rehberleri ve protokoller

geliştirme, klinik karar destek sistemleri ile istem modüllerinde değişiklikler yapma, hekim pratiklerini değiştirmeye yönelik eğitimler düzenleme örnek olarak gösterilebilir [5,11,12]. Ayrıca laboratuvar test istemini yönetmek için test sıklığını kısıtlayıcı uygulamalar da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin Hollanda'da bir eğitim hastanesinde en sık istenilen 44 test için frekans filtrelemesi yapılmıştır. Bu sayede özellikle frekansı yüksek olan kolesterol, ürik asit, HDL-kolesterol gibi testlerin sayısı azaltılmış ve tüm test maliyetlerinin %0,33'ü kadar bir mali tasarruf sağlanmıştır. En fazla tasarruf ise HbA1c, HDL-kolesterol, B12 ve D vitamininde sağlanmıştır. Nitekim dijital bilgi yönetim sistemlerinin entegrasyonu ile sistem üzerinden kısıtlanan testlerin sayısı oldukça azalmıştır [13].

Türkiye'de de son yıllarda neredeyse tüm kamu hastanelerinde laboratuvar testlerinin sayısı ve giderleri önemli ölçüde artış göstermiştir. Bu çalışmada, Türkiye'de kamu hastanelerinde laboratuvar testlerinin kullanım durumunu çeşitli göstergelerle analiz etmek ve hastane maliyetleri üzerindeki etkisine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Türkiye'de kamu hastanelerinde laboratuvar testlerinin kullanımını analiz edebilmek için Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü'nden 2015-2019 yıllarına ait veriler talep edilmiştir. Çeşitli veri tabanlarından elde edilen veriler, sentezlenerek analiz edilmiştir. Çalışmada kullanılan veriler Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastaneleri (üniversite hastaneleri hariç) kapsamakta olup, özellikle laboratuvar giderlerinde protez hizmetleri de yer alan ağız ve diş sağlığı merkezleri ve hastaneleri analiz dışı bırakılmıştır.

Laboratuvar test sayıları ve fiyatları, SUT kodu bazında SGK MEDULA veri tabanından temin edilmiştir. Bu nedenle söz konusu

veriler, kamu hastanelerinde Genel Sağlık Sigortası kapsamı dışındaki kişilere sunulan sağlık hizmetlerine karşılık üretilen laboratuvar test sayılarını ve fiyatlarını kapsamamaktadır. Ancak kamu hastanelerinde hizmet sunulan Genel Sağlık Sigortası kapsamı dışı hasta sayısı, %1 gibi oldukça düşük düzeydedir. Bu da araştırma açısından ihmal edilebilir bir orandır. Poliklinik (acil dâhil), yatan hasta ve ameliyat sayıları Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık İstatistikleri Modülünden elde edilmiştir. Laboratuvar hizmetlerine ait gelir ve giderler, toplam gider ve sağlık hizmeti geliri verileri Tek Düzen Muhasebe Sistemi'nden elde edilmiş olduğundan, gelir ve gider tutarları sadece döner sermaye kaynağıyla yapılan giderleri kapsamaktadır.

Laboratuvar giderleri ve gelirleri, test sayılarına bölünerek test başı gelir ve gider bulunmuş ve 2015-2019 yılları itibariyle değişim oranları hesaplanmıştır. Laboratuvar test istem oranı ise ilgili dönem toplam biyokimya ve mikrobiyoloji test sayısının, sağlık tesisine başvuran toplam hasta sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Bu oran, 2019 yılı için ilk olarak her hastane düzeyinde ölçülmüş ve sonrasında il değeri bulunmuştur.

### Bulgular

2015 yılında 1,1 milyar lira olan kamu hastanelerinin laboratuvar gideri 2019 yılında %135 artışla 2,7 milyar liraya yükselmiştir. Laboratuvar giderinin toplam gider içindeki oranı %5,67 düzeyindedir. Laboratuvar gelirinin, gideri karşılama oranı ise yıllar itibariyle sürekli azalmış ve bunun doğal bir sonucu olarak test başı gider, sürekli artan bir eğilim göstermiştir. Test başı giderin İngiltere'de 6 pound olduğu dikkate alındığında [4], 2019 yılında 2,78 liralık test başı giderin görece düşük olduğu söylenebilir (Tablo 1). Laboratuvar test fiyatları toplamının test sayısından daha fazla artış göstermesi, fiyatı yüksek olan testlerin frekansındaki artışla açıklanabilir.

**Tablo 1.** Kamu Hastaneleri Laboratuvar Test, Gider ve Hizmet Verileri (2015-2019)

Kamu Hastaneleri	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019 Değişim (%)
Laboratuvar Hizmet Alımı Gideri (TL)	410.237.573	500.464.853	670.790.538	895.116.957	1.237.562.334	201,7%
Laboratuvar Malzemesi Tüketimi Gideri (TL)	743.015.675	870.216.003	1.068.176.356	1.300.464.711	1.473.046.916	98,3%
Laboratuvar Gideri (Hizmet+Malzeme) (TL)	1.153.253.248	1.370.680.856	1.738.966.894	2.195.581.668	2.710.609.250	135,0%
Laboratuvar Geliri (TL)	1.316.617.305	1.494.807.119	1.825.048.604	2.136.656.602	2.135.531.858	62,2%
Laboratuvar Gelirinin, Laboratuvar Giderini Karşılama Oranı	1,14	1,09	1,05	0,97	0,79	-31,0%
Laboratuvar giderinin toplam gider içindeki oranı	4,93%	4,87%	5,64%	5,76%	5,67%	15,1%
Poliklinik sayısı (acil dâhil)	303.849.252	332.740.971	357.768.618	384.158.014	395.144.207	30,0%
Yatan hasta sayısı	7.509.107	7.560.784	7.721.496	7.911.099	7.837.030	4,4%
A+B+C Ameliyat Sayıları	2.364.595	2.463.638	2.590.538	2.734.044	2.725.316	15,3%
Laboratuvar Test Sayısı	717.548.224	790.284.145	875.009.858	973.065.031	976.459.988	36,1%
Test Başı Gider (TL)	1,61	1,73	1,99	2,26	2,78	72,7%

Yıllara göre en çok yapılan ilk 25 test sıralandığında, bazı yıllardaki küçük farklılıklara rağmen genellikle bu testlerin aynı olduğu görülmektedir. İlk 25 testin toplam test sayısı içindeki oranı, 2015-2019 döneminde %68-69 gibi oldukça yüksek bir orana sahiptir. Tablo 2'de görüldüğü üzere, hemogram en çok yapılan test olarak dikkat çekmektedir. 2018 ve 2019 yıllarda en çok yapılan ilk 25 test arasına Vitamin B12 girmiştir. Trigliserid ve HDL kolesterol test sayısında azalış görülmektedir.

En fazla gelir elde edilen testlerin ise hemogram ve 25-Hidroksi Vitamin D olduğu görülmektedir. Yine karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin, ALT, AST gibi) ile tiroid fonksiyon testleri (TSH ve Serbest T3-T4) de listede ağırlıklı yer almaktadır (Tablo 3). Yıllar içinde solunum fonksiyon testlerinin gelirlerinin azalma eğilimi gösterdiği söylenebilir. SUT fiyatı olarak yüksek fiyat kategorisinde yer alan moleküler testlerden DNA dizi analizi 21 ve üzeri reaksiyon testinin 2017 yılında listeye girdiği ve 2019 yılında 5.sırada yer aldığı görülmektedir. İlk 25 testin total laboratuvar

geliri içindeki oranı 2015 yılında %43 iken, sonraki yıllarda sürekli artan bir eğilim göstererek 2019 yılında %49'a yükselmiştir.

Kurum türlerine göre test istem oranları ve giderler analiz edildiğinde; dal eğitim ve araştırma hastanelerinde hem hasta başı laboratuvar gideri hem de test başı giderin yüksek olduğu görülmüştür. Aynı şekilde test istem oranı dal eğitim ve araştırma hastanelerinde (özellikle de onkoloji ve göğüs hastalıkları hastanelerinde) yüksek iken, onu eğitim ve araştırma hastaneleri takip etmektedir (Tablo 4).

Klinik rehberlere uygun test istemi yapıp yapılmadığını izlemenin en önemli göstergelerinden biri, laboratuvar test istem oranıdır. Şekil 1'de görüldüğü üzere test istem oranı en yüksek olan iller Erzincan (7,15), Çankırı (7,12), Gümüşhane (5,80), Artvin (5,63), Kırıkkale (5,47), Sinop (4,42) olarak sıralanmaktadır. En düşük iller ise Elazığ (1,5), Trabzon (2,05), Rize (2,09) Denizli (2,16), Şanlıurfa (2,20) Şırnak (2,33) Siirt (2,66) olarak bulunmuştur.

**Tablo 2.** Kamu Hastanelerinde Yıllara Göre En Yüksek Volüme Sahip 25 Test (2015-2019)

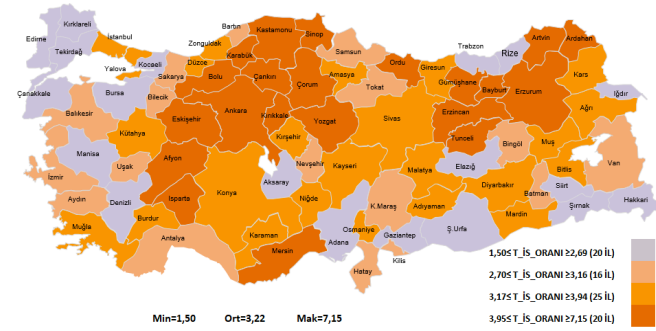
Sıra	2015	2016	2017	2018	2019
1	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)
2	Glukoz	Glukoz	Kreatinin	Kreatinin	Kreatinin
3	Alanin Aminotransferaz	Kreatinin	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri
4	Kan Üre Azotu (Bun)	Alanin Aminotransferaz	Alanin Aminotransferaz	Alanin Aminotransferaz	Alanin Aminotransferaz
5	Kreatinin	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	Glukoz	Kan Üre Azotu (Bun)	Kan Üre Azotu (Bun)
6	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	Kan Üre Azotu (Bun)	Kan Üre Azotu (Bun)	Glukoz	Glukoz
7	Aspartat Transaminaz (Ast)	Aspartat Transaminaz (Ast)	Aspartat Transaminaz (Ast)	Aspartat Transaminaz (Ast)	Aspartat Transaminaz (Ast)
8	Potasyum	Potasyum	Potasyum	Potasyum	Sodyum (Na)
9	Sodyum (Na)	Sodyum (Na)	Sodyum (Na)	Sodyum (Na)	Potasyum
10	Kalsiyum (Ca)	Kalsiyum (Ca)	Kalsiyum (Ca)	Kalsiyum (Ca)	Kalsiyum (Ca)
11	Klor (CL)	Klor (CL)	Klor (CL)	CRP	CRP
12	İdrar Tetkiki	CRP	CRP	Klor (CL)	Klor (CL)
13	TSH	İdrar Tetkiki	İdrar Tetkiki	TSH	Albümin
14	Albümin	TSH	TSH	İdrar Tetkiki	TSH
15	CRP	Albümin	Albümin	Albümin	İdrar Tetkiki
16	Gamma Glutamil Transferaz	Gamma Glutamil Transferaz	Gamma Glutamil Transferaz	Gamma Glutamil Transferaz	Gamma Glutamil Transferaz
17	Alkalen Fosfataz	Alkalen Fosfataz	Alkalen Fosfataz	Alkalen Fosfataz	Alkalen Fosfataz
18	Glukometrik Test	Glukometrik Test	Glukometrik Test	Amilaz	Amilaz
19	Amilaz	Amilaz	Amilaz	Glukometrik Test	LDH
20	Trigliserid	Trigliserid	Trigliserid	LDH	Glukometrik Test
21	LDH	Kolesterol	LDH	Ürik Asit	Ürik Asit
22	Kolesterol	LDH	Ürik Asit	Trigliserid	Vitamin B12
23	HDL Kolesterol	Ürik Asit	Kolesterol	Vitamin B12	Serbest T4
24	Ürik Asit	HDL Kolesterol	Serbest T4	Serbest T4	Trigliserid
25	Serbest T4	Serbest T4	HDL Kolesterol	Kolesterol	Protein

**Tablo 3.** Kamu Hastanelerinde Yıllara Göre En Yüksek Gelire Sahip 25 Test (2015-2019)

Sıra	2015	2016	2017	2018	2019
1	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)	Tam Kan (Hemogram)
2	İdrar Tetkiki	25-Hidroksi Vitamin D	25-Hidroksi Vitamin D	25-Hidroksi Vitamin D	25-Hidroksi Vitamin D
3	TSH	İdrar Tetkiki	İdrar Tetkiki	İdrar Tetkiki	İdrar Tetkiki
4	Solunum Fonksiyon Testleri	TSH	TSH	TSH	DNA Dizi Analizi 21 Ve Üzeri Reaksiyon
5	Protrombin Zamanı (Koagülometre)	Solunum Fonksiyon Testleri	Protrombin Zamanı (Koagülometre)	Troponin I	TSH
6	25-Hidroksi Vitamin D	Protrombin Zamanı (Koagülometre)	Solunum Fonksiyon Testleri	Vitamin B12	Troponin I
7	Troponin I	Troponin I	Troponin I	Protrombin Zamanı (Koagülometre)	Protrombin Zamanı (Koagülometre)
8	Histokimyasal Boyamalar	Vitamin B12	Vitamin B12	Solunum Fonksiyon Testleri	Vitamin B12
9	Serbest T4	Histokimyasal Boyamalar	Serbest T4	DNA Dizi Analizi 21 ve üzeri Reaksiyon	Histokimyasal Boyamalar
10	Vitamin B12	Serbest T4	Histokimyasal Boyamalar	Histokimyasal Boyamalar	CRP
11	Alanin Aminotransferaz (ALT)	Kreatinin	CRP	CRP	Solunum Fonksiyon Testleri
12	Kan Üre Azotu	Alanin Aminotransferaz (ALT)	Kreatinin	Serbest T4	Serbest T4
13	APTT	CRP	Alanin Aminotransferaz (ALT)	Kreatinin	Kreatinin
14	Kreatinin	Kan Üre Azotu	Kan Üre Azotu	Ferritin	Ferritin
15	Glukoz	APTT	Ferritin	Alanin Aminotransferaz (ALT)	Alanin Aminotransferaz (ALT)
16	Hbsag (Kemoluminesans veya Benzeri)	Glukoz	APTT	Kan Üre Azotu	Kan Üre Azotu
17	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri	APTT
18	Aspartat Transaminaz (Ast)	Ferritin	DNA Dizi Analizi 21 ve Üzeri Reaksiyon	APTT	Bilirubin (Total, Direkt), Her Biri
19	Ferritin	Hbsag (Kemoluminesans veya Benzeri)	Glukoz	Glukoz	Glukoz
20	CRP	Aspartat Transaminaz (Ast)	Aspartat Transaminaz (Ast)	Aspartat Transaminaz (Ast)	İmmünohistokimyasal İnceleme
21	Potasyum	Potasyum	Hbsag (Kemoluminesans veya Benzeri)	Hbsag (Kemoluminesans veya Benzeri)	Aspartat Transaminaz (Ast)
22	Sodyum (Na)	Sodyum (Na)	Potasyum	Potasyum	Hbsag (Kemoluminesans veya Benzeri)
23	Serbest T3	Kütle Ck-Mb	Sodyum (Na)	Sodyum (Na)	Sodyum (Na)
24	Kütle Ck-Mb	Anti HIV (Kemoluminesans veya Benzeri)	Kütle Ck-Mb	Kütle Ck-Mb	Potasyum
25	Anti HIV (Kemoluminesans veya Benzeri)	Serbest T3	Anti HIV (Kemoluminesans veya Benzeri)	Folat	Kütle Ck-Mb

**Tablo 4. Kurum Türüne Göre Test İstem Oranları ve Gider Analizi (2019)**

Kurum Türü	Test sayısı	Hasta başına laboratuvar gideri	Test başı gider	Test istem oranı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi	358.292.044	18,60	3,52	3,88
Dal Hastanesi (Eğitim ve Araştırma)	41.407.987	18,74	3,66	4,13
Dal Hastanesi (Genel Hastane)	23.636.919	9,50	2,76	2,87
Genel Hastane	535.550.776	7,57	2,03	2,90
Entegre İlçe Hastanesi	17.376.817	4,76	1,10	2,41
Toplam	976.264.543	11,78	2,78	3,22

**Şekil 1. İllere Göre Test İstem Oranları (2019)**

## Tartışma

2019 yılında 2,7 milyar lira olarak gerçekleşen laboratuvar giderlerinin, kamu hastanelerine mali yükü oransal olarak 2015-2019 döneminde %4,93'den %5,67'ye yükselmiştir. Bu giderlere, birinci basamak sağlık hizmetleri ile özel ve üniversite hastanelerinde gerçekleşen giderler de dâhil edildiği takdirde, Türkiye'de laboratuvar giderlerinin büyüklüğü daha iyi anlaşılabilir. Bu açıdan, diğer ülke örnekleri ile yapılacak karşılaştırma laboratuvar giderlerinin mali büyüklüğünü gözler önüne sermektedir. Örneğin; ABD'de laboratuvar giderlerinin yıllık 82,7 milyar dolar [14], İngiltere'de birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılan laboratuvar testlerinin yıllık NHS bütçesine toplam maliyetinin 3 milyar sterlin [4], İsveç'te ise laboratuvar testlerinin toplam maliyetinin yıllık yaklaşık 7 milyar İsveç kronu olduğu [15] öngörülmüştür.

Türkiye'de kamu hastanelerinde 2015-2019 yılları arasında poliklinik sayısı %30 artarken, laboratuvar test sayısı %36,1 oranında artmıştır. Poliklinik sayısı yıllara göre %10, %8, %7 ve %3 şeklinde azalan bir artış eğilimi gösterirken, laboratuvar test sayısı 2019 yılı hariç, her yıl %10'un üzerinde bir artış göstermiştir. Bu oran, İngiltere'de 2000-2015 yılları arasında laboratuvar testlerinin yıllık %8,7 (%7,8 ila %9,6) artışı ile uyumludur [4]. Test sayısındaki artış, kişi başı hekime müracaat sayısı ile de ilişkilendirilebilir. Kişi başı hekime müracaat sayısı, kamu hastanelerinde 2015 yılında 3,9 iken, 2019 yılında 4,7'ye yükselmiştir. Bu sayı 2002 yılında 1,7 olup sürekli artan bir eğilim göstermiştir [16]. Türkiye'de 2019 yılında

bir önceki yıla göre poliklinik sayısının görece çok düşük artması, yatan hasta ve ameliyat sayısının ise düşmesi gibi nedenlerle laboratuvar test sayısı sadece binde 3 oranında artmıştır. 2020 yılında ise Covid-19 pandemisi nedeniyle laboratuvar test sayısının daha da azalması beklenmektedir.

Çalışılan testlerin sayısı, belirli testlerin öneminin bir göstergesidir. Bazı testlerin çalışılması ucuzdur ve hastanın durumunun takip edilmesi için sık sık tekrarlanması (kan şekeri gibi) gerekir. Birtakım testler ise çok sık yapılmaz, ancak önemli ölçüde zaman ve kaynak gerektirmekle birlikte, kanser tanısı için gerekli olan histopatoloji testleri gibi tedavi üzerinde büyük bir etkiye sahiptirler [17]. Testlerin volüme göre sıralaması ile gelire göre sıralaması arasında farklılıklar görülmesi, testin çalışılabilirliği için gereken zaman ve çabanın bir göstergesi olarak test başına fiyata yani geri ödeme oranına bağlı olabilmektedir. Horton vd. tarafından Kenya, Hindistan, Nijerya, Malezya ve ABD'deki beş hastaneden elde edilen verilerle yapılan çalışma ile benzer şekilde Türkiye'de de hemogram en çok yapılan testtir. Aynı biçimde, gelire göre ilk 25 test listesinde yer alan böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri de diğer ülkelerle benzerlik göstermektedir [17].

Kamu hastanelerinde test istem oranı 2019 yılında 3,2 olarak gerçekleşmiştir. Benzer şekilde, İngiltere'de 2005 yılında test istem oranı 3 iken, 2009 yılında 4'e çıkmıştır [4]. Hastane düzeyinde bakıldığında, Türkiye'de üçüncü basamak sağlık tesislerinde, diğer hastanelere göre doğal olarak eğitim ve araştırma faaliyetlerinin etkisiyle test istemi oranlarının fazla olması beklenen bir durumdur. Ancak ikinci basamak tesislerinin olduğu Erzincan, Çankırı, Gümüşhane, Artvin, Tunceli gibi illerde istemlerin de yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuç, sağlık tesisleri arasında hekim alışkanlıkları ve bölgesel farklılıklar yüzünden değişkenlikler olabileceğini göstermektedir. Uygulamadaki bu farklılıklar, eşit ve dengeli bir sağlık hizmeti sunma ve laboratuvar hizmetlerinin maliyet etkinliğini sağlama hedefiyle uyumlu değildir.

Ortanca yaş ile 65 yaş üstü nüfusun fazla olduğu illerde, test istem oranının yüksek olduğu görülmektedir. TÜİK hesaplamalarına



göre 2019 yılında yaşlı nüfus oranının en yüksek olduğu il %18,8 ile Sinop olurken, bu ili %17,7 ile Kastamonu, %16,2 ile Artvin ve Çankırı izlemiştir [18]. Buna paralel olarak, ortanca yaşın da fazla olduğu Sinop (40,8), Kastamonu (39,9), Artvin (39,5), Kırıkkale (35,4) Karabük (36,3), Bolu (36,3) Çankırı (38,1) Çorum (37,7), Tunceli (36,5) gibi illerde test istem oranı ortalamanın oldukça üstünde gerçekleşmiştir. Genç nüfusun fazla olduğu Şırnak, Siirt, Şanlıurfa gibi illerde ise test istem oranı düşüktür. Bu tespit, yaşlı nüfus nedeniyle kronik hastalık takibinin istem oranını artıran bir etken olduğunun kanıtı olarak gösterilebilir.

Laboratuvar testlerinin gereksiz kullanım ile ilgili Türkiye’de hastane düzeyinde yapılan az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Örneğin, biri kamu hastanesi diğeri üniversite hastanesi olmak üzere yapılan iki ayrı çalışmada sPSA testlerinin incelenmesi neticesinde, istemi yapılan sPSA testlerinin büyük bölümünün “gereksiz test istemi” olduğu saptanmıştır [19,20]. Demir eksikliği anemisinde çalışılan testlerin gereksiz istemi ve ek maliyetinin araştırıldığı çalışmada ise hemoglobin ve demir parametreleri (Fe, TDBK, ferritin) normal aralıkta olan 301 vakanın aylık 2.383.92 lira ilave maliyetinin olduğu bulunmuştur [21]. Ankara’da bir kamu hastanesinde yapılan çalışmada da D vitamini eksikliği test sayısının ve mali yükünün giderek artış gösterdiğinden hareketle, D vitaminin akılcı kullanımına yönelik meta-analizlerle önerilerde bulunulmuştur [22].

Gereksiz kullanım kapsamında öne çıkan testlerinden biri olan D vitamini ile ilgili birçok ülkede çalışmalar yapılmıştır. İngiltere’de 2000-2015 yılları arasında D vitamini testlerinde yıllık ortalama %54’ün üzerinde bir artış meydana gelmiştir. Bu artış oranı 2015 yılında 2000 yılına kıyasla 10 bin kişi başına yılda 182 daha fazla D vitamini testi istenildiğini ifade etmektedir [4]. Kanada’da D vitamini testlerinin birçoğunun ilk testten sonra üç ay içinde yapılan tekrar testi olduğu veya yılda iki defa test yapılan kişilere istenildiği görülerek D vitamini testlerinin %40’ünün rehberlere uygun olmadığı tahmin edilmiştir [23]. Benzer biçimde ABD’de D vitamini testlerinin

%44’ünün ‘gereksiz tarama’ olduğu öngörülmüştür [24]. İngiltere’de yapılan bir başka çalışmada D vitamini testlerinin %20’sinin üç ay içinde tekrarlandığı ve çoğunun da normal sonuçlar verdiği bulunmuştur [25]. Bu bulgular, D vitamini test istemlerinin çoğunun gereksiz tarama olduğunu gözler önüne sermektedir. Gereksiz D vitamini isteminin önüne geçmek amacıyla çeşitli önlemler uygulanmıştır. Örneğin, Danimarka’da yapılan bir çalışma, zorunlu açılır pencere (pop-up) formunun pratisyen hekimlerde D vitamini istemini %25 azalttığını ortaya koymuştur [26]. Bu da pop-up formlarının sağlık hizmet maliyetlerini düşürmek için bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Türkiye’de ise D vitamini test sayısının özellikle 2015-2018 yıllarında neredeyse 4 kat bir artış gösterdiği görülmektedir. Daha önce Tablo 3’te gösterildiği üzere gelire göre yapılan sıralamada 3.sırada yer alan D vitamini testinin 2018 yılında kamu hastaneleri açısından parasal tutarı 153 milyon lira olarak gerçekleşmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından 2019 yılının sonlarında yapılan bir düzenleme ile D vitamini gereksiz isteminin önüne geçilebilmesi için branş ve zaman aralığı kısıtlamasına gidilmiştir [27]. Buna göre D vitamini istemi; birinci basamak sağlık tesislerine kapatılmış, hastanelere ise branş kısıtlaması (sadece çocuk ana ve yan dal uzmanları, iç hastalıkları ana ve yan dalları uzmanları, kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları, ortopedi ve travmatoloji uzmanları ve nöroloji uzmanlarınca istem yapılması) getirilmiştir. D vitamini test isteminde zaman aralığı 90 gün olarak belirlenmiş ve istemler için mükerrer test sorgulama servisi devreye alınmıştır. 2019 yılında başlayan farkındalık çalışmaları sonuç vermiş, test istemleri ve dolayısıyla giderler azalmaya başlamıştır. 2020 yılında ise Sağlık Bakanlığı düzenlemelerinin etkin uygulanması ve Covid-19 pandemisi nedeniyle azalan hasta sayısının da etkisiyle D vitamini istemi %56 oranında azalmıştır (Tablo 5). Bu durum özellikle testi talep eden hekimlerin belirlenen iş kurallarına kolaylıkla uyum sağladığı izlenimi uyandırmaktadır.

**Tablo 5.** Yıllara Göre 25-Hidroksi Vitamin D Test ve Tutarları (2015-2020)

25-Hidroksi Vitamin D	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Test Sayısı	2.253.194	3.942.971	5.870.740	8.036.238	7.068.375	3.088.600
Tutar(TL)	43.092.335	75.409.320	112.277.903	153.693.052	135.182.672	65.248.868

Uygunsuz test istemlerinin yaygın olduğu alanlardan biri de genetik testlerdir. ABD’de moleküler genetik test istemlerinin klinik faydasının ve maliyet etkinliğinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada, kromozom anomalilerini değerlendiren genetik test istemlerinin yaklaşık %26’sının hatalı olduğu ve bunun azaltılması halinde aylık 48 bin dolar maliyet tasarrufu

sağlanabileceği öngörülmüştür [28]. Bu açıdan, Türkiye’de son yıllarda test istem sayıları artan ve yüksek fiyat kategorisinde yer alan DNA dizi analizi 21 ve üzeri reaksiyon moleküler testinin artış nedenleri üzerine preanalitik değerlendirmeler yapılması ve uygunsuz testlerin azaltılması fayda sağlayacaktır.

## Sonuç

Türkiye’de 2015-2019 yılları arasında kamu hastanelerinde laboratuvar testlerinin kullanımı sürekli artış göstermiştir. Bu artış, kaçınılmaz olarak klinik, organizasyonel ve mali sonuçlar doğurmaktadır. En uygun testin seçilmesi için stratejilerin planlanması ve mevcut stratejilerin iyileştirilerek test kullanımının denetlenmesi için klinik rehberler ve protokoller en önemli araçlardır. Klinik uygulama rehberleri ile hekimlerin davranışını, hasta yönetimini ve sağlık hizmetleri süreçlerinin organizasyonunu geliştirebilmek mümkündür. Mali açıdan bakıldığında ise laboratuvar testleri, hastane giderlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Laboratuvar testlerinde gider kontrolü sağlamak, sağlık hizmetlerinin diğer alanları kadar önemlidir. Bu kapsamda Sağlık Bakanlığı tarafından 2019 yılında başlatılan “Tasarruf ve Gelir Artırıcı Projeler”in en önemli bileşenlerinden biri de etkin laboratuvar kullanımı ile israfın önlenmesidir [29]. Bu proje kapsamında, akılcı laboratuvar uygulamalarına yönelik süreç yönetimleri gözden geçirilerek, akılcı test istem prosedürleri yayımlanmıştır. Ayrıca yerinde değerlendirme ekipleri ile birlikte illerde tıbbi laboratuvar yönetimi uygulamaları denetlenerek eğitimler verilmiş ve bilinçlendirme çalışmaları yürütülmüştür.

Önümüzdeki yıllarda da kaliteli sağlık hizmetine artan talep ile kaynakların sınırlılığı arasında sıkışan laboratuvar test isteminin uygunluğunu artırma hedefi, laboratuvar tıbbının en önemli sorunlardan biri olmaya devam edecektir. Bu sorun ile ilgili hastane düzeyinde klinisyen hekimlerle, laboratuvar uzman hekimlerinin yakın işbirliği içinde çalışmasıyla başarı elde edilebilir. Ulusal düzeyde başarı için ise doğal olarak politika yapıcıların, hastane yöneticilerinin, laboratuvar uzmanlarının, klinisyen hekimlerin, laboratuvar hizmetleri şirketlerinin ortak bir işbirliği geliştirmeleri gerekmektedir. Dolayısıyla bu sorun “odadaki fil” misali göz ardı edilmeyi, rahatsız olunacak bir şey yokmuş gibi davranılmayı gerektirecek bir konu değildir [30]. Çünkü laboratuvar testlerinin uygunluğunu geliştirmek, tanı testlerinin gerçek değeri ile algılanan değerini artırmak sadece maliyet etkinliği sağlamakla kalmaz, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin kalitesini azaltmadan daha fazla klinik fayda ve hasta güvenliğine katkı sağlar.

Türkiye’de laboratuvar kullanımında hastane tabanlı sağlık teknolojisi değerlendirme çalışmalarına daha fazla önem verilmelidir. Bu bağlamda, gelecek çalışmalarda benzer hastaneler arasında belirli laboratuvar testlerinin kullanımındaki farklılıkların ortaya konulması veya hastanelerle birinci basamak sağlık hizmeti sunan aile hekimlerinin test kullanımı ve istem alışkanlıklarının karşılaştırmalı analizi, yöneticilere ve politika yapıcılara yol gösterici olacaktır.

## Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

## Kaynaklar


1. TÜİK, Sağlık Harcamaları İstatistikleri-2019. TÜİK Haber Bülteni, 19 Kasım 2020, Sayı: 33659.
2. Konger RL, Ndekwe P, Jones G et al. Reduction in Unnecessary Clinical Laboratory Testing Through Utilization Management at a US Government Veterans Affairs Hospital. *Am J Clin Pathol* 2016; 145: 355-64.
3. Alonso-Cerezo MC, Martín JS, García Montes MA, de la Iglesia VM. Appropriate utilization of clinical laboratory tests. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1461-5.
4. O'Sullivan JW, Stevens S, Hobbs FDR et al. Temporal trends in use of tests in UK primary care, 2000-15: retrospective analysis of 250 million tests. *BMJ* 2018; 363: 4666.
5. Khalifa M, Khalid P. Reducing Unnecessary Laboratory Testing Using Health Informatics Applications: A Case Study on a Tertiary Care Hospital. *Procedia Computer Science* 2014; 37: 253-60.
6. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The Landscape of Inappropriate Laboratory Testing: A 15-Year Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2013; 8: 78962.
7. Bindraban RS, Ten Berg MJ, Naaktgeboren CA, Kramer MHH, Van Solinge WW, Nanayakkara PWB. Reducing Test Utilization in Hospital Settings: A Narrative Review. *Ann Lab Med*. 2018; 38: 402-12.
8. Mrzacek C, Simundic, AM, Salinas, M et al. Inappropriate use of laboratory tests: How availability triggers demand-Examples across Europe, *Clinica Chimica Acta* 2020; 505: 100-7.
9. van Walraven C, Raymond M. Population-based study of repeat laboratory testing. *Clin Chem* 2003; 49: 1997-2005.
10. Morgen EK, Naugler C. Inappropriate repeats of six common tests in a Canadian city: a population cohort study within a laboratory informatics framework. *Am J Clin Pathol* 2015; 144: 704-12.
11. Baron JM, Dighe AS. The role of informatics and decision support in utilization management. *Clin Chim Acta* 2014; 427: 196-201.
12. Fryer AA, Smellie WS. Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. *J Clin Pathol* 2013; 66: 62-72.
13. Janssens PM, Wasser G. Managing laboratory test ordering through test frequency filtering. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1207-15.
14. Ducatman BS, Ducatman AM, Crawford JM, Laposata M, Sanfilippo F. The Value Proposition for Pathologists: A Population Health Approach. *Acad Pathol* 2020; 7: 1-12.

15. Larsson A, Palmer M, Hultén G, Tryding N. Large Differences in Laboratory Utilisation between Hospitals in Sweden, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2000; 38: 383-9.
16. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistik Yıllığı-2019, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara.
17. Horton S, Fleming KA, Kuti M et al. The Top 25 Laboratory Tests by Volume and Revenue in Five Different Countries. *American Journal of Clinical Pathology* 2019; 151: 446-451.
18. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar-2019. Haber Bülteni: 18 Mart 2020, Sayı: 33712. <https://data.tuik.gov.tr/tr/display-bulletin/?bulletin=istatistiklerle-yasli-lar-2019-33712>
19. Karakoyun İ, Çolak A, Arslan FD, Akşit MZ, Çakmak O. An Example for Investigation of Unnecessary Laboratory Testing: Free PSA Test. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2017; 27: 47-51.
20. Kocatürk E, Canik A, Alataş Ö. Gereksiz Test İstemlerinin sPSA ve Serum Lipidleri Testleri Üzerinden İncelenmesi, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2015; 13: 101-6.
21. Savaş V, Köken T. Demir Eksikliği Anemisinin Tanısında Gereksiz Test İstemi ve Maliyet Verimliliği, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2019; 17: 17-22.
22. Çakmak H, Yüksek YN, Tütüncü T, Özer Küçük E, Turhan T, Berker D, Kahveci R. D vitamini testinin akılcı kullanımı: Test mi? Ya da tedavi mi? *Turkish Journal of Clinics and Laboratory* 2019; 10: 168-78.
23. Chami N, Simons JE, Sweetman A, Don-Wauchope AC. Rates of inappropriate laboratory test utilization in Ontario. *Clin Biochem* 2017; 50: 822-7.
24. Felcher AH, Gold R, Mosen DM, Stoneburner AB. Decrease in unnecessary vitamin D testing using clinical decision support tools: making it harder to do the wrong thing. *J Am Med Inform Assoc* 2017; 24: 776-80.
25. Zhao S, Gardner K, Taylor W, Marks E, Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. *London J Prim Care (Abingdon)* 2015; 7: 15-22.
26. Munk JK, Bathum L, Jørgensen HL, Lind BS. A compulsory pop-up form reduces the number of vitamin D requests from general practitioners by 25 percent. *Scand J Prim Health Care* 2020; 38: 308-14.
27. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü'nün 24.12.2019 tarihli ve E.9366 sayılı yazısı. <https://e-saglik.gov.tr/TR,62238/mukerrerlik-servisi-hk-onemli-duyuru.html>
28. Miller CE, Krautscheid P, Baldwin EE, Tvrdik T, Openshaw AS, Hart K, Lagrave D. Genetic counselor review of genetic test orders in a reference laboratory reduces unnecessary testing. *Am J Med Genet A* 2014; 164: 1094-101.
29. Sağlık Bakanlığı. Tasarruf ve Gelir Artırıcı Projeler Birimi, Etkin laboratuvar kullanımı, 21.07.2020, <https://tgap.saglik.gov.tr/TR,54787/etkin-laboratuvar-kullanimi-p2-5-2019-2020.html>
30. Lippi G, Bovo C, Ciaccio M. Inappropriateness in laboratory medicine: an elephant in the room? *Ann Transl Med* 2017; 5: 82.

Original Article

## What is the best medical approach in octogenarian patients with coronary artery disease? A 6-year experience

### *Kardiyak yetmezliği olan ileri yaş hastalarda en iyi tedavi yaklaşımı nedir? 6 yıllık deneyim*

Hasan Hakan ATALAY\*

Mersin Ortadoğu Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Mersin/TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** Best popular perception that coronary artery bypass grefting in octogenarians carries high risk related primarily to advanced age. Nevertheless, the effects of CABG, percutaneous coronary intervention , and medical treatment were not assessed on life adequately.

**Material and Methods:** In the present study, survival duration of 375 octogenarian patients who underwent coronary angiography (CAG) in our clinic was evaluated retrospectively.

**Results:** Patients were assigned and compare to seven groups as follows: group 1, patients with normal CAG results; group 2, patients with diffuse coronary narrowness who received medical treatment, group 3, patients who underwent PCI, group 4 was the subgroup of patients from group 3 who underwent PCI in the left anterior descending artery only or in combination with their coronary arteries; group 5, patients in critical condition who were unavailable for any intervention because of cardiac function, group 6, patients who underwent CABG; and group 7, patients who declined the recommended CABG and PCI. For each group, the first-year survival rates were respectively: 100%, 95%, 91.2%, 91.8%, 76.1%, 93.0%, 90.82%. After 6 years, the survival rates were respectively: 76.1%, 80.0%, 72.5%, 71.42%, 52.3%, 90.2%, 76.14%. Rates of patients living by years a significant correlation was revealed between group 6 and group 2 and group 3 (p=0.001, p = 0.004). Group 3 was found to have a significant correlation with Group 4 and Group 7 (p=.000). Group 7 was significantly correlated with groups 3 (p = 0.000), 4 (p = 0.000), and 2 (p = 0.007).

**Conclusion:** Especially in octogenarians who had shortness of the expected survival, the surgical advantage of visual anastomotic replacement, and complete vascularization were succeeded more than PCI.

**Keywords:** cardiac disease; Coronary artery bypass grefting; octogenarian

Corresponding author\*: Hasan Hakan Atalay, Mersin Ortadoğu Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Mersin/TURKEY

E-mail: hakan1969@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-8804-378X

Received: 20.05.2021 accepted: 06/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.940004

## ÖZ

**Amaç:** Genel algı 80 yaş ve üzeri hastalarda, koroner bypass cerrahi (KBC) riskinin daha yüksek olduğu yönündedir. Bununla birlikte, KBC, perkütan koroner arter girişim ve tıbbi tedavinin ileri yaş hasta grubunda yaşam kalitesi üzerine etkileri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda koroner anjiyografi yapılan 80 yaş ve üzeri 375 hastanın sağ-kalım süresi retrospektif olarak değerlendirildi. Sınırlı sağ-kalım üzerine bir tahmin modeli oluşturuldu.

**Bulgular:** KAG verilerine göre, hastalar yedi grupta değerlendirildi: Grup 1, sonuçları normal olan hastalar; grup 2, lezyonlar için medikal tedavi alan hastalar; grup 3, PCI yapılan hastalar; grup 4, yalnızca sol ön inen arteri (LAD) veya koroner arterleriyle kombine olan hastalar; grup 5, herhangi bir müdahale için uygun bulunmayan kritik durumdaki hastalar; grup 6, KBC geçiren hastalar; grup 7, önerilen girişimleri reddeden hastalardır. İlk yıl sağ-kalım oranının en düşük Grup 5 'de ( % 76.1) olduğu tespit edilmiştir. 6 yıl sonra sağ-kalım oranının en yüksek grup 6 da olduğu görülmüştür (% 90.2). Yıllara göre yaşayan hasta oranlarına bakıldığında Grup 6 ile grup 2 ve grup 3 arasında ( $p=0.001$ ,  $p = 0.004$ ). Grup 3 ile grup 4 ve grup 7 arasında ( $p = 0.000$ ) ve grup 7 ile grup 2 ( $p = 0.007$ ) arasında ile anlamlı bir korelasyon bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmada özellikle beklenen yaşam süresi kısa olan ileri yaş hastalarda, görsel anastomotik replasman ve tam vaskülarizasyonun cerrahi avantajı, PCI'den daha başarılı olmuştur.

**Anahtar kelimeler:** kardiyak cerrahi; koroner bypass; ileri yaş hastalar

## Introduction

Many studies have demonstrated that 25% of individuals aged above 80 years' experience severe complications owing to cardiovascular disease.[1] The average expected survival duration for normal individuals. Octogenarians in the United States was calculated to be an 8.1 years.[3,4] The shortness of the expected survival and estimates for the best treatment options are uncertain for those Octogenarians who experience coronary heart disease. Thus, many internists are reluctant to refer Octogenarian patient for coronary artery bypass grefting (CABG) because of the significant independent predictor of post-operative mortality.

An increased octogenarian's population will gradually change physicians' recommendations regarding medication, percutaneous coronary intervention (PCI), and the surgery for coronary heart disease, as well as the success rates of these treatments. Thus compared with past interventions, more aggressive approaches are currently required. Additionally, studies performed in advanced-aged patient groups have generally excluded those who were clinically uncontrolled regardless of the surgical decision, and no evaluation was conducted on their survival duration; data were obtained only from treated patient groups.[3-6] The objective of the present retrospective single center study was to evaluate the treatment

results with respect to short- (1- year) and long- term (6-year) survival rates in octogenarians who were administered available treatment options for suspected coronary artery disease.

## Material and Methods

The present retrospective study included 375 octogenarian patients who underwent coronary angiography between June 2010 and June 2016.

Patients who had severe valve disease and required several types of emergency interventions were excluded from the study. The required data for patients who could not be examined were obtained by telephone from the patients or their relatives. The survival durations of the patients were determined. Based on the records of the coronary angiography findings (CAG), were assigned to seven groups as follows: group 1, patients with normal CAG results ( $n=42$ ); group 2, patients with coronary narrowness who received medical treatment for lesions  $<50-75\%$  ( $n=40$ ); group 3, patients who underwent PCI ( $n=91$ ); group 4, patients from group 3 who underwent PCI in their left anterior descending (LAD) artery only or in combination with their arteries ( $n=48$ ); group 5, patients in critical condition who were unavailable for any intervention because of cardiac function, coronary disease's or co morbid conditions ( $n=21$ ); group 6, patients who underwent coronary bypass surgery ( $n=72$ ); and group 7, patients who declined



the recommended operative procedure (n=109). Differences in survival times between 7 groups were assessed. Data were conducted with SPSS version 16.0.

For patients who underwent surgery, our coronary bypass strategy consisted of using blood cardioplegia and used cardiopulmonary bypass at 32-34°C hypothermia. However, the beating heart bypass technique was used for some clinical conditions such as severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), impaired general condition, renal failure, and porcelain aorta, etc. The PCI procedure varied depending on the equipment and techniques available at the time of each patient's treatment. Therefore, the preferred sent trademarks and their features were not considered in the analysis.. Informed consent was obtained from all patients. The ethics committee of our institution approved the study protocol and procedures were carried out in accordance with the 2013 Helsinki Declaration.

### Results

The mean patient age was 80.47±1.79 years for patients who underwent CABG (group 6) and 82.12±2.24 years for patients who underwent PCI (group 3). For each group, the total number of patients, numbers of male and female patients, total number of deaths, and cardiac deaths are presented in Table 1. The survival rates in years 1 and 6 are presented in Table 2. A greater proportion of bypass patients were female (group 6, 55.55% female), compared with the proportion of females undergoing PCI (group 3, 51.76%). The 6- year death rates in the patient groups, excluding patients lost to follow-up, is presented in column of Table 1. 14.93% of death reasons were not associated with heart disease and number of patients no available for follow-up were not affect the total deaths (p=0.46)

but cardiac deaths (p=0.005) and follow-up patients (p=0.004) were correlated, tightly. The death reasons and survival rates of the patients between years obtained from the clinical results were evaluated in Column of Table 1.

On average, 4, 18 coronary bypasses were performed per surgical procedure (minimum, 1; maximum, 7) with 48.61% of patients (n=35) receiving four or more coronary bypasses. The left internal mammary artery (LIMA) used procedure was performed in 97.22% of bypass patients (n=70). No patient underwent a bilateral LIMA used, and none had left main coronary artery disease. Ten patients (13.88%) underwent the beating heart bypass technique. The mean hospitalization duration was 6.61 days (range, 3-37 days) for coronary bypass patients, 5.9 days (range, 4-8 days) for beating heart method only patients, and 5.39 days ( range, 3-18 days) for isolated coronary bypass only patients, respectively. An intra-aortic balloon procedure was used in any of the patients.

Rates of patients living by years a significant correlation was revealed between group 6 and group 2(p=0.001) and group 3 (p=0.004). Group 7 was significantly correlated with groups 3(p=0.000), 4(p=0.000), and 2 (p=0.007).

A total of 75 PCI procedures were performed in a single coronary artery: 35, LAD; 1, diagonal artery; 16, circumflex artery (CX) and 24, right coronary artery (RCA). In nine cases, stents were placed in two coronary arteries: 5 LAD and CX; and 4 LAD and RCA. A balloon dilatation procedure was used in six cases: 4, LAD; 1, diagonal artery; and 1, CX. The hospital death rates following interventional and 0-30 day after in groups 3 (PCI) and 6 (Surgery) are shown in Table 3.

**Table 1:** Total number of patients, numbers of male and female patients, survival rates in 1-year and total number of deaths and cardiac deaths for each group

Groups	M	F	One-year deaths, n (survival rate, %)	Total deaths, n (Death rate, %)	Cardiac deaths, n (%)	**	***
1	19	23	0 (100)	8 (80.9)	1 (2.3)	%27.7	8
2	20	20	2 ( 95)	8 ( 80)	5 (12.5)	%26.6	10
3	44	47	8 (91.2)	25(72.5)	10 (10.9)	%29.0	5
4	20	28	4 (91.8)	14 (71.4)	6 (12.2)	%29.7	2
5	13	8	5 (76.1)	10 (52.3)	7 (33.3)	%76.9	8
6	32	40	5 (93.1)	7 ( 90.2)	3 (4.1)	%10.6	6
7	54	55	10 (90.8)	26 ( 76.1)	14 (12.8)	%28.2	17
Total	182	193	34	98	46 (p=0.005)	(p=0.004)	56 (p=0.46)

M, male; F, female

\*\* death rate based on number of patients available for follow-up

\*\*\*number of patients not available for follow-up

**Table 2:** Cumulative survival rate (%) in each group

Year	Group1	Group2	Group3	Group4	Group 5	Group 6	Group 7
1	97,61	90,00	93,40	91,83	100,00	100,00	94,49
2	97,61	82,50	89,01	91,83	95,83	95,83	90,82
3	95,23	82,50	84,61	85,71	76,19	94,44	88,99
4	92,85	80,00	80,21	77,55	61,90	94,44	79,81
5	92,85	80,00	75,82	75,51	52,38	94,44	77,06
6	69,38	77,50	72,52	71,42	52,38	90,27	76,14

**Table 3:** Deaths following surgical and PCI procedurs

	Deaths post-op before discharge, n (%)	Deaths 0-30 days post discharge n (case)	Total deaths n, (%)	Operation performed
Group 3	7 (%7.69)	1(RCA stent)	8 (%8.79)	LAD stent, 3 cases LAD & CX stent, 1 case CX stent, 2 cases RCA stent, 1 case
Group 6	2 (%2.77)	1(3 coronary bypasses)	3 (%4.16)	3 or 4 coronary bypasses

## Discussion

The numbers of octogenarians have increased in recent years as the mean survival age of the population has exceeded 7 decades in developed countries.[2] It is known that this age group patients who had shortness of the expected survival exhibit different features compared with younger patients.[9]

For this purpose, 375 patients who successfully underwent elective coronary artery angiography between June 2010 and June 2016 were reinvestigated retrospectively. In the present study, these patients had received recommendations for medical treatment, Percutan Coronary Intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG). Our study did not address whether patients regarded their comfort following any treatment and their return to normal physical and psychological functioning as being adequate. Our assessment of these patients was limited to solely survival duration following PCI, cardiac bypass surgery, or medical treatment.

Our opinion that evaluating the success of selected treatment options based on survival duration is important in these patients, given their advanced age. Another critical consideration in the present study was the expected survival duration of octogenarian who declined recommended treatments (group 7) and those with normal coronary artery angiography results (group 1), which represent minimal and maximal indicator values ( $p=0.06$ ). No previous study has reported the evaluation of patient groups with respect to these criteria.

In cases involving three or more coronaries, diffuse and long segment of the coronaries, calcified aorta (porcelain aorta) and left major coronary artery disease, PCI as a treatment option presents both difficulty and severe complications in

especially octogenarians. In total 91 octogenarian patients were treated using PCI under elective conditions (group 3). Of these six (6.59%) underwent balloon procedures, and 85 (93.41%) received stent placements. Mortality rates before discharge hospital patient were 7.69% and 2.77% among those receiving PCI (group 3) and CABG (group 6), respectively (table 3). Although, in the literature was found similar mortality rates for patients who underwent PCI and coronary artery bypass surgery; we performed surgery with better mortality rates that PCI. The difference could be due to two reasons. First, that the patient which could not be operated because of body conditions and the second is the cardiologist experiences and willingness to help the patient who suffered trouble. Thus different octogenarian patient mortality frequencies following surgery and PCI were detected in octogenarians in a number of patient studies with large groups.[2,10,12]

In our study, compared with PCI, coronary bypass surgery gave better survival rates at both time points (table 1). There may be several reasons for this difference: in CABG, selection of patients with better physical and psychological conditions for bypass surgery, complete revascularization[13], placement of a visually clearer graft to the safe distal coronary region, in addition to PCI, application of PCI in a patient group with more problems, and placement of a stent at a critical region within the diseased area.[7]

Compared with the male population, the female population has longer life expectancy and has been reported to more frequently undergo CABG.[14] Female patients have been reported to have a worse prognosis than male patients with regard to CABG.[15] In our study, three female and four male patients had died by end of this six year, in contrast to the ratios reported in the literature[8] And our long-term findings



suggest that selection of the surgical option yields better results in elderly female patients (Table 1).

The process of age-associated tissue deterioration leads to a decrease in the overall health of aging populations. Although the biology of aging is not well understood, CVD is a common problem in the elderly.[16] Coronary artery bypass surgery essentially results in complete cardiac circulation in all coronaries, and the selection and availability of the preferred arterial and/or venous grafts depend on the patient as well as the structure and necessity of the graft. Saphen veins have demonstrated a worse potency rate than LIMA (Left Internal Mammary Artery) when long-term results were considered.[17] However, in selected elderly patients, saphen veins provided better results than LIMA's.[18] LIMA is preferred particularly for the left anterior descending artery in our clinic and could not be used in only two patients. Bilateral internal mammary arteries were not considered in calculating expected survival duration in octogenarians because long-term results (10-15 years) have not been successful.[19] Although the survival expectation was limited, the combination LIMA-LAD (left anterior descending artery) by-pass was more advantageous than bypass using saphen veins, because it decreased the cross-clamp time, reduced the number of operations performed on the aorta, and provided the ability to adjust the diameter-flow in diseased and/or fine coronaries. Disease in venous grafts occurred after 5 years and disease occurring before 5 years could be treated by PCI and/or a simple operation.[20,21] No patient in our study required a second operation during follow-up. Except for IMA (Internal Mammary Artery), IMA-like inelastic muscular arteries such as radial, gastroepiploic and inferior epigastric arteries were not preferred in advanced-age patients, because of their predisposition to atherosclerosis. [22] Early-age obstruction has been found in these types of coronaries when atherosclerosis was evident. Thus, these arteries would be preferred after saphen vein procedures, particularly in advanced-aged patients.

The average post-operative hospitalization period of patients in whom a cardiopulmonary pump in CABG operation was used was 6.61 days, which was due to a delayed recovery period, the effects of surgery, the advanced overall age of organs, and the difficulty of personal care. The beating heart method was performed in 10 patients (13.38%) in the present study. The objectives and results of this method have been well documented, and it is preferred in patients with severe COPD, impaired general condition, porcelain aorta, and advanced renal failure.[23] The post-operative hospitalization period for these patients was 0.51 days longer than that for patients who underwent coronary bypass with CPB (cardiopulmonary

bypass) used. Although the beating heart method considerably shortened the post-operative hospitalization period, this method was not considered in some patients owing to their advanced age and requirement of longer care.

We had none operated mortality but three patients died (4.16%) developed mediasten infection; heart failure and sepsis; and heart failure, respectively, during post-operative days 0-30. These results are comparable to the values reported in the literature.[4,14,24] Some researchers have also suggested that coronary bypass surgery provides more positive effects for survival than PCI.[25] In the coronary bypass patient group in our study, the survival rates after 1 and 6 years were 93.05% and 90.27%, respectively, with bypass surgery yielding better survival than PCI during both periods. Similarly, 79.7% [14], 66% [25], and 84% [4] long term survival rates have been reported in previous studies of octogenarians who underwent coronary bypass surgery.

In reported studies, the causes of mortality in advanced-aged patients who underwent bypass surgery were infrequently associated with heart disease (Table 1). However, their advanced age alone put most of our patients in our last decade of life, deaths without any clear cause, mortality unassociated with heart disease, and/or undiagnosed conditions made the interpretation of the follow-up record difficult.[3,4] The 56 (14.93%) unreachable patients and 60 (16%) patients who died without a known mortality cause indicate the importance of considering the benefits as well as the probability of success of surgery in the older population.

In companion to the study, group 7 (patients who declined recommended surgery) follow-up was caused the difference from the literatures and accepted survival which was affected atherosclerotic natural progress axis lines. This is the main difference of our study. A significant correlation was found between group 7 and groups 2, 3 and 4 ( $p=0.000$ ). Thus, we thought that the progression rate of atherosclerosis and determination of the efficacy of other treatment methods are the most important factors in survival duration. Groups 3,7 and 6 demonstrated 6-year survival rates of 72.52%, 76.14% and 90.27% respectively, demonstrating the successful application of complete vascularization in spite of unpreventable atherosclerosis grow up. These findings also emphasize the importance of more accurately reevaluating non-surgical treatment options. Furthermore, the 6-year survival rates were 69.38%. In octogenarian patient with normal angiography findings (group 1), compared with 76.14% and 90.27% in groups 7 and 6 respectively; this may be attributable to the low patient numbers in our study.

## Conclusion

Consequently, our study shows that the interventions such as PCI and/or medications were not as successful as the surgery in selected octogenarian patients. Patient selection had to take into consideration not only the success of any intervention but also survival duration of patients following coronary artery bypass surgery. Thus after the CAG, the present findings underscore the importance of patient selection for CABG is more preferred in PCI group.

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest







## References

1. Shinmura K. Cardiac Senescence, Heart Failure, and Frailty: A Triangle in Elderly People. *Keio J Med* 2016; 65: 25–32
2. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1989: Vital Health Statistics, vol 2, Washington, DC: US Government Printing Office, 1992, 11.
3. National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1989; Vital Health Statistics, series 10. Washington, DC: US Government Printing Office, 1990, No176.
4. Johnson WM, Smith JM, Woods SE, Hendy MP, Hiratzka LF. Cardiac surgery in octogenarians: does age alone influence outcomes? *Arch Surg* 2005; 140:1089-93. doi:10.1001/archsurg.140.11.1089.
5. Peterson ED, Alexander KP, Malenka DJ et al; American Heart Association Chronic CAD Working Group. Multicenter experience in revascularization of very elderly patients. *Am Heart J* 2004; 148: 486-92.
6. Dakik HA, Hannoush H, Obeid MY. Coronary artery bypass surgery in octogenarians: outcomes in a tertiary referral university hospital in a developing country. *Int J Cardiol* 2003; 92: 253-6.
7. Amano A, Yoshida S, Takahashi A, Nagano N, Kohmoto T. Coronary artery bypass grafting in the elderly. *Chest* 2000; 117: 1262-70.
8. Huber CH, Goeber V, Berdat P, Carrel T, Eckstein F. Benefits of cardiac surgery in octogenarians- postoperative quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1099-105.
9. Zingone B, Gatti G, Rauber E, Tiziani P, Dreas L, Pappalardo A, Benussi B, Spina A. Early and Late Outcomes of Cardiac Surgery in Octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:71-8.
10. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH et al. Outcomes of cardiac surgery patients  $\geq 80$  years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 731-8.
11. Dacey LJ, Likosky DS, Ryan TJ et al. for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, Long term survival after surgery versus percutaneous intervention in Octogenarians with multi vessel disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1904-11.
12. Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1104-10.
13. De Gregorio J, Kobaayashi Y, Albiero R. Coronary stenting in the elderly: short term outcome and long term angiographic and clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 577-83.
14. Vander Salm TJ, Kip KE, Jones RH. What constitutes optimal surgical revascularization? Answers from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:565-72.
15. Dalrymple-Hay MJ, Alzetni A, Aboel Nazar. Cardiac surgery in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 61-6.
16. Loop FD, Golding LR, Macmillan JP. Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long term results. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 383-90.
17. Eritsland J, Arnesen H, Fjeld NB. Risk factors for graft occlusion after coronary artery bypass grafting. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 29: 63-9.
18. Morris RJ, Strong MD, Grunewald KE. Internal thoracic artery for coronary bypass grafting in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 16-22.
19. Barner HB. Arterial grafting: techniques and conduits. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2-5.
20. Reardon MJ, Conklin LD, Reardon PR. Coronary artery bypass conduits: review of current status. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38: 201-19.
21. Subramanian VA. Less invasive arterial CABG on a beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 68-71.
22. Cooper GJ, Underwood MJ, Deverall PB. Arterial and venous conduits for coronary artery bypass: a current review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 129-40.
23. Mack MJ, Osborne JA, Shennib H. Arterial graft patency in coronary bypass grafting: what do we really know? *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1055-9.
24. Williams DB, Carillo RG, Traad EA. Determinants of operative mortality in octogenarians undergoing coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1038-43.
25. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analyses of long term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multi vessel coronary artery disease and high risk features. *Circulation* 2004; 109: 2209-5.

■ Original Article

## Quality of life in postlingual geriatric adult cochlear implant users

### *Postlingual geriatric koklear implant kullanıcılarında yaşam kalitesi*

Sukru TURAN<sup>1\*</sup> , Birgul GUMUS<sup>2</sup> , Ercan KAYA<sup>2</sup> , Mehmet Ozgur PINARBASLI<sup>2</sup> ,  
Melek Kezban GURBUZ<sup>2</sup> , Saziye Armagan INCESULU<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Corum Sungurlu State Hospital, Department of otolaryngology head and neck surgery Corum/ TURKEY

<sup>2</sup>Osmangazi University, Faculty of medicine, Department of otolaryngology head and neck surgery, Eskisehir/ TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** Sensorineural hearing losses in adults may prevent communication with the environment, leading to social isolation, mental problems, loss of business and a reduced quality of life. Cochlear implantation is an important treatment method enabling restoration of hearing in selected patients who have postlingual severe hearing loss and fail to benefit from hearing aids. In this study, we aimed to research the effect of cochlear implant on the quality of life of geriatric patients aged 60 and over with post lingual hearing loss, who underwent unilateral cochlear implantation due to severe and profound sensorineural hearing loss.

**Materials and Method:** 17 geriatric post lingual patients aged 60 and older who underwent unilateral cochlear implantation due to severe and profound sensorineural hearing loss between 2008 and 2015 were included in this study. A Turkish language version of the Short-Form 36 survey was used to evaluate the patient's quality of life.

**Results:** The patients were aged between 61 and 84 years, and the mean age of the patients was 69,5±7 years. The etiology of hearing loss included sudden hearing loss 6 patients, progressive hearing loss in 10 patients, and a sequel of meningitis in 1 patient. According to the result of the Short-Form 36 survey, physical condition, general condition, and psychological condition results were found to be positive at the rates of 76,4%, 88,2%, and 94,1% respectively.

**Conclusion:** In selected patients of advanced age, cochlear implantation is a treatment method that improves, aside from hearing rehabilitation, the patients' relationship with the environment, eliminating the need for additional care and support, contributing to increased self-confidence and emotional happiness, and consequently, positively affecting the quality of life.

**Keywords:** Cochlear implant; geriatric cochlear implant; hearing loss; quality of life

Corresponding Author\*: Sukru Turan, Corum Sungurlu State Hospital, Department of otolaryngology head and neck surgery Corum/ TURKEY

E-mail: drsukruturan@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9215-301X

Received: 28.10.2019 accepted: 05.08.2021

Doi: 10.18663/tjcl.638864



## ÖZ

**Amaç:** Sensörinöral tip işitme kayıpları erişkinlerde, çevre ile iletişimi engelleyerek sosyal izolasyona, ruhsal problemlere, iş kaybına ve düşük yaşam kalitesine neden olabilir. Koklear implantasyon post-lingual ileri derecede işitme kaybı olan ve işitme cihazlarından fayda görmeyen seçilmiş vakalarda işitmenin restorasyonunu sağlayan önemli bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada ileri ve çok ileri derecede sensörinöral tip işitme kaybı nedeniyle tek taraflı koklear implant operasyonu yapılan, post lingual işitme kayıplı 60 yaş ve üzerindeki geriatrik hastalarda koklear implantın yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2008 ve 2015 yılları arasında ileri ve çok ileri derecede sensörinöral tip işitme kaybı nedeniyle tek taraflı koklear implant operasyonu yapılan, 60 yaş ve üzerinde 17 geriatrik post-lingual olgu dahil edildi. Olguların yaşam kalitesini değerlendirmek için Short Form -36 anketinin Türkçe versiyonu kullanıldı.

**Bulgular:** Olguların yaşları 61 ile 84 yıl arasında olup ortalama yaş  $69,5 \pm 7$  yıl olarak hesaplandı. İşitme kaybı etiyojisi 6 olguda ani işitme kaybı, 10 olguda progresif işitme kaybı, 1 olguda ise menenjit sekeli olarak tespit edildi. Short Form-36 anket sonucuna göre; fiziksel durum sonuçları %76.4, genel durum sonuçları %88.2, psikolojik durum sonuçları ise %94.1 oranlarında olumlu olarak bulundu.

**Sonuç:** İleri yaşta seçilmiş hastalarda koklear implantasyon, işitme rehabilitasyonunun yanında, hastanın çevresi ile ilişkilerini geliştiren, ek bakım ve destekten kurtulmasını sağlayan, kendine güveni ve duygusal olarak mutluluğunun artmasına katkıda bulunan; sonuç olarak yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyen bir tedavi metodudur.

**Anahtar Sözcükler:** Koklear implant, geriatrik koklear implant; işitme kaybı; yaşam kalitesi

## Introduction

Sensorineural hearing losses in adults may prevent communication with the environment, leading to social isolation, mental problems, loss of business, cognitive disorders and a reduced quality of life. The effects of hearing loss cited above varies according to the degree, type and onset age of hearing loss. In 2016, the prevalence of hearing loss in our country was 5.4% in individuals aged 55-64 years, 15% in patients aged 65-74 years, and higher in individuals aged above 75 years, and 34.7% of the individuals in this age group suffered from different degrees of hearing loss [1].

Cochlear implantation is able to help achieve restoration of hearing in selected patients who have severe/profound sensorineural hearing loss and fail to benefit from hearing aids [2]. The recent developments have served to enhance its performance. Psychosocial factors should also be evaluated along with the audiologic factors in the success of cochlear implants. Physical conditions, independence, social relations and psychological conditions of individuals also affect the quality of life [3,4]. In addition to the objective gains, the benefits subjectively felt by the individual are also quite important in presenting the results derived from cochlear implant [2].

In this study, we aimed to research the effect of cochlear implant on the quality of life of geriatric patients in our

centre aged 60 and older with post lingual hearing loss, who underwent unilateral cochlear implantation due to severe and profound sensorineural hearing loss.

## Materials and Method

17 geriatric post lingual patients aged 60 and older who underwent unilateral cochlear implantation due to severe and profound sensorineural hearing loss at Otorhinolaryngology department of Eskişehir Osmangazi Faculty between 2008 and 2015 were included in this study. Approval was obtained from Eskişehir Osmangazi University Clinical Researches Ethics Committee under the protocol number 80558721/176 for this study. All patients who regularly appeared for annual checks after the operation were informed about the study, and informed consents were taken. The chronological age of the patients, the age at the date of cochlear implantation, gender, complaints at admission to our clinic, etiology of hearing loss, hearing loss onset age, severe hearing loss onset age, duration of hearing aid use, and educational status of the patients were inquired. A detailed ear nose and throat examination of the patients and audiologic tests were performed. Inquiries on the quality of life can be done with open-ended and closed-ended questions. In this study, a closed-ended questionnaire was preferred because the results could be standardised, and questions could be easily answered by patients with different socioeconomic backgrounds. A Turkish language version of



the Short-Form 36 (SF-36) survey was used to evaluate the patients' quality of life. SF-36 is a widely used survey consisting of 36 questions in respect of which validation, reliability and norm studies with respect of its Turkish language version were performed in our country. For evaluating the survey easily, the questions were divided into 3 main groups including 8 questions on general condition, 16 questions on physical condition, and 12 questions on psychological condition. The answer choices to all questions were replaced by an visual analogue scale (VAS), an easier to answer and computable scale, consisting of a 100-mm straight line. Answers above 50 mm were considered significant. The patients were interviewed face-to-face and the survey was explained to the patients in detail by the Audiologist. The patients were asked to answer the questions in the survey considering their own condition. Illiterate patients were asked to fill the survey with the help of their relatives. The patients were asked to answer the questions in the SF-36 survey by comparing their condition prior to cochlear implant with their condition after cochlear implant surgery.

## Results

The patients were aged between 61 and 84 years, and the mean age of the patients was  $69.5 \pm 7$  years. The surgery age of the patients was between 60 and 81 years, and the mean surgery age was  $67 \pm 7.1$  years. The postoperative follow-up period was 6 to 105 months, with the mean follow-up period being  $37.4 \pm 31.6$  months. Four patients (23.5%) were female and 13 patients (76.5%) were male. The etiology of hearing loss included sudden hearing loss 6 patients, progressive hearing loss in 10 patients, and a sequel of meningitis in 1 patient. The cochlear implant was placed in the left ear in 10 patients and in the right ear in 7 patients. The cochlear implant brands were Nucleus in 6 patients, Advanced Bionics in 5 patients, Medel in 4 patients and Oticon in 2 patients. When educational levels of the patients are concerned, 7 patients had a high school degree, 6 patients had a primary school degree, 2 patients had an undergraduate degree, and 2 patients did not have a reading and writing education at all. The onset of hearing loss in 8 patients occurred in childhood, and the age values are unknown. The other 9 patients had onset of hearing loss between 33 and 57 years of age, and the mean age was  $46.2 \pm 8.4$  years. The age of onset of severe hearing loss of seventeen patients was between 42 and 73 years, and the mean age was  $54.5 \pm 8$  years. The duration of hearing aid use was between 2 and 25 years and the mean duration of hearing aid use was  $13.6 \pm 9.3$  years. 10 (90.9%)

of the 11 patients who had tinnitus complaints before the operation experienced a regression of the complaint in the postoperative period. In the preoperative period, 2 patients with intermittent dizziness developed transient dizziness in the postoperative period. In other patients, no complaints and complications were observed in the postoperative period. The Pure Tone Average of the patients with a hearing aid was between 30 and 50 decibels (dB) and the mean value was  $37.5 \pm 5.9$  dB. The Speech Reception Threshold of the patients with a hearing aid was between 30 and 45 dB and the mean value was  $36.6 \pm 5.7$  dB. The Speech Discrimination values of the patients were between 64% and 36% and the mean value was calculated as  $54.6 \pm 8.8\%$ . According to the result of the SF-36 survey, physical condition, general condition, and psychological condition results were found to be positive at the rates of 76,4%, 88,2%, and 94,1%, respectively.

## Discussion

Hearing loss can be caused by damage to any portion of the peripheral and central auditory systems. The main causes of sensorineural hearing loss are degenerative processes associated with aging, genetic mutations, noise exposure, exposure to therapeutic drugs that have ototoxic side effects, and chronic conditions [5]. In their study on 68 patients with cochlear implants over 60 years of age, Huarte et al. found progressive hearing loss in 57 cases (83.8%) and sudden hearing loss in 11 cases (16.2%). In our study, the etiology of hearing loss included progressive hearing loss in 10 cases (58.8%), sudden hearing loss in 6 cases (35.5%), and a sequel of meningitis in 1 patient (5.9%) [6].

Severe hearing loss that develops in old age is a health problem that negatively affects the communication with the environment, which from time to time, leads to social isolation [7]. This is not only a personal problem, but also a factor that negatively affects the close environment of the person. Most of the time, the main cause is presbycusis, and hearing loss due to presbycusis can usually be rehabilitated with the appropriate hearing aid. Today, cochlear implantation is an alternative treatment method in elderly patients who cannot be rehabilitated with digital hearing aids [7]. However, the benefits to be obtained from cochlear implant are negatively affected by the fact that the duration of hearing loss in elderly patients is very long and the patient has accompanying perception and cognitive problems [8,9]. In addition, the success of cochlear implantation is strongly correlated with hearing loss onset age, hearing-loss duration, etiologic cause, residual hearing value and use of hearing aids and [2,10].

With the use of cochlear implants becoming widespread, the studies on quality of life have increased [11]. The World Health Organization defines quality of life as "an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns (current approach) [12]. The effect of the cochlear implant on a person's daily life can be understood by evaluating the quality of life. Surveys are the most common method used to determine the quality of life of adults. In a study with 68 patients with cochlear implants over 60 years of age with an average age of 69.2 years, Huarte et al. [6] reported that most of the cases benefited from cochlear implant. In a study with 20 patients with cochlear implants over 70 years of age, Olze et al. [8] found that cochlear implant achieved very successful hearing rehabilitation and reported significant improvement in the quality of life of geriatric patients. In a study with 20 geriatric patients with cochlear implants with a mean age of 72 years; Walter et al. [10] found a dramatic increase in speech performance and quality of life of the patients. In our study where the mean age of the patients was  $69.5 \pm 7$  years, it was found that the patients experienced a significant increase in the quality of life in consistency with the literature.

Studies comparing old and young cochlear implant users show that speech perception and auditory skills are similar, and that the discomfort and stress caused by tinnitus improve at the same rate in both groups [8,9,13,14]. In our study, preoperative tinnitus complaint diagnosed in 11 patients regressed in 10 of them in the postoperative period. We believe that aside from the benefits of cochlear implant such as the recovery of hearing function and recovery from social isolation, the significant reduction of tinnitus is another factor that improves the quality of life in elderly patients.

## Conclusion

Cochlear implantation in selected patients of advanced age is a treatment method that improves, aside from hearing rehabilitation, the patient's relationship with the environment, eliminating the need for additional care and support, contributing to increased self-confidence and emotional happiness, and in short, positively affecting the quality of life, and yielding promising results.

## Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

## References

1. Başara BB, Güler C, Çağlar İS et al. Republic of Turkey ministry of health health statistics yearbook 2016 Ankara, Turkey: SB-SAGEM 2017: 44
2. İncesulu A, Kocatürk S, Kurukahvecioğlu S, et al. Erişkin hastalarda kohlear implantasyon ve yaşam kalitesi. *Otoskop*, 2001; 3: 127-40.
3. WHO QOL Group Measuring Quality of Life: The Development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL), Geneva: WHO.2 Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993; 2: 153-9.
4. Akdoğan Ö, Özcan İ, Özdoğan F, et al. Postlingual İşitme Kayıplı Hastalarda Koklear İmplant Sonrası Hayat Kalitesi. *KBB-Forum* 2007; 6: 138-40.
5. Cunningham LL, Tucci DL. Hearing Loss in Adults. *N Engl J Med*. 2017; 377 :2465-73
6. Huarte A, Lezaun R, Manrique M. Quality of life outcomes for cochlear implantation in the elderly. *Audiol Neurotol* 2014; 19: 36–9.
7. Olgun L. İleri Yaşta Koklear İmplantasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics* 2012; 5: 25-6.
8. Olze H, Gräbel S, Förster U et al. Elderly patients benefit from cochlear implantation regarding auditory rehabilitation, quality of life, tinnitus, and stress. *Laryngoscope*, 2012; 122: 196-203.
9. Friedland DR, Runge-Samuelson C, Baig H et al. Case-control analysis of cochlear implant performance in elderly patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 432-8.
10. Di Nardo W, Anzivino R, Giannantonio S, et al. The effects of cochlear implantation on quality of life in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 65–73.
11. Derinsu U. Quality of life in adults with cochlear implant. *Curr Pract ORL*, 2015; 11: 276-8
12. Zwolan TA, Kileny PR, Telian SA. Self-report of cochlear implant use and satisfaction by prelingually deafened adults. *Ear and hearing*, 17.3 : 198-210.
13. Budenz CL, Cosetti MK, Coelho DH, et al. The effects of cochlear implantation on speech perception in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2011; 59 :446-53.
14. Poissant SF, Beaudoin F, Huang J et al. Impact of cochlear implantation on speech understanding, depression, and loneliness in the elderly. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37: 488-94.

■ Orjinal Makale

## 2015-2019 yılları arasında çocuk endokrinoloji servisine yatırılmış diyabetes mellitus tanılı olguların yatış durumlarının değerlendirilmesi

### *Evaluation of patients diagnosed with diabetes mellitus hospitalized in pediatric endocrinology service between 2015-2019*

Selin ELMAOĞULLARI<sup>1\*</sup>, Nurdan YILDIRIM<sup>1</sup>, Şenay SAVAŞ ERDEVE<sup>1</sup>, Zehra AYCAN<sup>2</sup>, Semra ÇETİNKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara / TÜRKİYE

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara /TÜRKİYE

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada 4 yıl süresince çocuk endokrinoloji servisinde yatırılarak izlenmiş diyabetes mellitus (DM) tanılı hastaların yatış nedenlerinin belirlenmesi ve diyabet tiplerinin yıllara göre dağılımının incelenmesi planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında çocuk endokrinoloji servisine yatışı yapılmış DM tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar diyabet tiplerine ve yeni/eski tanı olmalarına göre gruplandırıldıktan sonra, yeni tanı alan olguların başvurudaki metabolik durumları (hiperglisemi/ketoz/ketoasidoz) ve eski tanılı hastaların yeniden yatış nedenleri kaydedildi. Aynı hastanın tekrarlayan hastane yatışlarının her biri ayrı yatış olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Diyabetes Mellitus tanılı hastalara ait toplamda 787 yatış belirlendi. Yatışların %90,6'sı Tip 1 diyabet (T1DM) ve %4,2'si Tip 2 diyabet (T2DM) tanılı hastalara aitti. Yeni tanı T1DM sayısının son 2 yılda arttığı ancak ketoasidozla başvurma oranının giderek düştüğü belirlendi (p=0,03). Takipli hastaların yatış nedenleri incelendiğinde yatışların %72,4'ünün poliklinik kontrolleri sırasında kan şekeri değerlerinde düzensizlik ve/veya hasta uyumsuzluğu görülmesi nedeniyle regülasyon ve diyabet eğitimi tekrarı amaçlı, %6,3'ünün ketoz/ketoasidoz gelişmesi nedeniyle yapıldığı gözlemlendi.

**Sonuçlar:** Çocuklarda diyabet sıklığının artmasıyla birlikte diyabet nedeniyle hastaneye yatış sıklığı da artmaktadır. Ailelerde artan diyabet farkındalığı ile ilişkili olarak yeni tanı T1DM'de ketoasidozla başvuru oranı azalmıştır. Bu konudaki okul çalışmaları ve kamu spotlarına devam edilmeli ayrıca T2DM ve obezite konusunda bilinçliliğin artırılması hedeflenmelidir. Takipli hastalarda tedaviye uyum düzenli olarak değerlendirilmeli ve diyabet eğitiminin sürekliliği sağlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar; tip 1 diyabetes mellitus; tip 2 diyabetes mellitus.

Sorumlu Yazar\*: Selin ELMAOĞULLARI, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara / TÜRKİYE

E-mail: selmaogullari@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-4879-7859

Gönderim: 30.10.2020 kabul: 08.07.2021

Doi: 10.18663/tjcl.833021

## ABSTRACT

**Aim:** We planned to determine the reasons for the hospitalization of patients with diabetes mellitus (DM) in the pediatric endocrinology service and examine the distribution of diabetes types by years.

**Material and method:** Patients diagnosed with DM hospitalized in pediatric endocrinology service between January 2015 and January 2019 were retrospectively reviewed. Patients were grouped according to their diabetes types and diagnosis time as new or old diagnoses. The metabolic status of the newly diagnosed cases (hyperglycemia / ketosis / ketoacidosis) and reasons for rehospitalization of formerly diagnosed patients were recorded. Each of the repeated hospitalizations of the same patient was evaluated as a separate hospitalization.

**Results:** A total of 787 admissions for patients with DM were identified. 90.6% of hospitalizations belonged to patients with Type 1 DM (T1DM) and 4.2% Type 2 DM (T2DM). The number of newly diagnosed T1DM patients has increased in the last 2 years. However, it was determined that the rate of referrals with ketoacidosis was gradually decreasing ( $p=0.03$ ). 72.4% of the patients on diabetes follow-up were hospitalized for regulation of treatment and repeating of diabetes education because of the irregularity in blood glucose values and/or patient incompatibility during outpatient clinic controls and 6.3% were hospitalized due to the development of ketosis /ketoacidosis.

**Conclusion:** As the prevalence of diabetes in children increases, the frequency of hospitalizations due to diabetes also increases. In relation to the increased awareness of diabetes in families, the rate of presentation with ketoacidosis has decreased in newly diagnosed T1DM. School studies and spots on this subject should continue to increase awareness about T2DM and obesity. Compliance with treatment should be evaluated regularly in followed-up patients and continuity of diabetes education should be ensured.

**Keywords:** Children; type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus.

## Giriş

Diyabetes mellitus (DM) dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tip 1 DM (T1DM) pankreas beta hücresinin otoimmün yıkımına bağlı azalan insülin salgısı sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterizedir ve çocukluk çağında DM'nin en sık (%90) nedenidir. Tip 2 DM (T2DM) ise insülin direnci ve beta hücre fonksiyonundaki göreceli azalmaya bağlı insülin aktivitesindeki yetersizlikle karakterizedir [1]. Çocuk ve ergenlerde T1DM ve T2DM görülme sıklığı dünyanın pek çok yerinde son 30 yılda artış göstermiştir. Dünya çapında her yıl 15 yaş altı 96000 çocuğun T1DM geliştirdiği bilinmektedir [2]. Çocuk ve ergenlerde T2DM insidansı ise ülke ve etnik gruplara göre değişmekle birlikte 1-51/1000 olarak bildirilmiştir [3].

Yeni DM tanısı alan çocuk ve ergenlerde, tanı anında ketoz/ketoasidoz olmasa dahi, T1DM' de insülin dozlarının belirlenmesi ve diyabet eğitiminin verilmesi için; T2DM ve diğer diyabet tiplerinde ise kan glukoz profilinin görülmesi, tedavi rejiminin belirlenmesi ve komorbidite taraması için, hemen daima hastaneye yatış gereklidir. Tanı sonrası dönemde de DM'li hastaların hastaneye yatış oranı artmıştır. Genel popülasyonla

karşılaştırıldığında, T1DM'li çocukların diyabet komplikasyonları veya diyabet dışı nedenlerle hospitalize edilme olasılığı 4-8 kat fazla, hastanede kalma süreleri iki kat uzundur [4].

Bu çalışmada 4 yıl süresince çocuk endokrinoloji servisinde yatırılarak izlenmiş DM tanılı hastaların yatış nedenlerinin, diyabet tiplerinin ve yıllara göre dağılımının incelenmesi planlandı.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda hastanemiz çocuk endokrinoloji kliniğinde Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında yatırılarak izlenmiş DM tanılı (E10-14 diyabetes mellitus ICD kodları tarandı) hastaların dosya verileri geriye dönük olarak incelendi. Diyabet tanı ve sınıflaması International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) önerilerine göre yapıldı (1). Hastalar yeni tanı alanlar ve eski tanılı hastalar olarak gruplandırıldı. Yeni tanı alan hastaların başvurudaki metabolik durumları laboratuvar verilerine göre hiperglisemi (açlık glukoz >126 mg veya tokluk glukoz düzeyi >200 mg/dl olup ketozis (ketonemi ve ketonüri) ve/veya asidozu olmayan hastalar), ketozis (hiperglisemi ile birlikte ketozisi olup asidozu olmayan hastalar) ve diyabetik ketoasidoz (hiperglisemi ve ketozis ile birlikte metabolik



asidozu (venöz pH<7,3, HCO<sub>3</sub> <15 mmol/L ve ketonemi/ ketonüri saptanması) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ketoasidoz venöz pH'ya göre 3 gruba ayrıldı (pH 7,3-7,2 hafif; 7,2-7,1 orta; <7,1 ciddiketoasidoz). Eski tanılı hastaların ise tekrar yatış nedeni, eğitim tekrarı ve regülasyon, ketoz/ketoasidoz gelişmesi, rejim değişikliği, insulin pompası takılması, girişimsel işlem, hipoglisemik konvulzyon, kan basıncı monitorizasyonu, glukoz profilinin değerlendirilmesi ve diğer nedenler olarak gruplandırıldı. Aynı hastanın tekrarlayan hastaneye yatışlarının her biri ayrı veri olarak değerlendirildi. Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan onam alındı (No: 2020/10-018). Geriye dönük çalışma olması nedeniyle hastalardan yazılı onam alınmadı.

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile ifade edilirken, sayısal veriler ortalama ± standart sapma (minimum- maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik verileri karşılaştırmak amacıyla Ki-kare testleri kullanıldı.

P<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Dört yılda 554 DM tanılı hastaya ait 787 yatış belirlendi. Yatışı yapılan hastaların %52,1'i kız, yaş ortalaması 10,9 ± 4,6 yıl (0,1-22,0) olup, ortalama hastanede kalış süresi 10,1 ± 5,5 gün olarak saptandı. Toplam yatışların 382'si (%48), bu süreçte hastaneye en az 2 defa yatışı gereken 149 hastaya (toplam hasta sayısının %26,8'i) ait mükerrer yatıştı. Yatışların 277'si (%35,1) yeni tanı almış, 510'u (%64,9) daha önceden DM tanısı almış hastalara aitti. Yatışların yıllara göre dağılım yüzdesi sırayla %19,0, %21,6, %29,7 ve %29,6 olup son iki yılda DM tanılı hastalara ait yatış sayısında artış gözlemlendi (p=0,016). Yatışı yapılan hastaların diyabet tiplerine göre dağılımı, 713 hastada (%90,6) T1DM, 33 hastada (%4,2) T2DM, 19 hastada (%2,4) Maturity Onset Diyabet Of Young (MODY), 9 hastada (%1,1) yenidoğan diyabeti, 8 hastada (%1,0) Wolfram Sendromu ve 5 hastada (%0,6) diğer olarak belirlendi. Diyabet tiplerinin yıllara göre dağılımı Tablo1'de verilmiştir.

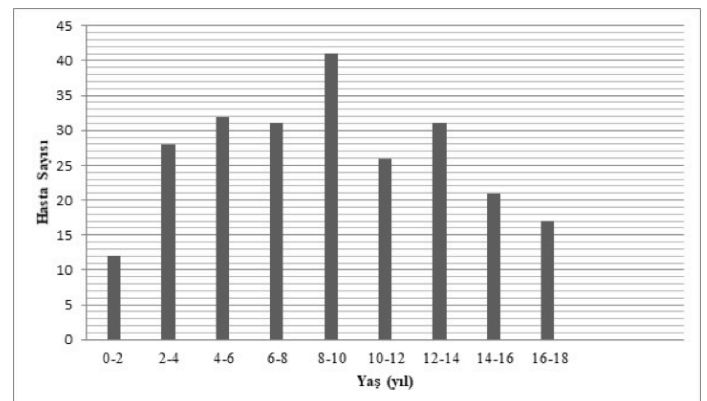
**Tablo 1:** Servise yatırılan diyabetes mellitus tanılı olguların diyabet tiplerinin yıllara göre dağılımı

	T1DM n(%)	T2DM n(%)	MODY n(%)	YD n(%)	WS n(%)	Diğer n(%)	Toplam n(%)
2015	137(19,2)	5(15,2)	2(10,5)	0(0)	4(50)	2 (40)	150(19,1)
2016	147(20,6)	8(24,2)	8(42,1)	3(33,3)	2(25)	2 (40)	170(21,6)
2017	216(30,3)	8(24,2)	4(21,1)	4(44,4)	2(25)	0 (0)	234(29,7)
2018	213(29,9)	12(36,4)	5(26,3)	2(22,2)	0(25)	1 (40)	233(29,6)
Toplam	713(100)	33(100)	19(100)	9(100)	8(100)	5(100)	787(100)

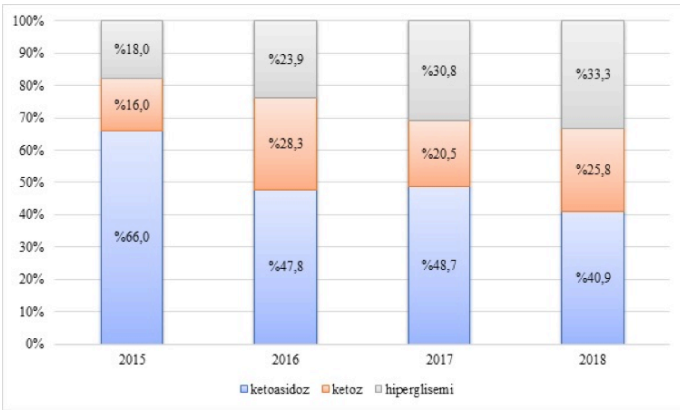
T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus, MODY: Maturity Onset Diyabet Of Young, YD: yenidoğan diyabeti, WS: Wolfram Sendromu

T1DM hastalarının 239'unun yeni tanı aldığı (yeni tanı alan DM hastalarının %86,3'ü) ve yeni tanı T1DM hasta sayısının son 2 yılda daha fazla olduğu gözlemlendi (2015'ten itibaren yıllara göre sırayla 50, 45, 78 ve 66 hasta, p=0,005). Yeni tanı T1DM hastalarının %47,7'si kız, yaş ortalaması 8,9±4,4 (1,1-17,9) yıl olup yaş dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Cinsiyet dağılımında yaşa göre farklılık gözlemlenmedi (10 yaş altında %51 kız, %49 erkek; 10 yaş üstünde %42 kız, %48 erkek). Yeni tanı T1DM hastalarının, %27,7'sinin hiperglisemi, %22,6'sinin ketozis, ve %49,7'sinin ketoasidoz (hafif %28,5, orta %27,7, ağır %43,7) ile tanı aldığı ve 5 yaşından küçük hastalarda başvuruda ketoasidoz oranının 5 yaşından büyük hastalara göre daha yüksek olduğu (<5 yaş %69,2 (n=36/52), 5-10 yaş %41,3 (n=38/92), >10 yaş %47,3 (n=44/95)) belirlendi (p<0,001). Başvuruda metabolik durumun yıllara göre dağılımı

incelendiğinde ketoasidozla başvuru oranında yıllar içinde belirgin azalma gözlemlendi (p=0,03) (Şekil 2).



**Şekil 1.** Servise yeni tanı tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile yatırılan olguların yaş dağılımları (2015-2019 yılları arası)



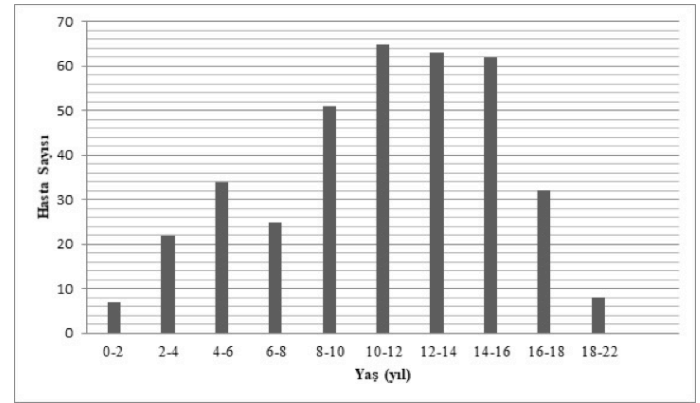
**Şekil 2.** Servise yeni tanı tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile yatırılan olguların başvuru şekilleri (2015-2019 yılları arası)

T2DM hastalarının 20'si yeni tanı almıştı (yeni tanı alan DM hastalarının %7,2'si, yıllara göre oranı sırasıyla %5,4, %8,6, %6,8, %7,9). Yeni tanı alan T2DM hastalarının yaş ortalaması  $13,07 \pm 2,6$  yıl (8,3-17,5), %75'i kız, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) SDS'leri  $2,9 \pm 0,6$ 'ydı ve tamamında akan tozisinigrkans olduğu saptandı. Olguların %61'inin anne ve/veya babasında da diyabet öyküsü mevcuttu. Yeni tanı alan T2DM hastalarının %25'inin oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile, %75'inin hiperglisemi ile tanı aldığı belirlendi. Tanı anındaki ortalama HbA1C düzeyi  $8,3 \pm 2,8$  bulundu. Yeni tanı T2DM hasta sayısının yıllara göre dağılımı 2015'ten itibaren yıllara göre sırayla 3,5 ve 6'şar hasta olarak belirlendi.

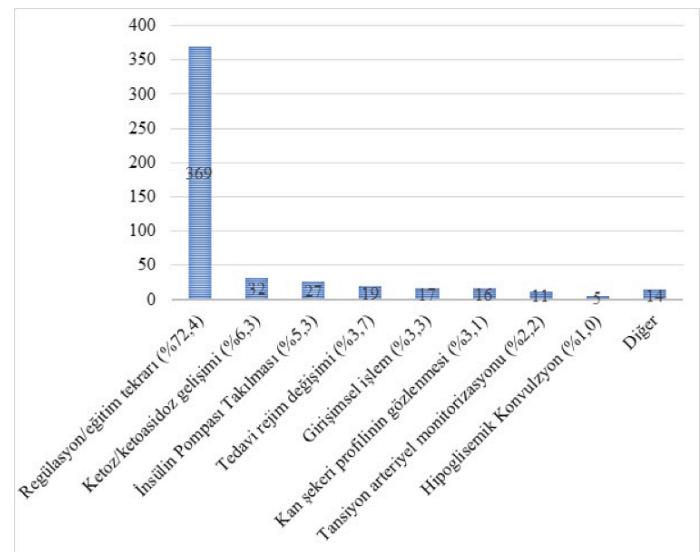
MODY'nin klinik ve laboratuvar kriterlerini taşıyan 19 hastanın 11'i yeni tanı almıştı (yeni tanı alan DM'lerin %4'ü). MODY tanılı olguların yaşları ortalama  $10,4 \pm 0,5$  yıl, %68'i kız, HbA1C ortalaması  $6,02 \pm 0,2$ 'ydi. Olguların tamamı sadece hiperglisemi ile tanı almıştı. Olguların %74'ünün genetik mutasyonu gösterilebildi (8 hastada GCK, 3 hastada HNF1A, 1 hastada HNF4A, 1 hastada GLIS 3 ve 1 hastada KCNJ11 heterozigot mutasyonu). 3 olgunun genetik tetkikleri ailesel nedenlerle sonuçlandırılmazken 2 olgunun genetik çalışmasında mutasyon saptanmadı. Wolfram sendromlu 4 olguya ait 8 yatış değerlendirildi. Olguların hepsi DM tanısını takiben optik atrofi ve diyabetes inspidus tespit edilmesiyle önceden Wolfram sendromu tanısı almıştı. Olgulara ait hastaneye yatışların 5'i regülasyon/eğitim tekrarı, 3'ü desmopressin doz ayarlanması amacıyla yapılmıştı.

Daha önce DM tanısı olup yatışı gereken hastalara ait yatış sayısının son 2 yılda daha fazla olduğu (2015'ten itibaren yıllara göre sırayla 95, 112, 147 ve 156 yatış,  $p=0,001$ ), yatış

nedenleri incelendiğinde %72,4'ünün regülasyon ve eğitim tekrarı için hastaneye yatırıldığı belirlendi. Bu yatışların %94,8'i T1DM tanılı hastalara aitti, HbA1C ortalamaları  $9,2 \pm 2,4$ 'tü, yaş ortalamaları  $11,8 \pm 4,3$  (0,2-22) yılı ve %51,5'i 10-16 yaş aralığındaydı (Şekil 3). Önceden diyabet tanısı olan hastaların %6,3'ünün ise ketoz/ketoasidoz (ketosis  $n=5$ , ketoasidoz  $n=27$ ) gelişmesi nedeniyle hastaneye yatırıldığı ve bu hastaların tamamının T1DM'li olduğu belirlendi. Ketoz/ketoasidoz nedeniyle yatırılan eski tanılı hastaların yaş ortalaması  $12,4 \pm 2,9$  (3,5-16,4) yılı, %90,6'sı 10-16 yaş aralığındaydı ve tamamı T1DM tanılıydı. Diyabet tanısı ile takip edilmekte olan hastaların hastaneye yatış nedenleri Şekil 4'de verilmiştir.



**Şekil 3.** Servise eski tanı tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile yatırılan olguların yaş dağılımları (2015-2019 yılları arası)



**Şekil 4.** Servise yatırılan diyabetes mellitus tanılı olguların yatış nedenleri (2015-2019 yılları arası)

## Tartışma

Bu çalışmada, tüm dünyada ve yaş gruplarında artan diyabet insidans ve prevalansıyla uyumlu olarak, son iki yılda diyabete

bağlı hastaneye yatış oranlarında artış olduğu saptandı [5]. Son yıllarda bazı yazarlar ketoasidoz veya ketonürisi olmayan DM tanılı hastalara ilk tedavi ve eğitimin ayaktan verilebileceğini belirtse de hastanemizde tüm yeni tanı DM hastaları tedavi düzenlemesi ve diyabet eğitimi için yatırılmaktadır [6]. Bu nedenle, çalışmaya dahil edilmiş yeni tanı DM tanılı hastalar hastanemizde son 4 yılda tanı almış tüm DM tanılı hastaları kapsamaktaydı ve yeni tanı diyabet hastaları içinde T1DM sıklığı literatürle uyumlu olarak %86,3 bulundu [7].

Diyabetik ketoasidoz ve komplikasyonları T1DM'de en önemli hastaneye yatış, morbidite ve mortalite nedenidir. Küçük çocuklarda tek bir ketoasidoz atağı bile düşük IQ skorları, daha zayıf bilişsel performans ve beyin gelişiminde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Diyabette ketoasidozla başvuru oranı bölgesel düşük T1DM insidansı, küçük yaş, düşük sosyoekonomik düzey gibi faktörlerle ilişkilidir [8]. Tanı anında ketoasidozu olan T1DM hastalarının oranı Kuzey Amerika'da %25-30'ken, dünya genelinde %58'e ulaşan oranlar bildirilmiştir [9-11]. Ülkemizde son 10 yılda yayınlanmış çalışmalarda kümülatif ketoasidoz oranları %24-43 arasında olup hastanemizin verileri yıllar içerisinde azalma gösterse de hem ülke hem de dünya ortalamasının üzerinde yer almaktadır [12-14]. Bu tablonun, hastanemizin hizmet verdiği bölgenin sosyoekonomik seviyesi ve çevre illerden sevk kabul oranının yüksek olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Ülkemizde yürütülmüş bir çalışmada da, eğitim ve araştırma hastanelerinde diyabetik ketoasidoz oranı üniversite hastanelerine göre daha yüksek bulunmuş (%77 vs %23) ve bu durum sevk zinciri, ulaşım ve hastanelerdeki yer durumuyla ilişkili bulunmuştur [13]. Çalışmamızda yıllar içinde ketoasidoz oranının düşmesinin Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneğinin Okulda Diyabet Programı ([www.okulda.diyabet.com](http://www.okulda.diyabet.com)) kapsamında farkındalık konusundaki faaliyetleri ile ilişkili olabileceği kanaatindeyiz [15]. Ancak, özellikle son 10 yılda hem ülkemizin farklı bölgelerinde hem de dünyada, ulusal diyabet farkındalık programlarına karşın değişmeyen/ artan ketoasidoz oranları bildirilmektedir [10-14].

T2DM hastalarının tüm yeni tanı diyabetlerin %7'sini oluşturduğu gözlemlendi. Obezitenin artmasıyla birlikte tüm dünyada hem T2DM sıklığı artmış hem de daha erken yaşta görülmeye başlanmıştır [3]. Çocukluk çağı diyabetleri arasında T2DM oranı son 30 yılda %3'ten %20'ye yükselmiştir ve adölesan yaş grubunda bazı etnik gruplarda %50'yi aşan oranlar bildirilmektedir [16]. Ülkemizde

yapılmış bir çalışmada da T2DM'nin 18 yaş altı DM tanılı hastaların %17'sini oluşturduğu gözlemlenmiştir [12]. T2DM'de ortalama tanı alma yaşı ergenliğe bağlı insülin direncinin pik yaptığı 13,5 yaş olarak bildirilmektedir [17]. Obezite, kız cinsiyet ve ailede diyabet öyküsü T2DM gelişimi için risk faktörleri arasındadır. Çalışmamızda da literatürü destekler şekilde T2DM tanısı alan hastaların ortalama yaşı 13 yaş, VKİ yüksek, büyük çoğunluğu kız cinsiyettedir ve %60'ının en az bir ebeveyni T2DM tanılıydı. Çocukluk çağı T2DM'nde hastaların yaklaşık %40'ı başvuruda asemptomatik, %57-70'i ketozis olmadan hiperglisemiktir [18-19]. Ketoasidozla başvuru ise %5 gibi düşük oranlarda gözlenir. Çalışmamızda ketoasidozla tanı alan T2DM hastası yoktu ancak hastaların %75'i semptomatik ve hiperglisemi ile tanı almıştı.

Ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan ailevi, hafif, ketotik olmayan diyabet olarak tanımlanan MODY artık beta hücrelerinin gelişimi veya işlevi için önemli genlerdeki heterojen mutasyonlar nedeniyle gelişen 'monogenik diyabet' başlığı altında incelenmektedir [1]. Ancak ailede 2 kuşakta genç başlangıçlı diyabet öyküsü, ölçülebilir c-peptit düzeyleri ve insülin direnci bulgularının yokluğuna karşın hastaların bir kısmında genetik mutasyon gösterilemeyebilir. Toplumlarımıza göre sıklığı değişmekle birlikte MODY'de en sık görülen mutasyonlar HNF1A (%52-65) ve GCK (%15-32) genlerindedir [20,21]. Çalışmamızda genetik araştırması tamamlanmış MODY hastalarında en sık görülen mutasyon GCK, ikinci sıklıkta ise HNF1A genindeydi. Ülkemizden yayınlanmış pek çok diğer çalışmada da GCK gen mutasyonları MODY'nin en sık nedeni olarak belirtilmektedir [12]. Wolfram sendromu erken başlangıçlı DM, diyabetes insipidus, optikatrofi, işitme kaybı ve nörodejenarasyon ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır. Çocukluk çağı diyabet olgularının 1/150'sini oluşturur [22]. Nörolojik disfonksiyona bağlı ciddi hipoglisemi atakları T1DM'ye göre daha sık gözlenir. Diyabetes mellitus komplikasyonları, diyabetes insipidus/desmopressin tedavisine bağlı elektrolit bozuklukları, nörojenik mesaneye bağlı komplikasyonlar ve nöropsikolojik bozukluklar nedeniyle Wolfram Sendromlu olgularda yakın takip önemlidir ve tanı sonrası tekrarlanan hospitalizasyonlar gerekebilir [23].

Diyabetes Mellitus tanılı hastaların sadece tanı anında değil, takipleri boyunca hastaneye tekrarlayan yatışları gerekebilir. Bu konuda yapılmış çok az çalışma mevcut olup, ulaşabildiğimiz en kapsamlı çalışmada Almanya'da diyabetes mellitus tanılı çocuk ve adölesanların yatışları ICD kodu üzerinden

belirlenmiş, yeni/eski tanı olarak ayrı değerlendirilmemiştir. Çalışmada 7 yıllık zaman diliminde hastaneye yatışı yapılmış 4746 DM tanılı olgunun %11,8'inin bu süreçte tekrarlayan yatışı olduğu belirtilmiş ancak ketoasidozla tekrar başvuru oranı belirtilmemiştir [24]. Çalışmamızda tekrarlayan yatışı olan olguların oranı %26,8'di. İki yıllık yatışı yapılmış DM tanılı hastaların verilerinin incelendiği Almanya'dan yapılmış bir başka çalışmada eski/yeni tanı ayrımı yapılmadan ketoasidoz oranı %18 olarak bildirilmiştir [4]. 30 yıllık klinik tecrübemiz ile diyabetin kronik bir hastalık olması ve ailelerin ve hastaların sık sık diyabet takip önerilerini uygulama konusunda tükenmişlik yaşadıklarını görmekteyiz. Klinik bilgilerimiz ve gözlemlerimiz; rutin kontroller sırasında kayıt tutmayan, beslenmesine uymayan, ebeveynlerin tüm kontrolü çocuklara ve adolesanlara bıraktığı durumlarda; hekim, diyabet eğitim hemşiresi, psikolog ve gerekli durumlarda sosyal hizmet uzmanı ile soruna yönelik yaklaşımlar yapılmakta, bu yaklaşım sonrası ayaktan kan şekeri ölçümleri ve insülin dozu takibi, motivasyonlarının artırılması, evde kötü takip sürecine girmiş olumsuz sürecin tekrar olumlu sürece evrilmesi hedeflenmekte, kontrole çağrılan hastalarda durumda değişiklik olmamışsa yatış yapılarak; eğitim tekrarı, psikolojik ve sosyal destek sağlanmaktadır. Bu yaklaşımın diyabet izleminde son derece önemli bir yaklaşım olduğu kanaatindeyiz. Eski tanı DM'li hastalarda en sık yatışın adolesan yaş grubunda olmasının da adolesan yaşlarda diyabet izlemi konusundaki özenin literatür ile uyumlu şekilde daha sık bozulmasına bağlamaktayız [25]. Bu dönemde kronik hastalıkla başetme becerilerinin geliştirilmesi için tekrarlı yatışlar yapılması gerekebileceği göz önünde bulundurulmalı ve diyabet eğitiminin sürekliliği sağlanmalıdır.

## Sonuç

Tüm dünyada hem T1DM hem de T2DM görülme sıklığı artmaktadır. T1DM'de ketoasidozla başvuru oranlarının azalması için diyabet farkındalığını arttırmaya yönelik programlara ağırlık verilmeli, T2DM sıklığını azaltmaya yönelik toplum obezite konusunda bilinçlendirilmelidir.

## Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 27: 7-19.
2. Cho N, Shaw J, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice* 2018; 138: 271-81.
3. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 508.
4. Bohn B, Schwandt A, Ihle P, et al. Hospital admission in children and adolescents with or without type 1 diabetes from Germany: An analysis of statutory health insurance data on 12 million subjects. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 721-6.
5. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* 2020; 10: 98-115.
6. Jasinski CF, Rodriguez-Monguio R, Tonyushkina K, Allen H. Healthcare cost of type 1 diabetes mellitus in new-onset children in a hospital compared to an outpatient setting. *BMC Pediatr* 2013; 13: 55.
7. Liese AD, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006; 118: 1510-8.
8. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-9.
9. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133: 938-45.
10. Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. *Arch Dis Child* 2020; 105: 363-6.
11. Souza L, Kraemer GC, Koliski A, et al. DIABETIC KETOACIDOSIS AS THE INITIAL PRESENTATION OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: EPIDEMIOLOGICAL STUDY IN SOUTHERN BRAZIL. *Rev Paul Pediatr* 2020; 38: 2018204.










12. İşleyen F, Semih B. Adıyaman İlindeki Diyabetik Çocukların Epidemiyolojik Özellikleri. *Güncel Pediatri*2019;17:1-16.
13. Demir K, Büyükinan M, Dizdärer C, et al. Tip 1 diyabetli çocuklarda tanıda diyabetik ketoasidoz sıklığı ve ilişkili faktörler. *Güncel Pediatr i*2010; 8: 52-5.
14. Acar S, Gören Y, Paketçi A, et al. Tip I Diabetes Mellitus Olgularinin Tani Anındaki Diyabetik Ketoasidoz Sıklığının Degisimi: On Bes Yıllık Tek Merkez Deneyimi/Changes in the Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Type I Diabetes Mellitus Cases at Diagnosis: A Fifteen-Year Single Center Experience. *The Journal of Pediatric Research* 2017; 4: 143-9.
15. Hatun Ş. Diabetes program at schools in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*2012;4:114-5.
16. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama* 2007; 297: 2716-24.
17. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 512-26.
18. Mayer-Davis EJ, Beyer J, Bell RA, et al. Diabetes in African American youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*2009; 32 : 112-22.
19. Jefferies C, Carter P, Reed PW, et al. The incidence, clinical features, and treatment of type 2 diabetes in children <15 yr in a population-based cohort from Auckland, New Zealand, 1995–2007. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 294-300.
20. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-80.
21. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53: 2504-8.
22. Ganie MA, Bhat D. Current developments in Wolfram syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 3-10.
23. Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med* 2019; 17:238.
24. Auzanneau M, Bohn B, Schiel R, et al. Inpatient Rehabilitation for Children and Adolescents With Diabetes in Germany Between 2006 and 2013. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128: 325-31.
25. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *Jama*2002; 287: 2511-8.



■ Orjinal Makale

## Can bowel necrosis be predicted with inflammatory markers in incarcerated inguinal hernia?

### *İnflamatuvar belirteçler İnkarsere İnguinal hernilerde barsak nekrozunu öngörebilir mi?*

Tezcan AKIN<sup>1\*</sup> , Sabri OZDEN<sup>2</sup> , Birkan BIRBEN<sup>1</sup> , Yasin Orhan ERKUS<sup>1</sup> , Bulent Cavit YUKSEL<sup>1</sup> , Deniz TIKICI<sup>3</sup> , Huseyin BERKEM<sup>1</sup> , Merve AKIN<sup>1</sup> , Sadettin ER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ankara City Hospital, Department of General Surgery, Ankara/TURKEY

<sup>2</sup>Konya City Hospital, Department of General Surgery, Konya/TURKEY

<sup>3</sup>Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Gastrointestinal Surgery, Mersin/TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the predictive or diagnostic value of inflammatory markers in the presence of bowel necrosis in patients with an incarcerated inguinal hernia.

**Material and Methods:** The sample consisted of 246 patients that were admitted to the Emergency Service of Ankara Numune Training and Research Hospital and were operated on between January 2013 and January 2018 with a diagnosis of incarcerated inguinal hernia (IIH). The electronic patient records were screened to obtain the blood test results pertaining to lymphocyte count, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), red cell distribution width (RDW), platelet count, and RDW/platelet ratio; surgical notes concerning resection status and inguinal hernia type; and demographic data. The patients included in the study were divided into two groups as those that had received a bowel resection and those that had not undergone this procedure.

**Results:** Of the 246 patients, 159 (65%) were male and 87 (35%) were female. The median age (interquartile range) was 71 (66-78) years and 62 (50-74) years in the resection (n= 23) and non-resection (n= 223) groups, respectively. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of age (p= 0.004), neutrophil count (0.001), NLR (p= 0.000), and lymphocyte count (0.000). The multivariate analysis revealed that NLR (odds ratio= 1.113, 95% confidence interval value: 1.055-1.175, and p= 0.000) was individually, independently and significantly associated with bowel resection.

**Conclusion:** Considering that it is possible to prevent the strangulation of a hernia in patients with IIH, urgent surgery is recommended for patients with an NLR of > 6.5.

**Keywords:** Incarcerated inguinal hernia; bowel resection; inflammatory markers

Corresponding author\*: Tezcan AKIN, Ankara City Hospital, Department of General Surgery, Ankara/TURKEY

E-mail: drtezcanakin@gmail.com

ORCID: 10.18663/tjcl.906748

Received: 25.05.2021 accepted: 21/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.906748

## ÖZ

**Amaç:** Barsak nekrozu olan inkarsere inguinal hernisi olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin prediktif veya diagnostik değerini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne Ocak 2013 - Ocak 2018 tarihleri arasında inkarsere inguinal herni (İİH) tanısıyla ameliyat edilen 246 hasta dahil edildi. Elektronik hasta kayıtları, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil / lenfosit oranı (NLO), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı ve RDW / trombosit oranını; rezeksiyon durumu ve kasık fıtığı tipiyle ilgili ameliyat notlarını ve demografik verileri elde etmek için tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar barsak rezeksiyonu yapılanlar ve bu işlem yapılmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** 246 hastanın 159'u (% 65) erkek, 87'si (% 35) kadındı. Ortanca yaş (çeyrekler arası aralık) rezeksiyon (n = 23) ve rezeksiyon olmayan (n = 223) gruplarda sırasıyla 71 (66-78) yıl ve 62 (50-74) yılı. İki grup arasında yaş (p = 0.004), nötrofil sayısı (0.001), NLO (p = 0.000) ve lenfosit sayısı (p=0.000) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Çok değişkenli analiz, NLR'nin (olasılık oranı = 1.113, % 95 güven aralığı değeri: 1.055-1.175 ve p = 0.000) ayrı ayrı, bağımsız ve önemli ölçüde bağırsak rezeksiyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koydu.

**Sonuç:** İİH'li hastalarda fıtığın strangülasyonunu önlemenin mümkün olduğu düşünüldüğünde, NLO> 6.5 olan hastalara acil cerrahi girişim önerilir.

**Anahtar kelimeler:** İnkarsere inguinal herni; barsak nekrozu; inflamatuvar belirteçler

## Introduction

Inguinal hernias are frequently encountered in current surgical practice. Levels of morbidity and mortality vary according to the resection status in emergency surgery. Although bowel resection is more common in femoral hernias than in other types of hernia, this procedure is undertaken in a considerable percentage (15%) of all cases of incarcerated inguinal hernia (IIH) [1]. Studies have reported that bowel strangulation occurs in 57% of femoral hernias, with the morbidity and mortality being 33% and 7%, respectively for patients that require resection due to this condition [2]. Strangulated inguinal hernia (SIH) is the second most common cause of bowel obstruction and is among the first factors in the etiology of intestinal obstruction in patients without a history of laparotomy [3]. Early diagnosis is the most important factor to be considered in the progress from incarceration to strangulation, especially for the reduction of bowel resection [3]. However, there are very few studies in the literature related to inflammatory markers that predict early strangulation in emergency inguinal hernias [4]. Therefore, this study aimed to evaluate the predictive or diagnostic value of inflammatory markers in the presence of bowel necrosis in patients with IIH.

## Material and Methods

### Study Design and Time period

A total of 246 patients admitted to the Emergency Service of the General Surgery Clinic between January 2013 and January 2018 were included in the study. The study was approved by the local ethics committee (Approval Number: E-18-1996). The inclusion criteria were having the complaint of swelling in the groin, having a diagnosis of IIH based on the findings of physical examination and x-ray imaging, and having undergone emergency inguinal hernia surgery.

### Study Setting

The electronic patient records were retrospectively screened to obtain patients' demographic information; blood test results on lymphocyte count, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) red cell distribution width (RDW), platelet count, and RDW/platelet ratio; and surgical notes regarding resection status and type of inguinal hernia (Table 1). The results obtained from the laboratory values of the patients at the time of admission.

The patients included in the study were divided into two groups; those who had received a bowel resection (Group 1) and those who did not require this procedure (Group 2). The decision to undertake resection was taken based on the presence of necrosis in the bowel observed during surgery.

### Data analysis

Sample size was determined with power analysis calculated as 80% with 5% alpha error, and 20% beta error. All the statistical analyses were performed using SPSS version 17.0. The distribution of non-parametric numerical data was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. The results for non-parametric continuous variables were given as median (interquartile range; IQR). The differences between the groups were analyzed using the Mann-Whitney U test. The receiver operating characteristic (ROC) analysis was undertaken to calculate the cut-off values for age, neutrophil, NLR, and lymphocyte count. Multivariate logistic regression analysis was used to determine the significant variables that led to the decision for bowel resection. P values of < 0.05 were considered to be statistically significant.

### Results

The sample consisted of 246 patients diagnosed with IIH, of whom 159 (65%) were male and 87 (35%) were female. Inguinal hernia repair was performed on 23 patients with a bowel resection (Group 1) and 223 patients without a bowel resection (Group 2). The median ages and IQRs were 71 (66-78) years and 62 (50-74) years in Groups 1 and 2, respectively.

The median (IQR) values for the variable parameters of the patients in Groups 1 and 2 were respectively as follows: leukocyte count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), 13.4 (9.4-15) and 10 (8-13.2); neutrophil count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), 11.1 (8.5-12.8) and 7 (5.2-10.3); NLR 10.3 (6.4-17.1) and 3.8 (2.4-7.8); RDW, 14.3 (13.1-15.1) and 13.7(12.9-14.9); lymphocyte count ( $\mu\text{l}$ ), 900 (700-1400) and 1700 (1200-2300); platelet count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ), 26.2 (22.4-33.9) and 23.9(20.1-29.2), and RDW/PLT ratio, 0.05 (0.04-0.05) and 0.05 (0.04-0.06) (Table 1). Sixty-six patients (26%) had a femoral hernia, and 171 (69%) had an indirect inguinal hernia. Bowel resection was performed on 10 patients (15%) with a femoral hernia and 13 patients (0.076%) with an indirect inguinal hernia. Direct hernia was found in nine patients (5%), none of whom required a bowel resection.

There was a statistically significant difference between Groups 1 and 2 in terms of age ( $p= 0.004$ ), neutrophil count (0.001), NLR ( $p= 0.000$ ), and lymphocyte count ( $p= 0.000$ ). However, no statistically significant difference was found concerning leukocyte count ( $p= 0.065$ ), RDW ( $p= 0.496$ ), platelet count ( $p= 0.056$ ), and the RDW/PLT ratio ( $p=0.093$ ) (Table 1)

**Table 1:** Laboratory findings, demographic data, and p values for Groups 1 and 2.

Variables	Group 1 n= 23	Group 2 n= 223	p value
Age	71(66-78)	62(50-74)	0.004*
Gender M/F (%)	14/9(60/40)	145/78(65/35)	
Leukocyte count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ 0.065)	13.4(9.4-15)	10(8-13.2)	
Neutrophil count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	11.1(8.5-12.8)	7(5.2-10.3)	0.001*
NLO	10.3(6.4-17.1)	3.8(2.4-7.8)	0.000*
RDW	14.3(13.1-15.1)	13.7(12.9-14.9)	0.496
Lymphocyte count	900(700-1400)	1700(1200-2300)	0.000*
Platelet count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	26.2(22.4-33.9)	23.9(20.1-29.2)	0.056
RDW/PLT ratio	0.05(0.04-0.05)	0.05(0.04-0.06)	0.093
Hernia type			
Femoral (%)	10(43)	56(25)	>0.05
Indirect (%)	13(47)	158(70)	>0.05
Direct (%)	0	9(5)	>0.05

The data is expressed in median (interquartile range), RDW: Red cell distribution width, RDW/PLT: Red cell distribution width/platelet ratio, NLO: Neutrophil/lymphocyte ratio, \* $p<0.05$  was considered to be statistically significant. (Mann Whitney u test, Fisher exact test).

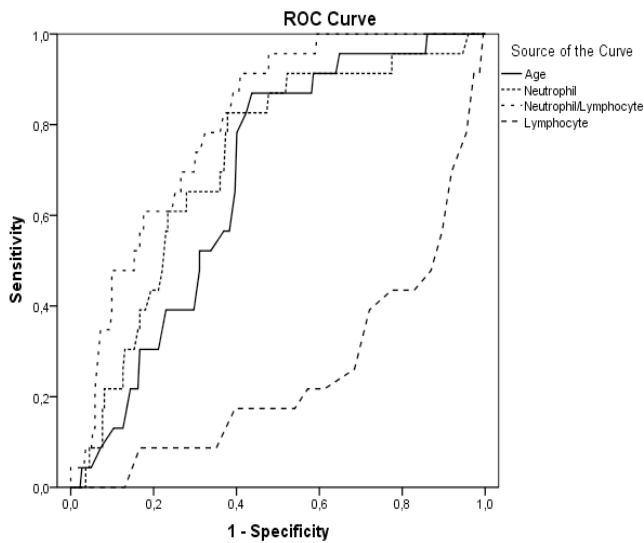
In the ROC analysis, the area under the curve for age, neutrophil, NLR, and lymphocyte count was calculated as 0.679, 0.719, 0.802, and 0.253, respectively (Table 2). Based on these values, the cut-off values for age, neutrophil count, NLR, and lymphocyte count were determined as 66, 10, 6.5, and 1300, respectively in patients in Group 1 (Figure 1).

**Table 2:** Variables for the area under the curve in ROC analysis on age, neutrophil count, NLO, and lymphocyte count.

Variable	AUC	95% CI	p value
Gender	0.679	0.588-0.770	0.005*
Neutrophil count	0.719	0.619-0.819	0.001*
NLO	0.802	0.728-0.877	0.000*
Lymphocyte count	0.253	0.143-0.362	0.000*

NLO: Neutrophil/lymphocyte ratio, AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, \*: Statistically significant (ROC analysis).

The multivariate analysis revealed that NLR alone was independently and significantly associated with bowel resection (odds ratio= 1.113, 95% confidence interval value= 1.055-1.175, and  $p= 0.000$ ) (Table 3). NLR was > 6.5 in all patients who developed strangulation, and there were no patients with radiologically normal strangulation.



**Figure 1:** Results of the ROC analysis: Age, Neutrophil count, Neutrophil/Lymphocyte ratio, and Lymphocyte count.

**Table 3:** Multivariate regression analysis of patients with IIH that had undergone a bowel resection.

Variable	OR	95% CI	p value
NLO>6.5	1.113	1.055-1.175	0.000*

IIH: Incarcerated inguinal hernia, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, NLO: Neutrophil/lymphocyte ratio, \*: Statistically significant (ROC analysis).

## Discussion

Lower strength and increased intra-abdominal pressure in the abdominal muscles or fascia are the main causes of inguinal hernias. The relevant literature has emphasized that incarceration and strangulation are frequently seen, especially in indirect and femoral hernias. The rate of emergency surgery in these types of hernia has been reported to range from 5 to 15% [5]. SIH that develops particularly in indirect inguinal hernias but also in femoral hernias mostly constitute emergency cases. Especially, SIH involving indirect inguinal and femoral hernia presents a necessity for emergency surgery. In the literature, it has been stated that approximately 13-15% of IIH patients require a bowel resection [1, 5, 6]. In the current study, bowel resection was performed on approximately 10% of the cases, which is lower than the percentages reported in the literature.

Koizumi et al. [3] stated that in elderly patients, the factors leading to the requirement of a bowel resection include dementia, living alone, pain resistance, and delayed hospital admission. Xie et al [4] reported that the mean age, leukocyte count, and NLR were significantly higher in patients that underwent a bowel resection compared to the non-resection

group. Similarly, de Guzmán C et al [8] showed that in geriatric patients, bowel resection was performed at a higher rate, as was also the case in the current study.

There are many studies in the literature confirming that inflammatory markers can be used in the diagnosis, prediction and differentiation of various diseases. It has also been reported that inflammatory markers may be useful when deciding on operative treatment [9]. For example, in recent years, the hs-CRP marker has become a topic of intensive research to detect the severity of heart failure and preeclampsia [10,11]. Recently, the efficacy of inflammatory markers in the differential diagnosis of complicated and uncomplicated acute diverticulitis has also been investigated [12].

In particular, for patients with SIH, early diagnosis is extremely important for the prevention of morbidities, such as perforation, and reducing the risk of bowel necrosis [1, 13]. Early diagnosis may prevent the development of the SIH by providing that such patients can be manually rehabilitated during the IIH period. Since acute abdominal findings may develop in strangulated inguinal hernias, physical examination findings are important in these patients, and serial abdominal examinations after manual hernia reduction should not be neglected. Neutrophil is an inflammatory response that suppresses lymphocytes. NLR has been shown to be a good predictor, especially for the diagnosis of gangrenous and perforated acute appendicitis in elderly patients [14-17]. Similarly, it has been shown that an NLR value greater than 6.35 can be used to evaluate acute cholecystitis [18]. In a study by Zhou et al [19], SIH was found to be associated with neutrophil count and NLR by univariate analysis, and with NLR by multivariate analysis. In the same study, the sensitivity and specificity were reported to be 75% and 65.9%, respectively for NLR and 68.9% and 71.1%, respectively for neutrophil count.

In the literature, a multivariate analysis showed that  $NLR > 6.5$  was associated with SIH patients requiring bowel resection [19]. We revealed that NLR was a good predictor for necrosis in incarcerated inguinal hernia. We showed that mean age, neutrophil, lymphocyte count, and NLR was statistically significantly high in the bowel resection group. We analyzed this parameters with ROC analysis for determining the cut off values. In our study, NLR and the number of neutrophils were found to be statistically significantly higher in SIH patients in the resection group. These similar results indicate that this ratio can predict the necessity of resection especially in patients with SIH. Similarly, NLR appeared to be the best inflammatory marker for the area under the curve in this study.

It has been shown that when infectious conditions, such as appendicitis are present, neutrophilic granulocytes increase but lymphocytes decrease [20, 21]. Consistent with this finding in the literature, in our study, the number of lymphocytes was found to be statistically significantly lower in patients that had undergone a bowel resection than those in the non-resection group.

In the literature, it has been reported that 20.8-38.5% of bowel resections are performed on patients with femoral hernias [7, 22]. In our study, 10 (43%) of 23 patients who underwent a resection had femoral hernia.

The limitations of this study are the retrospective design and patients being grouped only based on patients' surgical records.

### Conclusion

Considering that it is possible to prevent strangulation of hernia in patients with IH, urgent surgery is recommended for patients with an NLR of > 6.5.

### Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

### References

1. Kurt N, Oncel M, Ozkan Z, Bingul S. Risk and outcome of bowel resection in patients with incarcerated groin hernias: retrospective study. *World J Surg* 2003; 27: 741-3.
2. Alvarez JP, Baldonado RF, Bear IG, Solis J, Alvarez P, Jorge JI. Emergency hernia repairs in elderly patients. *Int Surg* 2003; 88: 231-7.
3. Koizumi M, Sata N, Kaneda Y et al. Optimal timeline for emergency surgery in patients with strangulated groin hernias. *Hernia* 2014; 18: 845-8.
4. Xie X, Feng S, Tang Z, Chen L, Huang Y, Yang X. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Severity of Incarcerated Groin Hernia. *Med Sci Monit* 2017; 23: 5558-63.
5. Kulah B, Kulacoglu IH, Oruc MT et al. Presentation and outcome of incarcerated external hernias in adults. *Am J Surg* 2001; 181: 101-4.
6. Alvarez J, Baldonado R, Bear I, Solis J, Alvarez P, Jorge J. Incarcerated groin hernias in adults: presentation and outcome. *Hernia* 2004; 8: 121-6.
7. Ge B-J, Huang Q, Liu L-M, Bian H-P, Fan Y-Z. Risk factors for bowel resection and outcome in patients with incarcerated groin hernias. *Hernia* 2010; 14: 259-64.
8. de Guzmán CA-R, Picazo-Yeste J, Tenías-Burillo JM, Moreno-Sanz C. Improved outcomes of incarcerated femoral hernia: a multivariate analysis of predictive factors of bowel ischemia and potential impact on postoperative complications. *Am J Surg* 2013; 205: 188-93.
9. Beecher SM, Hogan J, O'Leary DP, McLaughlin R. An appraisal of inflammatory markers in distinguishing acute uncomplicated and complicated appendicitis. *Dig Surg* 2016; 33: 177-81.
10. Pearson M, Mungovan S, Smart N. Effect of aerobic and resistance training on inflammatory markers in heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018: 1-15.
11. Jannesari R, Kazemi E. Level of High Sensitive C-reactive Protein and Procalcitonin in Pregnant Women with Mild and Severe Preeclampsia. *Adv Biomed Res* 2017; 6.
12. Hogan J, Sehgal R, Murphy D, O'leary P, Coffey JC. Do Inflammatory Indices Play a Role in Distinguishing between Uncomplicated and Complicated Diverticulitis? *Dig Surg*. 2017; 34: 7-11.
13. Andrews N. Presentation and outcome of strangulated external hernia in a district general hospital. *Br J Surg* 1981; 68: 329-32.
14. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg* 1995; 61: 257-9.
15. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg* 2013; 97: 299-304.
16. Jung SK, Rhee DY, Lee WJ, Woo SH, Seol SH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte count ratio is associated with perforated appendicitis in elderly patients of emergency department. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 529-36.
17. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today* 2016; 46: 84-9.
18. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S-J. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2014; 14: 100.
19. Zhou H, Ruan X, Shao X, Huang X, Fang G, Zheng X. Clinical value of the neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosing adult strangulated inguinal hernia. *Int J Surg* 2016; 36: 76-80.
20. Mohammed AA, Daghman NA, Aboud SM, Oshibi HO. The diagnostic value of C-reactive protein, white blood cell count and neutrophil percentage in childhood appendicitis. *Saudi Med J* 2004; 25: 1212-5.
21. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 173.
22. Suppiah A, Gatt M, Barandiaran J, Heng M, Perry E. Outcomes of emergency and elective femoral hernia surgery in four district general hospitals: a 4-year study. *Hernia* 2007; 11: 509-12.



■ Orjinal Makale

## BRCA1/2 normal meme kanserli kadınlarda genotip-fenotip ilişkisinin araştırılması: Türkiye'den tek merkez deneyimi

### *Investigation of genotype-phenotype relationship in women with BRCA1/2 normal breast cancer: A single-center experience from Turkey*

Neslihan DÜZKALE<sup>1\*</sup>, Aysun GÖKÇE<sup>2</sup>, Tülay EREN<sup>3</sup>, Gökşen İnanç İMAMOĞLU<sup>3</sup>, Mustafa ALTINBAŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara/TÜRKİYE

<sup>2</sup>Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Ankara/TÜRKİYE

<sup>3</sup>Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,, Ankara/TÜRKİYE

#### ÖZ

**Amaç:** Meme kanserlerinin yaklaşık %10'unun kalıtsal olduğu ve bunların yaklaşık %20'sinden BRCA1/2 genlerinin sorumlu olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, meme kanserinde BRCA1/2 dışındaki birçok genin mutasyonlarının da yatkınlığa neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada meme kanserli kadınlarda diğer kanser yatkınlık genlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Bölümü'nde 2016-2020 yılları arasında değerlendirilen 66 kadın hasta dahil edildi. Hastaların kansere yatkınlık genleri, yeni nesil dizileme tekniği (NGS) kullanılarak incelendi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama tanı yaşı  $43 \pm 8.0$  idi. Genetik analiz ile 66 hastanın 9'unda (%13,63) nedensel gen tespit edildi. Bu genler ATM (%11), BRIP1 (%11), CHEK2 (%34), FANCC (%11), MUTYH (%11) ve PALB2 (%22). Nedensel varyantı olan hastalar ve diğerleri gruplandırılarak tanı yaşı, tümör lokalizasyonu, tümörün histopatolojik tipi, östrojen/progesteron reseptör durumu, c-erbB2, evre, tanı anındaki metastaz ve kanserli akraba sayısı gibi parametreler açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada Tıbbi Genetik bölümümüze başvuran meme kanserli kadınlarda BRCA1/2 dışındaki kansere yatkınlık genlerinin nedensel varyantlarının saptanma oranı %13,63 olarak belirlendi. Kanserli bireylerde NGS ile çoklu gen testlerinin yapılması, taşıyıcı bireylerin doğru tanı ve uygun tedavi almalarını ve gerekli taramalara yönlendirilmelerini sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri; BRCA1/2; kalıtsal kanser yatkınlık genleri; yeni nesil dizileme; çoklu gen paneli

Sorumlu Yazar\*: Neslihan DÜZKALE, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: neslihanduzkale@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6122-5316

Gönderim: 05/06/2021 kabul: 20/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.948240

## ABSTRACT

**Aim:** It is known that approximately 10% of breast cancers are hereditary, and BRCA1/2 genes are responsible for approximately 20% of these. Studies have shown that mutations of many genes other than BRCA1/2 in breast cancer also cause this predisposition. In this study, it was aimed to investigate other causative cancer susceptibility genes in women with breast cancer.

**Material and Methods:** In this retrospective study, 66 female patients who were evaluated in Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Genetics Department between 2016-2020 were included. Cancer susceptibility genes of the patients were examined using next-generation sequencing technique (NGS).

**Results:** Mean age at diagnosis of the patients was  $43 \pm 8.0$ . By genetic analysis, causative genes were identified in 9 (13.63%) of 66 patients. These genes are ATM (%11), BRIP1 (%11), CHEK2 (%34), FANCC (%11), MUTYH (%11) and PALB2 (%22). Patients with a causal variant and others were grouped, and compared in terms of parameters such as age at diagnosis, tumor localization, histopathological type of tumor, estrogen/progesterone receptor status, c-erbB2, stage, metastasis at diagnosis, and number of relatives with cancer. No statistical relationship was found between the groups.

**Conclusion:** This study determined the rate of detection of causal variants of cancer susceptibility genes other than BRCA1/2 in women with breast cancer who applied to the medical genetics department as 13.63%. Performing multiple gene tests with the NGS in cancer individuals will allow carrier individuals to receive correct diagnosis and appropriate treatment and to be directed to necessary screenings.

**Keywords:** Breast cancer; BRCA1/2; hereditary cancer susceptibility genes; next generation sequencing; multi-gene panel

## Giriş

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen neoplazi türü olup, aynı cinsiyette kanser nedeniyle olan ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Meme kanserinin dünya genelindeki yıllık insidansının tahminen 1,4 milyon olduğu ve bunların yaklaşık üçte birinin ise kanser nedeniyle öldüğü bildirilmiştir [1]. 19. yüzyılın ortalarında meme kanserlerinin ailesel kümelenmelerinin tanımlandığı raporun bildirilmesinden bu yana, günümüzde tüm meme kanserlerinin %5-10'unun kalıtsal olduğu kabul edilmektedir. Pozitif aile öyküsü, meme kanserinin kalıtsal türünün gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. Meme kanser ailelerinde genellikle dominant bir kalıtım paterni hakimdir ve bireylerde erken tanı yaşı, kanserin bilateral olması, over kanseri ve erkek cinsiyet meme kanserinin artmış sıklığı gözlenmektedir [2,3]. Popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmalarda, ailesel meme kanseri vakalarının yalnızca %16-20'sinde, BRCA1 ve BRCA2 genlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir [4]. Yüksek penetranslı BRCA1/2 genlerinden başka; TP53, CDH1, PTEN, STK11, RAD51C, RAD51D gibi diğer yüksek penetranslı genler ve ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2 gibi düşük/orta penetranslı genler de, ailesel meme kanseri hikayesine sahip olgularda nedensel olabilmektedir. Bu genler çoğunlukla, genomik bütünlüğün ve DNA onarım mekanizmalarının sürdürülmesinde rol oynamaktadır [5]. Bu çalışmada, meme kanseri tanısı almış

ve BRCA1/2 genlerinde nedensel varyant saptanmayan kadınlarda, meme kanserine yatkınlık oluşturabilecek diğer genlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif kohort çalışmasına, 2016-2020 yılları arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Bölümü'nde değerlendirilmiş olan, 18 yaşından büyük, aralarında akrabalık bulunmayan ve meme kanseri tanılı 66 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların tamamı Ulusal Kapsamlı Kanser Ağ (NCCN) kılavuzlarının yönergeleri doğrultusunda BRCA1/2 gen testi için yeterli kriterleri sağlamış ve yeni nesil dizileme (NGS) tekniği kullanılarak sözkonusu genler incelenmiştir [6].

Bu analiz sonucunda normal olarak değerlendirilen hastalarda, BRCA1/2 genlerindeki olası geniş genomik yeniden düzenlenmelerin değerlendirilmesi amacıyla, multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) tekniği ile delesyon/duplikasyon araştırmaları yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen ve BRCA1/2 gen analizleri normal olarak sonuçlanmış olan 66 hastada BRCA1/2 dışında diğer kanser yatkınlık genleri incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik detayları ve tümörlerinin histopatolojik bulguları detayları ile ilgili bilgiler, hasta dosyaları ve tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Tüm hastaların meme kanseri tanıları histolojik olarak doğrulanmış ve evreleme, Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) altıncı baskısına göre belirlenmiştir [7].

İmmünohistokimya (İHK) ile pozitif boyanan hücreler %1'den daha az ise östrojen ve progesteron reseptör durumları negatif olarak değerlendirilmiştir. İHK boyamasında c-erbB-2 (HER-2/neu) gen amplifikasyonu için membranöz boyama, 0'dan +3'e derecelendirilmiş ve boyama modeli +2 olan hastalar, floresan in situ hibridizasyon yöntemi kullanılarak tekrar değerlendirilmiş ve HER2 geninin <2 kopyası negatif kabul edilmiştir.

Hastaların üç kuşak pedigranalizlerinden kanserli akraba sayısı ve akrabalarındaki kanserlerin türleri incelenmiştir. Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne göre etik sorumluluklar dikkate alınarak yapılmış ve bağımsız bir etik kurul tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmaya katılan tüm hastalar, çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

### Etik Beyannamesi

Çalışmaya katılan hastalardan, çalışma ile ilgili tüm verilerin yayınlanması için çalışma öncesinde yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma Dünya Tabipler Birliği ve Helsinki Bildirgesi'ne göre etik sorumluluklar dikkate alınarak yapılmış ve bağımsız bir Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

### Genetik Analiz

Hastaların periferik venöz kan örneklerinden DNA ekstrakte etmek için QIAcube® otomatik izolasyon sistemi (Qiagen Inc. Mississauga, Kanada) kullanılmıştır. Kalitesi ve konsantrasyonu spektrofotometrik olarak değerlendirilen ve uygun bulunan DNA örnekleri (OD260/OD280, 1.8-2.0) NGS çalışmasına dahil edilmiştir. Dizileme işleminde kullanılan platform, Illumina MiSeq sistemidir (Illumina Inc., San Diego, CA, ABD).

Bu çalışmada 59 gen içeren Qiagen geniş kalıtsal kanser paneli (Qiagen, Hilden, Almanya) ve 27 gen içeren Kalıtsal Kanser Solusyon v1.1 paneli (Sophia Genetics, Saint-Sulp) kullanıldı. 59 gen içeren geniş panelde; AIP, APC, ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, CTNNA1, EPCAM, FAM175A, FANCC, FLCN, GALNT12, GEN1, GPC3, GREM1, HOXB13, MET, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NTHL1, PALB2, PALLD, PIK3CA, PMS1, PMS2, POLD1, PRSS1, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RET, RINT1, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53, VHL, XRCC2 genleri mevcuttu. 27 gen içeren panel ise; ATM, APC, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, PMS2CL, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2 genlerini kapsıyordu.

Analiz sonucunda elde edilen verilerin analizinde; Qiagen geniş kalıtsal kanser paneli için QIAGEN Clinical Insight (QCI™) yazılımı (QIAGEN, Hilden, Almanya) ve Kalıtsal Kanser Çözümü

v1.1 paneli için Sophia DDM yazılımı (Sophia Genetics, SaintSulp) kullanıldı. Araştırılan genlerin eksonik bölgelerine ek olarak, ekson-intron sınırındaki intron bölgelerinde de 20 baz çifti değerlendirildi. Çalışmada tespit edilen varyantlar, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) kılavuzundaki kriterlere göre sınıflandırıldı [8].

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 25 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca (aralık) olarak, kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher'ın Exact testi kullanıldı. Bu çalışmada istatistiksel analizler iki yönlü uygulandı ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Bu çalışmaya dahil edilen 66 hastanın yaş ortalaması  $49 \pm 10,4$  (ortanca: 47 (26-77)) ve ortalama tanı yaşı ise  $43 \pm 8,0$  (ortanca: 42 (24-69)) idi. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Genetik analizi gerçekleştirilen 66 hastadan 9'unda meme kanserine yatkınlık oluşturan çeşitli genlerde heterozigot durumda, patojenik ve muhtemel patojenik varyantlar tespit edildi (Tablo 2). Nedensel genler, 3 (%34) hastada CHEK2, 2 (%22) hastada PALB2 ve 1'er hastada (%11) ATM, MUTYH, FANCC ve BRIP1 genleri olarak saptandı (Şekil 1). Yapılan genetik analiz ile mutasyonların tespit edilme oranı %13,63 (9/66 hasta) olarak tespit edildi. Bu nedensel varyantlardan %44,4 (4/9 hasta)'u 59 gen içeren panel ile %55,6 (5/9 hasta)'u 27 gen içeren panel ile saptandı. 22 hastanın araştırılan genlerinde klinik önemi bilinmeyen varyantlar (VUS) olmasına rağmen hastalıklarının genetik arka planı aydınlatılamadı ve bu hastalar ilişkili VUS'ların netleşmesi amacıyla periyodik yeniden değerlendirme programına (ilgili VUS'un belirli intervallerle (6 ay-1 yıl) yeniden sınıflandırılması işlemi) dahil edildi. Kalan 35 hastanın araştırılan genleri normal olarak değerlendirildi.

Çalışmada nedensel varyantları taşıyan ve taşımayan hastalar istatistiksel karşılaştırma için ayrı ayrı gruplandırıldı. Bu gruplar arasında yaş, tanı yaşı, primer tümörün lokalizasyonu, tümörün histopatolojik tipi, östrojen/progesteron reseptör pozitiflik durumu, c-erbB2 skoru, grade, tanı anı metastaz, meme kanserli akrabaların sayısı ve kanserli (tüm türler) akraba sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 3).

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

Değişken (n=66)	Birey sayısı (% değer)
<b>Genetik analiz sonuçları</b>	
Patojenik/Likely patojenik	9 (13,4)
VUS	22 (33,2)
Normal	35 (53,4)
<b>İlk prezentasyon</b>	
Rutin kontrol	13 (19,7)
Ele gelen kitle	53 (80,3)
<b>Tümör yerleşimi</b>	
Sağ meme	33 (50,0)
Sol meme	32 (48,5)
Bilateral meme	1 (1,5)
<b>Histopatolojik sonuç</b>	
İnvaziv duktal	47 (71,2)
DCIS	9 (13,4)
İnvaziv lobüler	1 (1,5)
LCIS	1 (1,5)
Mix	5 (7,6)
Müsinöz	2 (3,0)
Papiller	1 (1,5)
<b>Östrojen reseptörü</b>	
Pozitif	57 (86,4)
Negatif	9 (13,6)
<b>Progesteron reseptörü</b>	
Pozitif	54 (81,8)
Negatif	12 (18,2)
<b>C-erbB2 skor</b>	
0	12 (18,2)
1	9 (13,6)
2	13 (19,7)
3	32 (48,5)
<b>Derece (Grade)</b>	
1	8 (12,1)
2	25 (37,9)
3	33 (50,0)
<b>Tanı anı metastaz</b>	
Yok	44 (66,7)
Var	22 (33,3)
<b>Medeni hali</b>	
Bekar	10 (15,2)
Evli	51 (77,3)
Dul	5 (7,6)
<b>Çocuk sayısı</b>	
Yok	13 (19,7)
1-2	42 (63,6)
3 ve üzeri	11 (16,7)
<b>Akrabalarda yalnız meme kanserli birey sayısı</b>	
Yok	17 (25,8)
1-2 çocuk	38 (57,6)
3 çocuk ve üzeri	11 (16,7)
<b>Akrabalarda kanserli birey sayısı (tüm kanser türleri)</b>	
0	1 (1,5)
1-2	18 (27,3)
3-5	39 (59,1)
6 ve üzeri	8 (12,1)

Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca (aralık) olarak, kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak verildi.

**Tablo 2: Çalışmada tespit edilen tüm gen varyantları.**

ID	Gen	Nük/AA Değişimi	Varyant tipi	ACMG	Yaş	Tanı yaşı	dbSNP	Akrabalarda kanser öyküsü
P5	XRCC2	c.450C>A p.(Ser150Arg)	MS	VUS	60	39	-	1 <sup>o</sup> 1 Bra, 1 Colon
								2 <sup>o</sup> 1 Bra
								3 <sup>o</sup> 3 Bre
P7*	BRIP1	c.2947delA (p.Ile983LeufsTer2)	FS	PAT	56	51	rs77468 4620	1 <sup>o</sup> 1 End, 1GB
								2 <sup>o</sup> 1 Leu, 1GB
								3 <sup>o</sup> 1 Sto
P8	CDHI	c.2359G>A (p.Val787Ile)	MS	VUS	35	35	rs76627 0336	1 <sup>o</sup> -
								2 <sup>o</sup> 2 Bre, 1 Lung
								3 <sup>o</sup> -
P9	POLDI	c.2293G>A (p.Val765Met)	MS	VUS	59	50	rs75919 0487	1 <sup>o</sup> 1 Pr, 1 Bre, 1 MM
								2 <sup>o</sup> 1 Bra, 1 Lung
								3 <sup>o</sup> -
P10	ATM	c.6869A>C (p.Glu2290Ala)	MS	VUS	63	54	rs15551 19842	1 <sup>o</sup> 1 Bre
								2 <sup>o</sup> 1 End, 1 Colon
								3 <sup>o</sup> 1 Bre, 1 Lung
P12	RET	c.224C>T (p.Thr75Met)	MS	VUS	33	33	rs14264 1173	1 <sup>o</sup> 1 Bre
								2 <sup>o</sup> 1 Colon
								3 <sup>o</sup> 1 Pa
P13*	MUTYH	c.545G>A (p.Arg182His)	MS	PAT	55	48	rs14335 3451	1 <sup>o</sup> 1 Bre
								2 <sup>o</sup> 1 MM
								3 <sup>o</sup> 1GB
P15	BRIP1	c.326A>G (p.Asn109Ser)	MS	VUS	62	49	rs58778 2734	1 <sup>o</sup> 1 HL+Bre, 1 Lrx
								2 <sup>o</sup> 1 End, 2 Bre, 1 Sto
								3 <sup>o</sup> 1Leu, 1Skin, 1Bre
P20	RINT1	c.1333+1G>A (p.?)	SE	VUS	43	38	rs37535 0359	1 <sup>o</sup> 1 Bre, 1Pr
								2 <sup>o</sup> 1 End
								3 <sup>o</sup> -
P21	MLH1	c.1876T>C (p.Phe626Leu)	MS	VUS	62	26	rs37724 1633	1 <sup>o</sup> 1 Bre, 1 Colon
								2 <sup>o</sup> 1 Bre, 1 MM+Lrx
								3 <sup>o</sup> -
P23*	FANCC	c.844-1G>C (p.?)	SE	PAT	60	52	rs77420 9201	1 <sup>o</sup> 1 Pr, 1 GB
								2 <sup>o</sup> 1 Ovary, 1 GB, 1 Es
								3 <sup>o</sup> 1 Colon, 1 Larenx
P24	MRE11A	c.818C>G (p.Ser273Cys)	MS	VUS	50	43	rs14340 0546	1 <sup>o</sup> 1 Pr
								2 <sup>o</sup> 1 Bre
								3 <sup>o</sup> -
P24	CHEK2	c.944G>A (p.Gly315Glu)	MS	VUS	50	43	rs15559 15471	1 <sup>o</sup> 1 Pr
								2 <sup>o</sup> 1 Bre
								3 <sup>o</sup> -
P25*	CHEK2	c.1389C>A (p.Cys463Ter)	NS	PAT	45	44	rs76220 5611	1 <sup>o</sup> 1 MDS, 1 Colon
								2 <sup>o</sup> 1 Bre, 1 Lung, 1 Sto
								3 <sup>o</sup> -
P26	BARD1	c.127C>G (p.Arg43Gly)	MS	VUS	52	45	rs75287 1324	1 <sup>o</sup> 1 Bre, 1 MM
								2 <sup>o</sup> -
								3 <sup>o</sup> 1 Colon
P27	RET	c.628G>A (p.Glu210Lys)	MS	VUS	44	39	rs10605 00762	1 <sup>o</sup> 1 Lung
								2 <sup>o</sup> 1 Bre, 1 Sto
								3 <sup>o</sup> 1 Bre
P36	RAD50	c.2177G>A (p.Arg726His)	MS	VUS	55	48	rs28903 092	1 <sup>o</sup> 1 Lung, 1 Pr
								2 <sup>o</sup> 1 Bre
								3 <sup>o</sup> -
P37	PMS2	c.1999G>A	MS	VUS	50	45	rs58778	1 <sup>o</sup> 1 Lung





		(p.Glu667Lys)					0045	2 <sup>o</sup>	1 Bre, 1 Sto, 1 Lrx
								3 <sup>o</sup>	-
P41	<i>ATM</i>	c.2573T>A (p.Phe858Tyr)	MS	VUS	46	45	-	1 <sup>o</sup>	2 Bre
								2 <sup>o</sup>	
								3 <sup>o</sup>	1 Bre
P42*	<i>PALB2</i>	c.211+1G>T (p.?)	SE	PAT	37	37	rs15554 62026	1 <sup>o</sup>	1 End
								2 <sup>o</sup>	2 End,1 Pa,1Pr
								3 <sup>o</sup>	-
P43	<i>MET</i>	c.142G>A (p.Ala48Thr)	MS	VUS	64	49	rs37405 0750	1 <sup>o</sup>	1 Bre
								2 <sup>o</sup>	1 Colon, 1 Sto
								3 <sup>o</sup>	
P45*	<i>ATM</i>	c.8124T>A (p.Asp2708Glu)	MS	PAT	51	33	rs58778 1990	1 <sup>o</sup>	1 Colon
								2 <sup>o</sup>	1 Thyroid
								3 <sup>o</sup>	2 Bre, 1 Colon
P47	<i>RAD51B</i>	c.1155A>T (p.Ter385Tyrext*64)	NS	VUS	56	42	rs89290 4253	1 <sup>o</sup>	1 Parathyroid
								2 <sup>o</sup>	1 End
								3 <sup>o</sup>	-
P48	<i>SMARCA4</i>	c.4930G>A (p.Gly1644Ser)	MS	VUS	43	43	rs37231 9442	1 <sup>o</sup>	1 End
								2 <sup>o</sup>	1 Larenx, 1 Bra
								3 <sup>o</sup>	2 Bra, 1 Colon
P48	<i>MSH6</i>	c.1729C>T (p.Arg577Cys)	MS	VUS	43	43	rs54283 8372	1 <sup>o</sup>	1 End
								2 <sup>o</sup>	1 Larenx, 1 Bra
								3 <sup>o</sup>	2 Bra, 1 Colon
P49	<i>POLE</i>	c.5668A>G (p.Ile1890Val)	MS	VUS	77	NA	rs74580 4149	1 <sup>o</sup>	1 Bre
								2 <sup>o</sup>	1 MaM
								3 <sup>o</sup>	-
P49	<i>GEN1</i>	c.482A>G (p.Tyr161Cys)	MS	VUS	77	NA	rs92290 5215	1 <sup>o</sup>	1 Bre
								2 <sup>o</sup>	1 MaM
								3 <sup>o</sup>	-
P51*	<i>CHEK2</i>	c.1427C>T (p.Thr476Met)	MS	L.PAT	39	36	rs14276 3740	1 <sup>o</sup>	NA
								2 <sup>o</sup>	NA
								3 <sup>o</sup>	NA
P52*	<i>CHEK2</i>	c.1427C>T (p.Thr476Met)	MS	L.PAT	42	40	rs14276 3740	1 <sup>o</sup>	1 Sto
								2 <sup>o</sup>	1 Sto
								3 <sup>o</sup>	-
P54	<i>CDH1</i>	c.2387G>A (p.Arg796Gln)	MS	VUS	42	39	rs58778 2549	1 <sup>o</sup>	-
								2 <sup>o</sup>	1 Bre, 1 Liver
								3 <sup>o</sup>	1 Sto
P57	<i>MSH2</i>	c.435T>G (p.Ile145Met)	MS	VUS	45	40	rs63750 124	1 <sup>o</sup>	1 Per, 1 Bre,
								2 <sup>o</sup>	1 Bre
								3 <sup>o</sup>	2 Bre
P58	<i>BRIP1</i>	c.3178G>A (p.Val1060Ile)	MS	VUS	46	43	rs14901 6505	1 <sup>o</sup>	-
								2 <sup>o</sup>	-
								3 <sup>o</sup>	1 End, 1 Bre
P63*	<i>PALB2</i>	c.557dup (p.Asn186fs)	FS	PAT	58	58	rs15554 61727	1 <sup>o</sup>	2 Bre
								2 <sup>o</sup>	2 Bre
								3 <sup>o</sup>	-
P64	<i>ATM</i>	c.2021A>G (p.His674Arg)	MS	VUS	73	69	rs20176 2714	1 <sup>o</sup>	-
								2 <sup>o</sup>	1 Colon
								3 <sup>o</sup>	-

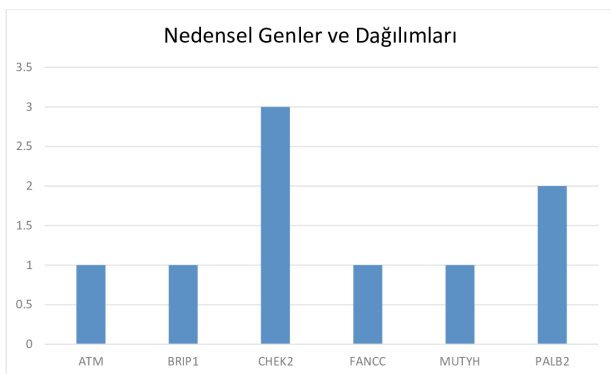
**Tablo 3: Nedensel gen taşıyıcılığının, değişkenler ile ilişkisi**

Değişken		Nedensel gen taşıyıcısı olmayanlar N=57	Nedensel gen taşıyıcısı olanlar N=9	İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p)*
Yaş, ortanca (IQR)		42 (39-46)	44 (37-51)	0,594
Tümör lokalizasyon				
	Sağ	28 (49,1)	5 (55,6)	0,879
	Sol	28 (49,1)	4 (44,4)	
	Bilateral	1 (1,8)	0 (0)	
Histopatoloji				
	İnvaziv duktal	41 (71,7)	6 (66,7)	-
	Duktal in situ karsinoma	9 (15,8)	0 (0)	
	İnvaziv lobüler	1 (1,8)	0 (0)	
	Lobüler in situ karsinoma	1 (1,8)	0 (0)	
	Mikst karsinoma	3 (5,3)	2 (22,2)	
	Müsinöz	1 (1,8)	1 (11,1)	
	Papiller	1 (1,8)	0 (0)	
Ostrojen reseptörü				
	Pozitif	48 (84,2)	0 (0)	0,341
	Negatif	9 (15,8)	9 (100)	
Progesteron reseptörü				
	Pozitif	48 (84,2)	3 (33,3)	0,347
	Negatif	9 (15,8)	6 (66,7)	
c-erbB2				
	0	10 (17,5)	2 (22,2)	0,469
	1	9 (15,8)	0 (0)	
	2	10 (17,5)	3 (33,3)	
	3	28 (49,1)	4 (44,4)	
Grade				

ID, Hasta barkod numarası, yıldızlı işaretlenen nedensel varyant tespit edilen hastalardır; Nük, Nükleotid; AA, Aminoasit; Lok, Lokalizasyon; Family History, This column shows the number of individuals with retinopathy in relatives; AA, aminoacid; Lok:Varyantın gende yerleştiği bölge; E: Ekzon; I:Intron; FS, çerçeve kayması; MS, missense; NS, nonsense; RE, düzenleyici; SE, splice etki; S, sinonim, P, patojenik; LP, muhtemel patojenik; Akrabalarda kanser öyküsü sütunu, incelenen 3 kuşak pedigrî analiz notlarından elde edilmiştir. Bu sütunda, kanserli akrabaların sayısı ve kanserlerinin türü sunulmuştur; MM, Multipl Myeloma; MaM, Malign Melanoma; End, Endometrium; Pa, Pankreas; Es, Özofagus; GB, Safra kesesi; Per, Periton; Lrx, Larinks; Pr, Prostat; HL, Hodgkin Lenfoma; Bre, Meme; Bra, Beyin; Leu, Lösemi; Sto, Mide; Genomik varyantlar için tercih edilen transkript numaraları: NM\_005431.2 (XRCC2), NM\_032043.3 (BRIP1), NM\_004360.5 (CDH1), NM\_001256849.1 (POLD1), NM\_000051.4 (ATM), NM\_020975.6 (RET), NM\_001128425.2 (MUTYH), NM\_032043.3 (BRIP1), NM\_021930.6 (RINT1), NM\_000249.4 (MLH1), NM\_000136.3 (FANCC), NM\_005591.4 (MRE11A), CHEK2 (NM\_007194.4), BARD1 (NM\_000465.4), NM\_020975.6 (RET), NM\_005732.4 (RAD50), NM\_000535.7 (PMS2), NM\_000051.4 (ATM), NM\_024675.4 (PALB2), NM\_001127500.3 (MET), NM\_006218.4 (PIK3CA), NM\_133509.4 (RAD51B), NM\_001128849.3 (SMARCA4), NM\_000179.3 (MSH6), NM\_006231.4 (POLE), NM\_182625.5 (GEN1), NM\_007194.4 (CHEK2), NM\_130799.2 (MEN1), NM\_000251.3 (MSH2), NM\_032043.3 (BRIP1).

	1	7 (12,3)	1 (11,1)	0,485
	2	20 (35,1)	5 (55,6)	
	3	30 (52,6)	3 (33,3)	
Tanı anında metastaz				
	Yok	39 (68,4)	5 (55,6)	0,467
	Var	18 (31,6)	4 (44,4)	
Akrabalarda yalnız meme kanserli birey sayısı				
	Yok	13 (22,8)	4 (44,4)	0,383
	1-2	34 (59,7)	4 (44,4)	
	3 ve üzeri	10 (17,5)	1 (11,1)	
Akrabalarda kanserli birey sayısı (kanserin tüm türleri)				
	0	1 (1,8)	0 (0)	0,545
	1-2	17 (29,8)	1 (11,1)	
	3-5	33 (57,9)	6 (66,7)	
	6 ve üzeri	6 (10,5)	2 (22,2)	

\*Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı ve normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olan p değeri, karşılaştırılan tüm parametreler açısından anlamlı bulunamadı.



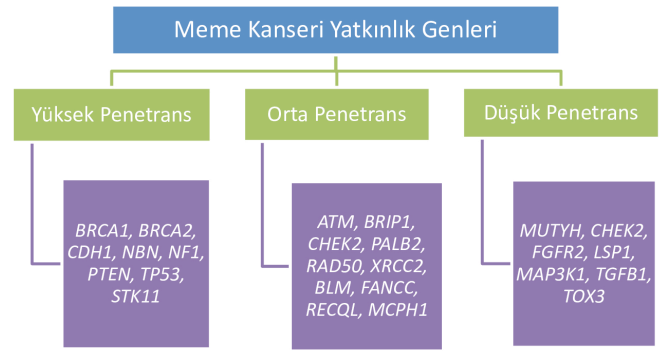
**Şekil 1:** Çalışmada saptanan nedensel genler. Çalışmada saptanan nedensel genler; ATM (1/9, %11), BRIP1 (1/9, %11), CHEK2 (3/9, %34), FANCC (1/9, %11), MUTYH (1/9, %11) ve PALB2 (2/9, %22) olarak saptandı.

## Tartışma

Genel toplum insidansı %12 olan meme kanseri ile ilgili gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, meme kanserli olan kadınların birinci derece kadın akrabalarının, genel popülasyona kıyasla, hastalığa yakalanma riskinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir [9, 10]. Bu kanser türünün paylaşılan çevresel, genetik faktörlerden veya her ikisinden de kaynaklanabileceği düşünülse de, yapılan ikiz çalışmaları ile ailesel riskin çoğunlukla kalıtsal yatkınlık nedeniyle olduğunu kanıtlanmıştır [4, 10]. Güçlü meme kanseri öyküsü olan ailelerde, kalıtsal yatkınlık faktörlerinden en iyi bilinenleri BRCA1 ve BRCA2 genleridir [11]. BRCA1/2, tümör baskılayıcı genler olarak işlev görür ve genomik stabilitenin korunmasını sağlarlar. Her iki gen de, RAD51 ile etkileşime girerek homolog rekombinasyon yoluyla çift sarmal kırılmaların onarımında rol oynarlar [12]. Yapılan

çalışmalarda BRCA1/2 genlerinden başka, meme kanserine yakınlık oluşturan birçok gen tanımlanmıştır. Bu genler meme kanserinde penetrasyon seviyelerine göre (sözkonusu genin, fenotipik olarak ifade edilmesinin istatistiksel oranı); yüksek, orta ve düşük penetrasyonlu olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2). BRCA1/2 ve TP53 gibi yüksek penetranslı genlere ait nedensel varyantlar, popülasyonda %0,1'den daha az taşıyıcılık frekansı ile nadir görülen ve meme kanseri riskini 10-20 kat artıran genomik değişimlerdir. Buna karşın ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2 gibi orta düzeyde meme kanser yakınlık genlerinin nedensel varyantlarının popülasyon taşıyıcılık frekansları %0,6'dan daha az sıklıktadır ve meme kanser riskinde 2-4 kat artışa neden olmaktadır [4]. Yüksek ve orta düzeyde penetrasyon gösteren bu genler dışında, bazı genlere ait daha yaygın gözlenen (popülasyon frekansı %5-50 civarında olan), bazı düşük penetranslı meme kanser yakınlık alleleri de literatürde tanımlanmıştır. Bu alleler, son yıllarda gerçekleştirilen "genom çapında etiket SNP (genome-wide tag SNP) araştırmaları" sonucunda keşfedilmiştir. Günümüzde çok sayıda vaka/kontrolden oluşan birleşik setlerden elde edilen veriler, yedi allelin, düşük penetranslı meme kanser yakınlık alleli olduğunu onaylamıştır. Bunlardan beşi, bilinen protein kodlayan genleri kapsayan "bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium)" bölgelerinde ve kalan ikisi ise, bilinen protein kodlayan genlerin olmadığı bölgelerde lokalizedir. Bu alleler; rs2981582 (FGFR2, 10q), rs3803662 (TOX3, 16q), rs889312 (MAP3K1, 5q), rs3817198 (LSP1, 11p), rs13281615 (8q), rs13387042 (2q), rs1045485 (CASP8\_D302H) olarak sıralanabilir. Düşük penetranslı alleleri heterozigot olarak taşıyanlarda meme kanseri göreceli riskinin yaklaşık 1,25 kat, homozigot olarak taşıyanlarda ise 1,65 kat artmış olduğu düşünülmektedir [13, 14]. Çalışmamızdaki mutasyon taşıyıcısı olan 9 hastanın 3'ünün nedensel geni CHEK2 idi. Bu gen tarafından ifade edilen ve bir serin/treonin kinaz olan CHEK2 kinaz, DNA hasarına yanıt veren hücresel ağın ayrılmaz bir bileşeni olarak genomik bütünlüğün korunmasına ve potansiyel olarak zararlı mutasyonların önlenmesine yardımcı olur. Yapılan çalışmalar, CHEK2'nin bir tümör baskılayıcı rolü olduğunu ve mutasyonlarının çeşitli kanser türlerine yakınlık oluşturabileceğini güçlü bir şekilde göstermektedir. Moleküler düzeyde, CHEK2 geninin mutasyonları ya CHEK2 ekspresyonunun kaybına yol açar ya da CHEK2'nin bir sinyal molekülü olarak işlevini zayıflatır [15]. CHEK2 mutasyonları, meme kanseri dahil olmak üzere, kolorektal kanser, testis germ hücre tümörleri, renal hücreli kanser, prostat kanseri gibi diğer kanserlerle de ilişkili bulunmuştur [16]. Mevcut Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, bu nedenle CHEK2 mutasyon

taşıyıcısı olan kadınlarda 40 yaşından itibaren yıllık mamografi ve meme MRI değerlendirilmesini önermektedir. Aynı kılavuz, ne kendisinde ne de birinci derece akrabasında kolorektal kanser bulunmayan CHEK2 mutasyon taşıyıcılarının da, 40 yaşından başlayarak her 5 yılda bir kolonoskopi taramasını önermektedir [17]. Bizim çalışmamızda da CHEK2 mutasyonu bulduğumuz hastalara genetik danışmanlık verilerek takip altına alınmıştır.



**Şekil 2:** Meme kanserinde penetrasyon düzeylerine göre, yakınlık genlerinin sınıflandırılması

Çalışmadaki 2 hastada PALB2 geninde mutasyon saptanmıştır. PALB2, nükleer odaklarda BRCA2'ye bağlanarak birlikte lokalize tümör baskılayıcı olarak işlev gören bir proteini kodlar. PALB2, çekirdekte BRCA2'nin lokalizasyonuna izin verir ve BRCA1-PALB2-BRCA2 kompleksi için moleküler yapı iskeleti sağlar. PALB2, hücrelerin DNA hasarını biriktirmesini önlemek için yalnızca BRCA2 ile çalışmakla kalmaz, aynı zamanda BRCA2 ile etkileşime girerek replikasyon proteini A'yı işlenmiş tek sarmallı DNA ucunda RAD51 ile değiştirir. PALB2'nin monoallelik mutasyonları kanserlerle sonuçlanabilirken, bialelik mutasyonları "Fanconi anemisi komplemantasyonu (tamamlayıcı) grup N'ye yol açar [18]. Heterozigot PALB2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri ve pankreas kanseri riski artmıştır. Yapılan çalışmalar PALB2 germ hattı mutasyonları yaşam boyu meme kanseri için orta derecede artmış bir risk sağlarken, 30 yaş ve altındakilerde yaşa özgü göreceli riskte büyük ölçüde bir artış gözlenmiştir. PALB2 mutasyon taşıyıcılarındaki pankreas kanseri riski ise henüz tam olarak belirlenmemiştir [19-21]. Çalışmamızdaki hastalardan birinde, BRIP1 geninde nedensel bir varyant tespit edilmiştir. BRIP1 (BRCA1 ile etkileşime giren protein C-terminal helikaz 1), Fanconi anemisi (FA) yolağının bir üyesidir ve DNA çapraz bağlarının onarımı için bu genin aktivitesi gereklidir ve genom stabilitesinin sürdürülmesinde oldukça önemlidir. FA yolağının diğer üyeleri olan BRCA1 ve BRCA2'deki mutasyonların yol açtığı gibi, BRIP1 mutasyonlarının da over ve meme kanseri

gelişimi için risk artışına yol açtığı düşünülmektedir [22]. Çalışmadaki bir hastada MUTYH geninde, muhtemel patojenik bir varyant tespit edilmiştir. MUTYH geni, baz eksizyon onarım mekanizması yoluyla DNA hasarını onaran MYH glikozilaz enzimini ifade etmektedir. MUTYH, DNA hasarına yanıt olarak baz eksizyon onarımı ve apoptozu başlatsa da, birincil işlevi oksidatif DNA hasarını onarmaktır [23]. Bu genin homozigot ve bialelik mutasyon taşıyıcılarının kolorektal kanser açısından yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir, ancak heterozigot taşıyıcı kadınlarda meme kanseri riskiyle alakalı literatürde çelişkili yayınlar bulunmaktadır [24]. Bu çelişkili sonuçlara rağmen, MUTYH heterozigot taşıyıcı kadınlara, olası artan meme kanseri riskleri ve bu kanseri önlemeye yönelik genel önlemler hakkında danışmanlık verilmesi gerektiği düşünülmektedir [24].

Çalışmada bir diğer hastada ise, FANCC geninde nedensel bir varyant tespit edilmiştir. FANCC geni; protein ürünleri bir multiprotein çekirdek kompleksinde fiziksel olarak etkileşime giren, bir grup klasik Fanconi anemi genlerinden biridir. Bu genin, diğer bazı Fanconi anemi genleri ile birlikte toll benzeri reseptör yolunu modüle ettiği ve hematopoietik hücrelerde hücre döngüsünün bütünlüğünü koruduğu tespit edilmiştir. FA genlerinde heterozigotluğun meme ve diğer kanserlerle ilişkileri bildirilmiş olmasına rağmen, FANCD1/BRCA2 dışındaki Fanconi genlerinden herhangi birinin heterozigot taşıyıcılarının kanser gelişimi açısından yüksek risk altında olup olmadığı halen gizemini korumaktadır [3,4,9].

Çalışmadaki hastalardan birinde ATM nedensel varyantı tespit edilmiştir. ATM (Ataksi telenjipektazi ile mutasyona uğramış) gen, hasarlı DNA'nın onarımında ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde oynar. Yetişkin popülasyonun %1-2'sinde patojenik ATM varyantları, heterozigot olarak taşınmaktadır [25]. Yapılan meta-analiz sonuçları, ATM geni nedensel varyantlarının meme kanseri insidansını artırdığını ve bu varyantları taşıyan kişilerin meme kanserine yakalanma riskinin arttığını göstermektedir. Bu heterozigot kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riskinin %25'den fazla olabileceği tahmin edilmektedir. Bundan dolayı, bu kadınlara 40 yaşından itibaren yıllık mamografi taramaları önerilmektedir. Aile öyküsüne göre, hem mamografi hem de MRI ile taramanın daha erken başlaması düşünülebilir [25].

## Sonuç

Günümüzde, aynı anda birden fazla genin dizilenmesine olanak veren çoklu gen testleri sayesinde gerçekleştirilen detaylı ve yoğun moleküler araştırmalara rağmen, halen

meme kanserli ailelerin %70'inden fazlasında genetik etiyopatogenez açıklanamamaktadır. Güçlü bir kanserli akraba geçmişine sahip bu ailelerde hastalığın nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Bu vakaların bir kısmı, çevresel risk faktörlerine atfedilebilir veya meme kanseri yaygın bir hastalık olduğundan, sporadik meme kanseri vakaları rastgele bir araya gelmiş de olabilir. Çalışmamızda, BRCA1/2 normal olan meme kanserli kadınlarda, incelenen diğer kanser yatkınlık genleri %13,63 oranında tespit edilmiştir. Bu araştırmada 59 ve 27 gen içeren 2 ayrı panel kullanılmış olup bu panellerin kapsadıkları genler sayıca oldukça farklı olmasına rağmen her iki panelin nedensel genleri tespit edebilme başarı oranları (%44 ve %55) birbirine yakın olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, çoklu gen testleri ile kalıtsal kanserlerde risk altındaki hastaların tespit edilmesi bu bireylerin uygun tanı, izlem, tarama ve tedavi programına dahil edilmesinde avantaj sağlar.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Broca P. *Traité des tumeurs*. Vols. 1 and 2. Paris: Asselin; 1866-9
3. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol* 2005; 18: 1305-20
4. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 17-22.
5. Vargas AC, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Phenotype-genotype correlation in familial breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011; 16: 27-40.
6. Beck AC, Yuan H, Liao J et al. Rate of BRCA mutation in patients tested under NCCN genetic testing criteria. *Am J Surg* 2020; 219: 145-9.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
8. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-24.











9. Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2004; 9: 221–36.
10. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000; 26: 411-4.
11. Gerdes AM, Cruger DG, Thomassen M, Kruse TA. Evaluation of two different models to predict BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Danish hereditary breast and/or ovarian cancer families. *Clin Genet* 2006; 69: 171-8.
12. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011; 12: 68-78.
13. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-93.
14. Cox A, Dunning AM, Garcia-Closas M et al. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2007; 39: 352-8.
15. Nevanlinna H, Bartek J. The CHEK2 gene and inherited breast cancer susceptibility. *Oncogene* 2006; 25: 5912-9.
16. Rainville I, Hatcher S, Rosenthal E et al. High risk of breast cancer in women with biallelic pathogenic variants in CHEK2. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 180: 503-9.
17. NCCN clinical practice guidelines in oncology, genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian (version 3. 2019). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf). (5 Haziran 2021).
18. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014; 371: 497-506.
19. Zhou J, Wang H, Fu F et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer* 2020; 126: 3202-8.
20. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014; 371: 497-506.
21. Janatová M, Borecká M, Soukupová J et al. PALB2 jako další kandidátní gen pro genetické testování u pacientů s hereditárním karcinomem prsu v České republice [PALB2 as Another Candidate Gene for Genetic Testing in Patients with Hereditary Breast Cancer in Czech Republic]. *Klin Onkol* 2016; 29: 31-4.
22. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018; 20: 7.
23. Mazouzi A, Battistini F, Moser SC et al. Repair of UV-Induced DNA Damage Independent of Nucleotide Excision Repair Is Masked by MUTYH. *Mol Cell* 2017; 68: 797-807.
24. Rennert G, Lejbkowitz F, Cohen I, Pinchev M, Rennert HS, Barnett-Griness O. MutYH mutation carriers have increased breast cancer risk. *Cancer* 2012; 118: 1989-93.
25. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Curr Oncol* 2018; 25: 176-80.

To cite this article: McCusker K, Gunaydin D, McCusker R, Fanelli P, McCusker O, Gunaydin S. Analysis of theories impacting creation of ethical standards of practice in medicine and human services. Turk J Clin Lab 2021; 3: 357-360.

## ■ Review

# Analysis of theories impacting creation of ethical standards of practice in medicine and human services

## *Tıp ve beşeri bilimlerde etik uygulama standartlarının oluşturulmasını etkileyen teorilerin analizi*

Kevin MCCUSKER<sup>1</sup> , Dogac GUNAYDIN<sup>2</sup> , Ryan MCCUSKER<sup>3</sup> , Patricia FANELLI<sup>4</sup> ,  
Owen MCCUSKER<sup>5</sup> , Serdar GUNAYDIN<sup>6\*</sup> 

<sup>1</sup>New York Medical College, Valhalla, New York/U.S.A

<sup>2</sup>Istanbul University, Istanbul/TURKEY

<sup>3</sup>Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania/USA

<sup>4</sup>Comprehensive Care Services, Plymouth, Michigan/USA

<sup>5</sup>University of Missouri, Columbia, Missouri/USA

<sup>6</sup>University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara/TURKEY

### ABSTRACT

Developmental psychology is segmented into three areas or domains: biosocial, cognitive, and psychosocial. Biosocial development relates to the growth and developments within the human body and is viewed as pertaining to physical growth beginning at the conception of human life through to its death. Included within the biosocial development domain are biological functions, cultural influences, and environmental factors. All these aspects affect all stages of growth from the 'cradle to the grave.' Cognitive development theory is directed at the mental aspect of growth and includes memorizing and processing challenges or problems at every stage of human growth. This development domain includes the capacity to analyze, evaluate and process decisions as and when they occur. This capacity to perceive and understand is divided into stages or phases of development, occurring throughout the 'cycle' of life. This review turns to three of many developmental theories, namely 'Behavioral', 'Cognitive' and 'Sociocultural'. While analyzing these theories, the focus is directed at how they impact and influence moral values and practices. Furthermore, more specific attention is targeted towards how moral development theories have brought about human behavior changes. When ascertaining the relativity of morality within human behavior, we aim to seek to determine how issues and theories relating to morality enables ethical standards to be planned and implemented within the area of medicine and human services.

**Keywords:** ethics research; standard of care; health services research; social welfare

Corresponding author\*: Serdar GÜNAYDIN, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara/TURKEY

E-mail: serdar.gunaydin@sbu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9717-9793

Received: 21.04.2021 accepted: 05/09/2021

Doi: 10.18663/tjcl.992787

## ÖZ

Gelişimsel psikoloji üç alan veya etkinlik bölgesine ayrılır: biyososyal, bilişsel ve psikososyal. Biyososyal gelişim insan vücudundaki büyümeyle ilgilidir ve insan yaşamının başlamasından ölümüne dek süren fizik gelişimle incelenir. Biyososyal gelişimdeki etkinlik bölgeleri biyolojik işlevler, kültürel etkiler ve çevresel faktörlerdir. Bütün bu parçalar beşikten mezara kadar ki ilerlemeyi simgeler.

Bilişsel gelişim teorisi mental yapı üzerinden idare edilir ve insani gelişimin her aşamasındaki zorlukların ezberlenmesi ve aşılması üzerine kurgulanır. Etkinlik bölgeleri olarak analiz kapasitesi, kararların değerlendirilmesi ve özümsemesi aşamalarını içerir. Anlama ve yorumlama kapasitesi tüm yaşam siklusüne yayılan parça ve dönemlere yayılır.

Bu derleme pek çok gelişimsel teoriden başlıca üçü olan “davranışsal”, “bilişsel” ve “sosyokültürel” açıklamalar üzerine yoğunlaşmaktadır. Teorileri analiz ederken, esas odak ahlaki değerlere ve uygulamalara olan etkileri olacaktır. Bağlantılı olarak ahlaki gelişim teorilerinin insani davranışlarda yarattığı etkiler ayrıntılı olarak tartışılacaktır. İnsani davranışlardaki ahlaki içeriğin aslını ortaya çıkarmak hedeflenirken bu kavramların tıbbi ve toplumsal hizmetlere adapte edilmesinin nasıl planlanıp uygulanabileceği tartışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** etik araştırmalar; bakım standartı; sağlık servisi araştırmaları; sosyal refah

## Introduction

Behavioral theory emphasizes how the learning process throughout human life influences behavior and actions. Indeed, parental influence and their ability to ‘teach’ is invariably linked as a critical component to a child’s behavior. This calls into evidence the issue of genetic influence and its influence on a child’s development maintains that while negative behavior may be concentrated in families due to genetic influence, the expression or outcome of such behavior is facilitated by more environmental influences.[1] This suggests that behavioral theory is linked in part to ‘Sociocultural theory’, in which the child’s behavior may be linked to an external influence presented by their social environment. Moffitt discusses the impact of harmful behavior in the context and definition of ‘antisocial behavior.

However, a study looking at moral development discusses the behavioral learning process as a system of “reward, punishment and imitation”. Hoffman questions the validity of this process by maintaining that empathy is weighted towards the enablement of morality as it includes the “human concern for others”.[2] This viewpoint identifies behavior and ‘Behavioral’ theory with ‘Cognitive’ theory, in which the person’s mental capacity is exercised and developed to create a morality that includes the welfare of others. Looking at the necessity of caring about others within the context of human services, it can be seen how both behaviors acquired through the learning process can be coupled to empathy enabled through cognitive development. Biosocial development incorporating social and cultural influence plays a role in creating morality

within the individual, employing genetic and external factors.

However, findings into educational research have surprisingly admitted that education research has in some measure been restricted. This is due to more significant legislation being implemented protecting or restricting such research, while less regulatory control is exerted over educational practice.[3] Additionally, further research into education’s role in childhood development is perhaps complicated by the sensitivity of diverse population groups. Roberts et al. continue to point out that such ‘protective’ legislation pertaining to educational research is essential to enable ethically based safeguards. However, while accepting the ethical validity of this ‘protection’, perhaps effective education research is in part challenged by such ethically based ‘protection’ to establish more guidelines pertaining to the development of morality within today’s youth.

## Cognitive theory

Society is impacted in many ways by how people interact with each other. Cognitive development included the child’s ability to consider different aspects of morality.[4] Based on this theory, it can be logically assumed that the older child’s actions are influenced by the reasoning or persuasion pertaining to their actions or “motives underlying the act”. However, the stages encountered within child development were not formulated due to socialization or that influences derived from parental guidance and educational professionals did not directly enable the formulation of a child’s ability to think. The child processing thoughts regarding moral problems, thereby creating experienced-based judgment via the cognitive development

process.[5] However, when reviewing Kohlberg's many findings on morality theory, developmental theory often does not provide sufficient exposure and emphasis on women's challenges and experiences. The women considered roles in a cognitive context that were more caring and considerate of others, rather than merely following rules determined by men. The 'moral system' did not include women's aspirations but rather narrowed its viewpoint to serve male interests. The equality between genders allowed 'differences' instead of inferiority, thereby accepting those women had a different voice, which played an equal role in development theory. Enacting the cognitive process, she maintains that development requires movement from one stage to another driven by a sense of self, rather than Kohlberg's view that a process of mental capability enacts change.[6]

### **Sociocultural theory**

Educationalists and learning institutions perhaps view this development theory as an appropriate vehicle to facilitate childhood advancement. Contributing to this knowledge transfer within a cultural context, Vygotsky directs attention to the importance of those entrusted with a child's development. Parents, teachers, peers, and those within the immediate community determine how the child can access and interact with their environment. Vygotsky perceived that the child acquired the process of learning in three different formats. First, the child observes and listens to enable imitation, followed by the child's ability to remember instruction and enact it. Finally, the child learns by accumulating information and knowledge via the peer environment; thereby, an understanding is attained regarding each peer while enabling a specified target to be realized.[7]

### **Ethical Standards**

#### **Human Rights**

It is perhaps almost impossible to look at morality and ethics issues without acknowledging the validity and absolute necessity for human rights to be understood and practiced. Linking to this research question under discussion, education is a fundamental human right; therefore, educating those less privileged sectors of society is a responsibility for all those endowed with the knowledge and expertise to provide a just and equitable environment. An American pro health care organization recently suggested that "Improving patients' understanding of how to manage their health and health care" is one way to improve their health care system at local, state, and national levels. Thus, by ensuring equal health education allocation, attention can be focused on

delivering information services, thus reducing the gap between the impoverished and privileged.[8] Another issue relating to the individual's obligation is highlighted by the need for a collective international approach by the wealthier nations to assist those communities without the essential resources, which form part of the human right to possess respect, equality, and dignity. Much research has drawn attention to individual's responsibility and moral obligation to assist people in need. This review suggests that not only health professionals are entrusted with obligations, but all individuals. Accepting human dignity's validity necessitates reaffirming each individual's value, without considering their status or culture, but because they are an essential part of humanity. This further strengthens the thesis that all humans are obligated to ensure that others' well-being is an essential human requirement and, therefore, a human right.

Professionals within human services not possessing adequate training while working within a culturally diverse environment can be viewed as unethical and possibly 'harmful' to those they serve. Such incompetent practice "borders on a violation of human rights." These findings submit that such a compromise of human rights invariably impacts ethical standards' human services practice.[9]

#### **Human Services**

This review has focused in large part on development theories related to the child. However, the three development as mentioned above theories applies in some measure, both to children and adults, and how they develop throughout a lifetime. Focus is now directed at within the educational aspect of human services due to the significant attention already allocated in this paper to child development. First, attention is directed to education due to its primary and essential role within human services. Action research has been a teaching methodology employed by educational personnel to improve services' quality while implementing ethical practices. Action research is seen as a method to fill a need for children to be exposed to "more relevant and practical knowledge in the social sciences". The action research fills a vacuum between traditional academic teaching and daily experiences.[10]

Cognitive theory suggests mental development is enabled by the interaction between the child's development and environmental structure. This occurs on a cognitive or mental level, thereby accepting the importance of relationship building and mutual understanding between teacher and child. This theory is perhaps further understood when evaluated within the context of "declarative and procedural learning". These



learning methodologies simply allow learning development to be enabled by a cognitive process which can be seen as memory derived from experience and interaction (declarative) or learning formed by habit or procedure. In support of declarative learning, previous discussion in this paper on 'psychosocial development depicted it as the more emotional aspect of human development, allowing the social environment to influence the pace in which a child may grow into maturity.[11]

Furthermore, the systemization of organizational structures such as education has perhaps encouraged or facilitated developments, adversely impacting moral development and ethical practice. This theory is relevant when "rules and procedures have the potential to circumscribe professional autonomy and discretion". This procedural bias can compromise both cognitive development and also "erode the capacity of individual professionals to maintain an ethical orientation to their practice". From this above assertion, an assumption can suggest that emphasis on procedures rather than a more subjective 'declarative' approach can stifle or compromise the development of morality and ethically based educational practice.

Enabling this joint responsibility of enhancing the development process requires the educator to form much closer 'student to teacher relationships than what would be normally expected within a more formal academic teaching and learning environment. This more 'intimate' or 'equality' based working relationship challenges the teacher to ensure that the child's moral and academic development is conducted responsibly and ethically. A positive benefit of this relates to the child or student learning from the teacher on conducting a professional yet close learning environment based on sound ethical practice.

This review has discussed how the three theories mentioned above pertaining to behavioral, cognitive, and sociocultural development have varying moral development impacts. This writing has also shown how such moral development influences ethical standards in medicine and human services, especially within education. This enables educators to creatively allow their students to derive developmental benefit from such ethical practice while also ensuring that students understand and experience how ethical practice is implemented. Creating a partnership between the student and teacher facilitates and promotes an environment of trust and understanding in which the student is encouraged to monitor and regulate their development performance.

Medicine and human services develop a humanitarian response, ensuring that all humanity's needs are addressed to serve all cultural diversity areas and population groups' rights. It is critically important that today's children participate in the development process as discussed within this paper to be instrumental in passing on those learned skills and experiences to future generations. By being assisted within their moral development and witnessing the practice of high standards of ethics from their educators, these children can be genuinely endowed with integrity and morality.

## References

1. Moffitt TE. The New Look of Behavioral genetics in Developmental Psychopathology: Gene-Environment Interplay in Antisocial Behaviors. *Psychological Bulletin* 2005; 13: 533-54.
2. Hoffman HL. *Empathy and Moral Development*. Cambridge Press, 2000.
3. Roberts LW, Geppert C, Connor R, Nguyen K, Warner TD. An Invitation for Medical Educators to Focus on Ethical and Policy Issues in Research and Scholarly Practice. *Acad Med* 2001; 76: 876-85
4. Cronin P, Ryan F, Coughlan M. Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *British Journal of Nursing* 2008; 17: 33.
5. Kohlberg L, Kauffman K, Scharf P, Hickey J. The Just Community Approach to Corrections: A Theory. *Journal of Moral Education* 1975; 243-260.
6. Gilligan C. *In a different voice*. Psychological theory and women's development. Cambridge: Harvard University Press, 1982.
7. Vygotsky L. *Mind in Society: The development of higher psychological processes*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1978.
8. National partnership. *Improving Health Care Quality: Why You Should Get Involved and How You Can Make a Difference*. Aligning Forces for Quality. United States Government. U.S., 2012
9. Sue DW, Arredondo PA, McDavis RJ. Multicultural Counseling Competencies and Standards: A Call to the Profession. *Journal OF Counseling & Development*, March/April 1992; 70: 36
10. Nolen AL, Putten JV. Action Research in Education: Addressing Gaps in Ethical Principles and Practices. *Educational Researcher* 2007; 36: 401-7.
11. Rice DC, Ryan JM, Sarnson SM. Using Concept Maps to Assess Student Learning in Science Classrooms must Different Methods Compete? *J Res Sci Teach* 1998; 35: 1103-27.



To cite this article: Cesur S, Ersoy F, Kılıç EK, Öztekin Ö, Hatipoğlu ÇA, Erdinç FŞ, Şenol S, Demircan ŞA, Kınıklı S. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif E.coli'ye bağlı olarak beyin apsesi gelişen olgu. Turk J ClinLab 2021; 3: 361-364.

## ■ Olgu Sunumu

# Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif E.coli'ye bağlı olarak beyin apsesi gelişen olgu

## *Brain abscess case due to extended spectrum beta-lactamase producing E.coli*

Salih CESUR\* , Fatoş ERSOY , Esra Kaya KILIÇ , Özlem ÖZTEKİN , Çiğdem Ataman HATİPOĞLU , Fatma Şebnem ERDİNÇ , Selin ŞENOL , Şerife Altun DEMİRCAN , Sami KINIKLI ,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara / TÜRKİYE

### Öz

Beyin apseleri nadir görülen enfeksiyonları olmasına karşın, mortalite oranı yüksek enfeksiyonlardır. Beyin apseleri sıklıkla sinüzit veya orta kulak enfeksiyonları gibi yakın komşu dokulardaki enfeksiyonların yayılımı sonucunda gelişir. Ayrıca, piyogenik etkenlerin hematogen yayılımı sonucu gelişen uzak organ enfeksiyonları da beyin apsesine neden olabilir. Bu yazıda 69 yaşında, altta yatan hastalığı olmayan bir erkek hastada genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten E.coli'ye bağlı olarak gelişen beyin apsesi ve bakteriyemi bildirildi. Hastada beyin apsesi materyalinde ve kan kültüründe E.coli üredi. Enfeksiyon odağına yönelik yapılan ekokardiyografi ve ultrasonografik incelemelerde ve diş muayenesinde enfeksiyon odağı saptanamadı. Hastanın serebella bölgesindeki apsesi cerrahi apse drenajı ve 6 hafta süreyle meropenem tedavisi sonrasında tamamen düzeldi.

**Anahtar kelimeler:** Beyin apsesi; bakteriyemi; Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; E.coli

### Abstract

Although brain abscesses are rare infections, they have high mortality rate. Brain abscesses often develop as a result of the spread of infections in distant tissues, such as sinusitis or middle ear infections. In addition, distant organ infections due to hematogenous spread of pyogenic agents may also cause brain abscess. In this article, we report brain abscess and bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing E.coli in a 69-year-old male patient with no underlying disease. E.coli was grown in the brain abscess material and blood culture of the patient. No focus of infection was detected in the echocardiography and ultrasonographic examinations and dental examination. The patient's abscess in the cerebella region regressed after surgical abscess drainage and 6 weeks meropenem treatment.

**Keywords:** Brain abscess; bacteremia; extended spectrum beta-lactamase; E.coli

Sorumlu Yazar\*: Salih CESUR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara / TÜRKİYE

E-posta: scesur89@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4960-7375

Gönderim: 23.08.2021 kabul: 09.09.2021

Doi: 10.18663/tjcl.986307

## Giriş

Beyin apsesi, çeşitli enfeksiyonların, travmanın veya ameliyatın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilen beyin parankimindeki fokal bir koleksiyondur.

Bakteriler beyin dokusuna doğrudan veya hematogen yolla yayılabilir. Doğrudan yayılım beyin apselerinin yaklaşık %20-60'ını oluşturmaktadır.

Bakteriyemik yayılım tipik olarak çoklu beyin apselerine neden olur. Organizmaların komşuluk yoluyla yakın bir bölgeden doğrudan yayılması genellikle tek bir beyin apsesine neden olur. Komşuluk yoluyla serebral kortekse yayılabilen başlıca enfeksiyonlar; otitis media, mastoidit, frontal ve etmoid sinüzit, diş enfeksiyonlarından oluşur.

Mastoidit sıklıkla inferiortemporal lob ve serebelluma yayılırken, frontal ve etmoid sinüzitler ve diş enfeksiyonları sıklıkla frontal loblarda tutulumu neden olur. Otitis mediaya bağlı beyin apselerininin sıklığı azalırken, sinüzitlerden kaynaklanan beyin apseleri erişkinler ve çocuklarda halen önemli bir sağlık sorunudur [1].

Bakteriyemi ile ilişkili beyin apseleri genellikle en yaygın olarak orta serebral arter dağılımında yer alan çoklu apselerle sonuçlanır [1,2].

Apseler genellikle mikro enfarktüsün kan-beyin bariyerine zarar verdiği gri-beyaz cevher birleşkesinde gelişir. Beyin dokusunda hematogen yayılıma neden olabilen enfeksiyonların başlıcaları; bronşektazi veya kistikfibrozlu konaklarda akciğer apsesi ve ampiyem gibi kronik pulmoner enfeksiyonlar, cilt enfeksiyonları, pelvik enfeksiyonlar, karın içi enfeksiyonlar ve bakteriyel endokarditlerdir [1]. Bu yazıda, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten E.coli'ye bağlı olarak gelişen beyin apsesi ve bakteriyemi gelişen, altta yatan hastalığı olmayan 69 yaşında bir erkek olgu sunuldu. Cerrahi apse drenajı ve 6 haftalık antibiyotik tedavi sonrasında beyin apsesi boyutlarında gerileme saptandı.

## Olgu

Altmış dokuz yaşında erkek hasta bir aydır süren baş dönmesi, bulantı şikayetleri ile kulak burun boğaz polikliniğine başvurdu. Anamnezinden üç yıl önce timpanomasteidektomi ameliyatı olduğu öğrenildi. Anamnezinden herhangi bir hastalığının olmadığı öğrenildi.

Temporal difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde hastada sağ serebellar bölgede 9 mm çapında apse saptandı (Şekil 1).



**Şekil 1.** Temporal difüzyon MRG'de hastada sağ serebellar bölgede 9 mm çapında apse (solda), tedavi sonrası beyin MRG görüntüsü (sağda).

Hastaya ampirik olarak seftriakson 2x2 gr intravenöz (i.v.) yola ve metronidazol 4x500 mg oral yolla başlandı. Beyin cerrahisi tarafından apse drenajı uygulandı. Apse materyali ve kan kültüründe genilemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten E.coli üremedi. Kan ve beyin apsесinden izole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları aynı idi. Hastada seftriakson tedavisi kesilerek meropenem 3x2 gr dozda i.v. yolla başlandı. İdrar incelemesinde idrarda lökosit saptanmadı, idrar kültüründe üreme olmadı. Bakteriyemi odağı açısından yapılan ekokardiyografide ve jetasyon saptanmadı. Batın ve pelvik ultrasonografisinde apse saptanmadı. Diş enfeksiyonu açısından panoramik film çekilen hastada taburculuk sonrasında çene cerrahisine başvurması önerildi. Apse materyalinin patolojik incelemesi "proliferevasküler yapılar ve perivasküler kronik nonspesifik inflamasyon bulguları gösteren glial doku örnekleri serebellar apse" şeklinde raporlandı. Meropenem tedavisinin 42. gününde çekilen beyin difüzyon MRG'de beyin apsесi boyutlarının regresyon gösterdiği, ölçülemeyecek boyutlarda olduğu raporlandı. Hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

## Tartışma

Beyin apseleri, ileri beyin cerrahisi tedavi yöntemleri ve yeni antimikrobiyallere rağmen, mortalite oranı yüksek santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır. Beyin apseleri, toplum kaynaklı veya nozokomiyal olarak sınıflandırılabilir. Kafa travmasına bağlı kafatası kırığı veya nöroşirüjik girişimlere bağlı olarak gelişenler postnöroşirüjik form olarak da isimlendirilir [3].

Beyin apselerinin klinik belirtileri spesifik değildir. En sık

görülen semptom baş ağrısıdır. Ateş, baş ağrısı ve mide bulantısından oluşan klasik semptomlar olguların %20 'sinde görülür. Olguların yaklaşık %57'sinde fokal nörolojik defisitler de saptanabilir. [1]. Hastaların bir kısmında lokalize nörolojik bulgularla birlikte veya bu bulgular olmaksızın bilinç bozuklukları da görülebilir [3,4]. Laboratuvar testlerinde; lökosit sayısı ve C-reaktif protein düzeyi genellikle normaldir. Erken ve kesin tanıda beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en uygun tanısal testlerdir. Erken tanı ve tedavi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir [1,4].

Beyin apselerinin tedavisinde antimikrobiyal ve cerrahi girişim kombinasyonu ve primer infeksiyon odağının ortadan kaldırılması gerekir. Sunduğumuz olguda E.coli'ye bağlı bakteriyemi ve beyin apsесinin primer odağı saptanamadı.

Escherichia coli (E. coli), yenidoğan menenjitine en sık neden olan bakterilerden biridir, ancak; erişkinlerde hematogen yolla gelişen E.coli'ye bağlı beyin apsесi ve subdural ampiyem nadirdir [5].

Beyin apsесinin en sık nedenleri; Streptococcus türleri (spp.) ve Staphylococcus spp.'dir. Bu türler arasında viridans streptococci ve Staphylococcus aureus en yaygın olanlarıdır. Bu etkenler dışında pek çok mikroorganizma beyin apsесine neden olabilir. Beyin apsесine neden olan etkenler, primer infeksiyon odağının yerine, hastanın yaşına (çocuklar ve yetişkinlerde etken mikroorganizmalar farklılık gösterebilir) ve konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak farklılık gösterir. İmmünesüpresif hastalarda beyin apsесinin etkenleri mantarlar da dahil olmak üzere çok çeşitli organizmaları içerebilir, immün sistemi normal bireylerde ise bakteriler en sık etkenlerdir.

Beyin apsесinde etken mikroorganizmalar primer infeksiyon bölgesi ve konağının tanı konulmamış altta yatan hastalıkları hakkında ip uçları sağlayabilir. Aerobik Gram negatif basiller örneğin E.coli sıklıkla beyin cerrahisi girişimi, kafa travması veya otogenik (kulak kaynaklı) infeksiyonlarından sonra etken olarak karşılaşılabılır. Gram negatif çubuklar izole edildiğinde, Klebsiella pneumoniae (K.pneumoniae), Pseudomonas spp., E.coli ve Proteus spp. en yaygın olanlarıdır.

Daha az görülen etkenler; Haemophilus saphrophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Salmonella ve Enterobacter spp'dir [1].

Menenjitte birlikte veya menenjit olmaksızın Klebsiella pneumoniae beyin apsесi, toplum kökenli primer karaciğer apsесi ile ilişkili metastatik infeksiyonun bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir [1,3].

Rau ve ark.[3] aerob Gram negatif basillere bağlı beyin apsесi gelişen 33 olguyu irdelenmişlerdir. Çalışmada 23 hastada beyin apsесi spontan olarak gelişirken, 10 hastada ise beyin cerrahisi girişimi sonrasında gelişmiştir. Hastalarda beyin apsесinden en sık izole edilen bakteriler; K. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, E. coli ve Proteus türleri olarak saptanmıştır. Salmonella spp., Enterobacter spp., K. oxytoca, Vibrio spp. ve Morganella morganii ise nadir patojenler olarak saptanmıştır. Apselerin bir olgu dışında supratentoryal yerleşimli olduğu saptanmıştır. Olguların 24'ünde tek bir apse, 9'unda çoklu apse saptanmıştır. Apselerin 26'sı cerrahi olarak ve 7'si ise sadece antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Olguların 7'sinde (%21) mortalite gelişmiştir.

Constantin ve ark. [6] maksillo sfenoetmoidal rinosinüziti olan bir hastada komplikasyon olarak orbitalselülit ve takiben beyin apsесi bildirmişlerdir. Beyin apsесi drenajı yapılan hastada apse materyalinde E.coli üremiştir. Olguda beyin apsесi ve antibiyotik drenajı sonrasında olumlu klinik yanıt elde edilmiştir.

Akuzawa ve ark. [5] 77 yaşında bir kadın hastada basit bir böbrek kisti infeksiyonu sonrası E. coli'ye bağlı beyin apsесi gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Altı haftalık meropenem tedavisi sonrasında beyin apsесi ve renal kist infeksiyonu tamamen düzelmiştir.

Sunduğumuz olguda hem beyin apsесi kültüründe hem de kan kültüründe GSBL üreten E.coli izole edildi. Şuşların antibiyotik duyarlılıkları aynı idi. Bu nedenle, olgumuzda bakteriyemiye bağlı beyin apsесi gelişmiş olabileceğini düşündük. Ekokardiyografi ve ultrasonografi ile yaptığımız incelemelerde GSBL üreten E.coli'ye bağlı bakteriyemi odağı tespit edemedik. Literatürde bakteriyemik yayılımın tipik olarak çoklu beyin apselerine neden olduğu bildirilmesine rağmen, olgumuzda tek beyin apsесi olması için çinçtir.

Gram negatif basillere bağlı beyin apsесi gelişen hastalarda septik şok ve ölüm oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Klebsiella pneumoniae, Proteus ve Enterobacter türlerine bağlı beyin apselerinin sıklığı nöroşirüjik girişimler ve nozokomiyal infeksiyonlarla yakın ilişkilidir. Proteus türlerinin otojenik infeksiyonlarda sık görüldüğü rapor edilmiştir [3].

Frontoetmoidal veya sfenoidal sinüzite bağlı olarak gelişen beyin apselerinin %23-33'ünden enterik Gram negatif basillerin izole edildiği rapor edilmiştir [6].

Sunduğumuz olguda, üç yıl önce timpanomasteidektomi ameliyatı olması nedeniyle bu girişim önemli bir risk faktörü olmasına rağmen, beyin apsесi kaynağı olarak düşünülmedi.

Akciğer apsesi, ampiyem, cilt infeksiyonu veya intra abdominal infeksiyonlar gibi uzak infeksiyon odağından patojen mikroorganizmanın hematogen yolla yayılımına bağlı olarak gelişen beyin apseleri olguların %15-30'unu oluşturmaktadır. Odağı saptanamayan kriptojenik beyin apselerinde potansiyel kardiyovasküler hastalıkların araştırılması konjenital kalp hastalığı, patent foramen ovale veya arteriyovenöz fistül gibi hastalıkları saptayabilir, bu hastalıklarda patojen bakteriler akciğer aracılığı ile sistemik dolaşıma katılabilir.

Üriner sistem infeksiyonuna bağlı metastatik beyin apselerinde *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* sık bildirilen patojen mikroorganizmalardır. *E.coli*'ye bağlı beyin apsesi bildirilen 9 olguluk seride olguların 6'sı tanıdan bir ay sonra ölmüştür. Olguların 8'inin erkek olduğu ve 3 olguda öncesinde üriner sistem infeksiyonu rapor edilmiştir [5].

Sunduğumuz olguda *E.coli* bakteriyemisinin odağını saptanamakla birlikte, üriner sistem infeksiyonu kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E.coli*'ye bağlı santral sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde beyin omurilik sıvısına geçişinin iyi olması nedeniyle karbapenem grubu antibiyotiklerden meropenem tercih edilmektedir [7]. Tseng ve ark. 61 yaşında bir erkek hastada hidrosefali nedeniyle uygulanan ventriküloperitoneal şant ameliyatı ile ilişkili GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae*'ya bağlı olarak gelişen menenjit bildirmişlerdir. Hasta i.v. meropenem ve yüksek doz fosfomisin ile başarıyla tedavi edilmiştir. Sunduğumuz olguda da 42 günlük meropenem tedavisi sonrasında apse tamamen düzeldi.

Sonuç olarak, *E.coli*'ye bağlı bakteriyemi gelişen olgularda beyin apsesi gibi mortal komplikasyonların gelişebileceği akılda tutulmalı ve hastalarda mortaliteyi azaltmak için erken tanı ve tedavi uygulanmalıdır.

## Kaynaklar

1. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-abscess>.
2. Bakshi R, Wright PD, Kinkel PR, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in bacterial endocarditis: the neuroimaging spectrum of septic brain embolization demonstrated in twelve patients. *J Neuroimaging* 1999; 9:78.
3. Rau CS, Chang WN, Lin YC, et al. Brain abscess caused by aerobic Gram-negative bacilli: clinical features and therapeutic outcomes. *ClinNeurolNeurosurg*. 2002;105 :60-5.
4. Rosenblum ML, Hoff JT, Norman D, et al. Nonoperative treatment of brain abscesses in selected high-risk patients. *J Neurosurg*.1980; 52:217-25.
5. Akuzawa N, Osawa T, Totsuka M, et al. Secondary brain abscess following simple renal cyst infection: a case report. *BMC Neurology* 2014; 14:130.
6. Constantin F, Niculescu PA, Petre O et al. Orbital cellulitis and brain abscess – rare complications of maxillo-spheno-ethmoidal rhinosinusitis. *Rom J Ophthalmol*. 2017; 61: 133–6.
7. Tseng YC, Kan LP, Huang LY, et al. Successful treatment of a patient with ventriculo-peritoneal shunt-associated meningitis caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Tohoku J Exp Med* . 2014 ;233(4):301-5.





Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri [www.icmje.org](http://www.icmje.org) internet adresinde bulabilirsiniz

**Amaç ve kapsam:** "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi ([www.icmje.org](http://www.icmje.org) adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://dergipark.gov.tr/tjcl> linkinden ulaşılabilir.

**Açık erişim politikası:** Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

**Yazarlara Bilgi:** Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

**Dergi adının kısaltması:** Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

**Makale dili:** Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

**Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi:** Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

**Değerlendirme:** Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

**Basıma kabul edilmesi:** Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

**Yayın hakları devri:** <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

**Makale genel yazım kuralları:** Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

### Yazının bölümleri

**1. Sunum sayfası:** Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

**2. Başlık sayfası:** Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmemelidir (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

**Başlık:** Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

### 3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

**Başlık:** Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

**Özet:** Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

**Metin bölümleri:** Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.





**Etik kurallar:** Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

**Teşekkür yazısı:** Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

**Kaynaklar:** Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunularında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

**4. Şekiller:** Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

#### Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

a. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

#### Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası ( Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.