

ISSN 2822-4833



SAğLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
İZMİR FACULTY
OF MEDICINE

Cilt 3
Sayı 1
Yıl 2024
Sayfalar 1-65



İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF IZMIR FACULTY OF MEDICINE

İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Kemalettin Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Baş Editör/Editor-in-Chief

Prof. Dr. Enver İlhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Editör/Editor

Prof. Dr. Yücel Karaman

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER
CONTENTS

EDİTÖRE MEKTUP
LETTER TO THE EDITOR

Preoperatif Değerlendirmede Pediatrik Akciğer Grafisi: Anormal Görünümlü Ancak Normal Olan Timus
Pediatric Chest Radiograph in Preoperative Evaluation: Abnormal-Appearing but Normal Thymus
Canan SALMAN ÖNEMLİ
Sayfa:1-3

ARAŞTIRMA MAKALELERİ
RESEARCH ARTICLES

İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Karsinoembriyonik Antijen Düzeyinin Tedavi Yanıtı ile İlişkisi
The Relationship of Carcinoembryonic Antigen Level with the Treatment Response in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer
Merve AYIK TÜRK, Berna KÖMÜRCÜOĞLU, Bilge SALIK, Mücahit FİDAN, Dilek KALENCİ
Sayfa:3-8

Stigma Perceptions of Public Employees Concerning Covid-19 Disease
Kamu Çalışanlarının COVID-19'a İlişkin Damgalama Algıları
Elif SARAÇ, Remziye CAN, Esra YILDIZ
Sayfa:9-15

Pulmoner Tromboemboli Tanısında Trombosit İndekslerinin Öngörücü Rolü
Predictive Role of Platelet Indices in the Diagnosis of Pulmonary Thromboembolism
Mehmet Can UGUR, Yalçın KOÇYİĞİT, Cengiz CEYLAN
Sayfa:16-20

Hemoroid Cerrahisi Öncesi Profilaktik Antibiyotik Tedavisi ve Barsak Temizliği Yapılmalı mı?
Should Prophylactic Antibiotic Treatment and Intestine Cleaning be Made Before Hemorrhoid Surgery?
Zeynep ŞENER BAHÇE, Tülin ÖZTAŞ, Erkan DALBAŞI
Sayfa:21-26

Parents' Evaluation of Changes in Parents' and Children' Physical and Psychological Health Status in COVID-19 Pandemic
COVID-19 Pandemisinde Anne-Babaların ve Çocukların Fiziksel ve Psikolojik Sağlık Durumlarındaki Değişiklikleri Anne-Babaların Değerlendirmesi
Süheyla TEKİRDAĞLI
Sayfa:27-36

Spectrum of Alpha-Thalassemia Mutations According to Immigration, Ethnicity in Bursa, Turkey and First Observing of SEA Double Gene Deletion
Bursa; Türkiye'de Göç, Etnik Kökene Göre Alfa-Talasemi Mutasyonlarının Spektrumu ve SEA Çift Gen Delesyonunun İlk Kez Gözlemlenmesi
Deniz GÜVEN, Şeyma Nur BAYRAK, Elif Güler KAZANCI, Betül ORHANER
Sayfa:37-45

Endometrial Kanserlerin İntraoperatif Değerlendirilmesinin Güvenilirliği
Reliability of Intraoperative Assessment of Endometrial Cancers
Ayşe Gül TAVUKÇU, Sevil SAYHAN, Duygu AYZA, Gamze AKÖZ, Esra Canan KELTEN TALU, Tuğba KARADENİZ
Sayfa:46-50

DERLEME
REVIEW

Chou-Talalay Metodu ile İlaç Kombinasyonlarının Analizi: Prensipler, Deneysel Tasarım Stratejileri ve Bilgisayar Yazılımıyla Analiz
Analysis of Drug Combinations with Chou-Talalay Method: Principles, Experimental Design Strategies, and Analysis with Computer Software
Bayram Oğuz ÖZER
Sayfa:51-60

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

Cases with Recurrent Hospitalization due to Unexplained Ileus: Paraduodenal Hernia
Açıklanamayan İleus Sebebiyle Tekrarlayan Hastanede Yatışı Olan Olgular: Paraduodenal Herni
Emre Berat AKÇAY, Kadir ÇORBACI, Ali SÜRMEİİOĞLU
Sayfa:61-65

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ HAKKINDA

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

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

Amaç

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

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

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

Kapsam

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

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, bir diğeri farklı bir dilde yayınlanmış olsa bile, birden fazla başvuru ve çoğul başvuru kabul etmemektedir. Yayınlanacak materyalin bilimsel içeriğinden yazarlar sorumludur. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, makalenin dayandığı araştırma materyallerini isteme hakkını saklı tutar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yeni kurulan ve yeni yapılanma sürecinde olan bir dergidir. Dergimiz güçlü editöryal ve hakem kadrosu ile kısa sürede endeks başvuruları yapmayı planlamaktadır. Tüm makaleler web sitemizde PDF formatında da mevcuttur ve ücretsiz olarak indirilebilir.

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

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

Açık Erişim Politikası

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

Telif Hakkı Devir Formu

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

Yazarlar çalışmalarını değerlendirilmek üzere dergimize gönderdiklerinde çalışmalarının telif hakkını İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne devretmek zorundadır. Bu devir yazının kabulü ile bağlayıcı olur. Çalışmanın hiçbir kısmı yazılı izin alınmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme yapılamaz.

Derginin yaklaşımları International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE (<http://www.icmje.org>) ve Council of Science Editors-CSE (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur. Kaynak göstermek veya çalışma künyesini belirtmek şartı ile kullanılabilir. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

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

Çıkar Tartışması

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

YAZIM KURALLARI

Makale Kabulü

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

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir elektronik ya da basılı ortamda sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekmektedir. Makalelerin, yasalara ve etik kurallara uygunluğu ve bilgilerin doğruluğu yazarların sorumluluğundadır. Makalelerde kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yayımlanan makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez. Makale gönderme sürecinde tüm yazarların ORCID numaralarını belirtmeleri gerekmektedir. ORCID hesabı ücretsiz olup "<https://orcid.org/register>" adresinden hesap oluşturulabilir.

Değerlendirme Süreci

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

Yayın Hakkı Devir Formu

Yazarlar, makalelerin değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederek. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formunun makalelerin sisteme girilmesi aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Dergimize değerlendirilmek üzere çalışma gönderecek yazarlar ‘ Telif Hakkı Devir Formu ’ nu ıslak imzalı olarak doldurmalı ve tarayarak sisteme yüklemelidir

(<https://dergipark.org.tr/pub/izmirtip/page/13523>)

Yazarlık Katkısı

Makalede yazar olarak belirtilen her kişi International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılamalıdır (www.icmje.org).

Çıkar Çatışmaları

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

Makalenin Hazırlanması

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

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

Tablo 1. Yazı tiplerine göre sınırlamalar

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

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

a. Başlık sayfası:

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

b. Öz:

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

c. **Anahtar sözcükler:**

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

d. **Ana Metin:**

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

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

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

f. **Kaynaklar:**

1. Her kaynak, metindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve kullanıldığı cümlenin sonunda parantez içinde (nokta işaretinden önce) belirtilmelidir.
2. Altı ve daha az yazar olduğunda tüm yazarlar listelenmeli, 7 yazar ve üstü 6 yazardan sonra "ve ark. /et al" şeklinde yazılmalıdır. (Aşağıda örneği var)
3. Birden fazla kaynak kullanılıyor ise kaynak numaraları arasında virgül konulmalıdır. (örn. 1,2,5)
4. Ardışık ikiden fazla kaynak bir arada kullanılmışsa belirtilen en küçük ve en büyük kaynak numarası arasında kesme işareti konulmalıdır (örn.1-5)
5. En son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir.
6. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Kaynak Örnekleri

Dergi (Journal)

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

Basım Öncesi, Sayı ve Sayfa Numarası Henüz Belli Olmayan Yayın (Journal Article By DOI - Before Issue Publication with Page Numbers)

O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004. doi:10.1007/s00259-003-1399-3.

Çevrim İçi (Online) Dergi

Mertcan A. Pathological analysis of tendon healing. Orthop Pat. Published online May 7, 2022. doi:10.1047/ım2264

Kitap (Books)

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Sloatweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Kitap Bölümü (Book Chapter)

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

f. **Tablolar:**

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

g. **Resimler ve Şekiller:**

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

h. **Resim ve Şekil Alt Yazıları:**

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

MAKALENİN GÖNDERİLMESİ

Makaleler yalnızca derginin internet adresi üzerinden gönderilebilir.

(<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new>)

Sisteme yüklenecek dosyalar sırasıyla;

- Ana makale (Türkçe ve İngilizce Öz, Türkçe ve İngilizce başlık, İngilizce ve Türkçe Anahtar Kelimeler DAHİL), Ana makalede kurum, kuruluş ve yazar ismi bulunmamalıdır.
- Başlık sayfası
- Tablolar
- Resimler, şekiller
- Yazar Sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

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

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

İnsan ve Hayvan Hakları

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

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

İntihal ve Etik Suistimal

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

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

Fabrikasyon: Var olmayan veri ve bulguları/sonuçları yayınlamak.

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

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

Veri Manipülasyonu/Yanlışlık: Yanlış bir izlenim vermek için araştırma verilerini manipüle etmek veya kasıtlı olarak çarpıtmak. İntihal, fabrikasyon, çoğaltma, veri manipülasyonu/tahrifatı ve salamlama gibi etik olmayan uygulamaları ve yazarlık hediye etme, uygunsuz teşekkür gibi etik olmayan davranışları onaylanmaz.

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

BAŞ EDITÖRÜN ve EDITÖRÜN SORUMLULUKLARI:

Yayın Kararı ve Sorumluluğu

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

Gizlilik

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

Çıkar Çatışmaları ve Açıklama

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez. Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık yazılı izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır.

Yayımlanan Eserlerde Temel Hatalar

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

HAKEMLERİN SORUMLULUKLARI

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

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

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

Kişisel yorumlardan veya eleştirilerden kaçınmak

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

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

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

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

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

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

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

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

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

YAZARLARIN SORUMLULUKLARI

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

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

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

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

Çalışmanın oluşturulmasında içeriğe katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,

- c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
- ç) Dilimleme: Bir araştırmancının sonuçlarını, araştırmancının bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
- d) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı hâlde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,
- e) Diğer etik ihlal türleri şunlardır:
- 1) Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek,
 - 2) Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak
 - 3) Yayınlarında hasta haklarına riayetetmemek,
 - 4) İnsanlarla ilgili biyomedikal araştırmalarda veya diğer klinik araştırmalarda ilgili mevzuat hükümlerine aykırı davranmak,
 - 5) İncelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri eser sahibinin açık izni olmaksızın yayımlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak,
 - 6) Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekanları, imkanları ve cihazları amaç dışı kullanmak,
 - 7) Bilimsel bir çalışma kapsamında yapılan anket ve tutum araştırmalarında katılımcıların açık rızasını almadan ya da araştırma bir kurumda yapılacaksa ayrıca kurumun iznini almadan elde edilen verileri yayımlamak,
 - 8) Araştırma ve deneylerde; hayvanlara ve ekolojik dengeye zarar vermek, çalışmalara başlamadan önce alınması gereken izinleri yetkili birimlerden yazılı olarak almamak, mevzuatın veya Türkiye'nin taraf olduğu uluslararası sözleşmelerin ilgili araştırma ve deneylere dair hükümlerine aykırı çalışmalarda bulunmak,
 - 9) Araştırmacılar veya yetkililerce, yapılan bilimsel araştırma ile ilgili olarak muhtemel zararlı uygulamalar konusunda ilgilileri bilgilendirme ve uyarma yükümlülüğüne uymamak,
 - 10) Bilimsel çalışmalarda, diğer kişi ve kurumlardan temin edilen veri ve bilgileri, izin verildiği ölçüde ve şekilde kullanmamak, bu bilgilerin gizliliğine riayet etmemek ve korunmasını sağlamamak.

İletişim Bilgileri

Başeditör

PROF. DR. ENVER İLHAN

SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Dekanlığı Kazımdirik mah. Sanayi Cad. No:7B 35000 Bornova/İzmir Tel: 0 232 3421875

e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com

enverhan60@gmail.com

Editör

PROF. DR. YÜCEL KARAMAN

SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com

Dergimizde yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki simgesine tıklanarak erişilebilir.

Preoperatif Değerlendirmede Pediatrik Akciğer Grafisi: Anormal Görünümlü Ancak Normal Olan Timus?

Pediatric Chest Radiograph in Preoperative Evaluation: Abnormal-Appearing but Normal Thymus?

Canan Salman Önemli 

Izmir Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Operasyon planlanan hastalarda yapılacak laboratuvar testleri ve gerekli olan durumlarda akciğer grafisiyle görüntüleme preoperatif olarak oluşabilecek zorlukları belirleme açısından anesteziste yol göstericidir. Hipertrofik pilor stenozu nedeni ile cerrahi operasyon planlanan 1 aylık pediatrik bir hastanın preoperatif değerlendirmesi sırasında akciğer grafisinde tamamen normal olan timüs dokusunun bir kalp hastalığını düşündürebilecek şekilde anormal görünümü olabileceği, pediatrik hastalarda akciğer grafilerini değerlendirirken normal anatomik yapıların varyasyonlarının da olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Pediatrik; preoperatif; timüs; akciğer grafisi

Abstract

Laboratory tests will be conducted on patients scheduled for surgery, and chest X-ray imaging will be performed when necessary. These tests will guide the anesthesiologist in identifying any potential difficulties that may arise during the surgery.

When evaluating a 1-month-old pediatric patient with hypertrophic pyloric stenosis, it's important to keep in mind that the thymus tissue, which appears normal on a chest radiograph, may have an abnormal appearance that could indicate a heart disease. Additionally, when reviewing chest radiographs in pediatric patients, it's important to note that there may be variations in normal anatomical structures.

Keywords: Pediatric; preoperative thymus; chest x-ray

SAYIN EDİTÖR

Cerrahi operasyon planlanan pediatrik hastalarda yapılan preoperatif yapılacak laboratuvar testleri ve gerekli olan durumlarda akciğer grafisiyle görüntüleme, preoperatif olarak oluşabilecek zorlukları belirleme açısından yol göstericidir. Pediatrik hastalarda preoperatif değerlendirme sırasında akciğer grafisindeki anormal görüntülerin aslında tamamen normal olabileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır.

Gebeliği normal seyreden ve 39. haftada normal vajinal doğum ile 3780 gram erkek çocuk doğuran annenin anamnezinde; bir aylık bebeğinde bir haftadır devam eden kusma şikayeti ile dış bir merkeze başvurduğu, yapılan ultrasonografisinde hipertrofik pilor stenozu saptanması üzerine cerrahi operasyon amacı ile çocuk cerrahisi kliniğine yatırılma hikayesi mevcuttu. öğrenildi. Hastanın preoperatif değerlendirmesinde laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı. Konjenital bir anomali olasılığını ekarte etmek için çekilen akciğer grafisinde ise sağ akciğerde yelken benzeri bir görüntü saptandı (Resim 1).



Şekil 1: Pediatrik akciğer grafisinde normal timüs görünümü, yelken işareti

Hastanın bir aylık pediatrik vaka olması nedeniyle bu görüntünün öncelikle konjenital bir kalp hastalığı olabileceği düşünüldü. Pediatrik kardiyoloji konsültasyonunda ise transtorasik ekokardiyografide patent foramen ovale dışında patolojik bulgu saptanmadığı ve akciğer grafisindeki görüntünün normal timus görünümü ile uyumlu olduğu belirtildi.

Pediatrik hastalarda preoperatif çekilen akciğer graflerini değerlendirirken, normal anatomik yapı ve varyasyonlarını bilmek yanlış yorumlamaların önüne geçilmesini sağlamak için önemlidir. Örneğin infantlarda timus bezi büyüktür ve çok fazla varyasyon gösterebilmektedir (1). Timus dokusu genellikle üst mediasteninin ön kısmını doldurur ancak embriyonik timofarengeal kanalların seyri boyunca herhangi bir yerde de olabilir (1,2). Anterior mediastende bulunduğu için kitle benzeri görüntüye yol açabildiği gibi kalp kontürlerinde silinen bir görüntü yaratıp hastada kardiyomegali bulunduğu dair yorum yapılmasına neden olabilir (1). Timusun yanlara doğru üçgen şekilde uzanıp sağ lobunun dış bükey bir yan kenar ile düz bir alt kenar oluşturduğu görüntüye yelken işareti denilmektedir (3). Bu

durum aslında normal bir timus dokusu görünümüdür. Pediatrik hastada bu görünüm dışında kalp silüetinin kenarında çentik işareti veya ön kostaların üzerine dalga işareti şeklinde de timus görüntüsü görülebilir (3). Normal timus dokusunu patolojik durumlardan ayırt etmede kullanılacak ilk görüntüleme yöntemi ise ultrasondur (1,3).

Pediatrik hastalarda timüs dokusunun normal anatomik görüntü ile birlikte varyantlarının da bilinmesi; yanlış teşhis konulmasını önleyeceği gibi gereksiz ileri görüntüleme ve invaziv girişimlerden de kaçınmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aslan A, Yıkılmaz A. Normal ve patolojik pediatrik akciğer ve toraks radyografisi. Trd Sem. 2017;5:98-128.
2. Wee T, Lee AF, Nadel H, Bray H. The pediatric thymus: recognising normal and ectopic thymic tissue. Clin Radiol. 2021;7:477-87.
3. Manchanda S, Bhalla AS, Jana M, Gupta AK. Imaging of the pediatric thymus: Clinicoradiologic approach. World J Clin Pediatr. 2017;6:10-23.



İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Serum Karsinoembriyonik Antijen Düzeyinin Tedavi Yanıtı ile İlişkisi

The Relationship of Carcinoembryonic Antigen Level with the Treatment Response in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer

Berna K ömürçüoğlu^{1,2}, Merve Ayık Türk³, Bilge Salık¹, Mücahit Fidan¹, Dilek Kalenci⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Biyokimya Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Serum karsinoembriyonik antijenin (CEA) yüksek düzeyleri, birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'de tedavi öncesi ve iki kür kemoterapi sonrası serum CEA düzeylerinin tedavi yanıtı ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Toplam 60 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. İleri evre KHDAK (Evre IIIA/IIIB ve IV) tanılı 60 olguda, tedavi öncesi ve iki kür kemoterapi sonrası serum CEA düzeyleri ile 25 sağlıklı bireyden alınan kontrol serum CEA düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: KHDAK grubunda median serum CEA düzeyi 36,2 ng/ml, kontrol grubunda ise 3,65 ng/ml idi ($p < 0.01$). Olguların iki kür kemoterapi sonrası RECİST kriterlerine göre yanıt değerlendirildi ve 23 (%38) olguda parsiyel yanıt, 19 (%32) olguda stabil hastalık ve 18 (%30) olguda progresif yanıt olarak değerlendirildi. Progresif hastalık grubunda, tedavi sonrası serum CEA düzeyleri, stabil ve parsiyel yanıt grubuna göre daha yüksekti ($p=0,023$).

Sonuç: İleri evre KHDAK'de, kontrol grubuna göre serum CEA düzeylerinin yüksek olduğu ve serum CEA düzeylerinin progresif hastalık ile ilişkili olduğu bulundu. KHDAK'inde serum CEA düzeyi, tedavi yanıtını öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olabileceği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Serum karsinoembriyonik antijen düzeyi; küçük hücreli dışı akciğer kanseri; tedavi yanıtı

Abstract

Aim: High levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA) have been associated with poor prognosis in many types of cancer. The aim of our study is to investigate the relationship between pre- and post-treatment serum CEA levels, response rates to treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and Methods: The study was designed as a single-center, case-control study. A total of 60 patients and 25 healthy controls were included in the study. Serum CEA levels before and after two cycles of chemotherapy in 60 patients with advanced NSCLC (Stage IIIA/IIIB and IV) were compared with serum CEA levels in the control group of 25 healthy individuals.

Results: The median serum CEA level was 36.2 ng/ml in the NSCLC group and 3.65 ng/ml in the control group ($p < 0.01$). Response was evaluated according to RECIST criteria after two cycles of chemotherapy and it was evaluated as partial response in 23 (38%) patients, stable disease in 19 (32%) patients, and progressive response in 18 (30%) patients. Post-treatment serum CEA levels were higher in the progressive disease group than in the stable and partial response group ($p=0.023$).

Conclusions: It was found that serum CEA levels were higher in advanced NSCLC compared to the control group and serum CEA levels were associated with progressive disease. It has been shown that serum CEA level can be a parameter that can be used to predict treatment response in NSCLC.

Keywords: Serum carcinoembryonic antigen level; non-small cell lung cancer; treatment response

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin % 85'ini oluşturup, kötü prognozlu, tanı anında sıklıkla metastazlarla seyreden bir malignitedir (1). Hedeflenebilir mutasyonu olmayan, ileri evre KHDAK'de objektif yanıt oranı %30'larda olup, beklenen yaşam süresi bir yılın altındadır. İleri evre hastalıkta, kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi dahil olmak üzere tedavi seçenekleri sistemik tedavilerle sınırlıdır. Ancak her hastada tedaviye yanıt heterojendir (2). İleri yaş, kaşeksi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumunun düşük olması, yaygın evre, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, hücre tipi, tümörün mutasyon profili KHDAK'de prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Prognostik parametreler, benzer klinik ve patolojik özellikli hastalar içinde riskli hastaları ön görmede, riskli hastaların tanı ve tedavi planmasında önem oluşturmaktadır (1,3). Prognozun ön görülmesi tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önem oluştururken, tedavi yanıtının izleminde görüntüleme teknikleri rutin olarak kullanılmaktadır (4). Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin kullanılması standart olmakla birlikte görüntülemenin maliyet ve radyasyon maruziyeti göz önünde bulundurulduğunda KHDAK'de tanı, prognoz ve hastalığın terapötik izleminde kullanılabilecek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) hücre adezyonunda rol oynayan bir glikoproteindir. Normalde doğumdan önce fetal dokudan salgılanır ve salınım doğumla sonlanır. Sağlıklı erişkin bireylerde serumda bulunması beklenmez (5). Serum CEA düzeylerinin sigara içenlerde, yaşla ve interstisyel fibrozis gibi bazı benign akciğer hastalıklarında ılımlı seviyede arttığı gösterilmiştir (6,7).

Malignitelerde özellikle kolorektal kanserde serum CEA düzeyinin yüksek seviyeleri ileri evre ve kötü yaşam beklentisiyle ilişkili olduğu ve CEA'nın bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (8). Akciğer kanserinde ise tanı anında serum CEA düzeyinin yüksekliğinin kötü prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (5,9). Ancak serum CEA seviyelerinin tedaviye yanıtı değerlendirmedeki etkinliği konusunda literatür verisi sınırlıdır.

Çalışmamız, ileri evre KHDAK'de kemoterapi öncesi ve iki kür kemoterapi sonrası serum CEA düzeylerinin tedavi yanıtını ön görmede kullanılabilecek bir parametre olarak değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri tanısı alan hastalar, tek merkezli, vaka-kontrol çalışması olarak analiz edildi. Hastalardan ve kontrol grubundan yazılı bilgilendirilmiş onam formu ve yerel etik kurul onayı (25.07.2014-382) alınmıştır. Çalışmaya 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında patolojik (sitopatolojik/histopatolojik) olarak KHDAK tanısı

alan, TNM 8. evrelemeye göre evre IIIA/IIIB ve evre IV hastalar dahil edildi. İnflamatuvar barsak hastalığı, sekonder organ ya da hematolojik malignitesi olan, pankreatit ve hepatit öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, tümör subtipi, hastalığın evresi, T,N,M durumu, uzak organ metastazı varlığı ve tedavi yanıtı ile serum CEA düzeyi arasındaki ilişki incelendi.

Kemoterapi, gemsitabin, paklitaksel, dosetaksel veya pemetreksed ile kombinasyon halinde kullanılan üçüncü nesil platin bazlı rejimleri içeriyordu. Tedaviden sonra yapılan bilgisayarlı tomografi taramaları ile tedavi yanıtı değerlendirildi. Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST) göre hastalar tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progressif hastalık olarak dört gruba ayrıldı. Hedef lezyonların kaybolması tam yanıt, hedef lezyonun boyutunda % ≥ 30 azalma parsiyel yanıt, hedef lezyonun stabil kalması stabil hastalık, hedef lezyonun boyutunda artış % ≥ 20 artış veya yeni lezyon varlığında ise göre progresif hastalık olarak tanımlandı (10).

Kliniğimize başvuran hastaların hasta yakınları gibi benzer yaş ve demografik özellikleri olan 25 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen KHDAK hastalarının kan örnekleri kemoterapiden önceki 14 gün içinde ve ikinci siklus kemoterapi sonrasındaki üç hafta içinde toplandı. Sağlıklı kontrol grubunda bir kez serum CEA düzeyi ölçümü yapıldı.

Serum CEA düzeyleri; İmmunELİSA mikroelisa kiti ile CEA antijenine karşı monoklonal antikor kaplı mikropaklar ile "Mikroeliza" cihazında çalışıldı. Kitin duyarlılığı 0,5 ng/ml olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analiz SPSS programları ile yapıldı. G-power programı ile örneklem hesabı yapılmış; α : 0,05 power: 0,95 hesaplanmış ve toplam örneklem sayısı 4 olarak bulunmuştur.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin dağılımı standart dışı dağılımı değerlendirmede Spearman korelasyon analizi, Kruskal-Wallis varyasyon analizi ve ManWhitney U testi kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırmaları; normal dağılıma uyan değişkenler student t testi, uygunluk göstermeyenler de "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı. Nitel değişkenler çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu, dağılımları "Chi-Square" test yöntemleri ile karşılaştırıldı.

Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift kuyruklu test edildi "p" değerinin $0,05$ 'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 60 hasta incelenmiş olup hastaların 56'sı (%93,3) erkek hastalardan oluşmaktaydı ve ortalama yaş 63,07 (40-86) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 45,17 (32-60) idi. Hastaların tümör subtiplerinin dağılımı incelendiğinde squamöz hücreli karsinom 23 (%38,3), adenokarsinom 19 (%31,6), küçük hücreli dışı karsinom 15 (%25) ve büyük hücreli kanser 3 (% 5) idi. Hastaların hiçbirinde EGFR ve ALK mutasyonu saptanmadı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hasta grubu kemoterapi öncesi serum CEA düzeyi ile kontrol grubunun serum CEA düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun ortalama serum CEA düzeyleri $58,90 \pm 13,71$ ng/ml iken, kontrol grubunun $3,65 \pm 0,8$ ng/ml idi ($p < 0,01$). Tümör histolojisi ile CEA düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, serum CEA düzeylerinin ortalama değerinin adenokarsinomda daha yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,22$). Hastalığın evresi arttıkça serum CEA düzeylerinde artış izlenmekle beraber evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,65$). Hastalığın T, N ve M durumu ve hastaların sigara içimi ile CEA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=1,00$; $p=0,8$). İki kür kemoterapi sonrasında yanıt değerlendirilmesi yapıldığında, progresif hastalıkta serum CEA düzeyinin, parsiyel yanıt ve stabil yanıt grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($p=0,023$). Serum CEA düzeylerinin tümör subtipi, evre ve iki kür kemoterapi sonrası değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2).

Karaciğer metastazı olan olgularda serum CEA düzeyleri, karaciğer metastazı olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Karaciğer metastazlı dokuz olguda serum CEA düzeylerinin ortalama değeri $169,93 \pm 63,63$ ng/ml iken; karaciğer metastazı olmayan olgularda $48,04 \pm 13,32$ ng/ml idi ($p < 0,01$). Beyin metastazı olan olgularda ise serum CEA düzeyi, beyin metastazı olmayan grupla CEA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,8$)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli tüm hastaların median sağkalımı 8 (3-18) ay iken; hastaların tedaviye yanıt durumlarına göre incelendiğinde ise median sağkalım süreleri, parsiyel yanıt alınan grupta 12 (8-16) ay, stabil hastalık grubunda 10 (6-18) ay, progresif hastalık grubunda ise 6 (3-11) ay olarak bulundu.

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Karakteristik		n	%	Medyan (Range)
Yaş	KHDAK	60		63,07 (40-86)
	Kontrol	25		45,17 (32-60)
Cinsiyet	KHDAK Erkek	56	93,3	
	KHDAK Kadın	4	6,7	
	Kontrol Erkek	15	60	
	Kontrol Kadın	10	40	
Sigara Öyküsü	KHDAK Sigara içen	54	90	
	KHDAH Hiç İçmemiş	6	10	
	Kontrol Sigara içen	22	88	
	Kontrol Hiç İçmemiş	3	12	
	Histolojik tip	Küçük Hücreli Dışı	15	25
Adenokanser		19	31,7	
Squamöz Hücreli		23	38,3	
Büyük Hücreli		3	5	
Evre	IIIA	16	26,7	
	IIIB	12	20	
	IV	32	53,3	

KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Tablo 2: Serum CEA düzeylerinin dağılımı

Karakteristik		n	Serum Plazma CEA düzeyi (ng/ml)	p değeri
	KT öncesi KHDAK	60	58.90 ±13.7	<0,01
	Kontrol	25	3.65 ±0.8	
	2 siklus KT sonrası KHDAK	60	36.2±14.2	<0,01
	Kontrol	25	3.65 ±0.8	
Histolojik tip*	Küçük Hücreli Dışı	15	39±14.5	0,22
	Adenokanser	19	48.7 ±11.3	
	Squamöz Hücreli	23	32.6±9.3	
	Büyük Hücreli	3	29±12.3	
Evre*	IIIA	16	30.9±15	0,65
	IIIB	12	32.7±11	
	IV	32	44.5±17	
Tedaviye yanıt*	Parsiyel Yanıt	23	32± 9.3	0,023
	Stabil Hastalık	19	38±11.7	
	Progresif Hastalık	18	65±14.5	

TARTIŞMA

Karsinoembriyonik antijen, özellikle kolon kanseri ve gastrointestinal tümörler başta olmak üzere, birçok kanser türünde yüksekliği ileri evre ve kısa yaşam beklentisiyle ilişkili olduğu gösterilmiş bir belirteçtir. Ancak akciğer kanserinde tanı ve takipte CEA düzeylerinin yeri ve etkinliği tartışmalıdır. Çalışmamızda da ileri evre akciğer kanserinde, sağlıklı bireylere göre sigaradan bağımsız olarak, CEA düzeylerinin yüksek olduğu ve tedavi sonrası CEA yüksekliğinin kemoterapiye kötü yanıtla ilişkili olduğu gösterildi.

Okamura ve ark. tarafından yapılan çalışmada, akciğer kanseri tanısında CEA sensitivitesi %69, spesifitesini %68 olarak saptamış, CYFRA 21-1 ile birlikte kullanımında tanısal değerinin arttığını bildirilmiştir (11). Çalışmamızda ileri evre olgularda, kontrol grubuna göre serum CEA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Ancak çalışmamızda olgu sayısının azlığı nedeniyle tanıdaki etkinliği üzerinde çıkarımda bulunulamadı. Akciğer kanserinde erken evrede CEA düzeyinin takibinin nüksü belirlemede yararlı olabileceği ve prognostik olabileceği küçük serili yayınlarda gösterilmiştir. Tomita ve ark. tarafından yapılan çalışmada serum CEA düzeyi normal ve yüksek olan hastaların 5 yıllık sağkalımının sırasıyla %71.52 ve %48.41 olarak saptanmış ($p<0.0001$) ve preoperatif serum CEA ve CYFRA21-1 düzeylerinin erken evre KHDAK'de bağımsız

prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (12). Shintani ve ark. tarafından yapılan çalışmada, erken evre medikal inoperabl Sterotaktik Beam Radyoterapi (SBRT) yapılan olguların izleminde, yüksek serum CEA düzeyi olan grupta nüks ve progresyon oranlarının belirgin artmış olduğu gösterilmiştir (13). Song ve ark. tarafından yapılan çalışmada, squamöz hücreli karsinomda cerrahi sonrası erken nüksleri saptamada CEA, CYFRA 21-1 ve NSA'nın ilişkili olduğunu gösterilmiştir (14). Duan ve ark. preoperatif ve postoperatif yüksek serum CEA düzeylerinin, cerrahi sonrası erken nüks ile ilişkilendirilmiştir (15). Benzer bir çalışmada ise bu hasta gruplarına adjuvant kemoterapi uygulanması önerilmiştir (15-17). Çalışmamızda yüksek CEA düzeyleri literatür verisi ile uyumlu olarak tedaviye kötü yanıt ve kötü prognoz ile ilişkililbulundu. KHDAK'de sadece CEA düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği literatür verisi sınırlıdır. Arietta ve ark. tarafından yapılan çalışmada KHDAK olgularında iki kür kemoterapi sonrası CEA düzeylerinde \leq %20 azalmanın kemoterapiye iyi yanıt ve iyi prognozla ilişkiliendirilmiştir (9). Serum CEA düzeylerinin kemoterapi yanıtını ön görmeye % 55 sensitivite ve %68 negatif prediktif değer (NPV) saptanmıştır. Serum CEA özellikle CYFRA 21-1 ile birlikte daha etkili bir prognostik faktör olduğu ve prognozu belirlemede birlikte kullanımları önerilmiştir (9,12).

Çalışmamızda da literatür verisi ile uyumlu olarak serum CEA düzeyi, 2 kür kemoterapi sonrası progresif hastalık grubunda, parsiyel yanıt ve stabil yanıt grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Wan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, özellikle Evre 4 hastalarda CEA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda evre 3 ile 4 arasında anlamlı farklılık saptanmadı. CEA düzeylerinin sigara içenlerde ılımlı yüksek olabileceği literatürde izlenmekle birlikte çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında CEA düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (5). Tümör histopatolojik subtipinin serum CEA düzeyi ile ilişkisi araştırıldığında, özellikle squamöz hücreli karsinomda, adenokarsinoma göre serum CEA'nın prognostik etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda adenokarsinom grubunda serum CEA düzeyi daha yüksek olmakla birlikte, farklı histopatolojik alt gruplarında serum CEA düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Bu sonuç çalışmamızda olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda evre 4 olgularda, metastatik organ ve CEA düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Arrietia ve ark. tarafından yapılan çalışmada, beyin metastazı görülen olgularda daha yüksek serum CEA düzeylerinin olduğu gözlenmiş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (9). Çalışmamızda beyin metastazı ile CEA arasında ilişki gözlenmezken, karaciğer metastaz saptanan olgularda serum CEA düzeyinin, karaciğer metastazı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Benzer bir çalışmada, KHDAK'de yüksek serum CEA düzeyleri, kemik ve karaciğer metastazı ve çoklu organ metastazları ile ilişkilendirilmiştir (21). Koleraktal kanserinde ise karaciğer metastazı olan hastalarda ortalama serum CEA düzeyi metastaz olmayan gruptan daha yüksek olduğu bulunmuştur (22).

Son yıllarda özellikle EGFR mutasyonu olan hastalarda CEA yüksekliği ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (23,24). Çalışmamızda hastaların mutasyon analizlerinde mutasyon saptanmamasına rağmen hastaların serum CEA düzeyi tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. İleri yaşta hastaların komorbiditelerinin CEA düzeylerine etkisinin bilinmemesi ve komorbiditeler ile serum CEA düzeyinin ilişkisinin araştırılmaması çalışmamızın birinci kısıtlılığıdır. Ayrıca çalışmada girişimsel işlem ile serum CEA düzeyi tayini yapılması nedeniyle hasta ve sağlıklı gönüllülerin katılımı az olmuş, vaka ve kontrol gruplarının sayısı

eşitlenememiştir. Bu da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Üçüncü olarak çalışmamızda tümör mutasyonlarından yalnızca EGFR ve ALK mutasyonu araştırılmış olup, diğer moleküler testler çalışılmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda lokal ileri ve ileri evre KHDAK'de tedavi sonrasında yüksek serum CEA düzeylerinin kemoterapiye kötü yanıt ile ilişkili olabileceği ve serum CEA düzeylerinin tedavi yanıtını ön görmeye prognostik bir faktör olarak kullanılabilirliği düşünüldü. Akciğer kanseri CEA ilişkisi halen ilgi çekmeye ve araştırılmaya devam etmektedir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Novello S, Barlesi F, Califano R. Metastatic nonsmallcell lung cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow up. *Ann Oncol.* 2016;27:1-27.
2. Gridelli C, Rossi A, Maione P. Treatment of non-small-cell lung cancer: state of the art and development of new biologic agents. *Oncogene.* 2003;22:6629-38.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-86.
4. Ganti AK, Mulshine JL. Lung cancer screening. *Oncologist.* 2006;11:481-7.
5. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;76:138-43.
6. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA.* 1976;235:1975-9.
7. Ruibal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers.* 1992;7:160-6.
8. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer

and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014;134:2513-22.

9. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Martínez-Barrera L, Morales M, Dorantes-Gallareta Y, Peña-Curiel O, et al. Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2013;13:254.
10. Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
11. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K, Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;80:45-9.
12. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Research*. 2010;30:3099-102.
13. Shintani T, Matsuo Y, Iizuka Y, Mitsuyoshi T, Mizowaki T, Hiraoka M. prognostic significance of serum CEA for non-small cell lung cancer patients receiving stereotactic body radiotherapy. *Anticancer Res*. 2017;37:5161-7.
14. Song WA, Liu X, Tian XD, Wang W, Liang CY, Zhang T, et al. Utility of squamous cell carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen, Cyfra 21-1 and neuron specific enolase in lung cancer diagnosis: a prospective study from China. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:3244-8.
15. Duan X, Cui Y, Li H, Shi G, Wu B, Liu M, et al. High preoperative and postoperative levels of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 indicate poor prognosis in patients with pathological Stage I nonsmall cell lung cancer. *Indian J Cancer*. 2015;52 Suppl 3:E158-63.
16. Nasralla, A, Lee J, Dang J, Turner S. Elevated preoperative CEA is associated with subclinical nodal involvement and worse survival in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2010;15:318.
17. Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, Simon K, Uhlig S, Dayyani F. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJC*. 2017;116:1037-45.
18. Wan Z. Association of divergent carcinoembryonic antigen. patterns and lung cancer progression. *Sci Rep*. 2020;10:2066.
19. Liu H, Xiaoling G, Tangfeng L, Ying W, Yongying X, Dongmei Y, et al. The role of serum carcinoembryonic antigen in predicting responses to chemotherapy and survival in patients with non-small cell lung cancer. *J Cancer Research and Therapeutics*. 2014;10:239-43.
20. He G, Jiang Z, Xue S, Sun X, Wang W. Expression of LDH and CEA in serum in the process of targeted therapy of lung adenocarcinoma and the association between them and prognosis. *Oncol Lett*. 2019;17:4550-6.
21. Numata T, Endo T, Yanai H, Ota K, Yamamoto Y, Shimizu K, et al. Serum CEA and CYFRA levels in ALK-rearranged NSCLC patients: correlation with distant metastasis. *In Vivo*. 2020;34:2095-100.
22. Pakdel A, Malekzadeh M, Naghibalhossaini F. The association between preoperative serum CEA concentrations and synchronous liver metastasis in colorectal cancer patients. *Cancer Biomark*. 2016;16:245-52.
23. Gao XC, Wei CH, Zhang RG, Cai Q, He Y, Tong F, et al. 18F-FDG PET/CT SUVmax and serum CEA levels as predictors for EGFR mutation state in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2020;20:61.
24. Kuo, YS, Zheng MZ, Huang MF, Miao CC, Yang LH, Huang TW. Chou association of divergent carcinoembryonic antigen patterns and lung cancer progression. *Sci Rep*. 2020;10:2066.



Stigma Perceptions of Public Employees Concerning Covid-19 Disease

Kamu Çalışanlarının Covid-19'a İlişkin Damgalama Algıları

Elif Saraç¹, Remziye Can², Esra Yıldız³

¹ Turkish Ministry of National Defense, Ankara, Turkey

² Mustafa Kemal Atatürk Vocational and Technical Anatolian High School, Eskisehir, Turkey

³ Ataturk University, Nursing Faculty, Public Health Nursing Department, Erzurum, Turkey

Abstract:

Aim: The Covid-19 pandemic has caused people to be exposed to negative attitudes and stigma. The aim of the study was to investigate the stigma perceptions of public employees concerning Covid-19 and to determine variables thought to be related.

Materials and Methods: The study, which adopted a descriptive design, was conducted between 4/11/2021 and 1/1/2022. 351 employees in two public workplaces responded to the research. The Stigmatization of Covid-19 Questionnaire was delivered to the employees through an online platform. The participation rate was 63.8%. Data were analyzed using the SPSS 20.0 Package program.

Results: The majority of the participants (42.5%) fell within the age group of 36-45 years. 69.2% of them were male, and 61.8% were workers. While the mean score of self-stigma associated with Covid-19 was 50.61±9.73, stigma toward others was 78.68±13.01. There was a statistically significant difference between the mean scores of age, gender, education, marital status, history of previous Covid, and stigma toward others.

Conclusion: The self-stigma perceptions of employees were low, while those toward others were high. Factors such as age, gender, education, marital status, and previous experience with Covid-19 affected employees' perceptions of the stigma associated with Covid-19. The findings of the study highlight the importance of intervening early to provide psychological or social support for employees.

Keywords: Covid-19; stigma; perception; public employee

Öz:

Amaç: Covid-19 pandemisi bireylerin olumsuz tutumlara ve damgalanmaya maruz kalmasına neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı; kamu çalışanlarının Covid-19'a ilişkin damgalama algılarını araştırmak ve bununla ilişkili olduğu düşünülen değişkenleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı olarak yapılan araştırma 4/11/2021 ile 1/1/2022 tarihleri arasında yapılmıştır. İki kamu işyerinden 351 çalışan, anketi yanıtlamış, Covid-19 damgalama anketi online platform üzerinden çalışanlara ulaştırılmıştır. Katılım oranı %63,8'dir. Veriler SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların %42,5'inin 36-45 yaş grubunda olduğu, %69,2'sinin erkek ve %61,8'inin işçi olduğu belirlendi Covid-19'a ilişkin kendini damgalama puan ortalaması 50,61±9,73 iken, başkalarına yönelik damgalama puan ortalaması 78,68±13,01 bulundu. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve daha önce Covid geçirme faktörleri ile başkalarına yönelik damgalama puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi.

Sonuç: Çalışanların kendilerini damgalama algıları düşük iken, başkalarına ilişkin damgalama algıları yüksektir. Yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, daha önce Covid-19 geçirmiş olmak çalışanların Covid-19 ile ilgili damgalanma algılarını etkilemiştir. Bu bulgular, çalışanlara psikolojik veya sosyal destek sağlamak için erken müdahale etmenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19; damgalama; algı; kamu çalışanları

INTRODUCTION

Stigma is a deterrent that prevents the achievement of social goals and the realization of the concept of health (1). It can also be defined as showing negative attitudes or behaviors toward people or the environment (2). During the Covid-19 pandemic, according to research, those who were Covid-positive or encountered a Covid patient entertain thoughts that are detrimental to their social life and hinder their professional development. Such thoughts may result in negative attitudes toward oneself and others (3,4). Those who are Covid-positive might think they are stigmatized and discriminated against in society and such negative thoughts generate stress, reduce their quality of life, and cause other problems that can lead to trauma, mental illness, and even suicide (5,6).

“Stigma, whether directed to self or to others, increases loneliness, reduces vitality, and blunts the ability to cope with difficult situations” In a social sense, this feeling of being left alone and negatively labeled can also be defined and evaluated as psychological violence. It is thus essential to determine how this psychological violence or pressure affects individuals and where the stigma comes from. Ever since the beginning of the pandemic, all the necessary measures have been taken to prevent and avoid the disease. Despite these measures there were different attitudes and opinions towards health professionals: such as the virus transmission could be caused by them and that the incidence of the disease could be higher in the health care community. These ideas resulted in the members of the health care team—physicians, nurses, technicians, and so on—having negative attitudes toward themselves and others (7-14).

The studies which conducted with health care workers, teachers, laborers, students, technical personnel, and laboratory personnel showed that most of them have Covid-associated stigma (15-17). What these professions have in common is that most of them have Covid-associated stigma (15-17). In contrast, the national literature, while intensely evaluating the stigma perceptions of frontline health care workers, has rarely mentioned the stigma perceptions of other segments of society toward themselves and others. Identifying the groups that are socially excluded and stigmatized due to Covid and implementing the necessary interventions are essential to prevent the negative consequences of this exclusion. To fill this gap in the national literature, this research focused on public sector employees, aiming to assess their perceptions of Covid-19 stigma. It was also aimed to determine the associated factors such as

demographics and their covid-19 experiences with their perceptions of Covid-19 stigma.

Research questions

In the study, there were questions that could be answered ;

1. What/ How is the level of perception of Covid-19-related stigma of public employees?
2. What is the associated factors with the perception of Covid-19-related stigma of public employees?

MATERIALS and METHODS

Design

This was a descriptive study conducted to assess the perceptions of public service employees regarding Covid-19 stigma.

Participants

The study comprised 351 workers and civil servants who voluntarily agreed to participate. Eligibility criteria for the survey was to be working in public workplace during the pandemic period, the ability to understand in Turkish and access to online survey. Exclusion criteria of the study is to be manager in the workplaces. Questionnaires were distributed to all participants without sample selection and those who accepted voluntarily were included. All participants were informed about the study, and their informed consents were obtained online.

Data collection tool

Data were collected using a descriptive information form and stigmatization of Covid-19 Questionnaire by Malas and Malas (2021)(19).

Descriptive information form

The form included questions regarding age, sex, occupation, education level, marital status, chronic diseases, whether or not they ever had Covid, whether or not they thought the Covid-related workplace precautions were adequate, and their initial concerns during the pandemic.

Stigmatization of Covid-19 questionnaire

To assess public employees' perceptions of Covid-19 stigma toward others and themselves, Malas and Malas conducted a literature review and created two separate questionnaire forms (19). This form is not a standardized scale. Form A contains statements about how individuals feel and think when someone else complains about Covid-19 symptoms or talks about their treatment process experiences a complaint or treatment process about Covid illness. In contrast, Form B contains statements about how individuals feel and think when themselves complain about Covid-19 symptoms or talks about their treatment process experiences a complaint or treatment process about Covid illness. The participants were asked to respond to 24 statements

in Form A and 19 statements in Form B using a six-point Likert scale, ranging from "5: strongly agree," "1: strongly disagree," and "0: do not know." There are no negative statements in the forms (19). The high scores on both forms indicate that the participants' perceived increased Covid-19 stigma toward themselves and others.

Data collection and statistical analysis

Three hundred fifty-one people (workers and civil servants) participated in the study. The participation rate was 63.8%. The data were collected using an online questionnaire via Google forms platform. The form was delivered by the worker representative through social media during the rest time (10:00 am) of the employees. Informed consent of participants were taken via social media. It took 10 minutes to fill out the questionnaire.

The data were analyzed using the SPSS 20.0 package program. The statements in the question forms (A and B) used by Malas and Malas were evaluated by factor analysis and, consequently, they were grouped under two factors for Form A and two factors for Form B. The factor analysis results were used to determine whether the statements in the question forms (A and B) are relevant to the study. Therefore, when analyzing the responses to the current questionnaire, the statements for each form (Form A and B) were analyzed separately according to their average score.

The data's fit to the normal distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, and comparative analysis was used for the data that showed normal distribution. The binary categorical variables (such as gender) and stigma means were compared using the independent t-test, and the variables with more than two groups were compared using the one-way ANOVA test ($p < 0.05$)

Ethics committee process

Informed consent form the workers, permission from the institution, and ethics committee approval (4.11.2021-2021/46) were obtained.

RESULTS

42.5% of participants was in the 36-to-45-years age group, 69.2% were male, 61.8% workers, 63.5% married, and 75.5% did not have chronic diseases.

Table.1 shows the participants' descriptive characteristics.

The mean score of the stigma toward others was 78.68 ± 13.01 , and the mean score of self-stigma was 50.61 ± 9.73 . A reliability analysis of the questionnaire was performed, with Form A having a cronbach's alpha value of 0.845 and Form B having 0.823.

Table 1: Findings on Descriptive Characteristics

		n	%
Age	26-35	97	27.6
	36-45	149	42.5
	46 and above	105	29.9
Gender	Female	108	30.8
	Male	243	69.2
Profession	Worker	217	61.8
	Civil Servants	134	38.2
Education	Secondary School	48	13.7
	High School	168	47.9
	University	108	30.8
	Post Graduate	27	7.6
Marital Status	Married	223	63.5
	Single	128	36.5
Chronic Illness	Yes	86	24.5
	No	265	75.5
Having Covid-19 Before	Yes	126	35.9
	No	225	64.1
Workplace Precautions	Sufficient	236	67.2
	Insufficient	115	32.8
Initial Concerns During the Pandemic	Infecting Family	228	65
	Stigma in Workplace	123	35
Total		351	100.0

The mean score of stigma toward others was is at the limit of statistical significance according to age groups ($p=0.05$). In the post-hoc tests performed to determine the source of the difference, the mean stigma scores in the 46 and above age group were found to be higher than the others.

A statistically significant difference was found between the gender and the mean score of stigma toward others ($p=0.007$). The mean score was found to be higher in females than in males.

Though no statistically significant difference was found between profession and the mean stigma scores ($p=0.624$), a statistically significant difference was found between education and the mean stigma score ($p=0.008$). According to the post-hoc analyses performed to determine the source of the difference, the mean stigma score of high school graduates was found to be higher than that of other graduates.

A statistically significant difference was found between marital status and the mean score of stigma toward others ($p=0.030$), the mean score of single ones were higher than married ones.

No statistically significant difference was found between having chronic illness and the mean score of stigma ($p=0.367$). A statistically significant difference was found between workplace precautions, having Covid-19 before and stigma toward others ($p<0.001$).

Between the initial concern during the pandemic and the mean score of stigma toward others a statistically significant difference was found ($p=0.014$). Accordingly, those who are Covid-positive and believe they will be stigmatized in the workplace show more negative attitudes toward others. Also, no statistically significant difference was found between the participants' descriptive characteristics and self-stigma ($p>0.05$). **Table.2** shows the comparison results between the participants' descriptive characteristics and the mean score of Covid stigma.

Table.2: Findings on comparison of descriptive characteristics and Covid-19 stigma score averages

	COVID-19 Stigma Toward Others mean±sd	COVID-19 Self-Stigma mean±sd
Age		
18-35	73.69±12.80	48.65±10.89
36-45	77.45± 9.57	49.54±8.36
46 and above	73.95±12.46	48.63±8.49
	F: 6.602 p:0.000	F: 1.193 p:0.312
Gender		
Female	77.72±11.91	49.19±9.82
Male	73.91±12.11	48.72±9.34
	t: 2.720 p:0.007	t: 0.432 p:0.666
Profession		
Worker	75.32±11.38	48.29±8.00
Civil Servants	74.67±13.37	49.79±11.45
	t: 0.491 p:0.624	t:-1.446 p:0.184
Education		
Secondary School	76.18±12.10	47.81±7.77
High School	77.00±10.17	48.72±7.50
University	72.06±14.27	49.45±11.73
Post Graduate	73.28±12.43	49.28±13.03
	F:4.028 p:0.008	F:0.363 p:0.780

Marital Status		
Married	74.10±13.45	49.17±9.81
Single	76.77±9.33	48.33±8.90
	t: -1.986 p:0.030	t: 0.797 p:0.426
Chronic Illness		
Yes	76.11±11.46	48.97±7.01
No	74.74±12.38	48.83±10.17
	t: 0.904 p:0.367	t: 0.114 p:0.910
Having Covid-19 Before		
Yes	77.89±9.01	49.89±7.80
No	73.49±13.38	48.29±10.27
	t: 3.289 p≤0.001	t: 1.524 p:0.101
Workplace Precautions		
Sufficient	73.46±13.31	48.62±10.30
Insufficient	78.37±8.54	49.37±7.55
	t: -3.607 p<0.001	t: -0.695 p:0.441
Initial Concerns During The Pandemic		
Infecting Family	73.90±11.91	48.76±9.70
Stigma in Workplace	77.24±12.37	49.06±9.11
	t: -2.468 p: 0.014	t: -0.283 p:0.777

t: Independent t test, F: One Way Anova Test, $p<.05$ statistical significance.

DISCUSSION

Social isolation causes people to distance themselves from their surroundings and not express their problems to others. Moreover, feeling excluded and negatively labeled in work environments triggers psychological stress and harms work performance and productivity (20). The social isolation ushered in by the Covid-19 pandemic also created similar situations. In this study, a statistical correlation was found between the age of public employees and stigma: those aged 46 and above had a higher perception of stigma toward others. This is in line with some findings in literature (19, 21). This finding, which could be because the individuals in this age group are sensitive and feel irritated about the contagious diseases and can exhibit negative attitudes and behaviors like stigmatization and labeling. The perception of Covid stigma toward others was found to be higher in females than in males, with women exhibiting more negative attitudes toward Covid patients or people in treatment. While Malas

and Malas found no significant difference between gender and stigma perception, Dickerson et al. found that stigma can be influenced by different factors regardless of gender (22). Malas and Malas found that men agreed more with questionnaire statements such as "I am hesitant to be friend a Covid patient," which shows that men are more affected by society's stigma and negative attitudes. This finding might be stemming from emotional nature of women. The link between gender and stigma in this study is consistent with the findings in the literature.

Occupation was found to not affect the perception of Covid stigma. However, according to the national and international community, Covid-19 infection is especially prevalent among health care workers, who face stigmatization from the rest of the society (8,21,23,24). In a study the perception of the stigmatization of health workers is high (19). Our study, because it focused on a different occupational group than health care workers, thus differs in this finding from the rest of the literature. Education was not found to affect self-stigma. However, high school graduates were found to have negative perceptions of others with Covid-19. In a study, education was found to affect self-stigma: with a decrease in education level, individuals' negative attitudes toward themselves increased (25). Although our finding—that education influences attitudes toward stigma—is consistent with the literature, it differs in terms of its importance, and it is evident that negative attitudes increase as education decreases. It might be an outcome of individuals with high education level getting information about Covid-19 disease from reliable references. Single employees were found to have negative attitudes toward others with Covid-19. However, as Bana found that marital status did not affect stigma perception (21), our result differs from these findings, which could be because our study focused on employees not health professionals.

Having chronic illness did not affect the perception of Covid stigma, a result that is consistent with Malas and Malas according to whom chronic diseases, designated as high-risk diseases and prioritized during the pandemic, do not affect the perception of covid stigma. It might stemmed from that individuals had an illness even it is a chronic disease or Covid-19 developed empathy towards each others.

Covid-positive employees, we found, showed high negative attitudes toward others, a finding specific to our study. While it can be expected from people who were Covid-positive or even received

treatment for it before to empathize with newly Covid-positive patients and be more considerate toward them, this was not the case; this could be because of the severe symptoms and negative experiences the Covid-positive had.

Those who considered the pandemic-related measures implemented in their workplace inadequate were found to have high perceptions of stigma toward others. According to the literature, the anxiety level of pulmonary patients who perceived social measures as inadequate was high, and the level of social anxiety and negative attitudes could be controlled by taking appropriate measures (26-28). The finding of our study is comparable to these results in this regard.

The most common response to the question "What is the concern during the pandemic process in research?" was "transmission of disease to family members." Our finding is similar to the concerns of health care workers who could not even go home and were housed in dormitories during the initial phase of the pandemic (29). Among the other common concerns were the negative perceptions of those who said, "I think I will be sick and stigmatized at work." This finding can be interpreted to mean that those who are sick and worried about being stigmatized also communicate these thoughts and attitudes to others. This finding is unique, since we found no other study that assessed the variables present in our study.

None of the factors found to be effective in this study influenced self-stigma. The self-stigma perceptions of workers (laborers, doctors, nurses, teachers, students, and so on) in their respective occupations found in the international literature are not consistent with the results of this study (15-18). This can be considered an effect of cultural and regional differences. The present study conducted in the eastern of Turkey. Thoughts or beliefs of citizens can differ in this culture.

Contributions and Limitations

The study was conducted in two public institutions not in private. It can be shown as a limitation. By the results of our study we believe that public employees self stigma due to the outbreak and the disease of Covid-19 has been revealed. Additionally, this study made employees be aware of the stigma associated with Covid-19 disease.

CONCLUSION

Stigma is a deterrent that can occur because of cultural differences, diseases, or for some other reason, and lead to negative judgments or attitudes. At the beginning of the Covid-19 pandemic, health care workers were the first to be socially

stigmatized, followed later by different other parts of community. This study assessed public health employees' perceptions of Covid stigma toward themselves and others. The perception of self stigma of participants were at a low level while the stigma towards others were high. Employees aged between 18 and 25, women, high school graduates, single people, those who had Covid before, those who believe their workplace interventions are inadequate, and those who are Covid-positive and believe they are stigmatized in the workplace all of them have negative attitudes toward Covid patients or those in treatment. In light of this, interventions to identify the causes of their negative attitudes and eliminate them, educational and informational practices, and studies to develop empathy are recommended for influential groups and segments.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript is not currently being considered for publication elsewhere.

The current study was presented as an oral presentation at the 2nd International 3rd National Health Care Services Congress (17-18 May 2022).

Aknowledgements

We thank to all participants and the managers of the workplaces conducted in and to Malas and Malas.

REFERENCES

1. Paananen J, Lindholm C, Stevanovic M, Wieste E. Tensions and paradoxes of stigma: discussing stigma in mental health rehabilitation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;16:5943.
2. Vertovec S. Covid-19 and enduring stigma. Max Planck Institute. Available at: <https://www.mpg.de/14741776/covid-19-and-enduring-stigma>. Access Date: 24.11.2020.
3. Karaffa K, Koch J. Stigma, pluralistic ignorance and attitudes toward seeking mental health services among police officers. *CJB* 2020;6:759–77.
4. Schubert M, Ludwig J, Freiberg A, Hahne TM, Starke KR, Girbig M, et al. Stigmatization from work-related covid-19 exposure: a systematic review with meta-analysis. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2021;12:6183.
5. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, Jing M, Goh Y, Nigiam NJH, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun*. 2020;88:559–65.
6. Sanden RL, Stutterheim SE, Pryor JB, Kok G, Bos, AE. Coping with stigma by association and family burden among family members of people with mental illness. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2014;10:710-17.
7. Sandal A, Karadogan D, Telatar TG, Kotan A, Konyali Hatipoglu B, Yumrukuz Senel E, et al. Perceived need for mental health services among healthcare workers during the coronavirus disease-19 pandemic in Turkey: a multicenter cross-sectional study. *Balkan Med J*. 2023;4:262-70.
8. Gulhan PY, Arbak PM, Annakkaya AN, Balbay EG, Balbay OA. An assessment of post-COVID-19 infection pulmonary functions in healthcare professionals. *Am J Infect Control*. 2022;10:1125-32.
9. Bagcchi S. Stigma during the COVID-19 pandemic. *Lancet. Infect Dis*. 2020;7:782.
10. Basterzi A, Cesur E, Guvenc R, Tasdelen R, Yilmaz T. COVID-19 and stigma. Turkish Medical Association, COVID-19 pandemic sixth month evaluation report. 2020;415-24.
11. Chaudhary FA, Ahmad B, Ahmad P, Khalid MD, Butt DQ, Khan SQ. Concerns, perceived impact, and preparedness of oral healthcare workers in their working environment during COVID-19 pandemic. *J. Occup. Health*. 2020;1:12168.
12. Elhadi M, Msherghi A, Elgzairi M, Alhashimi A, Bouhuwaish A, Biala M, et al. Psychological status of healthcare workers during the civil war and COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *J. Psychosom. Res*. 2020;137:110221.
13. Sahin SK, Arslan E, Atalay UM, Demir B, Elboga G, Altındag A. Psychological impact of COVID-19 outbreak on health workers in a university hospital in Turkey. *Psychol Health&Med*. 2022;1:81-90.
14. Lai J, Ma S, Wang Y, Chai Z, Hu J, Wei N. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease. *JAMA Netw Open*. 2020;3: e203976.
15. Khanal P, Devkota N, Dahal M, Paudel K, Joshi D. Mental health impacts among health workers during COVID-19 in a low resource

- setting: A cross-sectional survey from Nepal. *Glob. Health.* 2020;1:89.
16. Dang AK, Le XT, Le HT, Tran BX, Do TT, Phan HB et al. Evidence of COVID-19 impacts on occupations during the first Vietnamese national lockdown. *Ann. Glob. Health.* 2020;1:112.
 17. Greene T, Harju-Seppänen J, Adeniji M, Steel C, Grey N, Brewin CR et al. Predictors of PTSD, depression and anxiety in UK frontline health and social care workers during COVID-19. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2020;1:1882781.
 18. Tan W, Hao F, McIntyre RS, Jiang L, Jiang X, Zhang L, et al. Is returning to work during the COVID-19 pandemic stressful? A study on immediate mental health status and psychoneuroimmunity prevention measures of Chinese workforce. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87:84-92.
 19. Malas EM, Malas HS. Evaluation of stigma and perception of stigma in health care professionals in the COVID-19 period. *J Suleyman Demirel Univ, Institute Social Sciences* 2020;40:172-97.
 20. Carpinello B, Pinna F. The reciprocal relationship between suicidality and stigma. *Front Psychiatry.* 2017;8:35.
 21. Bana P. COVID-19: Evaluation of the social stigma perception of health workers during the epidemic process. *Press Academia Procedia (PAP).* 2020;4:288-98.
 22. Dickerson B, Sommerville J, Origoni AE, Norman B, Parente F. Experiences of stigma among outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2002;1:143-55.
 23. Taylor L. Covid-19 misinformation sparks threats and violence against doctors in Latin America. *BMJ.* 2020;370:m3088.
 24. Teksin G, Uluyol OB, Onur OS, Teksin MG, Ozdemir HM. Investigation of stigma-related factors and their effects on healthcare workers during the COVID-19 pandemic in Turkey: a multicenter study. *SETB.* 2020;3:281-90.
 25. Ramaci T, Barattucci M, Ledda C, Rapisarda, V. Social stigma during COVID-19 and its impact on HCWs outcomes. *Sustainability.* 2020;19:3834.
 26. Yildiz M, Beyoglu MA, Sahin MF, Aksu K. Covid-19 Evaluation of anxiety in individuals with end-stage lung disease during the pandemic process. *Ankara Med J.* 2021;4:594-604.
 27. Zheng L, Miao M, Lim J, Li M, Nie S, Zhang X. Is lockdown bad for social anxiety in COVID-19 regions? A national study in the SOR perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;12:4561.
 28. Roy D, Tripathy S, Kar SK, Sharma N, Verma SK, Kaushal V. Study of knowledge, attitude, anxiety and perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr.* 2020; 51:102083.
 29. Batu M, Kalamani S, Tos O, Subası H. The perception of COVID-19 and communication of healthcare professionals actively taking part in the pandemic process with their children: a qualitative investigation on the background of the visible. *Turkish Review of Communication Studies.* 2021;38:35-54.



Pulmoner Tromboemboli Tanısında Trombosit İndekslerinin Öngörücü Rolü

Predictive Role of Platelet Indices in the Diagnosis of Pulmonary Thromboembolism

Yalçın Koçyiğit¹, Mehmet Can Uğur², Cengiz Ceylan^{3,4}

¹Aliğa Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Bakırçay Üniversitesi, İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Yandal Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Endotelial hasar ve hiperkoagülabilité gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinen trombosit aktivasyonu, pulmoner tromboemboli (PTE) gelişiminde de önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle trombosit indeksleri PTE tanısında yol gösterici olabilir. Bu çalışmada, trombosit indekslerinin pulmoner tromboemboli tanısı için öngörüdürücülüğünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2020-2023 yılları arasında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile tromboemboli tanısı alan 18 yaş üstü hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Herhangi bir ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından pulmoner tromboemboli koluna benzer özelliklerde katılımcılardan oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmaya 33 PTE grubu, 35 kontrol grubu olmak üzere toplam 68 hasta dahil edildi. Grupların tanı anındaki trombosit sayısı, ortalama platelet volüm (MPV), plateletcrit (PCT) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak PTE grubunda trombosit dağılım genişliği (PDW) değeri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$). PDW için hesaplanan cut-off değeri %16,35 (%95 CI, AUC:0,790 [0,675-0,905], sensitivite %72,7, spesifite %71,4) saptanmıştır.

Sonuç: Tromboz gelişiminde anahtar rol oynayan trombosit aktivasyonunu gösteren trombosit indeksleri, PTE tanısında prediktif değer taşıyabilir. Çalışmamızda PDW değeri PTE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu verilerin desteklenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Pulmoner emboli; trombosit indeksleri; trombosit dağılım genişliği

Abstract

Aim: Platelet activation, which is known to play a key role in the development of endothelial damage and hypercoagulability, also has an important role in the development of pulmonary thromboembolism (PTE). Therefore, platelet indices can be a guide in the diagnosis of PTE. In this study, it was aimed to investigate the predictiveness of platelet indices for the diagnosis of pulmonary thromboembolism.

Materials and Methods: The data of patients over the age of 18 who were diagnosed with thromboembolism by computed tomography pulmonary angiography in between 2020-2023 were retrospectively reviewed. A control group consisting of participants who had no history of any additional disease or drug use, and who were similar to the pulmonary thromboembolism arm in terms of age and gender, was formed.

Results: A total of 68 patients, 33 in the PTE group and 35 in the control group, were included in the study. When the platelet count of the groups at the time of diagnosis, mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) were compared, no statistically significant difference was found between the groups. However, platelet distribution width (PDW) value was found to be statistically higher in the PTE group ($p=0.001$). The cut-off value calculated for PDW was 16.35% (95% CI, AUC:0.790 [0.675-0.905], sensitivity 72.7%, specificity 71.4%).

Conclusions: Platelet indices showing platelet activation, which plays a key role in the development of thrombosis, may have predictive value in the diagnosis of PTE. In our study, PDW value was found to be associated with the development of PTE. More comprehensive studies are needed to support these data.

Keywords: Pulmonary embolism, platelet indices, platelet distribution width.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Mehmet CAN UĞUR

Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-mail: med.can@hotmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 25.07.2023/16.01.2024

GİRİŞ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), dünyada yılda 10 milyondan fazla kişiyi ilgilendiren bir hastalıktır (1). Venöz tromboembolizmin sık görülen nedenlerinden biridir ve genellikle derin ven trombozuna sekonder ortaya çıkar. Mortalite oranı farklı çalışmalarda %25-30 olarak bildirilmekle birlikte eğer zamanında ve doğru tanı koyulursa bu oran %2-8'e kadar gerileyebilmektedir (2). PTE'de tanı süreci öncelikle klinik kuşku ile başlamaktadır. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörleri de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle Wells skorlaması ve modifiye Geneva skorlaması geliştirilmiştir (3,4). Bu skorlama sistemleri ile hastalar düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılmakta ve bu sayede hastaların yaklaşık %30'u ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duymadan dışlanabilmektedir (5). Kuşkunun devam ettiği hastalarda ise ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA), PTE'yi yüksek duyarlılık ve özgüllükle tespit edebilen altın standart yöntemdir (6).

Venöz tromboemboli patogenezinin temeli staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadı'na dayanır (7). Özellikle endotelial hasar ve hiperkoagülabilitenin gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinen trombosit aktivasyonu, PTE gelişiminde de önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle trombosit indeksleri PTE tanısında yol gösterici olabilir (8).

Trombosit indeksleri, trombosit aktivasyonunun biyobelirteçleridir. Mean platelet volüme (MPV), ortalama trombosit hacmini; platelet distribution width (PDW) trombosit dağılım genişliğini; plateletcrit (PCT) ise trombositlerin kandaki işgal ettiği hacmi ifade eder (9). Trombosit-lenfosit oranı (PLR) ise, birçok klinik durumda inflamasyonun, hastalık aktivitesinin ve şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmayan yeni bir parametredir (10).

Çalışmamızda pulmoner emboli tanısına katkı sağlayabilecek, kolay ulaşılabilir, hız sonuç veren ve ucuz testler olan trombosit indekslerinin bu amaçla kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. Bu araştırmada, trombosit indekslerinin pulmoner tromboemboli tanısı için öngördüçülüğünün araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Yerel Etik Kurul'un 08.03.2023 tarih ve 910 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra 2020-2023 yılları arasında Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi ile tromboemboli tanısı alan 18 yaş üstü hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, trombosit sayısı, trombosit/lenfosit oranı, plateletcrit (PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve ortalama platelet volümü (MPV) değerleri kaydedildi (Mindray BC-6000, China). Herhangi bir ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından pulmoner tromboemboli koluna benzer özelliklerde katılımcılardan oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu.

İstatistiksel Analiz

Veriler sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve frekans, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi, normal dağılıma sahip değişkenler için Independent T-test, normal dağılım göstermeyen nonparametrik değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Kesme (cut-off) değerinin belirlenmesi için ROC analizi uygulanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 33 PTE grubu, 35 kontrol grubu olmak üzere toplam 68 hasta dahil edildi. PTE kolunda 18 kadın (%54,5), 15 erkek (%45,5); kontrol grubunda 20 kadın (%57,1) 15 erkek (%42,9) yer aldı. PTE ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 70,9 (40-91) ve 69,2 (49-82) idi. Grupların tanı anındaki trombosit sayısı, MPV, PCT ve PLR karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak PTE grubunda PDW değeri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$).

Grupların yaş, cinsiyet, tanı anındaki trombosit sayısı, MPV, PCT, PDW ve PLR değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

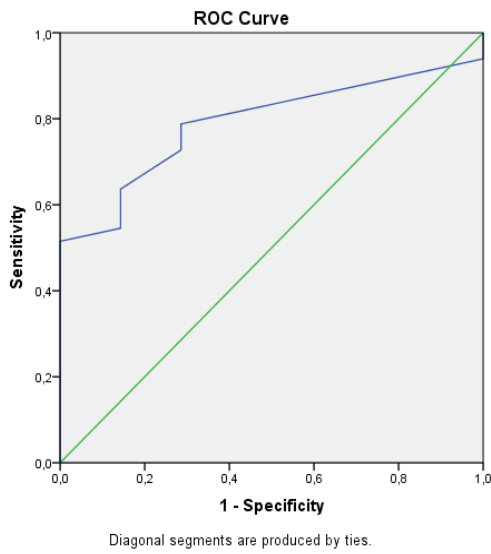
Tablo-1'de PDW, pulmoner emboli tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PDW için hesaplanan cut-off değeri 16,35% (%95 CI, AUC:0,790 [0,675-0,905], sensitivite %72,7, spesifite %71,4), negatif prediktif değeri %26,4 ve pozitif prediktif değeri %70,5, saptanmıştır (Grafik 1).

Tablo 1. Yaş, cinsiyet, tanı anındaki trombosit sayısı, MPV, PCT, PDW ve PLR değerleri

		PTE	Kontrol	P değeri
Cinsiyet	Kadın	18	20	
	Erkek	15	15	
Yaş (min-max)		70,9 (40-91)	69,2 (49-82)	0,491
Trombosit sayısı (/mm ³)		248400±86900	230000±68400	0,244
MPV (fL)		10,8	10,2	0,261
PCT (%)		0,205±0,12	0,259±0,12	0,974
PDW (%)		16,8±0,13	16,1±0,04	0,001
PLR		193,6±157,27	152,5±67,90	0,126

MPV: Mean Platelet Volume, PCT: Plateletcrit, PDW: platelet distribution width, PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio, PTE: Pulmoner Tromboemboli

Grafik 1: PDW için ROC eğrisi



TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli gibi trombotik süreçlerde trombosit aktivasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bu aktivasyonu kolay ölçülebilir biyobelirteçlerle tanımlanması, PTE'nin tanınmasında önemli bir avantaj sağlayabilir. Bu nedenle trombosit indeksleri olan MPV, PCT ve PDW bir çok çalışmada araştırılmıştır. Söz konusu biyobelirteçlerden en çok araştırılan trombosit sayısıdır. Primer veya sekonder gelişen trombositoz, arteriyel ve venöz tromboz riskini artırmaktadır. Bu ilişki pulmoner embolide de gösterilmiştir (12).

İçli ve arkadaşlarının derin ven trombozu (DVT) ve PTE hastalarında yaptığı çalışmada MPV 9.15 üstünde olan hastalarda PTE'nin daha sık görüldüğü

bildirilmiştir. Bu çalışmada MPV, DVT için de prediktif değeri olan bir parametre olarak belirlenmiştir (13). MPV aynı zamanda PTE'nin şiddetli ile de ilişkili olabilir. Yordan T ve arkadaşlarının 152 hastada yaptığı çalışmada, düşük riskli PTE hastalarının, masif ve submasif PTE hastalarına göre daha düşük MPV'ye sahip oldukları saptanmıştır (14). Alidaei N ve arkadaşlarının çalışması da MPV artışının PTE ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (8). Çalışmamızda MPV ile bir korelasyon bulunmamasının nedeni, vaka sayısı ve çalışmanın retrospektif dizaynı olabilir. Huang J ve ark., 70 PTE tanıli hastanın kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmasında MPV'nin yanısıra PDW artışının da PTE tanısı için öngörüdürücü olabileceğini bildirmiştir (15). Bu çalışmada PTE tanıli hastalar ve kontrol grubunun PDW değerleri sırasıyla %16,4 ve %16,0 (p=0,023) bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Sevak ve arkadaşları da PDW değerindeki %5,2'lik artışın %70 duyarlılık ve %82 özgüllük ile DVT tanıli hastalarda pulmoner emboli gelişimi için öngörüdürücü olduğunu bildirmiştir (16). Gunay E ve arkadaşlarının çalışmasında ise pulmoner embolinin ağırlığı ile ilişkili olan Computed tomography pulmonary arterial obstruction index ratio (CTPAOIR) skorunun MPV ve PDW ile korelasyonu saptanmıştır (17).

Pulmoner emboli hastalarında MPV ve PDW gibi trombosit aktivasyonunu gösteren indekslerdeki artışın olası bir nedeni tromboz sırasındaki trombosit tüketimidir. İnterlökin-1, tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan trombopoiez nedeniyle kemik iliğinden yeni

trombositler salınır ve periferik kana geçen bu trombositler MPV ve PDW'de artışa neden olur (18,19). PLR oranı, hem inflamasyonu hem de trombosit aktivasyonunu gösteren bir biyobelirteç olarak literatürde araştırılmıştır. Akkus C ve arkadaşlarının çalışmasında 1452 COVID-19 tanılı hastada PTE gelişen ve gelişmeyenler karşılaştırılmıştır. PTE gelişen ve gelişmeyenlerde PLR sırasıyla 202,0 ve 155,1 saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,006) (10). Yang W ve arkadaşlarının malignite hastalarında venöz tromboemboli gelişimini araştırdığı çalışmasında PLR, venöz tromboemboli gelişimi için bir prediktif faktör olarak belirlenmiştir (20). PCT'nin PTE gelişimi ile ilişkisini değerlendiren veri literatürde kısıtlıdır. Moharamzadeh P. ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit sayısı ve diğer trombosit indekslerinin pulmoner tromboemboli tanısı ile ilişkisi gösterilmemiştir (21). Bizim çalışmamızda da PTE tanısı ile PCT arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olması, retrospektif dizaynı ve vaka sayısının nispeten az olmasıdır.

SONUÇ

Tromboz gelişiminde anahtar rol oynayan trombosit aktivasyonunu gösteren trombosit indeksleri, PTE tanısında prediktif değer taşıyabilir. Çalışmamızda PDW değeri PTE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu verilerin desteklenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

1. Kaynaklar

1. Ist AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: result from the Copenhagen city heart study. *Circulation* 2010;121:1896-903.
2. Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-89.
3. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.

5. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
6. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
7. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. PLOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
8. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-90.
9. Alidaei N, Zarrin S, Eishi A, Rahimi M-H. Evaluation of the relationship between platelet count, mean platelet volume and pulmonary thromboembolism. *Razi J Med Sci*. 2012;19:20-6.
10. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26:178-93.
11. Akkus C, Yilmaz H, Duran R, Diker S, Celik S, Duran C. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in those with pulmonary embolism in the course of coronavirus disease 2019. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25:1133-36.
12. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004;116:84-90.
13. Ho KM, Chavan S. Prevalence of thrombocytosis in critically ill patients and its association with symptomatic acute pulmonary embolism. A multicentre registry study. *Thromb Haemost*. 2013;109:272-9.
14. Icli A, Aksoy F, Turker Y, Uysal BA, Alpay MF, Dogan A et al. Relationship between mean platelet volume and pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. *Heart Lung Circ*. 2015;24:1081-6.
15. Yordan T, Meric M, Kati C, Celenk Y, Atici AG. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52:110-5.
16. Huang J, Chen Y, Cai Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015;33:760-3.
17. Sevuk U, Bahadır MV, Altındag R, Baysal E, Yaylak B, Ay N, Ayaz F, Demirtas E. Value of

- serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1243-9.
18. Gunay E, Sarinc US, Kacar E, Halici B, Unlu E, Tunay K et al. Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism? *Clin Respir J.* 2014;8:33-40.
 19. Nelson RB, Kehl D. Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. *Cancer.* 1981;48:954-56.
 20. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
 21. Yang W, Liu Y. Platelet-lymphocyte ratio is a predictor of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2015;136:212-5.
 22. Moharamzadeh P, Rahmani F, Foroughifar S, Shahsavarinia K. Reliability of platelet indices for diagnosing pulmonary embolism; a brief report. *Adv J Emerg Med.* 2019;28;3:e27.



Hemoroid Cerrahisi Öncesi Proflaktik Antibiyotik Tedavisi ve Bağırsak Temizliği Yapılmalı mı?

Should Prophylactic Antibiotic Treatment and Intestine Cleaning be Made Before Hemorrhoid Surgery?

Zeynep Şener Bahçe¹, Tülin Öztaş², Erkan Dalbaşı³

¹ Diyarbakır Memorial Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Öz

Amaç: Cerrahi antibiyotik profilaksisinin (CAP) endike olduğu alanlar geniş oranda belirlenmiş olmasına rağmen bazı CAP uygulamalarında hâlen tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı hemoroid ameliyatı öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı ve bağırsak temizliğinin gerekli olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada grade 3-4 hemoroid tanısı konmuş ve opere olmuş 16-45 yaş aralığındaki hastaların verileri değerlendirildi. Kliniğimizde hemoroid hastalarına iki farklı yaklaşım yapılmaktadır. Bunlardan biri ameliyat öncesi veya sonrası antibiyotik uygulanması ve bağırsak temizliği yapılmaması diğeri ise ameliyat öncesi ve sonrası tek doz antibiyotik tedavisi (seftriakson 1000 mg) ve bağırsak temizliği (sodyum fosfat lavman 135 ml) uygulanmasıdır. Hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde birinci grupta 250 ve ikinci grupta da 250 hasta yer almıştır. Tüm hastaların ameliyat sonrası ateş, lökositoz, idrar yapmada zorlanma, yara yerinde indurasyon varlığı değerlendirildi. Operasyon sonrası bir ay süresince hastalar takip edildi. Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, operasyon süresi, hastanede kalış süresi ve postoperatif enfeksiyon oranı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza Ferguson ve Milligan-Morgan hemoroidektomi ve lateral internal sfinkterotomi yapılan toplam 500 hasta dahil edildi. İki grup arasında cinsiyet, operasyon süresi, hastanede kalış süresi, postoperatif analjezik ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Birinci grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Her iki gruptaki hastalar arasında postoperatif 1.hafta ve 1. ayda enfeksiyon açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Hemoroid ameliyatları ameliyat öncesi veya sonrası antibiyotik kullanılmadan ve bağırsak temizliği yapılmadan güvenle yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik; enfeksiyon; hemoroid

Abstract

Aim: Although areas where surgical antibiotic prophylaxis (SAP) is indicated are widely identified, discussions are still ongoing in some SAP applications. The aim of this study is to determine whether prophylactic antibiotic use and bowel cleaning are necessary before hemorrhoid surgery.

Materials and Methods: In the study, the data of patients between the ages of 16 and 45 who were diagnosed with grade 3-4 hemorrhoids and operated were evaluated. In our clinic, two different approaches are applied to hemorrhoid patients. One of these is not to administer antibiotics before or after surgery and not to perform bowel cleansing, and the other is to apply single dose antibiotic treatment (ceftriaxone 1000 mg) and bowel cleansing (sodium phosphate enema 135 ml) before and after surgery. When the patients' records were examined retrospectively, there were 250 patients in the first group and 250 patients in the second group. After the surgery, fever, leukocytosis, difficulty urinating, indignation at the wound site were evaluated. Patients were followed up for a month after the operation. The age, gender, operation time, hospital stay, and postoperative infection rate of the patients in both groups were compared.

Results: A total of 500 patients were included in our study who underwent Ferguson and Milligan-Morgan hemorrhoidectomy and lateral internal sphincterotomy. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender, duration of operation, hospital stay, postoperative analgesic need ($p>0.05$). The mean age was significantly higher in the first group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference in infection between patients in both groups in postoperative 1st week and 1st month ($p>0.05$).

Conclusion: Hemorrhoid surgeries can be performed safely before or after surgery without the use of antibiotics and without intangible cleaning.

Keywords: Antibiotic; infection; hemorrhoid

GİRİŞ

Cerrahi uygulamaların %10'unu perianal patolojiler oluşturmaktadır (1). Erişkin populasyonun yaklaşık % 4,4'ünde anal hemoroid görülmektedir (2). Çoğunlukla kronik kabızlık ve kronik ishal ile ilişkili olan hemoroid anal bölgedeki venlerin genişlemesi nedeni ile oluşmaktadır. Hemoroid hastalarında majör semptom dışkılama sonrası veya dışkılama sırasında kanamadır. Ağrı eksternal hemoroidlerde sık bir bulgu iken, internal hemoroidlerde daha çok kanama görülür. Kanama genellikle dışkı üzerinde kan izleri şeklinde veya dışkı geçişinden sonra birkaç damla şeklinde belirir.

Hemoroidektomi sonrası enfeksiyon oranı % 0.5-1 gibi çok düşük oranda olmasına rağmen hemoroidektomi öncesi çok yaygın olarak profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmaktadır (3). Cerrahi alanın doğal bakteri kolonizasyonu aracılığıyla kontamine olduğu, antibiyotik kullanımının postoperatif enfeksiyon riskini azaltacağı ameliyat sonrası nadir görülen fakat şiddetli seyreden postoperatif sepsis riskinin azaltılabileceği düşünülerek hemoroid ameliyatları öncesi profilaktik antibiyotik ve bağırsak temizliği yapılmaktadır (4,5). Ancak mevcut literatürde hemoroid ameliyatları için profilaktik antibiyotik gerekliliği ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ameliyat öncesi profilaktik antibiyotik ve bağırsak temizliği yapılarak ve yapılmadan hemoroidektomi ve lateral internal sfinterektomi (LİS) ameliyatı yapılan hemoroid hastalarında postoperatif enfeksiyon oranını karşılaştırdık. Çalışmamızın amacı hemoroid ameliyatı öncesi profilaktik antibiyotik ve bağırsak temizliğinin gerekli olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2017-Aralık 2020 tarihleri arasında genel cerrahi ve çocuk cerrahisi servisinde grade 3-4 hemoroid tanısı konulan ve Fergusson veya Milligan-Morgen hemoroidektomi yapılan ve LİS eklenen 500 hasta ile gerçekleştirildi. Grade 1-2 hemoroid hastalığı olanlar, band ligasyon tedavisi yapılan hastalar, obezitesi olan hastalar, diabetes mellitus, hipertansiyon, immün yetmezlik gibi

ek sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kliniğimizde hemoroid hastalarına iki farklı yaklaşım yapılmaktadır. Bunlardan biri ameliyat öncesi veya sonrası antibiyotik uygulanmaması ve bağırsak temizliği yapılmaması diğeri ise ameliyat öncesi ve sonrası tek doz antibiyotik tedavisi (seftriakson 1000 mg) ve bağırsak temizliği (sodyum fosfat lavman 135 ml) uygulanmasıdır. Hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde birinci grupta 250 ve ikinci grupta da 250 hasta yer almıştır. Tüm hastalara spinal anestezi uygulandı. Bu hastaların yaş, cinsiyet, operasyon süresi, hastanede kalış süresi, postoperatif 1.hafta ve 1. ayda enfeksiyon gelişimi karşılaştırılmıştır.

Hastalar taburcu edilirken her iki gruptaki hastalara postoperatif 1. gün oturma banyosu başlanması ve 10 gün süreyle günde üç kez sıcak su oturma banyosu önerilmiş idi. Sıcak suya herhangi bir ilaç eklenmemiştir. Taburculuk sonrası hiçbir hastaya antibiyotik önerilmemiş olup beş gün süre ile analjezik nonsteroid anti inflamatuvar (NSAİ) günde iki doz verildi. Hastalara bol lifli diyet önerildi. Hastalar operasyondan bir hafta ve bir ay sonra polikliniğe kontrol için davet edildi. Kontrollere gelmeyen hastalara telefon ile ulaşıldı.

Hastalar ameliyat sonrası yara yeri enfeksiyonu açısından değerlendirildi. Yüksek ateş ($\geq 38^\circ\text{C}$), lökositoz, operasyon bölgesinde şiddetli ağrı, hiperemi, perineal ödem ve indurasyon, idrar yapmada zorlanma varlığı, yara yeri enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Maksimum takip süresi bir ay olarak belirlendi.

Çalışma Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (07.05.2021/ No:747).

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. (IBM Corp. Released 2013. Armonk, NY) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Değişkenlerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadıkları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. İki grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi, normal dağılım sayısal değişkenler Student T testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm verilerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 16-45 yıl arasında değişen Fergusson veya Milligan-Morgen hemoroidektomi yapılan ve LİS eklenen, toplam 500 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması 41,4+7,5 yıl (16-44 yıl) idi. Cerrahi işlem süresi Ortalama 23 dakika (20-25 dakika) idi. Postoperatif dönemde tramadol HCl analjezik olarak verilmişti. Operasyondan ortalama 18 saat (12-24 saat) sonra hastalar taburcu edildi.

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların verileri

	Birinci Grup n= 250	İkinci Grup n= 250	P değeri
Cinsiyet Kadın n (%) Erkek n (%)	198 (79.2) 52 (20.8)	86 (34.4) 164 (65.6)	
Ortalama yaş (yıl)	41.4+7.5	35.8+3.2	0.02
Ortalama operasyon süresi (dakika)	23 (20-25)	22 (20-25)	0.28
Ortalama hastanede kalış süresi (saat)	18(12-24)	17(11-24)	0.26
Postoperatif enfeksiyon n (%)	1(0.4)	0(0)	0.12

Bir hafta sonra poliklinik kontrolünde hiçbir hastada ateş, ameliyat yerinde ağrı, idrar yapmada zorlanma semptomu yoktu ancak bir hastada selülit geliştiği gözlenmiş, antibiyoterapi başlanmış idi. Hastanın kontrolünde iyileşmiş olduğu görüldü. Bir ay sonra yapılan kontrollerinde hastalarda enfeksiyon bulgusu saptanmamış idi.

İkinci gruptaki hastaların %65,6'sı erkek ve %34,4'ü kadın olup yaş ortalaması 38,8+3,2 yıl (16-45 yıl) idi. Cerrahi işlem süresi ortalama 22 dakika idi (20-25 dakika). Postoperatif dönemde tramadol HCl analjezik 2 kez infüzyon olarak verilmişti. Hastalar operasyon sonrası ortalama 17. saatte taburcu edildi (11-24 saat). Hastaların bir hafta sonra yapılan poliklinik kontrolünde hiçbir hastada ateş, ameliyat yerinde ağrı, idrar yapmada zorlanma yoktu. Bir ay sonra yapılan kontrollerinde ise hastaların hiçbirisinde enfeksiyon bulgusu saptanmamıştı.

Çalışmamızda her iki grup arasında cinsiyet, operasyon süresi, hastanede kalış süresi, açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Birinci grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Her iki gruptaki hastalar arasında postoperatif 1. hafta ve 1. ayda enfeksiyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Günümüzde cerrahi antibiyotik profilaksisinin (CAP) endike olduğu alanlar geniş oranda belirlenmiş olmasına rağmen bazı CAP uygulamalarında halen tartışmalar devam etmektedir. Antibiyotik kullanımı, reçetelerin %3-25'ini, ilaç harcamalarının %6-21'ini ve hastane harcamalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (6). Uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile de direnç, kolit gelişimi, hastanede kalış süresi ve harcamalarda artma, artmış morbidite ve mortalite görülebilmektedir. Perianal bölge ameliyatlarından sonra, yara yeri enfeksiyon gelişme oranı genellikle düşüktür (7,8). Anal bölgeye yönelik yapılan cerrahi prosedür sonrası enfeksiyon gelişme riski gaita florası ile ilişkilidir. De Paula ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoroidektomi yapılan hastaların operasyon bölgesinde artmış sayıda birçok bakteri tespit etmişler ve sıklıkla tespit edilen mikroorganizmayı E.Coli olarak belirlemişlerdir (9). Hemoroid cerrahisini takiben yara yeri enfeksiyon gelişimi çok nadirdir. Yara yeri enfeksiyon gelişiminin gerçek insidansını tespit etmek zordur. Daha önce yayınlanmış retrospektif çalışmalarda hemoroidektomi yapılan hastalarda perianal apse görülme oranı yüzde 0,5-1,2 arasında değişmekteydi (10). Çalışmamızda hemoroidektomi sonrası perianal abse gelişmedi. Çalışmamızda her iki grupta % 0,4 oranında selülit gelişmiş idi. Bu hastaların uygun antibiyotik tedavisi ile semptomları

kayboldu. Çalışmamızın sonuçları hemoroidektomi ameliyatları sonrası çok nadir enfeksiyon görüldüğünü desteklemektedir. Perianal bölgede enfeksiyonun az görülme sebebi, ameliyatlarından sonra bu bölgedeki lokal immün-enflamatuvar ile yara iyileşmesine yardımcı olmasıdır (11). Normal bireylerde, muhtemelen bağışıklık sistemlerinin iyi olması, anal bölgedeki lokal faktörler, hücrel ve humoral sistemin iyi olması ve bölgenin kan akımının iyi olması, vücudun diğer bölgelerinde karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlara karşı çok daha etkili direnç yaratmaktadır. İmmün yetersizliği olan hastalarda bu dengenin bozulması hemoroidektomi sonrası septik komplikasyonların oluşmasına katkıda bulunmuştur (12). Çalışmamızda immün sistem patolojisi olmayan hastalar değerlendirilmiş olup hemoroidektomi sonrası enfeksiyon saptanmamıştı. Çalışmamızın sonuçları immün yetmezlik olmayan hastalarda hemoroidektomi sonrası enfeksiyon gelişmediğini ve bu nedenle hemoroid ameliyatları öncesi profilaktik antibiyotik ve bağırsak temizliği yapılmasına gerek olmadığını düşündürmektedir. İmmün sistemin yara yeri enfeksiyonu gelişmesinde önemli olduğu düşünülmesine rağmen hemoroidektomi yapılan human immunodeficiency virus (HIV) pozitif hastalarda iyileşme oranları fark bulunmamıştır (13). Burke EC ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise perianal operasyon geçiren HIV pozitif hastalarda da yara yeri enfeksiyonu gelişmediği gözlemlenmiştir (14). Ferguson ile Milligan-Morgan ameliyatları karşılaştırıldığında iyileşme süresi ve ağrı açısından Ferguson hemoroidektominin daha avantajlı olduğu ancak yara yerinin kapatılmasının sepsis olasılığını artırdığını düşünülmektedir (15). Milligan-Morgan ameliyatı yapılan hastalarda yara iyileşmesi uzun zaman almasına rağmen bu vakalarda sepsis geliştiğine dair çok az kanıt vardır (16). Ferguson yapılan hastalarda septik komplikasyon ve kanama gibi komplikasyonların Milligan-Morgan yapılan hastalardan farkının olmadığı görüldü (17). Başka bir çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer her iki grupta da enfeksiyon gelişme oranı açısından fark görülmemiştir (18). Ferguson hemoroidektomi yapılan 91 hastayı kapsayan bir çalışmada çalışmamızda olduğu gibi postoperatif sepsis bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda Ferguson ve Milligan-Morgan ameliyatları

yapılan hastalar arasında cerrahi alan enfeksiyonu veya sepsis görülmedi. Çalışmamızın sonuçları Ferguson veya Milligan-Morgan hemoroidektomi sonrası enfeksiyon gelişimi ve kanama açısından farklılık olmadığını göstermiştir. Açık hemoroidektomi yapılan hastaların incelendiği bir çalışmada da hastaların % 8,3'ünde bakteriyemi tespit edilmiştir (20). Literatürde biri diyabetik ve diğeri ilaç kullanımına bağlı agranülositozu olan iki hastada hemoroidektomi sonrası sepsis gelişen vaka görülmüştür (21). Tekrarlayan perianal bölge enfeksiyonlarının temelinde rektum veya kolona ait bir tümörde olabilir (22). Çalışmamızın sonuçları sistemik hastalığı olan hastalar değerlendirilmediği için bakteriyemi görülmediğini düşündürmektedir.

Perianal bölgedeki bakteri konsantrasyonlarını azaltarak yara yeri enfeksiyon gelişme oranını düşürerek erken iyileşmeye yardımcı olmak mümkündür. Çalışmamızda tüm hastalarımıza ağrıyı azaltmak ve bakteri yükünü hafifletmek için oturma banyosu önerdik. Yapılan diğer çalışmalarda lokal ve sistemik metronidazol kullanılmasının yara yeri enfeksiyon oranını ve ağrıyı azaltmak için yararlı olduğu gösterilmiştir (23). Bir başka çalışmada antibiyotik uygulanmasının kolorektal cerrahide yara yeri iyileşmesinde, enfeksiyon gelişmesinde veya ağrının azaltılmasında etkili olduğu gözlenmiştir. Fakat bu çalışmada çoğunluk vakalar pelvik ve abdominal ameliyatlar için geçerliydi ve çalışma perianal bölge ameliyatlarını kapsamamıştı (24). Çalışmamızda tüm hastalarımıza oturma banyosu tavsiyesinde bulunarak bakteri yükünü azaltmayı başardık. Çalışmamızın sonuçları hemoroid ameliyatları öncesi antibiyotik ve bağırsak temizliği yapılmasının gerekli olmadığını postoperatif dönemde sıcak su oturma banyosunun yeterli olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü retrospektif olması, hasta sayısının azlığı, sistemik hastalığı olmayan hastaları içermesidir. Çalışmamızın sonuçlarını doğrulamak için prospektif, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Antibiyotik profilaksisinden beklenen yararlar, erken veya geç mortalitenin azaltılması, hastanede kalış süresinin ve dolayısıyla hastane harcamalarının azaltılması ve gereksiz

antibiyotik kullanımının önüne geçmek olmalıdır. Çalışmamızda hemoroid ameliyatlarında profilaktik antibiyotik kullanımının ya da bağırsak temizliğinin enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olmadığı görüldü. Hemoroid hastalarında profilaktik antibiyotik tedavisi verilmemesi ile sağlık harcamalarında önemli oranda düşüş sağlanabilir. Bunun yanı sıra belki de daha önemlisi gereksiz ilaç kullanımı ve ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkiler de önlenbilir.

Yazar Beyanları

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

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Lobo SJ, Bhuyan C, Gupta SK, Dudhamal TS. A comparative clinical study of snuhik sheera sutra, tilanala kshara sutra and apamarga kshara sutra in Bhagandara (Fistula in Ano). *Ayu* 2012; 33: 85–91.
2. Gallo G, Sacco R, Sammarco G. Hemorrhoids Coloproctology. In: Ratto C, Parello A, Litta F, (editors) *Textbook of Epidemiology of Hemorrhoidal Disease*. Springer; International Publishing. 2018:3-7.
3. Wasey N, Baughan J, de Gara CJ. Prophylaxis in elective colorectal surgery: the cost of ignoring the evidence. *Can J Surg* 2003;46:279-84.
4. Goh M, Chew MH, Au-Yong PS, Ong CE, Tang CL. Nonsurgical faecal diversion in the management of severe periana lsepsis: a retrospective evaluation of the flexible faecal management system. *Singapore Med J*. 2014;55:635-69.
5. Singh A, Ahmed K, Aydın A, Khan MS, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl*. 2016;88:157-64.
6. Çelen MK. Çocuk ürolojisinde akılcı antibiyotik kullanımı ve profilaksi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*. 2016;30:80-4.
7. Sirikurnpiboon S, Awapittaya B, Jivapaisarnpong P. Ligation of intersphincteric fistula tract and its modification: Results from treatment of complex fistula. *World J Gastrointest Surg*. 2013;5:123-28.
8. Aysan El, Aren A, Ayar E. A prospective, randomized, controlled trial of primary wound closure after lateral internal sphincterotomy. *Am J Surg*. 2004;187:291-94.
9. Gallo G, Martellucci J, Sturiale A, Clerico G, Milito G, Marino F, et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease. *Techniques in Coloproctology*. 2020;24:145-64.
10. Sielezneff I, Salle E, Lecuyer J, Brunet C, Sarles JC, Sastre B. Early post-operative morbidity after hemorrhoidectomy using the Milligan–Morgan technique. A retrospective study of 1134 cases. *J Chir*. 1997;134:243-47.
11. De Paula PR, Matos D, Franco M, Speranzini MB, Figueiredo F, de Santana IC, et al. Why do anal wound heal adequately? A study of the local immune inflammatory defense mechanisms. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1861-67.
12. Applebaum GD, Donovan S. Escherichia coli meningitis in a human immunodeficiency virus-infected man after outpatient hemorrhoidectomy. *Clin Infect Dis*. 1999;29: 448-49.
13. Oh HK, Moon SH, Ryoo S, Choe EK, Park KJ. Results of surgical treatment on benign anal diseases in Korean HIV-positive patients. *J Korean Med Sci*. 2014;29:1260-65.
14. Burke EC, Orloff SL, Freise CE, Macho JR, Schecter WP. Wound healing after anorectal surgery in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Surg*. 1991;126:1267-70.
15. McConnell JC, Khubchandani IT. Long-term follow-up of closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:797-99.
16. Besset JF. Complications following hemorrhoidectomy performed by the technique used at St Mark's Hospital in London. *Phlebologie*. 1984;37:109-19.
17. Seow-Choen F, Ho YH, Ang HG, Goh HS. Prospective randomised trial comparing pain and clinical function after

- conventional scissorsexcision/ligation vs. diathermyexcision without ligation for symptomatic prolapsed hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:1165-69.
18. Asif M, Mirza AA, Saeed A. Outcome of peri-anal surgeries without use of prophylactic antibiotics, interms of post operative wound infection. *Pak Armed Forces Med J*. 2017;67:775-78
 19. Ibrahim S, Tsang C, Lee YL, Eu KW, Seow-Choen F. Prospective randomised trial comparing pain and complications between diathermy and scissors for closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1418-20.
 20. Bonardi RA, Rosin JD, Stonesifer GL, Bauer FW. Bacteremi asassociated with routine hemorrhoidectomies. *Dis Colon Rectum* 1976;19:233-36.
 21. Cihan A, Menten B, Sucak G, Karamercan A, Naznedar R, Ferahköşe Z. Fournier's Gangrene after hemorrhoidectomy: association with drug-induced agranulocytosis. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1644-48.
 22. Panwalker AP. Unusual infection sassociated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis*. 1988;10:347-64.
 23. Ala S, Saeedi M, Eshghi F, Mirzabeygi P. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:235-38.
 24. Nguyen N, Yegiyants S, Kaloostian C, Abbas MA, Difronzo LA. The surgical care improvement project (SCIP) initiative to reduce infection in elective colorectal surgery: Which performance measures affect outcome? *Am Surg*. 2008;74:1012-16.



Parents Evaluation of Changes in Parents and Children Physical and Psychological Health Status in COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemisinde Anne-Babaların ve Çocukların Fiziksel ve Psikolojik Sağlık Durumlarındaki Değişiklikleri Anne-Babaların Değerlendirmesi

Süheyla Tekirdağlı¹, Cansu Ece Sarıcan¹, Göksel Karar¹, Zehra Akdoğan¹, Zelin Günalp¹, Nilüfer Güzoğlu²

¹Eastern Mediterranean University- Marmara University Faculty of Medicine Joint Program, Famagusta, Northern Cyprus, Mersin, Turkey

²Eastern Mediterranean University, Faculty of Medicine, Department of Paediatrics, Famagusta, Northern Cyprus, Mersin, Turkey

Abstract:

Aim: COVID-19 crisis has affected the psychological well-being of both parents and children through parental job loss, income loss, caregiving burden and terror of infection. This study aimed to evaluate the changes in the psychological and physical health of parents and their children according to parents' perspectives during COVID-19.

Materials and Methods: The snowball sampling method was used in the study. After obtaining ethical board approval, 100 participants were reached in 4 weeks. The questionnaire was designed for parents to fill out. The questionnaire was created as an online form, its link was distributed over social media platforms.

Results: 73% of parents reported an increase in their children's fears/anxieties. 93% of participants indicated that internet usage of their child increased during the pandemic. 91.9% of the parents stated that they have fears/concerns about the Coronavirus becoming pandemic in the world. 52% of the parents stated that their child gained weight during the pandemic process. A significant correlation was found between the child's weight gain and increased fears/anxieties ($p= 0.006$). A significant correlation was found between the presence of COVID-19 cases in or around the family and the increased fears/anxieties of children ($p= 0.024$).

Conclusion: Psychological effects of the pandemic and restrictions on children, the physical negative effects should also be taken into consideration.

Keywords: COVID-19; child, parent; psychological health; physical health

Öz

Amaç: COVID-19 krizinin ebeveyn iş kaybı, gelir kaybı, bakım yükü ve enfeksiyon korkusu yoluyla hem ebeveynlerin hem de çocukların psikolojik sağlığını etkilemiştir. Bu çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde ebeveynlerin ve çocuklarının psikolojik ve fiziksel sağlıklarındaki değişimlerin ebeveyn bakış açılarına göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada kartopu örnekleme yöntemi kullanıldı. Etik kurul onayı alındıktan sonra dört haftada 100 katılımcıya ulaşıldı. Ebeveynlerin doldurması için tasarlanan anket çevrimiçi bir form olarak oluşturuldu, bağlantısı sosyal medya platformları üzerinden sağlandı.

Bulgular: Ebeveynlerin %73'ü çocukların korkularında/endişelerinde artış olduğunu bildirdi. Ebeveynlerin %93'ünün çocuklarının internet kullanımının pandemi sırasında arttığını belirtti. Ebeveynlerin %91,9'u Koronavirüs'ün dünyada pandemi haline gelmesine ilişkin korkuları/endişeleri olduğunu belirtti. Ebeveynlerin %52'si pandemi sürecinde çocuğunun kilo aldığını belirtti. Çocuğun kilo alması ile korkularının/endişelerinin artması arasında anlamlı bir korelasyon mevcut idi ($p= 0,006$). Aile içinde veya çevresinde COVID-19 vakalarının varlığı ile çocukların korkularının/endişelerinin artması arasında da anlamlı bir korelasyon vardı ($p= 0,024$).

Sonuç: Pandemi ve kısıtlamaların çocuklar üzerindeki psikolojik etkilerinin yanısıra fiziksel olumsuz etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: COVID-19; çocuk; ebeveyn; psikolojik sağlık; fiziksel sağlık

Corresponding Author: Süheyla TEKİRDAĞLI, M.D.

Eastern Mediterranean University Famagusta, Northern Cyprus, Mersin, Turkey

E-mail: suheyla.tekirdagli@emu.edu.tr

Geliş ve Kabul Tarihi: 21.12.2022/19.01.2024

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic, which emerged in November 2019, has become a serious public health crisis worldwide (1). Due to the characteristics of SARS-CoV-2 which is spread easily by inhalation of respiratory droplets when people even talk or breathe, many measures were performed to prevent the spread of the disease by authorities, such as blocking access to cities, schools' suspensions, and home quarantine. Therefore, the pandemic has affected the economic and educational systems negatively as well as the health system.

Social interaction and friendship are essential for the normal psychological development and well-being of children. Neurodevelopment develops during childhood; it is a very sensitive period and many mental health issues may arise (2). Environmental factors around the child and families' reactions to these and the quality of parent-child communications within the child's micro space also affect the child (3). When there is no chance to communicate with anyone else for a child, good parenting skills are crucial.

On the other hand, the pandemic and measures have affected the psychological well-being of both parents and children. In addition to the terror of infection, becoming unemployed, loss of income, and not having adequate information from public authorities are factors of psychological well-being. Many parents had to manage these difficulties, and it reflects on their daily life (4-6). It is possible that the anxiety level of children may increase because of the increasing anxiety level of the parents (7).

Decreased physical activity and increased sedentary behaviour can negatively affect the physical and mental health of children (8). Xie et al. reported that overall screen time increased during the pandemic and nearly a quarter of students spend a long time on screen in China (9). Another negative impact of the COVID-19 outbreak process on parents and children was expressed by parents as sleep and nutritional disorders. Parents stated that their children had irregular sleep schedules, had high-calorie and unhealthy diets throughout the pandemic due to a decrease in physical activities, and resulted in excess weight (10). A positive relationship was found between individuals' sleep disorders and their stress (11). On the other hand, schools offer students an opportunity to communicate with teachers and receive psychological counselling besides the vital educational role. School closure and social isolation

may increase the risk of childhood obesity due to school closures and social isolation (12).

The main aim of this study was to determine the changes in parents' and their children's psychological and physical health according to parents' perspectives during COVID-19.

MATERIAL and METHODS

This was a cross-sectional study carried out for the academic year 2020 – 2021 in North Cyprus. Research population of the study included parents whose children enrolled in primary, secondary, or high school. Inclusion criteria was parents who live in North Cyprus and whose child enrolled in primary, secondary or high school. Exclusion criteria was non-Turkish speaker parents, participants who do not agree to fill consent form and parents who do not live in North Cyprus.

The independent variables were the demographic questions such as age, gender, education level, income, marital status etc., presence of healthcare worker in house, and school type of child.

Sampling method and sample size

Snowball sampling method was used as non-probability sampling instead of probability sampling methods due to pandemic condition. In order to sample the snowball, a connection is made to any unit in the universe. Then another person is contacted with the help of the contact person, and then another person is contacted in the same way. Thus, the sample is enlarged in the form of a snowball effect as the name indicates.

A four-week time interval was determined by researchers between May 1st to 28th. It was aimed to reach the maximum number of participants within determined time interval.

Reaching participants

The survey was created by using an online tool, Google Forms. After the ethical approval from Eastern Mediterranean University (EMU) Ethical Board, the link of the survey was sent to eligible participants who are known by any of the researchers living in North Cyprus via social media (Facebook, WhatsApp).

Also, it was asked parents to share the link among their contacts. Then another person was contacted with the help of the person concerned, and then another person was contacted in the same way. Since filling of the consent form's box was obligatory to continue the questionnaire, those who did not accept excluded. Before starting the questionnaire there was also a short paragraph that explains how to complete the questionnaire. In this section, it was stated that the whole part of the questionnaire is requested to fill in by the parents.

Each parent had the right to participate in the study just one time as considering his/her only one child. At the beginning of the questionnaire, it was asked about the residency of the participants whether they are living in North Cyprus or not. Participants who are did not living in North Cyprus were excluded from the research study.

Data collection tool (questionnaire)

The survey is composed of 31 questions. Close-ended questions and Likert scale questions were used. No scoring was included in any of the questions. The questionnaire is divided into two parts: Information about parent and information about child. First part of the survey is composed of 19 questions, 5 of them are demographic questions about parent which include their age, gender, educational status, marital status, and income. Fourteen questions are related to COVID-19 pandemic effects on parents. Those questions include stress and fears/worries of parent caused by pandemic, protection methods that parents use (masks, hand gloves, hand sanitizer).

Second part of the survey is composed of 12 questions in total, 5 demographic questions are about child's age, gender, and current educational status. 7 questions are related to COVID-19 pandemic effects on child.

Those topic-related questions include changes in child's weight, sleep schedule, internet usage and fears/worries according to parents' perspective. Besides changes in physical health and habits, questions related to child's education are also included. Thoughts of parents about online education and sufficiency of precautions that school board took were asked. All questions were answered by parents. It was thought that asking the parent to fill in the part about the child would be better in terms of reliability of the answers.

Ethical considerations

Ethics approval for this research was obtained from the EMU Research Ethics and Publication Committee. (ETK00-2021-0089). The researchers were careful in making sure to keep the participant's privacy, as confidentiality is an important matter. A consent form was included at the beginning of the survey, and it must be accepted by all participants.

Data analysis tools and statistical analysis design

Statistical analyses were performed using the SPSS 22.0 statistical package. Descriptive statistics were used for sociodemographic features and to summarize the effects of COVID-19 pandemic among children. The relationship between variables

was analysed by using the Chi-Square test. Also, Spearman correlation was used to find any relationship between the number of measures taken by parents and the number of Coronavirus-oriented behaviours of their children.

For the comparative analysis, normality test was applied first to variables and Shapiro-Wilk significance value was taken into consideration. There was no normal distribution in any of them ($p < 0.05$). For the comparative analysis, the Chi-Square test of independence is used. Scarce distribution of frequencies is observed in some of the responses due to polytomous choice questions. For example, options for the question about changes in increase fears/worries status of the child were: No change, slightly increased, partially increased, increased much, and extremely increased. These 5 options transformed into 2 options as; no change for no and the rest of them considered as yes. If it is still indicating low distribution ($>20\%$, expected count less than 5), Fisher Exact test's p-value was taken into consideration for this issue.

RESULTS

Demographic characteristics of the parents were presented at Table 1. One hundred and six participants were reached. Six participants were excluded due to a couple of reasons including 3 of them did not accept the consent form, two participants' children were below the school age, and 1 participant stated that she does not live in North Cyprus. In total 100 participants were taken into the consideration for this research study.

Demographic characteristics of the children were presented at Table 2. Most of the children were enrolled in primary school. 73% of children were recorded in public schools.

Distribution of characteristics of the parents related to the COVID-19 outbreak was presented in Table 3. 91% of parents were worried about the COVID-19 pandemics and most of them were fearing the transmission of Coronavirus to their loved ones. Social media or friends were the main information sources of outbreak information. In addition, more than half of the patients were following the news about Coronavirus and thought that they took sufficient precautions. Most of the families were affected economically and thought that precautions were not enough taken by the government.

Table 1: Distribution of characteristics of the parents included in the study (n=100)

Characteristics	n	%
Age	40.36± 6.463 (Min: 20-Max: 61)	100
Gender		
Female	92	92.0
Male	8	8.0
Educational status		
Primary school	2	2.0
Secondary school	5	5.0
High school	24	24.0
Associate/Bachelor's degree	41	41.0
Master's degree	28	28.0
Marital status		
Married	89	89.0
Single	11	11.0
Income status		
Income lower than the expense	16	16.2
Income equal to the expense	61	61.6
Income higher than the expense	22	22.2
Total children number		
1	28	28.3
2	68	68.7
3	2	2.0
8	1	1.0

Table 2: Distribution of characteristics of the children (n=100)

Characteristics	n	%
Age	11.69 ± 3.390 (Min:6- Max: 18)	
Gender		
Female	51	51.0
Male	49	49.0
School grade		
Primary school	47	47.0
Secondary school	26	26.0
High school	27	27.0
School type		
Public school	73	73.0
Private school	27	27.0

Table 3: Distribution of characteristics of the parents related to COVID-19 outbreak (n= 100)

Characteristics	n	%
Fear/worries about coronavirus becoming a pandemic		
Yes	92	
No	8	
Information source for the outbreak		
Internet/Social media	56	56.0
Friends	24	24.0
TV/Radio	13	13.0
Scientific journals and articles	6	6.0
Ministry of Health and other official organizations	1	1.0
Diagnosed with coronavirus		
Their own	3	3.0
Family members	12	12.0
Someone they knew	54	54.0
No one	31	31.0
Economical concerns		
Not at all	3	3.0
Slightly	19	19.0
Moderately	39	39.0
Much	26	26.0
Extremely	13	13.0
Frequency of talking about coronavirus in the home		
Never	1	1.0
Rarely	11	11.0
Sometimes	34	34.0
Often	49	49.0
Very much	5	5.0
Frequency of following news about coronavirus		
Never	0	0.0
Rarely	7	7.0
Sometimes	23	23.0
Often	63	63.0
Very much	7	7.0
Fears/worries about the transmission of coronavirus to their loved ones		
None	1	1.0
Little	2	2.0
Medium	26	26.0
Much	42	42.0
Very much	29	29.0
Thoughts about the adequacy of precautions taken by themselves		
Little	1	1.0
Moderate	32	32.0
Much	51	51.0
Very much	16	16.0
Thoughts about the adequacy of precautions taken by the government		
Not enough at all	25	25.0
Less enough	34	34.0
I am indecisive	29	29.0
Quite enough	10	10.0
Totally enough	2	2.0
Thoughts about the pressure to family members made by themselves		
No	26	26.0
Partially	46	46.0
Yes	28	28.0

Distribution of characteristics of the children related to COVID-19 outbreak were presented at Table 4. More than half of the children were stated that they gained weight. Almost 75% of parents did not observe any tendency to sleep. However, internet usage of children was dramatically increased.

A significant relationship was found between the presence of a person diagnosed with Coronavirus in the parents' environment and the increase in the fears/worries of the children ($\chi^2 (1, N=100) = 5.085, p = .024$). Also, there was a significant association between the child's weight gain and the increase in the child's fears/worries ($\chi^2 (1, N=100) = 7.416, p = .006$).

The relationship between the demographic factors of children and change in the physical properties of children was investigated. Gender of the child

compared with weight gain ($\chi^2 (1, N=100) = 0.037, p = .848$), with increased tendency to sleep ($\chi^2 (1, N=100) = 0.630, p = .427$), and with increase in internet use ($p = 1.000$, Fisher's Exact Test). No significant relationship was found between these physical changes and the gender of the child.

Also, these physical changes and the school grade of the child was compared. It's found that there was a significant association between increased tendency to sleep and child's school grade ($\chi^2 (2, N=100) = 6.370, p = .041$).

A positive correlation was observed between the number of measures taken by families to prevent the transmission of Coronavirus and the number of Coronavirus-oriented behaviours observed in their children ($r_s = 0.342, n = 75, p = .003$). There was a weak correlation between the two variables. The results are summarized in Table 5.

Table 4: Distribution of characteristics of the children related to COVID-19 outbreak (n= 100)

Characteristics	n	%
Days of schooling		
Every weekday	21	21.0
Certain days of the week	51	51.0
Never	28	28.0
Changes in weight		
Weight gain	52	52.0
Weight loss	11	11.0
No change	37	37.0
Increase tendency to sleep		
Yes	26	26.0
No	74	74.0
Increase internet usage		
Yes	93	93.0
No	7	7.0
Changes in fears/worries		
No change	27	27.0
Slightly increased	26	26.0
Partially increased	32	32.0
Increased much	11	11.0
Extremely increased	4	4.0

Table 5: Comparison of increase in child's fears/worries with certain questions (*p< α , $\alpha=.05$)

Increase fears/worries of children during COVID-19 pandemic vs.	p-value
Income status of the parent	0.060
Presence of HCW in the home	0.177
Presence of anyone who had diagnosed with Coronavirus around them	0.024*
Presence of economic concerns	0.180
Applying pressure to family members for protection from Coronavirus	0.126
Presence of parents' worries about for transmission of Coronavirus to them	0.270
Increase in weight of children during the pandemic process	0.006*
Increased tendency to sleep during the pandemic process	0.600
Child's school type (public school/private school)	0.386

Three questions were a multiple response therefore the sum of frequencies is not equal to the total number of participants (N: 100) (Fig 1-3). Since the vaccine against COVID-19 was not available during the study period there was no mention as a prevention method.

Figure 1: Distribution of measures taken by parents to prevent transmission.

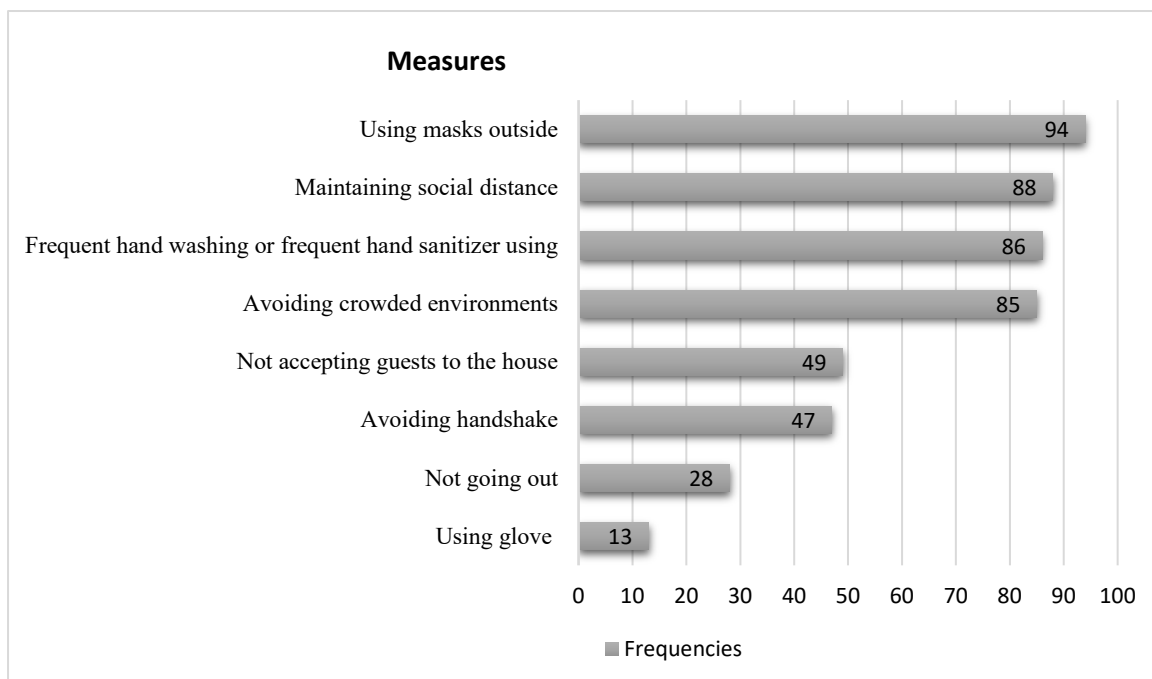


Figure 2: The behaviours of children that their parents observed during the COVID-19 pandemic.

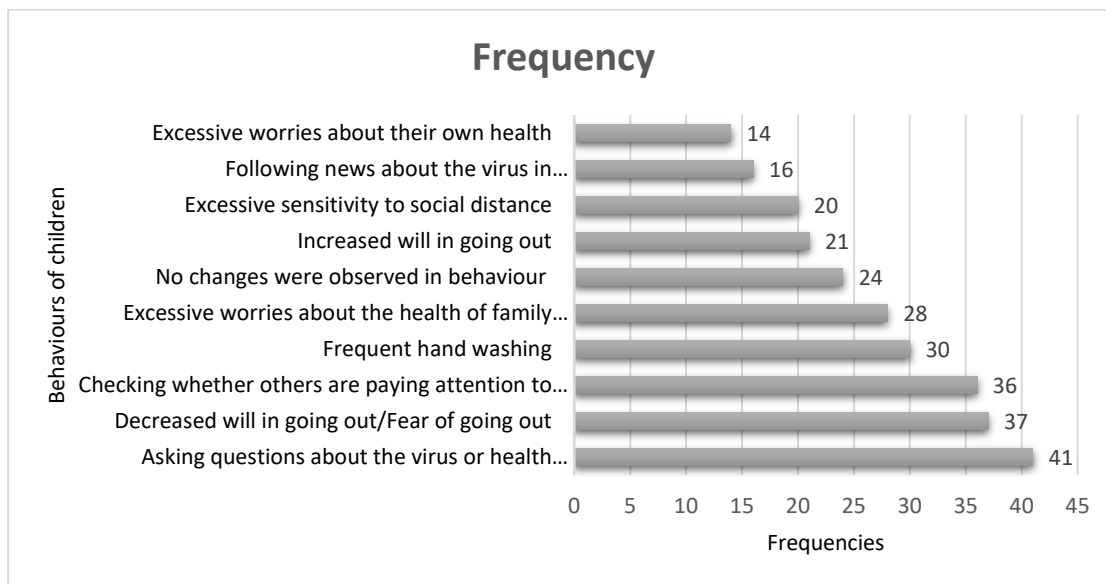
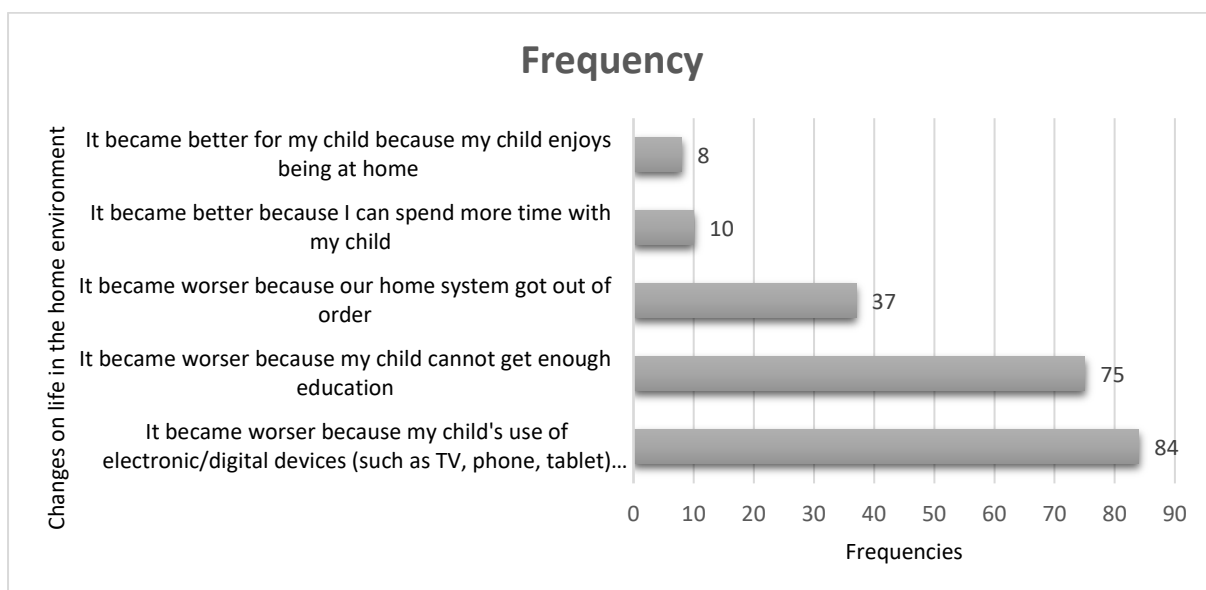


Figure 3: Effects of current educational practices on life in the home environment



DISCUSSION

In this study, 73% of the parents reported that there has been an increase in the fears/worries of children. There has been a significant relationship between fears/worries of children and their weight status. Parents of children who stated an increase in the worries of their child also stated that their children gained weight. Relationship between grade of children and increased tendency to sleep was found as well. 93% of the parents stated that there is an increased internet usage of their child and 26% of the parents stated that there is an increase in tendency to sleep during pandemic. A study that

was conducted in Italy and Spain indicated that routines changed during the pandemic, children spend more time using screens such as tablets, TVs, mobiles, or computer and tend to sleep a bit more (5).

Adıbelli et al. stated that half of the parents reported that their children gained weight during the Coronavirus pandemic and their sleep tendencies increased (1). Similar to that we also found 52% participants stated that their children gained weight and 26% stated increased tendency to sleep.

In terms of COVID-19 pandemic, a large-scale multicentre research study from Turkey

demonstrated that parents worry ‘a lot’ about themselves or their loved one’s transmission infection (59.8%) (13). But in our study just 29% of parents worry ‘a lot’ about themselves or their loved ones. This difference might be since the number of cases was not so high in Northern Cyprus during the study period. This difference might be since the number of cases was not so high in Northern Cyprus during the study period. In that multicenter study online survey was completed by the 3278 parents; however, in our study, there were 100 parents.

Kılınçel et al. (14) published factors that affect the anxiety levels of adolescents in home-quarantine during COVID-19 pandemic in Turkey and they indicated that having a Coronavirus positive patient in or around the family and exposing children to excessive information about COVID-19 pandemic cause’s elevated levels of stress and anxiety scores. In our study, we also found that there is a significant relationship between the presence of Coronavirus cases in or around the family and an increase in children's fears/worries. 69% of our participants stated that there are Coronavirus cases in or around their families. There is a significant relationship between worries/ fears of children and the presence of Coronavirus cases in their environment. In addition, high school children had tendency to sleep increased during the pandemic process. A study that evaluated COVID-19 through the aspect of children and their mothers indicated that while some children were adversely affected by changes, however, some mothers who stated that their children were not adversely affected by this process and that they were happy to be together with their parents who work at normal times (15). In our study, as well as the families who were negatively affected by the process, about 18% stated that the process was positive and that the children were happy to be at home with them. In the same study, parents mentioned that their children generally adhered strictly to the measures and warned others about them (15). Similar to that 36% of our participants observed that their child was checking other people to obey rules.

It has been shown that children aged 6-18 most frequently exhibit excessive questioning about the pandemic (16). In our study it was also the most observed behaviour of children by parents during pandemic.

A study from Czech Republic indicated that families are coping well with the educational situation during pandemic (17). However, in our study more than half of the parents stated that it became worse. The reason might be due to economic concerns. Ninety-six % of the

participants have stated that they have concerns of being negatively affected economically due to Coronavirus pandemic.

In this study, we found pandemics affect children both emotionally and physically in Northern Cyprus who enrolled in primary, secondary, or high school. However, our study has some limitations. Firstly, the sample size is small and non-probability sampling method is used. Therefore, the study does not represent whole society. Second, because of the pandemic situation, an online survey was used for this reason communication between participants and researchers were disrupted.

CONCLUSION

Pandemics are a demanding period in our lives and affect children both physically and emotionally. We may experience different pandemics in the 21st century, so we need to be aware of precautions to ensure that children are less affected.

Acknowledgements

The authors would like to thank Adıbelli D. and Bıkmazer A. for helping create the questionnaire.

Author’s Contribution

This study was conducted within the scope of ICS research.

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

REFERENCES

1. Adıbelli D, Sümen A. The effect of the coronavirus (COVID-19) pandemic on health-related quality of life in children. *Child Youth Serv Rev.* 2020;119:105595.
2. Zheng Y, Li J, Zhang M, Jin B, Li X, Cao Z, et al. A survey of the psychological status of primary school students who were quarantined at home during the coronavirus disease 2019 epidemic in Hangzhou China. *J Psychiatry Psychiatric Disord.* 2022;6:254-62.
3. Başal HA. *Gelişim ve psikoloji*, 6th ed. İstanbul: Beta Basım Yayım; 2018.
4. Morelli M, Cattellino E, Baiocco R, Trumello C, Babore A, Candelori C, et al. Parents and children during the COVID-19 lockdown: the influence of parenting distress and parenting

- self-efficacy on children's emotional well-being. *Front Psychol.* 2020;11:584645.
5. Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, Espada JP. Immediate psychological effects of the COVID-19 quarantine in youth from Italy and Spain. *Front Psychol.* 2020;11:579038.
 6. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395:912-20.
 7. Alisinanoğlu F, Ulutaş İ. Çocukların kaygı düzeyleri ile annelerinin kaygı düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Eğitim ve Bilim.* 2003;28:65-71.
 8. Xiang M, Zhang Z, Kuwahara K. Impact of COVID-19 pandemic on children and adolescents' lifestyle behavior larger than expected. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:531-2.
 9. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K, Liu Q, Zhang J, et al. Mental health status among children in home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatrics.* 2020;174:898.
 10. Becker SP, Gregory AM. Editorial perspective: perils and promise for child and adolescent sleep and associated psychopathology during the COVID-19 pandemic. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020;61:757-9.
 11. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1254-69.
 12. Van Lancker W, Parolin Z. COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. *Lancet Public Health.* 2020;5:e243-4.
 13. Bıkmazer A, Kadak MT, Görmez V, Doğan U, Aslankaya ZD, Bakır F, et al. Parental psychological distress associated with COVID-19 outbreak: A large-scale multicenter survey from Turkey. *Int J Soc Psychiatry.* 2021;67:696-704.
 14. Kılınçel Ş, Kılınçel O, Muratdağı G, Aydın A, Usta MB. Factors affecting the anxiety levels of adolescents in home-quarantine during COVID-19 pandemic in Turkey. *Asia Pac Psychiatry.* 2021;13:e12406.
 15. Yüksek Usta S, Gökcan HN. Çocukların ve annelerinin gözünden Covid-19. *IJSSER.* 2020; 6:187-206.
 16. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J Pediatr.* 2020;221:264-66.
 17. Brom C, Lukavský J, Greger D, Hannemann T, Straková J, Švaříček R. Mandatory home education during the COVID-19 lockdown in the Czech Republic: A rapid survey of 1st-9th graders' parents. *Front Educ.* 2020;5:1-8.



Spectrum of Alpha-Thalassemia Mutations According to Immigration, Ethnicity in Bursa, Turkey and First Observing of SEA Double Gene Deletion

Bursa; Türkiye'de Göç, Etnik Kökene Göre Alfa-Talasemi Mutasyonlarının Spektrumu ve SEA Çift Gen Delesyonunun İlk Kez Gözlemlenmesi

Seyma Nur Bayrak¹, Elif Güler Kazancı², Betül Orhaner², Deniz Güven³

¹ University of Health Sciences, Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Bursa, Turkey

² University of Health Sciences, Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Pediatric Hematology Oncology, Bursa, Turkey

³ Ankara Etlik City Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Thalassemia syndromes are common in the Mediterranean region, including Turkey. Our aim is to investigate the genetic mutation diversity of alpha thalassemia cases in Bursa and to investigate the mutation diversity in relation to the cases' immigration status and ethnic origins.

Materials and Methods: Retrospective analysis was performed on 66 cases aged 1-18 years who were diagnosed as alpha thalassemia carriers by genetic mutation analysis. The patients' complete blood count, ferritin levels, hemoglobin electrophoresis, genetic mutations, immigration status, origin, whether they received iron therapy prior to the diagnosis were all evaluated.

Results: Of the 66 cases, 53% were female and 47% were male. The most common genetic mutation was the 3.7 deletion with a rate of 51.5%, followed by the heterozygous mutation with a deletion of 20.5 with a rate of 21.20%. SEA double gene deletion homozygous mutation 1.5% and, heterozygous mutation 1.5%. Eleven different genotypes of alpha thalassemia were discovered. While 3.7 deletion heterozygous mutation was most common in cases immigrating from Bulgaria, Syria, and Azerbaijan, FIL deletion mutation was most common in cases immigrating from Georgia, and alpha-2 polyA-2 heterozygous mutation was found in one case immigrating from Greece.

Conclusion: The most common mutation was 3.7 deletion and SEA double gene deletion was discovered, which had not been discovered in previous studies. With this study, we added to the literature the genetic mutation diversity in Bursa, which sees a lot of immigration

Keywords: SEA double gene deletion mutation; alpha thalassemia; immigration, ethnicity; Bursa; Turkey.

Öz

Amaç: Talasemi sendromları Türkiye'nin de dahil olduğu Akdeniz bölgesinde yaygındır. Amacımız Bursa'daki alfa talasemi olgularının genetik mutasyon çeşitliliğini araştırmak ve mutasyon çeşitliliğini vakaların göç durumu ve etnik kökenleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Genetik mutasyon analizi ile alfa talasemi taşıyıcısı tanısı alan 1-18 yaş arası 66 olgunun retrospektif analizi yapıldı. Hastaların tam kan sayımı, ferritin düzeyleri, hemoglobin elektroforezi, genetik mutasyonları, göç durumları, kökenleri, tanı öncesinde demir tedavisi alıp almadıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 66 olgunun %53'ü kadın, %47'si erkekti. En sık görülen genetik mutasyon %51,5 oranıyla %3,7 delesyon olurken, bunu %21,20 oranıyla 20,5 delesyon ile heterozigot mutasyon izledi. SEA çift gen delesyonu homozigot mutasyonu %1,5 ve heterozigot mutasyonu %1,5. Alfa talaseminin 11 farklı genotipi keşfedildi. Bulgaristan, Suriye ve Azerbaycan'dan göç eden olgularda en sık 3.7 delesyon heterozigot mutasyonu görülürken, Gürcistan'dan göç eden olgularda en sık FIL delesyon mutasyonu görüldü ve Yunanistan'dan göç eden bir olguda ise alfa-2 polyA-2 heterozigot mutasyonu saptandı.

Sonuç: En sık görülen mutasyon 3.7 delesyon olmuş ve daha önceki çalışmalarda keşfedilmemiş olan SEA çift gen delesyonu keşfedilmiştir. Bu çalışmayla yoğun göç alan Bursa'da genetik mutasyon çeşitliliğini literatüre kazandırdık.

Anahtar Kelimeler: SEA çift gen delesyon mutasyonu; alfa talasemi; göç; etnik köken; Bursa; Türkiye.

INTRODUCTION

Thalassemias are hemoglobinopathies that occur of reduced or no reduction of the Hb

Thalassemias are hemoglobinopathies that occur as a result of reduced or no production of the Hb chain or chains called alpha (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ) (1). The alpha globin gene, has a tetramer structure, is located on the short arm of the 16th chromosome and is called the 'alpha globin gene cluster' (2). Mutations on this gene cluster cause alpha thalassemia syndromes. There are four genes ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) controlling the synthesis of alpha globin, 12 of which are in homologous chromosomes. Mutations and or deletions in these genes reveal the disease clinic. While silent carriers are asymptomatic, alpha thalassemia intermedia and HbH diseases cause hemolytic anemia. Alpha thalassemia major, known as Hb Barts, usually results in fatal hydrops fetalis (3-5). Today, with the developments in genetics, it is possible to identify alpha thalassemia mutations and genetic diagnosis. In this way, it can be used for cases where genetic counseling is required. According to research, the prevalence of alpha thalassemia carriers is 60% in the Middle East, 5-40% in Africa, 5-15% in the Mediterranean Region, and 5-15% in the Far East (3). The incidence of alpha thalassemia carriage was found to be 0.25-4.1% in multicenter studies conducted by various researchers in various centers throughout our country (6-10). Several single-center studies in southern Turkey, however, have found that the prevalence of alpha thalassemia ranges between 2.5% and 7.5% (11-16).

The aim of our study is to determine the genetic mutation diversity of the cases whose alpha thalassemia is considered and whose diagnosis is confirmed by genetics, to contribute to a prospective database throughout our country, and to evaluate the mutation diversity according to the immigration status and the migrated region in the city of Bursa, which receives a lot of immigration.

MATERIALS and METHODS

Sixty-six cases, aged 1-18 years, diagnosed with alpha thalassemia carrier and confirmed by genetic mutation analysis, who applied to the Pediatric Hematology Department in Bursa between January 1, 2015 and December 01, 2021 were included in the study. Approval for the study was obtained from the Clinical Studies Ethics Committee of Bursa Yüksek İhtisas

Training and Research Hospital, with the protocol number 2011-KAEK-25 2021/12-10 on 06.05.2022. A retrospective descriptive study was conducted.

Patients were reviewed retrospectively. Complete blood count of the cases, ferritin levels, hemoglobin electrophoresis, genetic mutations were examined, the patients' immigration status, ethnic origin, whether they received iron therapy before the diagnosis of thalassemia carrier, how long they received iron therapy, parental consanguinity status, family history of alpha thalassemia carrier.

The age of diagnosis was learned by interviewing the families face-to-face and by phone.

For complete blood count, approximately 1 cc blood sample was taken from the patients in an EDTA tube and measured using a Beckman Coulter brand LH 780 model device. In the complete blood count of the patients; Hemoglobin (Hb), erythrocyte count (RBC), mean erythrocyte volume (MCV), erythrocyte distribution width (RDW), platelet count (PLT), leukocyte count (WBC), Mentzer index (MCV/RBC) values were used in the study. Anemia was diagnosed according to age and gender. Hemoglobin electrophoresis was studied in Aqilent brand 1100 model device by HPLC method. The MLPA method, which is based on the detection of copy number changes in target regions, was used to detect deletion type mutations (17). In this method, the probes are hybridized with DNA fragments related to alpha thalassemia. Probes hybridized with DNA are covalently linked to each other and amplified by Polymerase Chain Reaction (PCR). The amount of amplification is proportional to the number of copies in the target gene. In this way, a decrease in the signal of hybridized probes in the deletion regions and an increase in the probe signals in the duplication regions are observed (18). The genetic analysis of the cases in our study was carried out using the device named SALSA MLPA Probemix P140 HBA, which belongs to the brand of MRC Holland. An in vitro diagnostic or research-only semi-quantitative test was performed to detect deletions or duplications in the alpha-globin (HBA) gene cluster and its regulatory region in genomic DNA by means of this device. The P140 HBA is designed to confirm a potential cause and clinical diagnosis of alpha-thalassemia for molecular genetic testing of at-risk family

members and carrier screening in at-risk populations. Samples were isolated from human peripheral whole blood samples.

Statistical analyses

Demographic, clinical and genetic characteristics of alpha thalassemia cases were evaluated with descriptive statistical analyzes such as number, percentage, mean, standard deviation, median, minimum and maximum. The conformity of continuous variables to the normal distribution was examined using the Shapiro-Wilk test.

Continuous variables using mean \pm standard deviation or median (minimum: maximum) values; categorical variables were expressed as n (%).

Analyzes were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

Of the 66 cases included in the study, 53% were female and 47% male. 60.6% of the cases were Turkish, 15.2% Arab, 12.10% Kurdish, 6.1% Azeri, 4.5% Georgian and 1.5% Circassian ethnicity. 36.4% of the cases were immigrants, 37.5% of them were from Bulgaria, 29.2% from Syria, 16.7% from Azerbaijan, 12.5% from Georgia and 4.2% from Greece. Table 1 shows the mean values of the current age, age at diagnosis and laboratory measurements of the participants in the study.

Table 1. Descriptive statistics for current age, age at diagnosis, and laboratory measurements

n= 66	Descriptive statistics
Current Age	8.60 \pm 5.02
Age of diagnosis	6.01 \pm 4.83
Hemoglobin (g/dl)	10.69 \pm 1.48
MCV (fL)	62.89 \pm 6.79
RBC (x10 ¹² /L)	6.01 \pm 4.83
RDW	11.94 \pm 2.45
Mentzer Index	18.10 \pm 5.52
WBC (x10 ⁹ /L)	8551 \pm 2750
PLT (x10 ⁹ /L)	389310 \pm 136320
Ferritin (ng/ml)	43.90 \pm 129.70

*Data are expressed as median mean \pm max. deviation. (MCV: mean corpuscular volume,

RBC:red blood cell, RDW:red cell distribution width, WBC:white blood cell, PLT:platelet).

Hemoglobin electrophoresis results of all participants were within normal limits. The rate of patients who were given iron therapy before diagnosis was 75.80% and the rate of those who were not given iron therapy was 24.20%. While the rate of cases who did not need transfusion before diagnosis was 98.50%, the rate of cases who needed transfusion was determined as 1.50%. In the genetic mutation analysis of the case who needed blood transfusion, Alpha-2 PolyA-1 heterozygous mutation and Alpha-1 cd 59G>A heterozygous mutation were found together. The median value calculated for the duration of iron treatment was determined as 6 months (minimum:1- maximum:60 months).

Among the patients included in the study, the rate of those whose parents were related was 21.20%. The rate of those with alpha thalassemia in siblings is 34.80%, those with both siblings and mothers are 4.5%, those with cousins 4.50%, mothers with 3%, those with fathers 1.5%, those with both fathers and uncles 1.5%, those with both uncles 1.5%, those with an uncle 1.5%, and those with an uncle 1.5%, and the rate of cases without a family member with a genetic diagnosis of alpha thalassemia was 47%.

When the distribution of genetic mutations of the cases is examined, the rate of those with 3.7 deletion heterozygous mutation is 51.5%, 20.5 deletion heterozygous mutation 21.2%, 3.7 deletion homozygous mutation 7.6%, med deletion heterozygous mutation 6.1%, alpha-2 polyA-1 heterozygous mutation 4.5%, FIL deletion heterozygous mutation 3%, alpha-1 cd 59 G>A heterozygous mutation 1.5%, alpha-2 polyA-2 heterozygous mutation 1.5%, 4,2 deletion heterozygous mutation was determined as 1.5%, SEA double gene deletion heterozygous mutation was determined as 1.5% and SEA double gene deletion homozygous mutation was determined as 1.5%. 90.9% of the cases had heterozygous genetic mutation and 9.1% had homozygous genetic mutation. There is no individual with alpha thalassemia genetic mutation in the family of those with homozygous genetic mutations (Table 2).

When Table 2 is examined, the rate of nine cases with a history of immigration from

Bulgaria with 20.5 deletion heterozygous mutations was 11.1%, 3.7 deletion heterozygous mutation 44.4%, alpha-2 polyA-1 heterozygous mutation 22.2%, med deletion heterozygous mutation was determined as 11.1% and SEA double gene deletion heterozygous mutation was determined as 11.1%. While the rate of those with 3.7 deletion heterozygous mutation in seven cases with a history of migration from Syria is 85.7%, the rate of those with alpha-1 cd 59 G>A heterozygous mutation was 7.15% and alpha-2 polyA-1 heterozygous mutation was 7.15%. In four cases with a history of immigration from Azerbaijan, the rate of those with 20.5 deletion heterozygous mutations was 25%, while the rate of those with a 3.7 deletion heterozygous mutation was 75%. In three cases with a history of immigration from Georgia, the rate of those with FIL deletion mutation was 66.7%, while the rate of those with med deletion heterozygous mutation was determined as

33.3%. In one case who migrated from Greece had alpha-2 polyA-2 heterozygous mutation. Table 3 shows genetic mutation analysis by ethnicity.

DISCUSSION

Alpha thalassemia is fairly common in the Mediterranean basin, the Middle East, and tropical Africa, all of which are geographically close to Turkey. However, increased migration in recent returns has resulted in an increase in the incidence of thalassemia in these regions, making it a major global public health problem. Bursa is a city in western Turkey that sees a lot of immigration. As a result, prenatal diagnosis is critical for public health in terms of identifying and examining common genetic mutations in alpha thalassemia carriers and preventing hydrops fetalis caused by intrauterine fatal Bart's hemoglobinopathy.

Table 2. Mutation analysis by region of migration [n (%)]

	Bulgaria	Syria	Azerbaijan	Georgia	Greece
Genetic Mutations	(n=9)	(n=7)	(n=4)	(n=3)	(n=1)
Deletion 20.5 Heterozygous	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Deletion 3.7 Heterozygous	4 (44.4%)	6 (85.7%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)
Alfa-1cd59G>AHeterozygous	0 (0%)	1 (7.15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alfa-2 PolyA-1 Heterozygous	2 (22.2%)	1 (7.15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alfa-2 PolyA-2 Heterozygous	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Fil Deletion Heterozygous	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66.7%)	0 (0%)
Med Deletion Heterozygous	1 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)

Table 3. Mutation analyzes by ethnicity (n (%))

	Turkish	Arabic	Kurdish	Azerbaijan	Georgian	Circassian
Genetic Mutations	(n=40)	(n=10)	(n=8)	(n=4)	(n=3)	(n=1)
20.5 Deletion Heterozygous	12 (30%)	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
3.7 Deletion Heterozygous	20 (50%)	9 (90%)	2 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)
3.7 Deletion Heterozygous	1 (2.50%)	0 (0%)	3 (37.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
4.2 Deletion Heterozygous	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alpha-1cd59G>A Heterozygous	0 (0%)	1 (10%)*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alpha-2 PolyA-1 Heterozygous	2 (5%)	1 (10%)*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alpha-2 PolyA-2 Heterozygous	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fil Deletion Heterozygous	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66.7%)	0 (0%)
Med Deletion Heterozygous	3 (7.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)
Sea Double Gen Deletion Heterozygous	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sea Double Gen Deletion Heterozygous	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*alpha-1 cd 59 G>A heterozygous and alpha-2 polyA-2 heterozygous mutation was found in the same case of Arab origin and its rate was determined as 10%.

Altay et al. discovered 42 abnormal hemoglobin in the Turkish population (19,20). The rate of HbH hemoglobinopathy was reported to be 3.6% (19, 20). Canatan et al. discovered that 17.5% of patients had HbH disease (21). In studies conducted by various researchers in various centers throughout our country, the incidence of alpha thalassemia carrier was found to be 0.25-4.1% (7-10). Several single-center studies in southern Turkey, however, have found that the prevalence of alpha thalassemia carriers ranges between 2.5%-7.5% (11-16).

There was no significant difference between male and female ratios in our study and the other two studies conducted with patients with alpha thalassemia mutations in our country (22,23). The autosomal recessive inheritance of the disease can be attributed to the lack of a significant gender difference. The mean age at the time of diagnosis of the cases participating

in our study was determined as (6.01±4.83) years. When we scanned studies on alpha thalassemia in our country, the age at first diagnosis was reported as 9 months-5 years, 1.5-50 years, and 1-46 years (22-24). The cases in our study consisted of more pediatric age compared to other studies.

The mean value of RBC levels in our study was found to be higher than the upper limit of the laboratory reference range of $5 \times 10^{12}/L$, consistent with thalassemia syndromes. Mentzer indices calculated for the cases in our study had a mean value of 11.94 ± 2.45 , which was found to be consistent with thalassemia syndromes (25). The mean RDW value and ferritin in our study was found to be at the upper limit of the laboratory reference. This was attributed to some of the individuals diagnosed with alpha thalassemia having concurrent iron deficiency at the time of diagnosis. Prior to diagnosis, 75.80% of our cases received iron

treatment (minimum 1 month-maximum 60 months, median six months).

All of the Hb electrophoresis findings in our study were within the normal range. Hemoglobin electrophoresis results from HbH patients in different centers in our country were found to be normal, supporting the data in our study (22,24).

In our study, we discovered that 21.20% of the cases had a close or distant consanguinity between their parents. In other publications dealing with alpha thalassemia cases in our country, we did not find any evaluation based on kinship. This is significant because individuals with alpha thalassemia genetic mutations may have symptomatic alpha thalassemia syndrome in their children, even if they have asymptomatic silent alpha thalassemia carriers and marry a silent alpha thalassemia carrier relative. In 53.7% of the cases in our study, there was a relative known to have a genetic mutation in terms of alpha thalassemia. In any study conducted with alpha thalassemia cases in our country, no information was found regarding the investigation and investigation of genetic mutations in relatives.

90.90% of the cases in our study were heterozygous and 9.10% had homozygous genetic mutations. Transfusion need developed before diagnosis in only one of 66 cases in our study. In the genetic mutation analysis of this patient, Alpha-2 PolyA-1 heterozygous mutation and Alpha-1 cd 59 G>A heterozygous mutation were found together. In a study conducted with HbH patients in Turkey, it was reported that patients who required blood transfusion were in the series with genetically homozygous mutations (26). Our findings also supported that the symptomatic severity of alpha thalassemia case increased as the number of mutated alleles from the four gene alleles involved in alpha chain synthesis increased, as in this study.

The most common mutations in our study were the 3.7% deletion heterozygous mutation with 51.50% and the 20.5 deletion heterozygous mutation with 21.20%. Deletion mutations were found in 94% of cases and non-deletion mutations in 6% of cases. Karakaş et al. found 69.3% deletion mutations and 30.6% non-deletion mutations, Sütçü et al. found 100% deletion mutations, Çelik et al. found 81.8% deletion mutations and 18.2% non-deletion mutations (15,23,27). We detected 11 different

genetic mutations in the alpha thalassemia gene in our study. In studies conducted in different regions of Turkey, 14 different alpha thalassemia gene mutations were detected (22,24,26-29).

Çelik et al. found that the most common mutation in Antakya-Hatay was $-\alpha$ 3.7 with a rate of 57.3%, of which 43.81% was the $-\alpha$ 3.7 deletions (27). Ünal et al. found the most common mutation to be $-\alpha$ 3.7 with a rate of 62.8%, and the most common genotype was found to be $-\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$ with a rate of 39.7% (22). Karakaş et al. found that the most common mutation was $-\alpha$ 3.7 single gene deletion mutation in 39% of the cases (23). The most common mutation in the vicinity of Adana by Güvenç et al. was $-\alpha$ 3.7 single gene deletion with a rate of 53.33% (28). Öner et al. reported that $-a$ (3.7) kb deletion was the most common with a rate of 56% (26). Çürük et al. found 3.7 deletions with a rate of 29.6% in the Çukurova region and reported the flour as the most common mutation (29). However, in the study conducted by Sütçü et al. in the Isparta region, different from other studies conducted in our country, MED double gene deletion (heterozygous mutation) was detected in 5 of 9 children with alpha thalassemia genetic mutation. -3.7 single gene deletions was the third most common mutation in this study (15). In our study, 3.7 deletions were found in the heterozygous form (3.7 single gene deletions) in 34 cases (51.50%), and it was the most common mutation in our study. In our study, 3.7 deletions was found in homozygous form in 5 cases (7.60%), and the overall rate of 3.7 deletion was 59%. Our results were similar with other reports from our country.

Ünal et al. discovered the 20.5 deletion as the second most common allele, with a rate of 51.4% (24). Other studies found that the second most common mutations were -20.5 deletions, -20.5 kb single gene deletion, 20.5 kb double gene deletion, and 20.5 gene deletions (15,23,26-29). The 20.5 deletion was found to be the second most common mutation among alpha thalassemia mutations in our study, which is consistent with many other studies in our country. Karakas et al. study, as well as two other studies, identified MED double gene deletion as the third most common alpha thalassemia mutation (23,26, 29). It was reported as the second most common mutation in Güvenç et al. and as the most common mutation in Sütçü et al. (15,28). In our study,

MED double gene deletion was the third most common deletion alpha thalassemia mutation, and similar results were obtained in terms of mutation frequency with other studies conducted in our country.

$\alpha 2$ polyA-1 is a non-deletion mutation, also known as AATAAA>AATAAG (Saudi type). It was found in three cases (4.5%) in our study and was the most common non deletion mutation. In studies conducted in different regions, this mutation was found with a frequency of 4.7%, 3.7%, 0.7%, and 0.5% (27, 21, 25, 26). In other studies conducted in our country with cases with alpha thalassemia mutation, it was reported that $\alpha 2$ polyA-1 mutation was not found.

FIL deletion was found in two cases in our study, with a frequency of 3%. Only two studies in our country found FIL deletion rates of 0.5% and 1% (23,27). The fact that we encountered this mutation, which is extremely rare in our country, in our study in Bursa can be explained by the fact that Bursa is a city that receives immigrants from all over the world. In our study, one (1.5%) patient had $\alpha 1$ cd 59 G>A heterozygous mutation. In the literature, this non-deletion mutation is referred to as Hb Adana. Its frequency was found to be 0.5%, 5.1%, 6.2% and in studies conducted in our country (23,24,29). The $\alpha 2$ polyA-2 non deletion mutation is known as AATAAA>AATGAA (Turkish type). In our study, we found this mutation in one (1.5%) case. Its frequency was found to be 10%, 7.8%, 2.5%, 2%, and 0.5% in different studies conducted in our country (23,26-29). In our study, we discovered 4.2 deletion mutations in one case, which was heterozygous, with a 1.5% frequency. Other studies in our country found its frequency to be 12%, 2.1%, 1.6%, 0.6%, and 0.5% (23,26,27-29). We discovered homozygous SEA double gene deletion in one case and heterozygous SEA double gene deletion in one case in our study, and the rate of this deletion among the mutations we discovered in our study was 3%. We found no other studies on alpha thalassemia in Turkey that showed SEA double gene deletion.

Unlike previous studies in our country, we evaluated the mutations of the cases based on the region they migrated to and their self-declared races in our study. The most common mutation was discovered 3.7 deletions heterozygous mutation in cases originating from Bulgaria, Syria, and Azerbaijan however

FIL deletion mutation in cases from Georgia. We discovered SEA double gene deletion, which had not previously been discovered in Turkish studies, in one Bulgaria immigrant. There were no studies with alpha thalassemia carriers in Bulgaria, Georgia, or Syria that we could find. The genotyping of alpha thalassemia carriers in Azerbaijan revealed 9 different mutations. The most common mutation was discovered to be 20.5 gene deletions, followed by 3.7 gene deletions in the Azerbaijani population (30).

CONCLUSION

We conducted with alpha thalassemia patients in Bursa, is one of the most comprehensive genetic mutation analyses in Turkey. Due to ethnic heterogeneity caused by migrations, the diversity of alpha thalassemia mutations has increased. Individuals with alpha thalassemia mutations can be identified in advance and severe forms of the disease can be avoided by providing genetic counseling, emphasizing the importance of these studies in our society where thalassemia is common. The determination of mutational diversity may contribute to the establishment of a national database for Hb variants that we may encounter.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

References

1. Alamin AA, Berhe A, Mohammed S, Embaye G. Pancytopenia: a clinicohematological cross-sectional study in asmara, eritrea. *EJBPS*. 2018;5:41-8.
2. Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician*. 2009;15:80: 339-44.
3. Piel FB, Weatherall DJ. The α -thalassemias. *N Eng J Med*. 2014;371:1908-16
4. Kazancı EG, Güven D. Alfa talasemide klinik. Karakaş Z (eds). *Kalıtısal Hemolitik Anemiler*. 1. Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.57-61.

6. Kazancı EG, Güven D. Talasemide genotip fenotip ilişkisi. Kurtoğlu E, editör. Talasemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-4.
7. Harteveld CL, Higgs DR. α -thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:1-21.
8. Ozsoylu S, Malik S. Incidence of alpha-thalassemia in Turkey. Turk j Pediat. 1982;24:235-44.
9. Fei Y, Kutlar F, Harris H, Wilson M, Milana A, Sciacca P et al. A search for anomalies in the ζ , α , β , and γ globin gene arrangements in normal Black, Italian, Turkish, and Spanish newborns. Hemoglobin. 1989;13:45-65.
10. Arcasoy A. Türkiye’de talasemi taşıyıcılığı sıklığı. Ankara: Ankara Talasemi Derneği; 1991.
11. Üzülmöz N. Kocaeli bölgesindeki talasemi hastalarında globin genlerindeki mutasyon sıklıklarının belirlenmesi. Sakarya; Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi; Tez. 2010.
12. Canatan D, Oğuz N, Güvendik İ, Yıldırım S. The incidence of alpha-thalassemia in Antalya Turkey. Turk J Haematol. 2002; 19: 433-4.
13. Polat GT, Yuregir GT, Aksoy K. Detection of deletional alpha thalassemia in Cukurova. Ann Med Sci. 1998;7:14-17.
14. Aldemir Ö, İzmirli M. α -thalassemia genotypes and α -thalassemia genotype frequency in Hatay. Abant Medical J. 2014;3:233-6.
15. Celik MM, Gunesacar R, Oktay G, Duran GG, Kaya H. Spectrum of α -thalassemia mutations including first observation of-FIL deletion in Hatay Province, Turkey. Blood Cells, Mol Dis. 2013;51:27-30.
16. Sutcu R, Aylak F, Koçak H, Sipahi T, Vural H, Delibas N. The investigation of distribution of hereditary alpha-thalassemia mutations in Isparta reservoir. Eur J Basic Med Sci. 2011;1:28-32.
17. Kılınç Y, Kümi M, Gürgey A, Altay Ç. Adana bölgesinde doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile alfa talasemi, G6PD enzim eksikliği ve HbS sıklığının araştırılması. Doğa Tr Tıp ve Ecz D. 1986;10:162.
18. Harteveld CL, Voskamp A, Phylipsen M, Akkermans N, den Dunnen JT, White SJ et al. Nine unknown rearrangements in 16p13.3 and 11p15.4 causing alpha- and beta-thalassaemia characterised by high resolution multiplex ligation-dependent probe amplification. J Med Genet. 2005; 42: 922-31.
19. Kipp BR, Roellinger SE, Lundquist PA, Highsmith WE, Dawson DB . Development and clinical implementation of a combination deletion PCR and multiplex ligation-dependent probe amplification assay for detecting deletions involving the human α -globin gene cluster. J Mol Diagn. 2011; 13: 549-57.
20. Altay Ç. The frequency and distribution pattern of β -thalassemia mutations in Turkey. Turk J Haematol. 2002;19:309-15.
21. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol. 2002; 19: 63-74.
22. Canatan D. The epidemiology of hemoglobinopathies in Turkey. Hematolog. 2014; 4:11-22.
23. Ünal S, Oktay G, Acıpayam C, İlhan G, Gali E, Celkan T et al. Hemoglobin H disease in Turkey: experience from eight centers. Turk J Haematol. 2016;33:56-9.
24. Karakaş Z, Koç B, Temurhan S, Elgün T, Karaman S, Asker G et al. Evaluation of alpha thalassemia mutations in cases with hypochromic microcytic anemia: the İstanbul perspective. Turk J Haematol. 2015;32:344-50.
25. Ünal Ş, Gümrük F. The hematological and molecular spectrum of α -thalassemias in turkey: the Hacettepe experience. Turk J Haematol. 2015;32:136-43.
26. Yılmaz İ. Demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin rolü. Denizli; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez. 2010.
27. Öner C, Gürgey A, Öner R, Balkan H, Gümrük F, Baysal E et al. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin. 1997;21:41-51.
28. Celik MM, Gunesacar R, Oktay G, Duran GG, Kaya H. Spectrum of α -thalassemia mutations including first observation of (FIL) deletion in Hatay Province, Turkey. Blood Cells Mol Dis. 2013;51:27-30.
29. Guvenc B, Yildiz SM, Tekinturhan F, Dincer S, Akyuzluer I, Okten S et al. Molecular characterization of alpha-Thalassemia in Adana, Turkey: a single center study. Acta Haematol. 2010;123:197-200.
30. Cürük MA. Hb H (beta4) disease in Cukurova, Southern Turkey. Hemoglobin. 2007;31:265-71.

31. Aliyeva G, Asadov C, Mammadova T, Gafarova S, Guliyeva Y, Abdulalimov E et al. Molecular and geographical heterogeneity of hemoglobinopathy mutations in Azerbaijanian populations. *Ann Hum Genet.* 2020;84:249-58.



Endometriyal Kanserlerin İntraoperatif Değerlendirilmesinin Güvenilirliği

Reliability of Intraoperative Assessment of Endometrial Cancers

Sevil Sayhan¹, Ayşe Gül Tavukçu¹, Duygu Ayaz^{1,2}, Gamze Aköz³, Tuğba Karadeniz¹, Esra Canan Kelten Talu^{1,2}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Endometriyal kanser, gelişmiş ülkelerde kadın genital sistem maligniteleri arasında ilk sıradadır. Total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, erken evre endometriyal karsinomlarda standart tedavidir. Histolojik tip, miyometrial invazyon, tümörün histolojik derecesi ve serviks invazyonu ek cerrahi prosedürleri gerektirir. Patoloğun intraoperatif tanısı bu süreçte yol göstericidir. Bu çalışmanın amacı; laboratuvarımızda, endometriyal karsinomun evreleme cerrahi prosedürü sırasında intraoperatif frozen tanının güvenilirliğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2019 Ocak ayı ile 2022 Nisan ayı arasında, endometriyal karsinom ve atipili endometriyal hiperplazi ön tanısı ile frozen çalışılan olguların hepsi taranmış olup; 212 olgudan, frozen raporlarına ulaşılabilen 151 olgu değerlendirilmeye alınmıştır. Histolojik tip ve derece, tümör çapı, miyometrial invazyon, servikal ve adneksiyal tutulum; frozen ve parafin kesitlerinde retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tümör çapı <2 cm ve ≥2 cm olarak, miyometrial invazyon ise %50'den yüzeysel ve %50'den derin olarak kategorize edilmiştir.

Bulgular: Olgularda frozen tanısı ile nihai patoloji tanısının uyumluluğu; histolojik tip için %98.6, histolojik derece için %74.8, miyometrial invazyon için %82.8, tümör çapı için %90.7, servikal invazyon için %91.4 ve over metastazı için %99.3 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bölümümüzde uygulanan endometriyal kanserlerin intraoperatif frozen tanı sonuçları, parafin tanı sonuçları ile büyük oranda uyumludur. Literatürde rastlanan bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalarla da benzerlik göstermektedir. Sonuçta hastalara morbiditesi yüksek olan gereksiz lenfadenektomi uygulanmaması açısından intraoperatif frozen prosedürü gerekli ve güvenilir bir uygulamadır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal kanser; frozen; intraoperatif değerlendirme

Abstract

Aim: Endometrial cancer is the most common female genital system malignancies in developed countries. Total hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy is the standard treatment for early stage endometrial carcinomas. Histological type, myometrial invasion, histological grade of tumor, and cervical invasion require additional surgery. The pathologist's intraoperative diagnosis provides guidance in this process. The aim of this study is to detect the reliability of intraoperative frozen diagnosis in our laboratory during surgical operations for staging endometrial carcinoma.

Material and Methods: We screened all cases between January 2019 and April 2022, which we applied frozen sectioning with preliminary diagnosis of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia with atypia. Out of 212 cases, we focused on 151, whose frozen section reports were accessible. Histological type and grade, tumor diameter, myometrial invasion, cervical and adnexal involvement were evaluated retrospectively in frozen and paraffin sections. Tumor diameter was categorized as <2 cm and ≥2 cm, myometrial invasion was categorized as more superficial than 50% and deeper than 50%.

Results: Compatibility of frozen diagnosis and final pathology diagnosis in cases are found as 98.6% for histological type, 74.8% for histological grade, 82.8% for myometrial invasion, 90.7% for tumor diameter, 91.4% for cervical invasion, and 99.3% for ovarian metastasis.

Conclusion: The results of intraoperative frozen diagnosis of endometrial cancers performed in our department are largely consistent with the results of paraffin diagnosis. It is similar to the studies on this subject found in the literature. Intraoperative frozen procedure is necessary and reliable to avoid unnecessary lymphadenectomy in patients with high morbidity.

Keywords: Endometrial tumor; frozen; intraoperative evaluation

Sorumlu Yazar: Dr. Ayşe Gül TAVUKÇU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir, Türkiye

E-posta: aysegultavukcu@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 12.06.2023/27.02.2024

GİRİŞ

Endometriyal kanser gelişmiş ülkelerde jinekolojik maligniteler arasında ilk sıradadır ve tüm kadın kanser tipleri arasında %4.8 oranında görülür (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020’de dünya çapında 417.000; Türkiye’de ise 5918 yeni endometriyal kanser vakası bildirmiştir (2). Endometriyal kanserde en önemli prognostik faktörler; histolojik alt tip, histolojik derece, miyometrial derinlik, lenfovasküler invazyon ve lenf nodlarının tutulumudur (3). 2023 yılında yayınlanan Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) evrelemesine göre; endometriyal kanser tarafından infiltre edilen miyometrial kalınlığın yüzdesi <50 (yüzeysel) ve ≥ 50 (derin) olarak ifade edilmelidir (4). Derin miyometrial invazyon (MI); lenf nodu metastazı ile yakından ilişkilidir. Derin miyometrial invazyon bulunan vakaların yaklaşık %20-30’unda lenf düğümü metastazı görülür. Yüzeysel miyometrial invazyon gösteren tümörlerin ise sadece %5’inde metastaz vardır (5,6). Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 1988 yılında, endometriyal kanser için total histerektomi, bilateral salpenjektomi, batin yıkama sitolojisi ve pelvik/para-aortik lenfadenektomi dahil olmak üzere bir cerrahi evreleme prosedürü belirlemiştir (7). Ancak son araştırmalar; lenf nodu metastazı için düşük riskli hastalara rutin lenfadenektomi yapılmasının, yaşam süresine katkı sağlamadığını göstermiştir (8,9). Bu nedenle, preoperatif veya intraoperatif tümör invazyonunun tanımlanması, buna göre histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiye ek pelvik-para-aortik lenfadenektomi yapılıp yapılmayacağını belirler (10).

Bu çalışmanın amacı; laboratuvarımızda, endometriyal kanser evreleme cerrahi prosedürü sırasında verilen, intraoperatif frozen tanısının güvenilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik kurul onay alındıktan sonra (Karar no:2023/03-41) çalışmamızda 2019 Ocak ayı ile 2022 Nisan ayları arasında endometriyal kanser ve atipili endometriyal hiperplazi ön tanısı ile frozen çalışılan ve endometriyal kanser tanısı almış olgular hastane bilgi sistemi üzerinden belirlendi.

Toplam 212 olgudan, frozen raporlarına ulaşılabilen 151 olgu değerlendirilmeye alındı. Frozen raporlarına ulaşamayan ve frozen bilgileri eksik kaydedilen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizde uterus evreleme cerrahisi, miyometriuma % 50’den derin invazyon gösteren histolojik derecesi I veya II olan endometrioid karsinom, derece 3 endometrioid karsinom, berrak veya seröz karsinomlar, servikal veya adneksiyal yayılım gösteren endometriyal karsinom ve tümör çapı 2 cm’den büyük olan olgulara yapılmaktadır. Yüksek riskli olgulara pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulanmıştır. Tüm olgular jinekopatoloji konusunda deneyimli patoloğlar tarafından makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Histerektomi materyali ameliyathaneden laboratuvarımıza ulaştırıldıktan sonra patoloğ tarafından lateral duvarlarından usulüne uygun kesilerek endometriyal tümör açığa çıkarıldı (Resim 1).

Resim 1. Endometrioid karsinom, makroskopik görünüm



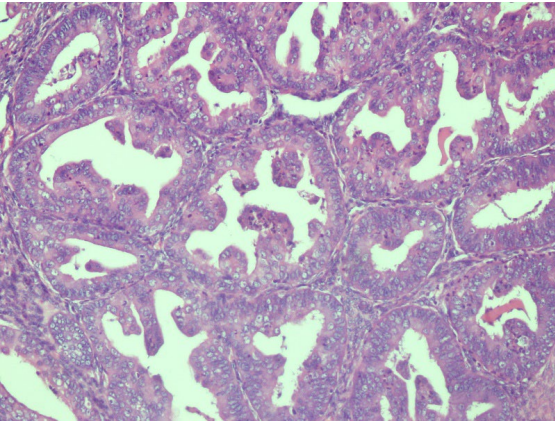
Miyometriuma yapılan 0,5 cm aralıklı seri kesitlerle invazyonun en derin olduğu kısımdan 1 veya 2 doku frozen için örneklendi. Alınan uterus duvar örnekleri endometriyumdan serozaya kadar tam kat içermekteydi. Olguların preparatları, frozen ve parafin kesitlerinde yeniden retrospektif olarak incelendi. Değerlendirme için FIGO ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanıldı (6, 22). Olgular histolojik tip ve derece, tümör çapı, miyometrial invazyon, servikal ve adneksiyal tutulum parametreleri açısından karşılaştırıldı. Tümör çapı <2 cm ve ≥ 2 cm olarak, miyometrial invazyon ise %50’den yüzeysel ve %50’den derin olarak iki gruba ayrıldı. Histopatolojik veriler IBM SPSS Statistics 24.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Frozen kesitlerin parafin kesitlerle uyumluluğu; histolojik tip için %98,6 (duyarlılık oranı %97,5, pozitif prediktif değer %98,6), histolojik derece için

%74,8, miyometriyal invazyon için %82,8 (duyarlılık oranı %94,6, özgüllük %40, pozitif prediktif değer %91,1, negatif prediktif değer %53,3), tümör çapı için %90,7, servikal invazyon için %91,4 (duyarlılık oranı %31,5, özgüllük %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %91,3) ve over metastazı için %99,3 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Endometriyal karsinom olgularımızın 149'u endometrioid, 2'si seröz histolojik tip göstermekteydi. Parafin sonucu seröz karsinom olan bu olgular, frozen kesitlerinde derece 2 ve 3 endometrioid karsinom olarak bildirildi. Ancak klinik özelliklerinden dolayı bu olgular yüksek riskli kabul edildi ve evreleme cerrahisi yapıldı. Endometrioid karsinomların çoğunluğunun histolojik derecesi 2 olarak saptandı. Frozen kesitlerde histolojik derecesi 1 olarak belirtilen 16 endometrioid karsinomlu olgunun parafin kesit sonucu histolojik derece 2 olarak raporlandı. Frozen kesitlerinde atipili endometrial hiperplazi görülen 9 olguda parafin kesitlerinde derece 1 endometrioid karsinom görüldü (Resim 2).

Resim 2. Endometrioid karsinom, G1, x200, H&E Karşılaştırdığımız parametreler ve bulgularımız Tablo 1'de özetlenmiştir.



TARTIŞMA

Özellikle over olmak üzere jinekolojik tümörlerin intraoperatif frozen kesitlerle incelenmesi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin endometriyum kanserlerinde risk belirlenmesinde kullanılması daha yenidir.

Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi endometriyum kanserlerinde başlıca tedavi yöntemidir. Yüksek riskli hastalarda bu ameliyata pelvik-paraaortik lenfadenektomi eklenmelidir. Ancak lenfadenektomi morbitiyeyi artırır. Bu nedenle düşük ve yüksek riskli hastaların ayrımı gereklidir. Yüksek riskli hastaların belirlenebilmesi için birçok metod araştırılmıştır.

Transvajinal ultrasonografi, manyetik rezonans, kompüterize tomografi bu metodlara örnek gösterilebilir. Bu metodlar; tümörün boyutu, miyometriyal invazyon derinliği açısından yararlı olabilir, fakat histolojik tip ve histolojik derece yönünden yardımcı olamaz (11). Mayo klinikten Mariani ve arkadaşları 2020 yılında endometrioid karsinomda düşük riskli özellikleri tanımlayan bir çalışma yayınladılar (12). Mayo kliniğinden daha yakın tarihli bir prospektif çalışma ise; rutin cerrahi evreleme geçiren ardışık 422 hastada tümör boyutunu, derecesini ve invazyon derinliğini lenf nodu metastazı ile ilişkilendirdi.

"Mayo Kriterleri" düşük riskli endometrioid karsinom özelliklerini şöyle tanımlamıştır: yüzeysel miyometriyal invazyon (<%50), tümör çapının <2 cm olması ve iyi diferansiye endometrioid histoloji (Derece 1-2) (12,13).

Bu tanımlanan kriterler diğer tıp merkezlerinde, düşük risk kriterlerinin potansiyel olarak uygulanabilirliğini inceleyen birkaç çalışmaya konu olmuştur. En son retrospektif çok merkezli bir inceleme, frozen ve parafin kesitlerin, %98,2'lik bir negatif öngörü değeriyle düşük riskli endometriyum kanserini tahmin etmek için potansiyel uygulanabilirliğini göstermiştir (14). Milam ve ark. yaptığı, 971 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada; düşük riskli grupta lenf nodu metastazı yalnızca %0,8'dir. (15) Bu nedenle endometrial karsinomlu tüm hastalara lenfadenektomi yapmak, lenfadenektomi ilişkili morbiditede ve maliyette artışa neden olacaktır (16). Taşkın ve ark. yaptığı çalışmada da servikal stromal invazyonun, lenf nodu metastaz riskini artırdığı gösterilmiştir (17). Frozenda bu bilginin de cerrahla paylaşılması gerekir. Frozen materyalinde düşük risk kriterlerini doğru değerlendirebilmek önemli ve değerlidir.

Frozen kesitlerimizin parafin kesitlerle uyumluluğu; histolojik tip için %98,6, histolojik derece için %74,8 dir. Literatürde bu oranlar sırasıyla %76-100 ve %58-98 arasında değişmektedir (11,16,18). Açıklın ve arkadaşları ile Mandato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda uyumluluk tümörün histolojik derecesi arttıkça düşmektedir (11,19). Santoro ve arkadaşları patoloğun frozenda tümörün histolojik derecesini düşük belirtme eğiliminde olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Bizim tümör histolojik derecesi frozen-parafin uyumsuz olgularımız arasında frozenda düşük histolojik dereceli belirtilen tümörler, yüksek olarak bildirilen olgulara göre daha fazla idi (28/10).

Bu durum patoloğun gereksiz lenfadenektomiye sebep olmaktan kaçınması sonucu olabilir.

Tablo 1: Histopatolojik verilerin karşılaştırılması

	Parafin blok-frozen uyumlu (sayı/%)	Parafin blok- frozen uyumsuz (sayı/%)	Toplam sayı
Histolojik tip	149 (%98.6)	2 (%1.4)	151
Histolojik derece	113 (%74.8)	38 (%25.2)	151
Miyometriyal invazyon oranı	125 (%82.8)	26 (%17.2)	151
Tümör çapı	137 (%90.7)	13 (%9.3)	151
Servikal invazyon	138 (%91.4)	13 (%8.6)	151
Adneksiyal tutulum	150 (%99.3)	1 (%0.7)	151

Miyometrial invazyon açısından frozen – parafin kesit uyumluluğu literatürde %54-98,2 arasında değişmektedir (18). Bizim olgularımız arasında miyometrial invazyon için frozen doğruluk oranımız %82,8'dir. Uyumsuz olgularımızın çoğunluğunu (%66,6) frozenda yüzeysel invazyon olarak belirtilen, parafinde invazyon saptanmayan tümörler oluşturdu. Durdağ ve arkadaşları bu durumun iki nedenle olabileceğini ileri sürmüşlerdir: tümörün heterojenöz invazyon alanları olması ve daha önce geçirilen ameliyatlardan dolayı uterus anatomisinin bozulması (18). Çalışmamızda tümör çapı için frozen-parafin kesit uyumluluğu %90,7'dir. Literatürde bu oran %95,5-99,6 olarak bildirilmiştir (16,18). Olgularımızın frozen ve parafin kesitlerini her zaman aynı patoloğun değerlendirmemesi uyumun literatüre göre düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Olgularımızda frozen-parafin kesit uyumluluğu servikal invazyon için %91,4'tü. Literatürde bu oran %86,9 ile %100 arasındadır (21,22).

Kumar frozenda izlenmeyen servikal mikroskobik invazyon odaklarının parafin kesitlerde saptanmasının uyum oranının düşmesine neden olduğunu ileri sürmüştür (21).

Adnekslere patoloji laboratuvarlarında yaygın olarak frozen inceleme yapılmamaktadır. Laboratuvarımızda adneksiyal tutulum için frozen inceleme yapılmakta olup, frozen-parafin kesit uyumluluğu %99,3 olarak bulundu.

Frozenda değerlendirilebilen histomorfolojik bulgular parafine göre kısıtlıdır ve sınırlı zaman nedeniyle hatalara yol açabilir. Patoloji teknisyeninin frozen doku takibi ve frozen kesit deneyiminin az olması, frozen kesit makinesinin teknolojik olarak standartların altında olması yine bu konuda karşılaşılan diğer zorluklardır. Ayrıca

parafin kesitlerde immünohistokimya ve yeni gelişen moleküler incelemeler de tanı koymada ek bilgi sağlar. Patolog açısından örneklemenin pratik ile hızlandırılması ve mikroskopik değerlendirmeye daha fazla vakit ayırmak yanlış tanı oranını azaltabilir. Frozenda deneyimli patolog; morbiditeye yol açan gereksiz lenfadenektomiye veya yetersiz tedaviyi engeller.

SONUÇ

Patoloğun yetişmesi için frozen kursu düzenlenmesi, onkolojik cerrahi yapan jinekolog ile patoloğun sıkı bir iletişim içinde olması hataları önlemek açısından faydalı olabilir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler. Makale; 26-30 Ekim 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilen 31. Ulusal Patoloji Kongresi'nde E-Poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Gitas G, Proppe L, Alkatout I, Rody A, Kotanidis C, Tzolakidis D et al. Accuracy of frozen section at early clinical stage of endometrioid endometrial cancer: a retrospective analysis in Germany. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2019;300:169-74.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71: 209-49.

3. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:776-83.
4. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162:383-94.
5. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer.* 1987;60:2035-41.
6. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1996; 88:394-8.
7. Announcements; FIGO Stages-1988 Revision. *Gynecol Oncol.* 1989;35:125-7.
8. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1707-16.
9. Kitchener, H, Swart, AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373:125-36.
10. Iitsuka C, Asami Y, Hirose Y, Nagashima M, Mimura T, Miyamoto S. et al. Preoperative magnetic resonance imaging versus intraoperative frozen section diagnosis for predicting the deep myometrial invasion in endometrial cancer: our experience and literature review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2021;47:3331-8.
11. Acikalin A, Gumurdulu D, Bagir EK, Torun G, Guzel AB, Zeren H. et al. The guidance of intraoperative frozen section for staging surgery in endometrial carcinoma: frozen section in endometrial carcinoma. *Pathology & Oncology Research.* 2015;21:119-22.
12. Mariani A, Webb M J, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2000;182:1506-19.
13. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology.* 2008;109:11-.
14. Convery PA, Cantrell LA, Di Santo N, Broadwater G, Modesitt SC, Secord AA et al. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology.* 2011;123:65-70.
15. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology,* 2012;119:286-92.
16. Wang X, Li L, Cragun JM, Chambers SK, Hatch KD, Zheng W. Assessment of the role of intraoperative frozen section in guiding surgical staging for endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2016;26:918-23.
17. Taşkın S, Ortaç F, Kahraman K, Göç G, Öztuna D, Güngör M. Cervical stromal involvement can predict survival in advanced endometrial carcinoma: a review of 67 patients. *International Journal of Clinical Oncology,* 2013;18:105-9.
18. Doğan DG, Alemdaroğlu S, Aka BF, Yılmaz BŞ, Yüksel ŞS, Çelik H. Accuracy of intraoperative frozen section in guiding surgical staging of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2021;304:725-32.
19. Mandato VD, Torricelli F, Mastrofilippo V, Palicelli A, Ciarlina G, Pirillo D. et al. Accuracy of preoperative endometrial biopsy and intraoperative frozen section in predicting the final pathological diagnosis of endometrial cancer. *Surgical Oncology.* 2020;35:229-35.
20. Santoro A, Piermattei A, Inzani F, Angelico G, Valente M, Arciuolo D et al. Frozen section accurately allows pathological characterization of endometrial cancer in patients with a preoperative ambiguous or inconclusive diagnoses: our experience. *BMC Cancer,* 2019;19:1096.
21. Kumar S, Bandyopadhyay, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R., et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One.* 2011;6:e21912.
22. Karabagli P, Ugras S, Yilmaz BS, Celik, C. The evaluation of reliability and contribution of frozen section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2015;292:391-7.



Chou-Talalay Metodu ile İlaç Kombinasyonlarının Analizi: Prensip, Deneysel Tasarım Stratejileri ve Bilgisayar Yazılımıyla Analiz

Analysis of Drug Combinations with Chou-Talalay Method: Principles, Experimental Design Strategies, and Analysis with Computer Software

Bayram Oğuz Özer^{*}

Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Şu ana kadar, ilaç kombinasyonlarının analizi için çok sayıda çeşitli yöntem geliştirilmiştir. Bu metodlar arasında “Chou-Talalay’ın kombinasyon indeksi teorisi” artan bir popülerlik kazanmış ve yaygın kabul görmüştür. Chou-Talalay yöntemi, kütle-eylem yasasının medyan-etki prensibinden türetilen kombinasyon etkisi denklemine dayanır. Yöntem ilaç etkileşimlerinin nicel analizi ve ilaç kombinasyonlarının simülasyonu için bilgisayar yazılım algoritması sağlar. Her bir ilacın ve kombinasyonlarının doz-etki eğrisinin potensini ve şeklini dikkate alır. CompuSyn yazılımı ile bilgisayar simülasyonu, in vitro veya in vivo çalışmalar için doz-etki eğrisini, medyan-etki grafiğini, kombinasyon indeksi grafiğini, izoblogramı, doz-azaltma indeksi grafiğini ve poligonogramı gösterir.

Bu derlemede, ilaç kombinasyon çalışmaları için teorik ve pratik bir kılavuz sağlanması ve kütle-eylem yasası temelli teori, deneysel tasarımı ve veri analizinin açıklanması amaçlanmıştır. Chou-Talalay’ın medyan-etki denklemi, ilaç kombinasyonlarının nicel analizi için kullanışlı ve pratik bir yöntemdir. Medyan-etki eşitliği in vitro, in vivo ve klinikte az sayıda deneysel veri kullanılmasına imkan verir. Medyan-etki denkleminin algoritmaları, küçük-ölçekli deneyler için daha az deneysel veri gereksinimi ve ilaç kombinasyonlarının analizine yönelik kantitatif çıkarımlar sağladığı için verimli, düşük maliyetli çalışma, ilaç keşfi ve klinik araştırmalarda etik planlamaya olanak sağlar. Yöntem, ilaç kombinasyonlarının analizinde en yaygın kullanılan metodtur ve çok sayıda atıf almıştır. Bu çalışmanın ilaç kombinasyonlarının analizi için önemli bir referans teşkil edeceğine inanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Chou-Talalay; CompuSyn; İlaç kombinasyonu; Kombinasyon indeksi; Medyan-etki denklemi

Abstract

Until now, a large number of various methods have been developed for the analysis of drug combinations. Among these methods, “combination index theory of Chou-Talalay” has gained increasing popularity and endured widespread acceptance. The Chou-Talalay method is based on the combination effect equation derived from the median-effect principle of the mass-action law. It provides quantitative analysis of drug interactions, and the algorithm for computer software for the simulation of drug combinations. It takes into account both the potency and the shape of the dose-effect curve of each drug alone and their combinations. Computer simulation using CompuSyn software displays the dose-effect curve, median-effect plot, combination index plot, isobologram, dose-reduction index plot, and polygonogram for in vitro or in vivo studies.

In this review, aims to provides a theoretical and practical guide for drug combination studies and delineates its essence in terms of the mass-action law based theory, experimental design and data analysis. Median-effect equation of Chou-Talalay is a useful and practical method for the quantitative analysis of drug combinations. The median-effect equation allows the use of few experimental data in vitro, in vivo, and in clinics. The algorithms of the median-effect equation enable efficient, low-cost study, drug discovery, and ethical planning in clinical research, as they provide less experimental data requirements for small-scale experiments and quantitative implications for the analysis of drug combinations. The method is the most widely used in the analysis of drug combinations and has received numerous citations. It is believed that this study will constitute an important reference for the analysis of drug combinations.

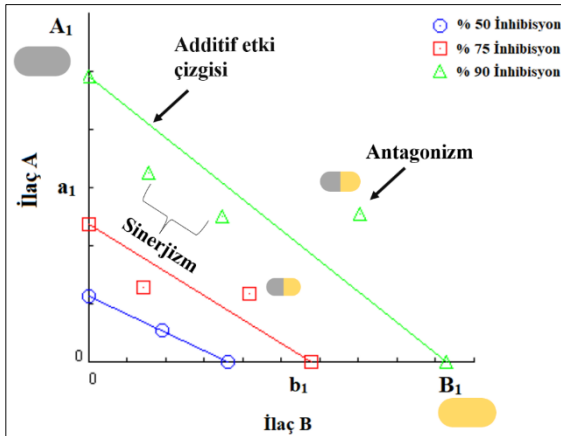
Keywords: Chou-Talalay; CompuSyn; Combination index; Drug combination; Median-effect equation

GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde ilaç kombinasyonları yaygın kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavisine örnek olarak, geleneksel Çin tıbbi ilaçları verilebilir (1). Kombinasyon tedavi modaliteleri, ilaç etkisini artırmak, ilaç direncini engellemek için önemli bir stratejidir ve hastalıklar için standarttır (2). İlaçların düşük dozlarda uygulanmasıyla sistemik toksisitenin azaltılması ve maksimum etkinlik elde etmeyi amaçlayan kombinasyon çalışmalarına ilgi artmaktadır. Kombinasyon modalitelerinin prensipleri, son otuz yılda değişmemiştir. Genel ilkeler; ilacın maksimum dozda uygulanabilmesi için toksisiteyi örtüşmeyen ilaçların kullanılması; ilaç direnci gelişmesini önlemek amacıyla farklı etki mekanizmaları ve minimum çapraz dirence sahip ajanların kombinasyonda kullanılması; tek ajan olarak etkinliği bilinen ilaçların kullanımı ve kombinasyonun hastalığın erken evresinde ve uygun programda verilmesidir (3). Kombinasyon tedavisi, uygulama sayısının azaltılması ile hasta uyumunun gelişmesine, sinerjizm ile etkinliğin artırılmasına, çoklu ilaç direnci gelişmesinin engellenmesine ve ilaç dozunun azaltılarak sağlıklı dokulara yan etkinin en aza indirilmesine olanak sağlayabilir (4).

İlaçlar kombine edildiğinde, sinerjistik, additif ve antagonistik etkileşimler meydana gelir (Şekil 1).

Şekil 1. Farklı doz ve etki seviyelerinde farmakodinamik ilaç etkileşimleri.



Sinerjizm, additif etki ve antagonizm, kombinasyon etkisinin bireysel ilaç etkilerinin toplamına göre sırasıyla daha büyük, eşit veya daha küçük olmasıdır. Sinerjistik etkileşimlerin avantajlarına örnek olarak terapötik etkinin

artırılması, yan etkileri önlemek için dozun azaltılması ve beraberinde etkinliğin artırılması veya aynı düzeyde sürdürülmesi, ilaç direnci gelişiminin en aza indirilmesi verilebilir. İlaç kombinasyonu, farklı doz ve/veya etki seviyelerinde sinerjistik, antagonistik veya additif olabilir (5).

İlaç kombinasyonlarının analizi için yaygın kullanılan metod; Chou-Talalay'ın medyan-etki yöntemidir (6). Yöntemin denklemleri, enzim-substrat etkileşimleri için geliştirilen ve n-ilaç kombinasyonlarına genişletilen kütle-eylem temelli enzim kinetik modellerinden türetilmektedir. Denklem, kararlı durumundaki kütle-eylem yasası ilkesinden yararlanılarak çeşitli reaksiyon mekanizmaları ve farklı inhibisyon türleri için Michaelis-Menten, Hill, Henderson-Hasselbalch ve Scatchard denklemlerinden matematiksel tüme-varım ve tümden-gelim ile türetilmiş birleşik bir teoridir. Medyan-etki denklemi, n-bileşenden oluşan ilaç kombinasyonları için genişletilebilir. Eşitlikler, kombinasyon indeksi'nin (CI) hesaplanmasını sağlayan CI-izobologram denkleminin temelidir. Kombinasyon indeksi'nin <1, =1 ve >1 olması sırasıyla sinerjizm, additif etki ve antagonizmi gösterir (7). Sinerjizm'in simülasyonu için CompuSyn yazılımı geliştirilmiştir (8). Bu sayede, doz-etki eğrisi, medyan-etki grafiği, CI grafiği, izobologram, doz-azaltma indeksi (DRI) grafiği ve poligonogram kolaylıkla çizilebilir.

Bu derlemede ilaç kombinasyon çalışmalarında Chou-Talalay'ın kütle-eylem yasası temelli CI teorisi, deneysel tasarım stratejileri, CompuSyn ile analiz açıklanmıştır. İlaç kombinasyonlarında kullanılan terminoloji tanımlanmıştır. Medyan-etki denkleminin prensibi ve özellikleri, Chou-Talalay'ın CI metodunun temelleri anlatılmış, prelinik ilaç kombinasyon çalışmaları ve prensipleri açıklanmıştır.

Sinerjizm veya antagonizm

İlaç kombinasyonlarında "sinerjizm" teriminin kullanımı yaygındır. İlaç kombinasyonlarında sinerjizm veya antagonizm, kombinasyondaki her ilaçtan kaynaklanmayabilir. Örneğin; bir ilaç kombinasyonu sinerjistik etkileşim gösterdiğinde, bu durum A ilacının mı B ilacına, veya B ilacının mı A ilacına sinerji oluşturduğunu belirtemez. A ve B ilaçlarının her biri bireysel olarak etkili ise, kombinasyondaki etkileşimler sinerjistik, additif veya antagonistik olarak isimlendirilir.

A ilacının bireysel etkisi olduğu ve B ilacının tek başına bir etkisi olmadığı, kombinasyonda B ilacı A ilacının etkisini artırdığı durumda, bu etkileşim türü sinerjizm değil, tek taraflı basit geliştirme veya güçlendirmedir (2, 9). Sinerjizm, CI değeri ile ifade edilirken, geliştirme veya kuvvetlendirme, yüzde veya kat artışı ile gösterilir. Sinerjizmin derecelerini tanımlamak için yarı-niceliksel yöntem önerilmiştir (10, 11). Kombinasyon indeksi değeri sinerjizm için 0-1, antagonizm için ise 1-sonsuz aralığındadır (Tablo 1).

Medyan-etki denklemi ve prensibi

Medyan-etki denklemi; mekanizma ve etki-temelli denklemlerden türetilir ve ilaç etkilerinin boyutsuz olarak ölçülmesine olanak sağlar. Yöntemin prensibi kütle-eylem yasasının medyan-etki ilkesidir (12-14). Kombinasyonların CompuSyn ile simülasyonu için algoritmalar geliştirilmiştir (8, 15, 16). Chou-Talalay'ın medyan-etki ilkesinin ve CI teoreminin özelliği, matematiksel tüme-varım ve tümenden-gelim yaklaşımları kullanılarak mekanizmaya özgü denklemlerden elde edilmesidir. Birleşik veya genel denklem, mekanizma-özgü, hedef-spesifik, kanser tipi-spesifik, hastalık-spesifik ve ilaç birimlerine spesifik değildir. Kombinasyon indeksi teoremi, ilaçların etki mekanizmalarından bağımsızdır ve farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombinasyonları için kullanılabilir. Kombinasyon indeksi denklemindeki terimler orandır ve boyutsuz miktarlardır, doz birimleri ihmal edilebilir. Medyan-etki denklemi, 'doz' ve 'etki' ilişkisini tanımlayan temel formdur. Doz ve etki birbiri yerine kullanılabilir. Bu özellik, medyan-etki denkleminin birleşik teori olduğunu gösterir (9). Medyan-etki denklemi düzenlenerek biyomedikal bilimlerdeki dört temel eşitlik türetilir (Şekil 2) (17).

$$\frac{f_a}{f_u} = \left(\frac{D}{D_m} \right)^m$$

Yukarıdaki denklemde D; ilacın dozu (konsantrasyon), f_a ; D tarafından etkilenen ve f_u , etkilenmeyen kısımdır ($f_u = 1 - f_a$). D_m ; % 50 etkiye neden olan medyan-etki dozudur (IC_{50} , ED_{50} veya LD_{50}), ve m; doz-etki ilişkisinin şeklini gösteren katsayıdır. $m=1$, >1 ve <1 sırasıyla hiperbolik, sigmoidal ve düz-sigmoidal doz-etki eğrilerini ifade eder (14, 18). Medyan-etki denkleminin logaritması

alındığında, grafiğin eğimi m ve x-kesme noktası elde edilir.

Medyan-etki dozu (D_m) değeri potensi, m eğrinin şeklini ve lineer korelasyon katsayısı (R), verilerin kütle eylem yasasına uygunluğunu gösterir. Verilerin medyan-etki prensibine uyumu R ile belirlenir. Medyan-etki denklemi iki adet veriyle doz-etki eğrisinin çizilmesine imkan verir. Tek ilaç için geliştirilen medyan-etki denklemi, çoklu ilaç kombinasyonlarına uygulanabilir (11, 19, 20).

Chou-Talalay'ın CI metodunun özellikleri

Medyan-etki dozu, Michaelis-Menten denklemindeki K_m değerine, Hill denklemindeki K değerine, Henderson-Hasselbach eşitliğindeki pK_a parametresine ve Scatchard denklemindeki K_d değerine karşılık gelir. Dolayısıyla D_m ortak-bağlantıdır (9).

Chou-Talalay'ın CI metodu, kütle-eylem yasasının medyan-etki ilkesinden türetilen çoklu-ilac etkisi denkleminde dayanır ve sinerjizmin tespiti için algoritmalar sağlar (17). Her bir ilacın bireysel olarak ve kombinasyonlarının potensini ve doz-etki eğrisinin şeklini temel alır. Her ilaç için parametreler medyan-etki grafiği ile belirlenirse, kombinasyondaki etkileşimler tanımlanabilir. CompuSyn, sinerjistik etkileşimleri ve herhangi bir etki veya doz seviyesindeki sinerjizmi belirleyebilir. CompuSyn, her ilaç için gereken dozla karşılaştırarak, sinerjizm için belirli bir etki seviyesinde ilaç dozunun kaç kat azaldığını/arttığını, sinerjizm için optimum oranı ve sıra-bağımlılığını gösterir.

Kütle-eylem yasası temelli medyan-etki denklemi sayesinde, CI kavramı tanımlanmıştır (11, 20). Kombinasyon indeksi değeri, ilaç kombinasyonlarındaki etkileşimlerin kantitatif göstergesidir. x-eksenindeki etki seviyelerinin bir fonksiyonu olarak y eksenindeki CI grafiğine, f_a -CI veya CI grafiği denir. f_a -CI grafiği, tüm etki seviyelerindeki CI değerlerini gösterir (Şekil 3A). f_a -log (CI) grafiği, f_a -CI grafiğindeki ölçek-dışı noktaların küçültülmesine ve grafiksel gösterimin additif etki ekseni ile simetrik hale getirilmesine olanak sağlar. CompuSyn ile elde edilen f_a -log (CI) grafiğinde sinerjizm negatif, antagonizm ise pozitifdir.

İzobologram dozlarda eşitlik toplamı olan bir grafikdir. İzobologram ve f_a -CI grafiği, CI denkleminde dayanır. Çoklu-ilac kombinasyonları için CI denklemi 1'e eşit

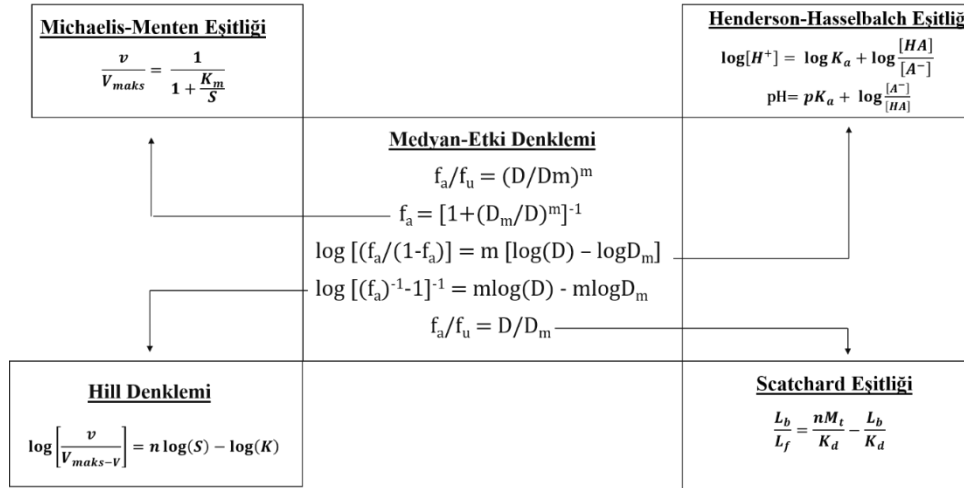
olduğunda, sonuç izobologram denklemdir. Şekil 3B, sırasıyla x ve y ekseninde (D)₁ ve (D)₂ doz değerlerini gösteren klasik izobologramdır. Şekil 3C, sabit-olmayan kombinasyon oranları

için normalleştirilmiş izobologramdır. İzobologram, iki boyutludur ve ikili-ilaç kombinasyonları için uygundur.

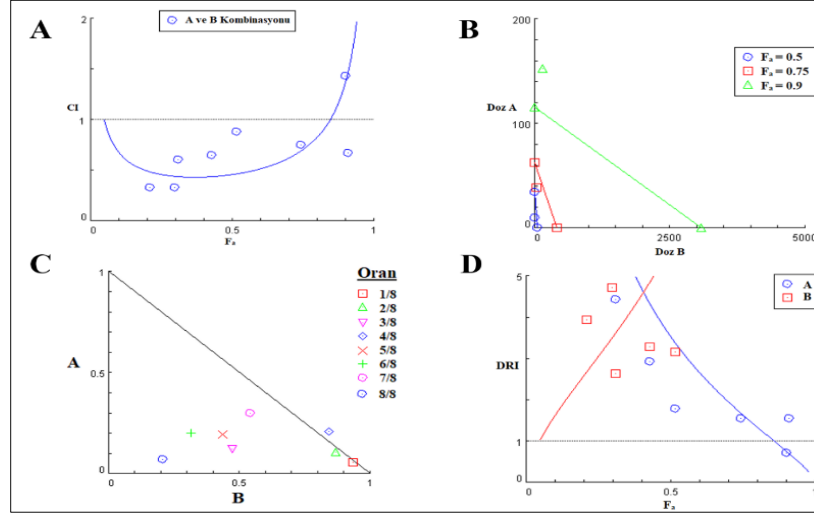
Tablo 1. İlaç sinerjizminin dereceleri

CI aralığı	Log10 aralığı (CI)	Sınıflandırma	Sembol	Grafiksel Sembol
< 0.1	< -1	Çok güçlü sinerjizm	+++++	
0.1 - 0.3	(- 1) – (- 0.52)	Güçlü sinerjizm	++++	
0.3 - 0.7	(- 0.52) – (- 0.15)	Sinerjizm	+++	
0.7 - 0.85	(- 0.15) – (- 0.07)	Orta sinerjizm	++	
0.85 - 0.9	(- 0.07) - (- 0.05)	Az sinerjizm	+	
0.9 - 1.1	(- 0.05) – (0.04)	Additif etki	±	
1.1 - 1.2	0.04 – 0.08	Az antagonizm	-	
1.2 - 1.45	0.08 – 0.16	Orta antagonizm	--	
1.45 - 3.3	0.16 – 0.52	Antagonizm	---	
3.3 - 10	0.52 – 1	Güçlü antagonizm	----	
>10	>1	Çok güçlü antagonizm	-----	

Şekil 2. Birleşik teori olarak medyan-etki denklemi



Şekil 3. CompuSyn yazılımı ile ilaç kombinasyonlarının analizi. A ve B ikili-ilaç kombinasyonuna ait F_a -CI grafiği (A), klasik izobologram (B), A ve B ilaç kombinasyonunun sabit-olmayan ve farklı oranlardaki kombinasyonlarına ait normalize izobologram (C) ve F_a -DRI grafiği (D). Grafikler CompuSyn yazılımı ile yapılan analizden elde edilmiştir.



Kombinasyon indeksi grafiği, n sayıda ilaç için oluşturulabilir. Kombinasyondaki doz oranı sabit olduğunda, ilaç karışımı $(D_m)_{1,2}$ ve $(m)_{1,2}$ ve $(r)_{1,2}$ değerlerine sahip üçüncü bir ajan gibi davranır. Bu durumda, herhangi bir etki seviyesinde izobologram grafiği çizilebilir. Diğer grafiksel yöntem normal-izobologramdır. Normal-izobol, ilaç kombinasyonlarının sabit-olmayan dozları için oluşturulabilir. Sabit-olmayan doz oranlarında, her bir kombinasyon için sadece CI değerleri gösterilir. Ancak, F_a -CI grafiği ile karşılaştırıldığında, izobologramda veriler kalabalıktır ve okunması zordur.

Sinerjistik ilaç kombinasyonları, terapötik etki korunurken ilaç dozunun ve doz ile ilişkili yan etkilerin azaltılmasına olanak sağlayabilir (2-4). Doz-azaltma indeksi, sinerjistik bir kombinasyondaki ilaçların dozunun, bireysel dozlar ile karşılaştırıldığında, belirli bir etki seviyesinde kaç kat azaltılabileceğinin bir ölçüsüdür (9). Doz-azaltma indeksi değeri, terapötik etkinlik korunurken, doz-azaltılmasının yan etkileri en aza indirdiği durumlarda önemlidir. Ancak, $DRI > 1$ yararlı olmasına rağmen, sinerjizmi göstermez. Ayrıca, additif etki veya antagonistik etkileşimlerde de DRI değeri 1'den büyük olabilir (5). Daha büyük DRI değeri, belirli bir terapötik etki için daha fazla doz azalmasını gösterir. Doz-azaltma indeksi =1, >1 ve <1 sırasıyla ilaç doz azalmasının/artışının gerçekleşmediğini, olumlu doz-azalmasının gerçekleştiğini ve

uygun olmayan doz-artışının gerçekleştiğini ifade eder (17). CompuSyn ile kombinasyondaki her bir ilaca ait DRI parametreleri belirlenebilir (8). f_a -DRI grafiği, DRI değerlerini farklı doz ve/veya etki seviyelerinde gösterir (Şekil 3D).

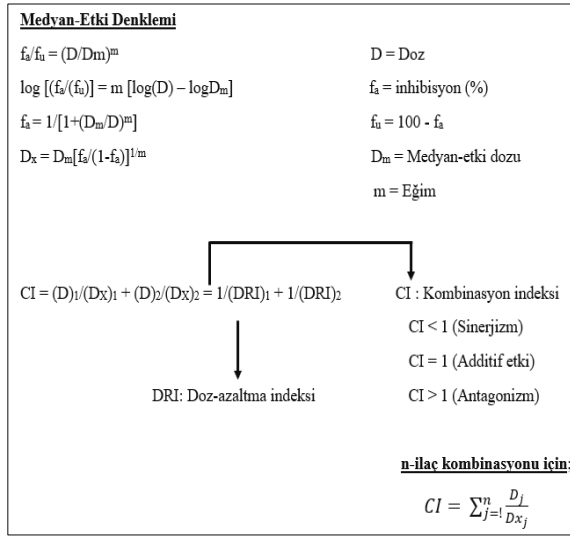
İlaç kombinasyonlarının bilgisayarlı simülasyonu

İlaç kombinasyonlarındaki sinerjizm ve/veya antagonizmanın bilgisayarlı simülasyonu için algoritmalar geliştirilmiştir (Şekil 4). CompuSyn yazılımı, Chou ve Talalay'ın teorisine dayanır (21).

Medyan-etki denklemi ile ilaç kombinasyonlarının analizinde dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır. Metod, her ilacın IC_{50} değerinin olduğunu varsayar. Örneğin, bir molekülün yüksek konsantrasyonlarında dahi anti-kanser etki gözlenmemişse, bu molekülün anti-kanser ilaçlar ile kombinasyon etkileri Chou-Talalay metodu kullanılarak analiz edilmemelidir (5). İnhiyasyon değeri %0 ise, bu veri kullanılamaz. Herhangi bir etki yoksa, kullanılan molekül ilaç değildir. $F_a=0$ değeri ($\log(f_a)$ =negatif sonsuzluk) CompuSyn yazılımına tanıtıldığında, program hata vermektedir. Negatif f_a değeri veya $f_a > 1.0$ CompuSyn programına girilmemelidir. Medyan-etki denklemi ile hesaplanan CI değerleri hiçbir koşulda negatif olamaz. Medyan-etki grafiğinin

eğimi negatif ise, muhtamelen kütle-eylem yasası ilkesiyle bir tutarsızlık vardır. Bu, hatalı analizlerin, yanlışlıkla f_a yerine Chou denkleminde f_u değerlerinin sonucu olabilir. Çözücü minimum toksisiteye sahip olmalı ve her deney grubu eğit konsantrasyonda çözücü içermelidir (2). Aksi durumda, çözücü ilaç olarak kabul edilir. İlaçların bireysel ve kombinasyon etkileri aynı koğullarda incelenmelidir.

Şekil 4. Farklı etki seviyelerinde CI grafiği ve DRI grafiğinin CompuSyn ile simülasyonu için geliştirilmiş algoritmalar



CompuSyn raporu, doz-etki eğrisi, medyan-etki grafiği, f_a -CI tablosu ve grafiği, f_a -DRI tablosu ve grafiği, klasik- veya normal-izobologramı, poligonogramı içerir. Poligonogram, pratik kullanım için geliştirilmiştir (8, 22). Poligonogram, karmaŐık çoklu-ilaç kombinasyonlarının basit grafiksel gösterimle ifade edilmesini sağlar (Şekil 5).

Grup-ilaç kombinasyonları veya kombinasyon kokteyllerini geliŐtirmek için kullanıŐlıdır. Poligonogramlarda, sinerjizm düz, antagonizm ise kesik çizgi ile temsil edilir. Sinerjizm veya antagonizmanın derecesi, çizginin kalınlığı ile ifade edilir. Poligonogramda ilaç etkileşimleri renklerle de belirtilebilir. Sinerjizm kırmızı, antagonizm ise mavi renkler ile gösterilir.

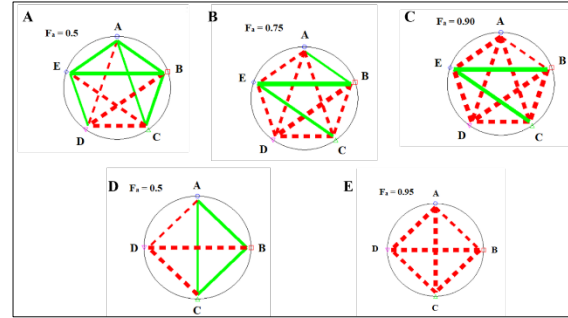
In vitro ve in vivo ortamlarda ilaç kombinasyon alıŐmaları

İlaç oranına bağlı etkilerin değerlendirilmesi amacıyla hücre kültürü sistemleri kullanılır (3). Konsantrasyon ve uygulama süresi kontrol edilebilir ve hücre büyümesinin inhibisyonu

llebilir. Çeşitli hücre dizilerinin kullanılabilmesi, kültür koŐullarının esnekliği ve protein/nükleik asit miktar tayin kolaylığı hücre kültürü sistemlerinin avantajlarıdır. Hücre dizileri, primer hücre kltrleri veya *in vivo* modeller ile yapılan preklinik çalıŐmaların tasarımı, ilaç konsantrasyonu, maruziyet süresi, uygulama programı ve ilaç etkileŐimini değerlendirmek için kullanılan metod gibi çeşitli faktörler dikkate alınmalıdır.

Şekil 5. rnek poligonogram gösterimleri.

A, B, C, D ve E beŐli ilaç kombinasyonunun %50 inhibisyon seviyesine ait poligonogram (A), %75 inhibisyon seviyesine ait poligonogram (B) ve %90 inhibisyon seviyesine ait poligonogram (C). A, B, C ve D dörtlü ilaç kombinasyonuna ait %50 inhibisyon seviyesine ait poligonogram (D) ve %95 inhibisyon seviyesine ait poligonogram (E). Grafikler CompuSyn yazılımı ile yapılan analizden elde edilmiştir.



In vitro ortamda deneysel koşullar kolaylıkla standartlaŐtırılabilir. In vitro çalışmalarda ilaç konsantrasyonu nispeten sabittir. Sinerjistik etkileşimler, büyük ölçüde ilaç:ilaç oranına bağlıdır. Kombinasyon indeksi-izobologram yöntemine dayalı in vitro çalışma 1-2 hafta sürer. Bir araştırmada, ilaç kombinasyonlarının analizi için Chou-Talalay metodu kullanılmıştır (5). Çalışmada, gallik asit'in 5-florourasil veya okzaliptatin ile IC50/16 - 4IC50 aralığındaki kombinasyonları sinerjizm göstermiştir. 5-Florourasil ve okzaliptatin için DRI değerlerinin 1'den büyük olduğu ve olumlu doz-azalmasının gerçekleŐtiđi bulunmuştur. Deneysel tasarım ve veri analizinde, in vitro ve in vivo modeller ile yapılan ilaç kombinasyon çalışmaları benzer prensibe sahiptir. In vivo çalışmalarda deneysel-ölçek daha küçüktür. In vivo koşullarda maksimum terapötik etkililiği elde etmek için ilaç uygulama programı ve sırasının belirlenmesi gereklidir. In vivo

koşullarda sinerjizm veya antagonizmanın belirlenmesi daha zaman alır, pahalıdır ve ölçümlerde daha fazla değişkenlik meydana gelir. Kütle-eylem yasasına dayanan medyan-etki teorisi ve CI yöntemi, in vivo ilaç kombinasyon çalışmalarının zaman, maliyet ve deney hayvanlarının korunmasını sağlayan kapsamlı, kolay, verimli ve bilgisayarlı analizine imkan verir (23).

İlaç kombinasyonlarının analizi için teorik gereklilikler İlaç kombinasyonlarının analizi için her bir ilacın bireysel doz-etki parametreleri belirlenmelidir. (m)1, (Dm)1, (m)2 ve (Dm)2 değerleri ön-koşullardır. Doz-etki parametreleri biliniyorsa CI değeri hesaplanabilir. İlaç kombinasyonlarında, doz-etki eğrilerinin belirlenmesi önerilmektedir, ancak zorunlu değildir. Kombinasyon için doz-etki eğrisi mevcutsa, herhangi bir etki seviyesinde fa-CI grafiğinin simülasyonu yapılabilir veya herhangi bir doz seviyesinde izobologram oluşturulabilir. İn vitro çalışmalar için, her bir ilaç ve kombinasyonları genellikle 5-8 adet veri noktasından oluşur (2, 9). İn vivo çalışmalarda, deney pratikliği, maliyetler gibi nedenlerle verilerin sayısı azaltılabilir.

Sitotoksitesite testleri kullanılarak, in vitro kombinasyon çalışmalarının tamamlanması haftalar sürer. İlaçların IC50 değerlerini

belirlemek amacıyla genellikle ön çalışma veya literatür araştırması yapılabilir. Deneysel tasarım örneği Tablo 2'de verilmiştir (Tablo 2). Genellikle 2 kat seyreltme yapılmalıdır. Spesifik durumlar dışında beş veya on kat seyreltme oranları kullanılmamalıdır. Bu oranlar, testin doğruluğunu aşan değerleri verebilir veya kullanışsız veriler sağlayabilir. Diyagonal sabit-oranlı ilaç kombinasyon tasarımı, gerekli deney hayvanı sayısının azaltılması, kombinasyonlar hakkında bilgilerin eldesi ve deneylerin maliyet etkinliğinin artırılmasına imkan sağlar. Önerilen diyagonal şema, az sayıdaki veriye sahip karışımın seyreltilmesi ile gerçekleştirilebilecek bir deney tasarımıdır. Elde edilen verilerle fa-CI ve fa-DRI grafikleri oluşturulabilir. Her ilacın etkisinin kombinasyona katkısı eşit olacak şekilde deneyler gerçekleştirilmelidir (2, 9, 11, 24).

Optimum doz oranını belirlemek için kombinasyonun farklı oranlardaki etkileri araştırılabilir. Kombinasyon için sabit oranda doz-etki eğrisinin belirlenmesi önerilmektedir, ancak zorunlu değildir. Deneyler sabit-olmayan ilaç oranlarında da gerçekleştirilebilir. Her ilacın (m)1, (Dm)1, (m)2 ve (Dm)2 parametreleriyle, tek bir

Tablo 2. İki-bileşenli ilaç kombinasyon çalışmaları için deneysel tasarım (F_a; İlaç etkisi. IC₅₀; % 50 inhibisyona neden olan doz)

		İlaç A						
		0	0.125 x (IC ₅₀)A	0.25 x (IC ₅₀)A	0.5 x (IC ₅₀)A	1 x (IC ₅₀)A	2 x (IC ₅₀)A	4 x (IC ₅₀)A
İlaç B	0	Kontrol	(F _a) _A	(F _a) _A	(F _a) _A	(F _a) _A	(F _a) _A	(F _a) _A
	0.125 x (IC ₅₀)B	(F _a) _B	(F _a) _{A,B}					
	0.25 x (IC ₅₀)B	(F _a) _B		(F _a) _{A,B}				
	0.5 x (IC ₅₀)B	(F _a) _B			(F _a) _{A,B}			
	1 x (IC ₅₀)B	(F _a) _B				(F _a) _{A,B}		
	2 x (IC ₅₀)B	(F _a) _B					(F _a) _{A,B}	
	4 x (IC ₅₀)B	(F _a) _B						(F _a) _{A,B}

kombinasyon verisi ile sinerjizm belirlenebilir. İlaçların m ve D_m değerleri belirli ise, sabit-olmayan oran tasarımı için her bir kombinasyon veri noktasında CI değerleri hesaplanabilir. Bu durumda, f_a -CI grafiğindeki her bir kombinasyon etkisi için CI değerleri gösterilir ancak grafikte simüle edilemez. Normal-izobologram sabit-olmayan oranlı kombinasyon tasarımı için oluşturulabilir. Klasik izobologram, sadece sabit-oranlı ilaç kombinasyonlarında çizilebilir.

Chou-Talalay yöntemi, kombinasyonlarda ilaç oranının sabit tutulması gerektiğini varsayar. Bu şekilde, her ilacın kombinasyona katkısı yaklaşık olarak eşit olur. Önerilen kombinasyon, eşit potens kombinasyonu için $(IC_{50})_1/(IC_{50})_2$ oranını kullanan sabit kombinasyon oranıdır. IC_{50} oranında ilaç A ve B'den oluşan bir karışım hazırlanıp ve 4-6 defa 2 kat seyreltme gerçekleştirilebilir. Bu verilerden, f_a -CI grafiği çizilebilir.

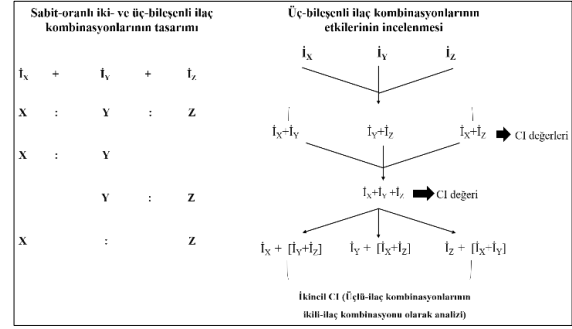
Toksosite, düşük çözünürlük veya ekonomik koşullar gibi birçok durumda ilaç miktarı azaltılabilir ve/veya artırılabilir. Geniş doz aralıklarında rastgele oranlarda deney gerçekleştirilebilir. 1:1, 1:3 ve 3:1 doz oranlarında çalışma yapılarak hangi oranın kuvvetli sinerjizm gösterdiği belirlenebilir (2, 9). Sinerjistik etkileşimlerin araştırılmasında, doz aralığının *in vivo* uygulanabilir ve terapötik olarak etkili aralıkta olması gerektiği unutulmamalıdır.

İlaç kombinasyon çalışmalarında, ajanlar aynı anda veya sıralı uygulama ile kombine edilebilir. Sinerjizm veya antagonizmanın derecesine bağlı olarak programlanabilir. Deneysel tasarıma bağlı olarak uygulama süreleri arasındaki zaman farkı değiştirilebilir. Bir ilaç kombinasyonu monoterapiye kıyasla üstün etkiye sahip ve o kombinasyondaki bileşenlerden birinin bireysel olarak hiçbir etkisi yoksa, bu durumdaki etkileşim türü kuvvetlendirme veya yüzde inhibisyon olarak ifade edilir. Bu durumda Chou-Talalay metodu kullanılmamalıdır. Ancak kombinasyondaki ilaçlar bireysel olarak etkili ise, etkileşim türleri CI yöntemi ile belirlenir.

En az üç-bileşenli ilaç kombinasyonları için denklemler, ikili-ilaç kombinasyonları için geliştirilmiş olan eşitlikler ile aynı formdadır. Ancak bu, iki ilacın sıralı kombinasyonlarından daha karmaşıktır. Bazı koşullarda bir grup olarak iki veya daha fazla ilaç kombine edilebilir ve zaman faktörünün sinerjizm veya antagonizm üzerindeki önemini belirlemek

amacıyla gruplar arasında $(D_X+D_Y) \rightarrow (D_Y+D_Z)$ sıralı kombinasyon çalışmaları gerçekleştirilebilir. Üç-ilaç, X, Y ve Z, kombinasyonları için sabit kombinasyon oranları (Örneğin IC_{50} oranları, x: y: z) kullanılmalıdır (Şekil 6).

Şekil 6. En az üç-bileşenli ilaç kombinasyonlarının tasarımı ve analizi



Kombinasyon karışımı $(m)_{x,y,z}$, $(D_m)_{x,y,z}$ ve $(r)_{x,y,z}$ değerlerine sahip tek bir ilaç gibi davranır. Üçlü-ilaç kombinasyonlarının CI değerleri ve ikincil CI değerleri de belirlenir (2, 9). Etkileşimleri incelemek amacıyla, aynı zamanda ikili- ve üçlü-ilaç kombinasyonlarının etkileri de incelenmelidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, kütle-eylem yasası temeline dayanan birleşik medyan-etki denkleminin ilaç kombinasyonlarının nicel analizi için uygun, kullanışlı ve pratik bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. İlaçların bireysel ve kombinasyon etkilerinin analizi, kantitatif sinerjizmi belirlemeye yönelik algoritmalar. Bu denklemin algoritmaları, küçük-ölçekli deneyler için daha az veri ile ilaç kombinasyonlarının analizine yönelik kantitatif çıkarımlar sağladığı için verimli, düşük maliyetli araştırma, ilaç keşfi ve klinik çalışmalarda etik planlamayı mümkün kılar. En yaygın uygulama alanı ilaç-ilaç kombinasyonları olmasına rağmen, ilaç ve oksijen yoğunluğu, ilaç ve radyasyon, ilaç ve virüs, ilaç ve antikor, radyasyon ve oksijen yoğunluğu gibi koşullara da medyan-etki denklemleri uygulanabilir.

Denklemlerin basitliği, deneysel tasarım ve veri analizinin kolaylığı, verimlilik, ekonomi ve kullanılan deney hayvanlarının sayısı veya ilaç kombinasyonunun klinik denemeleri için gereken hasta sayısının azaltılması gibi avantajları vardır. Kütle-eylem yasası temelli

medyan-etki prensibi araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve gelecekteki ilaç kombinasyon çalışmalarının yolunu açmıştır. Bu çalışmanın, ilaç kombinasyonlarının analizi için önemli bir referans teşkil edeceğine inanıyorum.

Yazar Deklarasyonları

Yazarın herhangi bir çıkar atışması yoktur. Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazar çalışmanın tüm aşamalarına katkıda bulunduğunu beyan etmiş ve makalenin son halini onaylamıştır. Yazar; bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Fouquier J, Guedj M. Analysis of drug combinations: current methodological landscape. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2015;3:e00149.
2. Chou T-C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological Reviews*. 2006;58:621-81.
3. Pinto AC, Moreira JN, Simões S. Combination chemotherapy in cancer: Principles, evaluation and drug delivery strategies. *Current Cancer Treatment- Novel Beyond Conventional Approaches*: IntechOpen; 2011.
4. Mokhtari RB, Homayouni TS, Baluch N, Morgatskaya E, Kumar S, Das B, et al. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*. 2017;8:38022-43.
5. zer B. Kolon kanseri tedavisi için yeni nanoteraptik modalitelerin geliştirilmesi. Edirne.: Doktora Tezi. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstits Biyoteknoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 2021; 2021.
6. Chou T-C. The combination index (CI<1) as the definition of synergism and of synergy claims. *Synergy*. 2018;7:49-50.
7. Chou T-C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. *Cancer Research*. 2010;70:440-6.
8. Chou T, Martin N. CompuSyn for drug combinations: PC software and user's guide: a computer program for quantitation of synergism and antagonism in drug combinations, and the determination of IC50 and ED50 and LD50 values. Paramus (NJ): ComboSyn; 2005. Available at: www.combosyn.com. 2005.
9. Chou T-C. Preclinical versus clinical drug combination studies. *Leukemia & Lymphoma*. 2008;49:2059-80.
10. Chou T-C, Hayball MP. CalcuSyn for windows: Multiple-drug dose-effect analyzer and manual. Biosoft, UK. 1996.
11. Chou T-C, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Advances in Enzyme Regulation*. 1984;22:27-55.
12. Chou T-C. Combinatorial analysis of multiple substrate—multiple product enzyme reactions. *Journal of Theoretical Biology*. 1972;35:285-97.
13. Chou T-C. Relationships between inhibition constants and fractional inhibition in enzyme-catalyzed reactions with different numbers of reactants, different reaction mechanisms, and different types and mechanisms of inhibition. *Molecular Pharmacology*. 1974;10:235-47.
14. Chou T-C. Derivation and properties of Michaelis-Menten type and Hill type equations for reference ligands. *Journal of Theoretical Biology*. 1976;59:253-76.
15. Chou J, Chou T. Dose-effect analysis with microcomputers: Quantitation of ED50, LD50, synergism, antagonism, low-dose risk, receptor binding and enzyme kinetics. *Computer software for Apple II series IBM-PC instruction manual*. 1985:19-28.
16. Chou T, Hayball M. CalcuSyn for Windows: multiple-drug dose-effect analyzer and manual. Biosoft, Cambridge Place, Cambridge, United Kingdom. 1996.
17. Chou T-C. The mass-action law based algorithms for quantitative econo-green bio-research. *Integrative Biology*. 2011;3:548-59.
18. Chou T-C. On the determination of availability of ligand binding sites in steady-state systems. *Journal of Theoretical Biology*. 1977;65:345-56.
19. Chou TC, Talalay P. Generalized equations for the analysis of inhibitions of Michaelis-Menten and higher-order kinetic systems with two or more mutually exclusive and nonexclusive inhibitors.

- European Journal of Biochemistry. 1981;115:207-16.
20. Chou T-C, Talalay P. Analysis of combined drug effects: a new look at a very old problem. Trends in Pharmacological Sciences. 1983;4:450-4.
 21. Özer BO. Sinerjistik ilaç kombinasyonlarının analizinde güncel matematiksel ve istatistiksel yöntemler. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2023;47:687-704.
 22. Chou T-C, Motzer RJ, Tong Y, Bosl GJ. Computerized quantitation of synergism and antagonism of taxol, topotecan, and cisplatin against human teratocarcinoma cell growth: a rational approach to clinical protocol design. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1994;86:1517-24.
 23. Chou T-C. Drug combination against xenograft tumors in nude mice: Experimental design, execution, and computerized simulation of synergism and antagonism. Cancer Research. 2008;68:4183-.
 24. Chou T-C. Chemotherapeutic synergism, potentiation and antagonism. In: TC C, DC R, editors. Encyclopedia of Human Biology. Academic Press, New York. 1991. pp. 371-9.



Cases with Recurrent Hospitalization due to Unexplained Ileus: Paraduodenal Hernia

Açıklanamayan İleus Sebebiyle Tekrarlayan Hastanede Yatışı Olan Olgular: Paraduodenal Herni

Emre Berat Akçay¹, Kadir Çorbacı¹, Ali Sürmeliolu¹

¹University of Health Sciences, Turkey, Istanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: Internal hernia is one of the rare causes of surgical pathologies in the abdomen. Paraduodenal hernia (PDH) is the most frequent subtype of internal hernia. There are no specific clinical and laboratory findings for diagnosis. This situation may cause delays in diagnosis and adverse clinical outcomes in patients. Computed Tomography (CT) is an imaging method that can help in the diagnosis of internal hernia.

Cases: A case report of our two patients who were followed up in the clinic, who had been hospitalized with similar complaints in the past and operated for PDH has been prepared. Internal herniation is one of the pre-diagnoses that should be kept in mind, especially in the history of unexplained and recurrent hospitalization in patients with abdominal pain and signs of intestinal obstruction. Observation of hernia sac on CT and observing small intestinal loops trapped in it are the only objective findings that can help us in the diagnosis of internal herniation.

Conclusions: A Internal herniation is a diagnosis that should be kept in mind in patients with a history of intermittent undiagnosed intestinal obstruction and with or without a history of surgery.

Keywords: Paraduodenal hernia; internal hernia; mechanical intestinal obstruction

Öz

Amaç: İnternal herni, batın içerisindeki cerrahi patolojiler arasındaki nadir sebeplerden birisidir. Paraduodenal herni (PDH) internal hernilerin en sık görülen alt tipidir. Tanı için spesifik klinik bulgu ve laboratuvar bulgusu yoktur. Bu durum hastalarda tanıda gecikmeye ve olumsuz klinik sonuçlara sebep olabilir. Bilgisayarlı Tomografi internal herni tanısı konulmasında yardımcı olabilecek görüntüleme yöntemidir.

Olgular: Klinikte takip edilen, geçmişte de benzer şikayetler ile yatışı olmuş ve PDH sebebiyle opere ettiğimiz iki hastamızın olgu sunumu hazırlanmıştır. İnternal herniasyon, karın ağrısı ve intestinal obstrüksiyon bulguları olan hastalarda özellikle açıklanamayan ve tekrarlayan yatış öyküsünde akılda tutulması gereken ön tanılardan biridir. Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesinde herni kesesi gözlenmesi ve içerisinde sıkışmış ince bağırsak ansları gözlenmesi internal herniasyon tanısında bize yardımcı olabilecek tek objektif bulgudur.

Sonuç: İnternal herniasyon, aralıklı tanı konulamamış bağırsak tıkanıklığı öyküsü olan, ameliyat öyküsü olan veya olmayan hastalarda akılda tutulması gereken bir tanıdır.

Anahtar sözcükler: Paraduodenal Herni; internal herni; mekanik intestinal obstrüksiyon

Corresponding Author: Emre BERAT AKCAY, M.D.

University of Health Sciences, Turkey
Istanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital
Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

E-mail: dr.eberatakay@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 03.07.2023/16.01.2024

INTRODUCTION

Internal herniation is a rare clinical condition. An internal herniation is the protrusion of internal organs into the abdominal cavity through the peritoneal or mesenteric opening defects. The hernia orifice is usually a pre-existing anatomical structure such as the foramen Waldeyer, Winslow, or Landzert. However, congenital intestinal rotation anomaly or peritoneal connections are important factors causing internal herniation. History of surgery in the abdomen, especially surgical changes in the mesentery and omentum, are also potential sites for internal herniation (1). Paraduodenal hernia (PDH) is the most common subtype. Life-long intestinal obstruction develops in approximately 50% of paraduodenal hernias (2). This rare condition can be diagnosed with clinical suspicion, a good anamnesis and Computed Tomography (CT). In this disease, which is difficult to diagnose, surgery should be considered if diagnosed. The follow-up and surgical process of two patients diagnosed with paraduodenal hernia, who had a history of hospitalization with similar complaints were evaluated as a case report.

Case 1: Patient who is 38-years-old female, presented to the emergency department with complaints of newly started abdominal pain and nausea. The pain is continuous in character, spreading to the whole abdomen and increasing intermittently in the form of cramps. The patient has gas-stool discharge. Oral intake can be tolerated. The patient had nausea and vomiting. Her vomiting include what she ate. It was learned from the patient's medical history that she had undergone two cesarean section operation. The patient has no known additional medical history. The patient had a history of admission to the emergency department and hospitalization with similar complaints two years ago. The patient was hospitalized with a preliminary diagnosis of ileus. After four days of hospitalization, the patient was discharged after her complaints regressed. She did not repeat similar complaints afterwards. In the abdominal examination, there is no tenderness, defense or rebound in the abdomen; There is a tympanic sound on percussion in the epigastric and left hypochondrium.

Laboratory values were as follows; except that the white blood cell is $17.74 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$) and the lactate level is 2.34 mmol/l ($0.5-1.6 \text{ mmol/l}$), the rest of laboratory values were normal.

Abdominal CT (Figure 1) report of the patient: Small bowel loops with distended appearance, clustered in the left upper quadrant, were observed (internal hernia?)

Figure 1: CT image of case report1; hernial sac and small intestinal loops trapped inside



The patient's oral intake was closed and the patient was followed up with a nasogastric tube for four days; intravenously hydrated and intravenous antibiotic therapy was administered. On the fourth day, the patient was decided to operate.

The abdomen was entered through a median incision above the umbilicus. In the abdominal exploration, the neck of the hernia sac was observed, with the entrance of the small intestine loops starting approximately 60 cm distal from the ligament of Treitz in the area corresponding to the Landzert's fossa of the patient. Two fibrous bands were seen narrowing the neck of the hernia sac. By separating the fibrous bands, the neck of the hernia sac was expanded and approximately 90 cm of small intestine loop was removed from the hernia sac. No signs of ischemia were observed in the removed intestinal loops of the patient, and vascularization and peristalsis were normal. The hernia sac was repaired by primary suturing. In the intra-abdominal exploration, intestinal loops were observed as intact and no additional pathology was detected. The operation was terminated (Figure 2).

Figure 2: Per-operative image of a 38-years-old female patient; black arrow fossa Landzert and the small intestinal loops entering it.



On the second postoperative day, the nasogastric tube was removed and feeding was started

gradually. The patient, who had gaseous stool discharge, tolerated oral intake, and whose laboratory values returned to normal, was discharged. The patient is followed up without complaints in the second month of the postoperative period.

Case 2: Patient who is 25-years-old female, presented to the emergency department with a complaint of sudden onset abdominal pain for one day. Abdominal pain was in the epigastric region. The pain spreads to all quadrants. The pain is continuous and colic. Gas-stool discharge is decreased. nausea-vomiting accompanies the pain and is in the style of what they eat. The patient could not tolerate food intake. The patient has no additional medical history.

The patient had a history of hospitalization four years ago with similar complaints with the pre-diagnosis of ileus, her internation was provided. The patient was discharged after ten days of hospitalization, with her complaints regressing. In the abdominal examination, there is tenderness in the abdomen. There is no defence, rebound or distension. Laboratory values were as follows; white blood cell $13.81 \times 10^3 \mu\text{l}$ ($4-10 \times 10^3 \mu\text{l}$), lactate: 1.76 mmol/l ($0.5-1.6 \text{ mmol/l}$) urinary erythrocyte: $11/\text{HPF}$ ($<5\text{HPF}$), urinary leukocytes: $11/\text{HPF}$ ($<5\text{HPF}$), the rest of the laboratory values were normal. Abdominal CT (Figure 3) report of patient; dilatation with liquid content in the small intestines, air-fluid levels were observed (mechanical ileus).

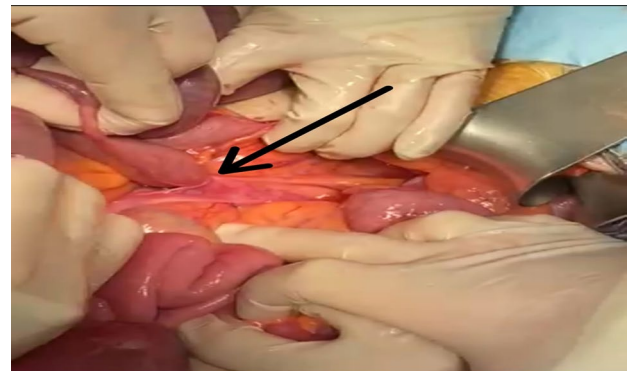
Figure 3: CT image of case report 2; hernial sac and small intestinal loops trapped inside.



The patient's food intake was stopped by inserting a nasogastric tube, and intravenous hydration was

provided and he was followed up for resuscitation. The decision to operate was taken on the third day of the patient's hospitalization. The abdomen was entered through a median incision above the umbilicus. When counted backwards from the terminal ileum in the area corresponding to Landzert's fossa, it was observed that the small intestine loops starting from approximately 150cm had entered the hernia sac. The neck of the hernia sac was expanded and the small intestine moments were carefully retracted. Color and peristalsis of the small intestines were normal. The hernia sac was excised. The hernia defect was repaired with primary suturing. No additional pathology was detected in the abdomen and the operation was terminated (Figure 4).

Figure 4: Per-operative image of the 25-year-old female patient; black arrow fossa Landzert and the small intestinal loops entering it.



In the postoperative follow-up, the nasogastric tube was removed on the first day. The patient did not have any active complaints, and the food intake was increased gradually and the patient was discharged on the sixth postoperative day without any symptoms. The patient is followed without any complaints in the sixteenth month postoperatively.

DISCUSSION

An internal herniation is the protrusion of internal organs into the abdominal cavity through the peritoneal or mesenteric opening defects. The hernia orifice is usually a pre-existing anatomical structure such as the foramen Waldeyer, Winslow, or Landzert. However, congenital intestinal rotation anomaly or peritoneal connections are important factors causing internal herniation. History of surgery in the abdomen, especially surgical changes in the mesentery and omentum, are also potential sites for internal herniation (1). Types of internal hernia; It is paraduodenal, pericecal, foramen Winslow, transmesenteric, intersigmoid,

supravesical, pelvic, retroanastomotic, transomental hernia (3). Paraduodenal hernia accounts for approximately 53% of internal hernias and is the most common subtype among internal hernias. While clinical complaints develop in 50% of PDHs, 50% are asymptomatic (2,4).

Paraduodenal hernia; It can be divided into two classes as left PDH (from Fossa Landzert's) and right PDH (from Fossa Waldeyer). Left PDH is more common than right PDH with a ratio of 3:1 and its incidence is higher in men than in women, most patients are diagnosed between the 4th and 6th decades of their life (5,6). detect Fossa Landzert's is a congenital fusion defect of the peritoneum and the descending colon mesentery in the left upper quadrant. Fossa Waldeyer is a congenital fusion defect of the ascending colonic mesentery and peritoneum in the right upper quadrant (7).

Internal hernias are a rare clinical condition. It constitutes 0.6%-5.8% of small bowel obstructions. For this reason, it may be a situation that is overlooked in the initial evaluation of patients. Due to the lack of specific diagnostic criteria, it is difficult to diagnose and delay in diagnosis may cause traumatic consequences for patients (8). These results may range from asymptomatic follow-up to findings that progress to obstruction or strangulation (9). Intestinal obstruction develops in approximately 50% of PDHs throughout life. The mortality rate in patients experiencing acute attacks is approximately 20-50% (2). Up to 10-50% of patients diagnosed with internal hernia are diagnosed in unrelated abdominal surgeries or autopsies (10).

At the stage of diagnosis, it is recommended to take careful anamnesis from the patients. Patients may have non-specific complaints such as abdominal pain, nausea-vomiting, and decreased gas-stool discharge. The chronic description of these findings and the history of hospitalization due to previously undiagnosed intestinal obstruction are remarkable features. There are no specific laboratory findings. Computed Tomography is the most helpful method in the diagnosis phase. On CT, small intestinal loops are usually seen clustered in a pouch. There is an ans that goes into and out of the hernia sac. Closed loop obstruction may be observed. The important vascular structures adjacent to the left PDH sac are the inferior mesenteric vein and the left colic artery. The vascular structures adjacent to the right paraduodenal hernia are the superior mesenteric vein, the superior mesenteric artery, and the right colic vein (7).

Surgery should be considered when the diagnosis of paraduodenal hernia is made in symptomatic

patients. Although there are extensive surgical approaches to PDHs, there are three basic operative techniques: enlargement of the hernia defect followed by restoration of normal abdominal anatomy followed by repair of the hernia defect with or without mesh; less frequently, it includes the removal of the hernia sac and repair of the hernia defect (6).

CONCLUSION

PDH are most common type of internal hernia and require high level of clinical suspicion for their diagnosis. Paraduodenal hernias are more commonly located on the left side. PDH is more common in man than women and affected people are most commonly detected in the 4th and 6th decades of their life. A Internal herniation is a diagnosis that should be kept in mind in patients with a history of intermittent undiagnosed intestinal obstruction and with or without a history of surgery. In order to protect patients from delayed diagnosis and related complications, close follow-up and surgical intervention are recommended to be kept in mind from the moment of diagnosis.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere

REFERENCES

1. Ghahremani GG. Internal abdominal hernias. *Surg Clin North Am.* 1984;64:393-06.
2. Tong T, Fu J, Kong Y. Acute intestinal obstruction caused by paraduodenal hernia. *ANZ J Surg.* 2022;92:2713-15.
3. Monica ML, Antonella M, Gloria A, Diletta C, Nicola M, Ginevra D, et al. Internal hernias: a difficult diagnostic challenge. Review of CT signs and clinical findings. *Acta Bio Medica.* 2019;90:20-37.
4. Şen M, İnan A, Dener C, Bozer M. Paraduodenal internal herniler: İki olgu nedeni ile klinik analiz. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2007;13:232-6.
5. Xu H, Nie N, Kong F, Zhong B. Large left paraduodenal hernia with intestinal ischemia: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020;48:300060520955040.

6. Schizas D, Apostolou K, Krivan S, Kanavidis P, Katsaros I, Vailas M, et al. Paraduodenal hernias: a systematic review of the literature. *Hernia*. 2019;23:1187-97.
7. Kelahan L, Menias CO, Chow L. A review of internal hernias related to congenital peritoneal fossae and apertures. *Abdom Radiol*. 2021;46:1825-36.
8. Shi Y, Felsted AE, Masand PM, Mothner BA, Nuchtern JG, Rodriguez JR, et al. Congenital left paraduodenal hernia causing chronic abdominal pain and abdominal catastrophe. *Pediatrics*. 2015;135:1067-71.
9. Xue Y, Liu C, Lin B, Ding P, Qi H. Large left paraduodenal hernia identified and repaired by laparoscopy: A case report. *J Int Med Res*. 2023;51:3000605231159967.
10. Omland SH, Hougen HP. Left paraduodenal hernia: an autopsy case. *Am J Forensic Med Pathol*. 2012;33:181-3.