



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 74 Sayı-Issue: 1 Nisan-April 2021

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- Aşıların Tarihçesi ve Yeni Aşı Stratejileri
- Çalışma Belleği Hakkında Kısa Bir Gözden Geçirme

Özgün Makaleler / Research Articles

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin İletişim Becerileri Uygulamalarına Yönelik Geri Bildirimleri
- Effects of Playing Tennis on Cognition: A Pilot Study to Examine Hand Preference Effect
- Çocukluk Çağında Fleksible Bronkoskopi: 5 Yıllık Tek Merkez Deneyimi
- Is There a Difference in Anxiety, Body Perception, and Depression Scales According to Subphenotypes of Polycystic Ovary Syndrome?
- Acil Servise Başvuran Hastaların Direkt ve Endirekt Maliyet Analizi
- Antifosfolipid Sendromlu Hastaların Klinik Özellikleri ve Tekrarlayan Trombozu Olan Hastaların Farklılıkları, Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma
- Yüz Doksan Yedi Behçet Hastasının Klinik ve Demografik Özellikleri
- Tiroid Nodülü Olan Çocuklarda Laboratuvar, Radyolojik ve Sitopatolojik Değerlendirmelerin Histopatolojik Sonuçlarla İlişkisi
- Akut Miyokardit Hastalarında Monosit/HDL Kolesterol Oranı ile Klinik Sonlanımlar Arasındaki İlişki
- Laboratory Parameters Predicting Mortality in Heart Failure Patients treated with Implantable Cardioverter Defibrillator: Single Centre, Long-term Results
- Nötral Oral Kontrast Maddelerin Performansının Değerlendirilmesi: Bilgisayarlı Tomografi Enterografi Çalışması
- Deneysel Parsiyel Hepatektomi Modelinde Yorucu Egzersizin Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi
- Yoğun Bakım Ünitesine Travmaya Bağlı Kabuller: Majör Travma için Tek Merkez Deneyimi
- Conversion to Hip Arthroplasty After Cut-out Complication of Proximal Femoral Nailing (PFN) in Pertrochanteric Fractures
- Orthopaedics and Traumatology in COVID-19 Pandemic
- Forgotten Effect of Hydroxychloroquine in the Sjogren's Syndrome: Ototoxicity
- Evaluation of Middle Ear and Mastoid Cells of COVID-19 Patients
- Tiroid Kanseri Tanısında ACR-TIRADS Skorlama Sistemi ile Bethesda Sınıflama Sisteminin Birlikte Kullanımının Önemi



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür
Owner President – On behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Prof. Dr. H. Serdar Öztürk
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör/Editor in Chief

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7206-3552

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7727-3363

Prof. Dr. Elif İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6846-6048

Prof. Dr. Ayhan Cömert

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9309-838X

Prof. Dr. Volkan Genç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3883-4791

Önceki Editörler/Previous Editors

Prof. Dr. Yücel Kanpolat
Prof. Dr. Çetin Erol
Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

George Feigl

Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Austria

David Kachlik

2nd Medical School, Charles University, Prague, Czech Republic

Mustafa Sargon

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Belma Turan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Derya Gökmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Billur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sinan Özkavukçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ali Dursun Doğan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünojenetik ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Çalıışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University school of medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



Galenos Yayinevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and
Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication
Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Aysel Balta
Meltem Acar
Duygu Yıldırım
Hatice Sever
Gamze Aksoy
Gülşay Akın
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu
Melike Eren

Araştırma & Geliştirme/Research & Development

Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı

Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital Marketing Specialist
Seher Altundemir

Yayinevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publishing Date: Nisan 2021 / April 2020

ISSN: 0365-8104 E-ISSN: 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Betül Hatipoğlu

Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic Main Campus Cleveland, USA

Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Murat Varlı

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

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mark E. Rosenberg

American Society of Nephrology, Washington, USA

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

N. Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Seray Çakmak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Taylan Akkaya

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gölnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Eren Berber

Center for Endocrine Surgery Cleveland Clinic Main Campus, Cleveland, USA

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

F. Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Gökhan Çakmak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Bülent Özkurt

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

Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

HAKKIMIZDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 3 sayı olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarından yayınlanır. Mecmua; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

Dergi makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealongline, J-GATE, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini, CABI, Gale ve Index Copernicus tarafından indekslenir.

Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir,

okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İzinler

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır, ticari amaçlı kullanım için izin gerekmektedir. İzinler için, İzin Talep Formu'nu kullanın.

Telif Hakları

Yazar(lar) Telif Hakkı Devir Formu'nu imzalayıp belirtilen hususları kabul etmeli, başvuru sırasında diğer dosyalar ile birlikte sisteme yüklemelidirler. Kabul edilen makalelerin telif hakkı Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr



ABOUT US

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published three times a year (April, August, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

The journal does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors rules.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Ideonline, J-GATE, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini, CABI, Gale.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free

availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Permissions

All published content is under CC BY-NC-ND license and is required permission for any commercial use of articles. For permissions, please use Permission Request Form.

Copyright

All author(s) must accept stated terms and sign Copyright Transfer Form and upload it to the system with other documents during submission. Copyrights of accepted articles belong to Galenos Publishing House.

Editorial Office

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda yapılmış Araştırma, Davetli Derleme ve Olgu Sunumları yayınlamayı amaçlar.

Derginin kısa adı: J Ankara Univ Fac Med'dir.

Dergi; makale başvurusu, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler.

Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Daha önce kongrelerde sunulmuş bildiriler, sunulan yerin ve tarihin belirtilmesi koşuluyla, değerlendirme için gönderilebilir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirilmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Etik

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/atfm/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklara atfı yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.



YAZARLARA BİLGİ

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeyi aşmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlenin sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazılımı için örnekler: Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça ekleminde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6 (Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin altyazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilirliği resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünüyle dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma sözkonusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

E-posta: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published quarterly (April, August, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Galenos Publishing House. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors.

Peer-Review

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Ethic

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty of Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and they should obtain animal ethics committee approval.

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies
Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://journalagent.com/atfm/>) after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. Abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. Use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

Objectives: The aim of the study should be clearly stated.

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

Results: The detailed results of the study should be given and the statistical significance level should be indicated.

Conclusion: Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

Keywords: A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

Introduction: Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

Materials and Methods: The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

Results: The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

Discussion: The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

References: The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

In-text citations: References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Turkey or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

References section: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Reference Format

Journal: Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:79-94.

Book: Tos M. *Cartilage tympanoplasty.* 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Editor(s) compiler as author: Kurt N, editor. *Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Book Chapter: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. *Anatomical Complications in General Surgery.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1986. p. 103-124.

Conference Paper: Seyhan F. Kalça eklemine yüzeysel değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) ge sonuçları. In: Ege R, editor. *X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye.* Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as separate page of main document. Each figure must be submitted as separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hidden with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on separate page.

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, ANKARA

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 63 70



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- 1** **Aşıların Tarihçesi ve Yeni Aşı Stratejileri**
History of Vaccines and New Vaccine Strategies
Selin Gamze Kılıç, İştah Dolapçı; Ankara, Türkiye
- 11** **Çalışma Belleği Hakkında Kısa Bir Gözden Geçirme**
A Short Review About Working Memory
Evrin Gökçe, Emel Güneş, Erhan Nalçacı; Ankara, Türkiye

Özgün Makaleler / Research Articles

- 18** **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin İletişim Becerileri Uygulamalarına Yönelik Geri Bildirimleri**
The Students' Feedbacks on Communication Skills Practices in Ankara University Faculty of Medicine
İpek Gönüllü, Begüm Atasay, Şengül Erden, Derya Gökmen, Gülfem Çelik; Ankara, Türkiye
- 27** **Effects of Playing Tennis on Cognition: A Pilot Study to Examine Hand Preference Effect**
Tenis Oynamanın Biliş Etkileri: El Tercih Etkisini Anlamak İçin Bir Pilot Çalışma
Evrin Gökçe, Emel Güneş, Serhat Hayme, Evin Aslan, Osman Asutay, Berk Aşar, Merve Nur Çetin, Fatmanur Çevik; Ankara, Turkey
- 33** **Çocukluk Çağında Fleksible Bronkoskopi: 5 Yıllık Tek Merkez Deneyimi**
Flexible Bronchoscopy in Childhood: 5-year Single-center Experience
Gizem Özcan, Özlem Selvi Can, Fazılcan Zirek, Merve Nur Tekin, Nazan Çobanoğlu; Ankara, Türkiye
- 38** **Is There a Difference in Anxiety, Body Perception, and Depression Scales According to Subphenotypes of Polycystic Ovary Syndrome?**
Polikistik Over Sendrom Fenotipleri Arasında Depresyon, Anksiyete ve Beden Algısı Ölçekleri Açısından Farklılık Var mıdır?
Asena Gökçay Canpolat, Özgür Demir, Merve Sema Sert, Betül Yarsan, Züleyha Tekfidan, Şeyma Nur Yaman, Esmenur Oğuz, Ela Gazal, Hande Hatice Şimşek, Tuğba Altun Ensari, Demet Çorapçioğlu; Ankara, Turkey
- 43** **Acil Servise Başvuran Hastaların Direkt ve Endirekt Maliyet Analizi**
Direct and Indirect Cost Analysis for Emergency Department Patients
Pınar Kır, Ahmet Burak Oğuz, Onur Polat, Ebru Yüksel Haliloğlu, Müge Günalp Eneyli, Sinan Genç, Ayça Koca; Hakkari, Ankara, Türkiye
- 52** **Antifosfolipid Sendromlu Hastaların Klinik Özellikleri ve Tekrarlayan Trombozu Olan Hastaların Farklılıkları, Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma**
Clinical Features of Patients with Antiphospholipid Syndrome and Differences of Patients with Recurrent Thrombosis, A Single Center Retrospective Study
Müçteba Enes Yayla, Merve Yüksel, Didem Şahin, Murat Torgutalp, Serdar Sezer, Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Mehmet Levent Yüksel, Aşkın Ateş, Tahsin Murat Turgay, Gülay Kınıklı; Ankara, Türkiye
- 60** **Yüz Doksan Yedi Behçet Hastasının Klinik ve Demografik Özellikleri**
Clinical and Demographic Characteristics of 197 Behçet Patients
Didem Dinçer Rota, Efsun Tanacan, Oğulcan İbiş, Özge Gündüz, Fatma Gülru Erdoğan, Aysel Gürler; Ankara, Türkiye
- 68** **Tiroid Nodülü Olan Çocuklarda Laboratuvar, Radyolojik ve Sitopatolojik Değerlendirmelerin Histopatolojik Sonuçlarla İlişkisi**
Relationship Between Laboratory, Radiological and Cytopathological Evaluations with Histopathological Results in Children with Thyroid Nodules
Emine Çamtosun, Ayşehan Akıncı, Nurdan Çiftçi, Hasan Gökçe, Leman Kayaş; Malatya, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 76 Akut Miyokardit Hastalarında Monosit/HDL Kolesterol Oranı ile Klinik Sonuçları Arasındaki İlişki**
The Relationship Between Monocyte/HDL Cholesterol Ratio and Clinical Outcomes in Acute Myocarditis Patients
Özge Çakmak Karaaslan, Firdevs Ayşenur Ekizler, Murat Oğuz Özilhan, Cem Çoteli, Sefa Ünal, Orhan Maden; Ankara, Türkiye
- 83 Laboratory Parameters Predicting Mortality in Heart Failure Patients treated with Implantable Cardioverter Defibrillator: Single Centre, Long-term Results**
Takılabilir Kardiyoverter Defibrilatör ile Tedavi Edilen Kalp Yetersizliği Hastalarında Mortaliteyi Belirleyen Laboratuvar Paramaterleri: Tek Merkezli, Uzun Dönemli Sonuçlar
Veysel Özgür Barış, Ahmet Büyük, Fatih Poyraz, Murat Can Güney, Sedat Sakallı; Gaziantep, Turkey
- 90 Nötral Oral Kontrast Maddelerin Performansının Değerlendirilmesi: Bilgisayarlı Tomografi Enterografi Çalışması**
Evaluation of the Performance of Neutral Oral Contrast Materials: A Computered Tomography Enterography Study
Aslıhan Onay Çolak, Barış Bakır; Ankara, İstanbul, Türkiye
- 97 Deneysel Parsiyel Hepatektomi Modelinde Yorucu Egzersizin Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi**
Effect of Exhaustive Exercise on Liver Regeneration in an Experimental Partial Hepatectomy Model
Elvan Onur Kırımker, Süleyman Utku Çelik, Seyit Mehmet Sadık Ersöz, Mehmet Kaan Karayalçın; Ankara, Türkiye
- 104 Yoğun Bakım Ünitesine Travmaya Bağlı Kabuller: Majör Travma İçin Tek Merkez Deneyimi**
Trauma-related Admissions to Intensive Care Unit: Single Center Experience for Major Trauma
Süheyla Karadağ Erkoç, Pınar Karabak, Volkan Baytaş, Ali Abbas Yılmaz, Mustafa Kemal Bayar; Ankara, Türkiye
- 112 Conversion to Hip Arthroplasty After Cut-out Complication of Proximal Femoral Nailing (PFN) in Pertrochanteric Fractures**
Pertrokanterik Kırıklarda Proksimal Femoral Çivilemede (PFÇ) "Cut-out" Komplikasyonu Sonrası Kalça Artroplastisine Geçiş
Abdullah Merter, Kerem Başarır, Hakan Kocaoğlu, Mustafa Onur Karaca, Emre Anıl Özbek, Mahmut Kalem; Ankara, Turkey
- 118 Orthopaedics and Traumatology in COVID-19 Pandemic**
COVID-19 Pandemisinde Ortopedi ve Travmatoloji
Mustafa Onur Karaca, Mahmut Kalem, Mustafa Özyıldırım, Kerem Başarır, Mehmet Armangil, Hakan Kocaoğlu, Abdullah Merter, Ramazan Akmeşe, Emre Anıl Özbek, Bülent Erdemli, Hüseyin Yusuf Yıldız, Hakan Kınık; Ankara, Turkey
- 125 Forgotten Effect of Hydroxychloroquine in the Sjogren's Syndrome: Ototoxicity**
Sjögren Sendromu'nda Hidroksiklorokinin Unutulan Etkisi: Ototoksisite
Yüce İslamoğlu, Muharrem Gerçeker; Ankara, Turkey
- 130 Evaluation of Middle Ear and Mastoid Cells of COVID-19 Patients**
COVID-19 Hastalarının Orta Kulak ve Mastoid Hücrelerinin Değerlendirilmesi
Yüce İslamoğlu, Müge Ayhan, Sami Bercin, Ayşe Kaya Kalem, Bircan Kayaaslan, Rahmet Güner; Ankara, Turkey
- 134 Tiroid Kanseri Tanısında ACR-TIRADS Skorlama Sistemi ile Bethesda Sınıflama Sisteminin Birlikte Kullanımının Önemi**
The Importance of Using ACR-TIRADS Scoring System and Bethesda Classification System Together in the Diagnosis of Thyroid Cancer
Serhan Yılmaz, Hakan Bölükbaşı; İstanbul, Türkiye

Aşıların Tarihçesi ve Yeni Aşı Stratejileri

History of Vaccines and New Vaccine Strategies

© Selin Gamze Kılıç, © İştar Dolapçı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

1796 yılında Edward Jenner ile başlayan aşı serüveni, tıp tarihinin en büyük küresel başarılarından biri olarak kabul edilmekte ve günümüzde her yıl aşılanma ile 2-3 milyon insanın hayatı kurtarılmaktadır. Bu gerçeğe rağmen yine her yıl tüm dünyada 1,5 milyondan fazla insan aşı ile önlenemez hastalıklar yüzünden kaybedilmektedir. Günümüzde uluslararası hareketliliğin artışının bir getirisi olarak enfeksiyon hastalıkları sınır tanımamaktadır. Tüm dünya buna en son 2019 yılının sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 salgınının kısa bir süre içerisinde pandemiye dönüşmesi ile tanık olmuştur. Bu ve benzeri yeni ortaya çıkan ve henüz aşısı olmayan enfeksiyon hastalıkları olduğu gibi, yadsınamaz başarılarına rağmen mevcut aşı teknolojilerinin önleyemediği ve dünya genelinde mortalitenin büyük payını oluşturan başka enfeksiyon hastalıkları da bulunmaktadır. Bu hastalıklara karşı çok yönlü aşı geliştirme çalışmaları sürdürülmekte ve temel olarak yeni dağıtım platformları, yeni adjuvanlar, antijen sunumunda yeni yaklaşımlar ve yeni kararlı, etkin antijen üretimi alanlarına yoğunlaşmaktadır. Bu derlemede öncelikle aşının tarih boyunca gelişiminden kısaca bahsedilecek daha sonra aşı çalışmalarında yer alan yeni tasarım/teknolojilere, dağıtım platformlarına ve uygulama yollarına değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Aşılanma, Aşı Stratejileri, Aşı Türleri

Abstract

Edward Jenner's invention of vaccination in 1796 has been considered as one of the greatest accomplishments in the history of medicine and vaccination currently prevents 2 to 3 million deaths every year. Despite this, more than 1,5 million people worldwide die from vaccine-preventable diseases each year. In today's increasingly mobile lifestyle, infectious diseases know no boundaries. The most recent example to this is the fact that severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 which originated in Wuhan, China has become the reason of a global pandemic in a very short time. As well as these and similar infectious diseases that have emerged and have not yet been vaccinated, there are other infectious diseases that existing vaccine technologies cannot prevent despite their undeniable success and constitute a large share of mortality worldwide. Versatile vaccine development studies are being done against these diseases and fields of new delivery platforms, new adjuvants, new approaches in antigen presentation and new stable and efficient antigen production are being focused on. In this review, firstly, the developmental history of vaccine is mentioned briefly and new designs and technologies, distribution platforms and application methods in vaccine studies are explained.

Key Words: Vaccine, Vaccination, Vaccine Strategies, Vaccine Types

Giriş

1796 yılında Edward Jenner ile başlayan aşı serüveni, tıp tarihinin en büyük küresel başarılarından biri olarak kabul edilmektedir. Kullanımda olan mevcut aşılar bulaşıcı hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde önleyerek her yıl tüm dünyada iki ila üç milyon ölümün önüne geçmektedir. Son

iki yüzyıl boyunca aşılar; çiçek hastalığını ortadan kaldırmış, çocuk ölüm oranlarını küresel alanda azaltmış ve sayısız doğum kusurunu ve çocuk felci gibi yaşam boyu sakatlıkları önlemiştir (1,2).

Bununla birlikte, yadsınamaz başarılarına rağmen mevcut aşı strateji ve teknolojileri ile önlenemeyen ve dünya genelinde mortalitenin büyük payını oluşturan pek çok enfeksiyon hastalığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Selin Gamze Kılıç,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 751 54 67 E-posta: selingamzekilic@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2747-7293

Geliş Tarihi/Received: 03.09.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 30.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

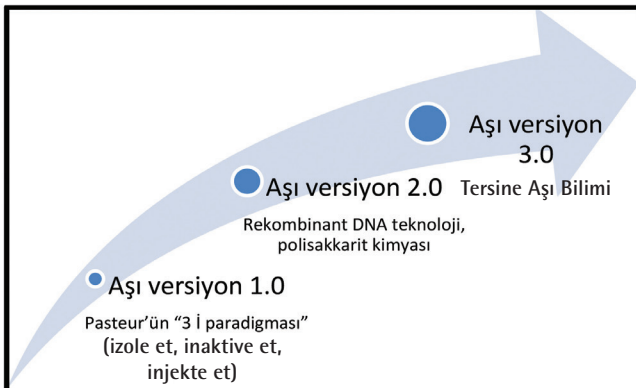


bulunmaktadır. Yıllardır kullanımda olan atenüe veya inaktif aşilar gibi başarılı aşilar, patojen mikroorganizmalar tarafından oluşturulan doğal bağışıklığı taklit etmektedirler. Oysa doğal enfeksiyondan sonra kalıcı bağışıklığı indükleyemeyen [respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve malarya gibi], kalıcı veya gizli enfeksiyona yol açan insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi veya yüksek derecede değişkenlik gösteren HIV ve Dang virüsü gibi etkenlerle oluşan enfeksiyonlara karşı aşilar geliştirilememiştir (3). Bununla birlikte, immünoloji, patoloji ve mikrobiyoloji alanlarındaki artan bilgi birikimi, aşı gelişiminde daha "rasyonel bir tasarım" yaklaşımının benimsenmesine yardımcı olmaktadır (4). Aşı geliştirme çalışmaları günümüzde çok yönlüdür; temel olarak yeni dağıtım stratejileri, yeni adjuvanlar, antijen sunumunda yeni yaklaşımlar ve yeni kararlı, etkin antijen üretimi alanlarına yoğunlaşmaktadır (5). Bu derlemede öncelikle aşının tarih boyunca gelişiminden kısaca bahsedilecek daha sonra aşı çalışmalarında yer alan yeni tasarımlara, dağıtım platformlarına ve uygulama yollarına değinilecektir.

Aşıların Kısa Tarihi

Birinci kuşak olarak da anılan tarihteki ilk aşilar, Pasteur'un 3 İ paradigması "izole et, inaktive et, injekte et" prensibiyle üretilmiştir (6). Böylece doğal enfeksiyon taklit edilerek doğal bağışıklığa benzer bir yanıt elde edilmiştir. Aşı gelişiminin ilk yıllarındaki çalışmalar, hastalık etkeni patojenin tamamını içerecek şekilde atenüe ya da inaktive formlarda yapılmıştır. Bunlar konvansiyonel aşilar ya da aşı versiyon 1.0 (The Vaccine 1.0) olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1) (7). Uzun yıllar aşı geliştirmede ilk seçenek olarak kullanılan bu metod patojeni laboratuvarında üretmede zorluk, istenmeyen bağışık yanıt, patojenin antijenik çeşitlilik göstermesi (HIV, HCV) ya da hücre içi faza sahip olma (tüberküloz ve malarya) gibi durumlardan dolayı yetersiz kalmıştır (3).

Bu nedenle konvansiyonel aşı yaklaşımlarına alternatif yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Yirmi



Şekil 1: Aşıların tarihçesi

birinci yüzyıla geçilmesiyle genetik ve protein mühendisliği, rekombinant deoksiribonükleik asit (DNA), polisakkarit ve karbonhidrat kimyası gibi çeşitli teknolojik ilerlemelerle aşı versiyon 1.0'dan aşı versiyon 2.0'a geçiş mümkün olmuştur (Şekil 1) (8,9). Bu teknolojiler kullanılarak hazırlanan, polisakkaritler veya protein antijenleri gibi saflaştırılmış mikrobiyal hücre bileşenlerinden oluşan ikinci nesil aşilar, aşı gelişiminde ikinci Rönesans olarak kabul edilmektedir (6). Subunit aşı olarak adlandırılan bu aşilar ya patojenden belirli bir proteinin izole edilerek kendi başına antijen olarak sunulması ya da genetik mühendislik teknolojisiyle virüs, bakteri, maya gibi bir vektör içinde antijenin klonlanmasıyla hazırlanır (3). Bu tip aşiların avantajları; patojenite risklerinin olmaması, çok miktarda üretilebilmeleri ve yan etki insidanslarının az olmasıdır. Dezavantajları ise rapel dozlara ihtiyaç duymaları ve adjuvan gerektirmeleridir (10). İnsan papilloma virüs (HPV), hepatit B virüs (HBV) ve aselüler boğmaca aşiları bu grubun temsilcileridir. İnfluenza, RSV, Norovirus, Parvovirus aşiları ise erken faz aşılama aşılardır (11).

Birçok enfeksiyon için etkili tedavinin olmaması, çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkışı, konvansiyonel lisanslı aşiların güvenliğini geliştirme ihtiyacı ve genomik, proteomik, immünomik gibi omik bilimlerinin bir noktada birleşmesi sonucunda bakteri genomu sekanslama çalışmaları hız kazanmış ve aşı versiyon 3.0 için itici güç olmuştur. Böylece tersine aşı bilimi (Reverse Vaccinology) adı verilen yöntem doğmuştur (12). Bu yöntemde öncelikle patojenin genomu taranmakta, immünoinformatik yardımıyla aşı hedefi olabilecek proteinleri kodlayan genler tanımlanmaya çalışılmaktadır (Şekil 1). Matematik ve bilişimsel yöntemlerden yararlanılarak uygun hedefler seçilmekte, ekspresyonları sağlanmakta ve hayvan modellerine uygulanarak bağışıklık oluşturmaları açısından incelenilmektedir (13,14). Dolayısıyla, yöntem, aşı adayının laboratuvarında kültüre gerek kalmadan seçilmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknolojinin ilk başarılı uygulaması grup B meningokok (Men B) aşilarının üretimidir (15,16). Men B aşısının başarısı pek çok patojen için tersine aşı biliminin uygulanmasını teşvik etmiştir. Yöntemin kısıtlılığı ise polisakkaritler gibi aşılama önemli birçok protein dışı antijenlerin kullanılamamasıdır (3). Ayrıca tersine aşılama yaklaşımları bazı endişeleri de ortaya çıkarmıştır. Bunlar, patojenler arasında genomik ve antijenik değişkenlik olması; popülasyon genomiklerinin ve bakteri türlerinin epidemiyolojisinin derinlemesine incelenmesi ihtiyacı; *in vivo* gen ekspresyon regülasyonu hakkında bilgi eksikliği olması ve biyoinformatik algoritmalar ve fonksiyonel genomik analizler için iyileştirmelerin gerekmesidir. Önümüzdeki yıllarda moleküler patogenezin daha iyi anlaşılması ve yeni patojenik mekanizmaların keşfedilmesiyle, tersine aşılama mevcut boşlukların doldurulması beklenmektedir (7). Her üç aşı versiyonunun avantajı ve dezavantajları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yeni Aşı Tasarımları

Virüs benzeri partiküllerin (VLP) aşısı olarak kullanılması, aşılarında sadece nükleik asitlerin yer alması ve patojenin bütünü yerine sentetik olarak elde edilen peptid ya da polisakkarit antijenlerinin kullanımıyla hazırlanan konjuge aşılar, atenuye ya da inaktive aşılarla alternatif olabilecek aşı tasarımları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kanser tedavilerinde kullanılmakta

olan hücresel aşılar bulunmaktadır. Aşağıdaki paragraflarda bu tasarımlara tek tek değinilecektir (Tablo 2).

Virüs benzeri partiküller: Virüse ait enfektif nükleik asit içermeksizin, viral kapsid proteinlerinin kendi kendine birleşmesiyle oluşturulan çoklu protein yapılarıdır. Biyokimyasal bileşimi ve morfolojisiyle virüslere benzerler. Viral genom içermedikleri için replikasyon yetenekleri bulunmamaktadır (17). Bununla birlikte içerdikleri yüksek yoğunluklu kapsid proteini

Tablo 1: Aşı versiyonlarının birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları

	Aşı versiyon 1.0	Aşı versiyon 2.0	Aşı versiyon 3.0
Avantajları	Doğal enfeksiyonu taklit ederek doğal bağışıklığa benzer yanıt oluşturmaları	Patojenite risklerinin olmaması, Çok miktarda üretilebilmeleri, Yan etki insidanslarının az olması	Aşı adayı, laboratuvarında kültüre gerek kalmadan seçilebilir
Dezavantajları	<ul style="list-style-type: none"> Patojeni laboratuvarında üretmede zorluk İstenmeyen bağışık yanıt, Patojenin antijenik çeşitlilik göstermesi ya da hücre içi faza sahip olma gibi durumlarda yetersiz kalması 	<ul style="list-style-type: none"> Rapel doz ihtiyacı, Adjuvan gerektirmeleri 	<ul style="list-style-type: none"> Protein dışı antijenleri tanımlama etmede kullanılamaması, Patojenler arasındaki genomik ve antijenik değişikliklerden dolayı yetersiz kalması, Popülasyon genomiklerinin ve bakteri türlerinin epidemiyolojisinin derinlemesine incelenmesi ihtiyacının olması, <i>In vivo</i> gen ekspresyon regülasyonu hakkında bilgi eksikliği olması, Biyoinformatik algoritmalar ve fonksiyonel genomik analizler için iyileştirmelerin gerekmesi

Tablo 2: Yeni aşı tasarımları

	VLP	Hücresel aşılar	Nükleik asit aşıları	Konjuge aşılar
Özellikleri	<ul style="list-style-type: none"> Boyutlarının hızlı lenf nodu drenajı için uygun olması, Tekrarlayan yüzey geometrisine sahip olmaları, Hem doğal hem de edinsel bağışıklık yanıtı oluşturabilme kabiliyetleri, Ekonomik ve güvenli olmaları, Adjuvan içermeyen kombinasyonlarla uygulanabilmesi, Hızlı aşı üretimine olanak sağlaması. 	<ul style="list-style-type: none"> Büyük popülasyonların tedavisi için karmaşık, Üretim maliyeti yüksek. 	<p>DNA</p> <ul style="list-style-type: none"> Düşük maliyet, Üretim kolaylığı, Hem hücre hem humoral yanıt uyarımı, Enfeksiyon riski yok, Hücre içine ulaşan oranları düşük. <p>RNA</p> <ul style="list-style-type: none"> Düşük maliyet, Hızlı üretim, Çekirdek içine ulaşmalarına gerek yok, hücreye girmeleri yeterli, Molekül olarak kararsız, <i>In vivo</i> verimi düşük. 	<ul style="list-style-type: none"> Bulaşıcı materyal içermez, Adjuvanla birlikte kullanım ya da konjugasyon gerekliliği.
Uygulama alanı	HPV, HBV ve malarya	<ul style="list-style-type: none"> Prostat (Pankreas kanseri malign melanom, böbrek ve glioma tümörleri için klinik çalışmalar devam etmekte) 	<ul style="list-style-type: none"> (HIV, HPV, influenza virüsü, SARS virüsü, SARS-CoV-2, Ebola, Batı Nil virüsü, HBV, HCV, CMV, kuduz virüsü, Zika virüsü için klinik çalışmalar devam etmekte) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Haemophilus influenzae</i> tip B, pnömokok, meningokok ve malarya

VLP: Virüs benzeri partiküller, DNA: Deoksiribonükleik asit, RNA: Ribonükleik asit, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, HPV: İnsan papilloma virüsü, SARS: Şiddetli akut solunum sendromu, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, CMV: Sitomegalovirüs

sayesinde, güçlü bağışıklık yanıtı oluşturabilen çok miktarda viral epitopa sahiplerdir (18). VLP, boyutlarının hızlı lenf nodu drenajı için uygun olması, tekrarlayan yüzey geometrisine sahip olmaları, hem doğal hem de edinsel bağışıklık yanıtı oluşturabilme kabiliyetleri, ekonomik ve güvenli olmaları gibi özellikleriyle aşı çalışmalarında kullanılan çok yönlü araçlardır (19,20). VLP'lerin adjuvan içermeyen kombinasyonlarla uygulanabilmesi ve konvansiyonel yöntemlere göre daha hızlı aşı üretimine olanak sağlaması, aşılamaya için yaygın olarak kullanılan atenü virüsleri göre avantajlarını oluşturmaktadır. Bu durum özellikle influenza gibi sık mutasyona uğrayan patojenlerin tedavisi için yararlı olmaktadır. İnfluenza aşısı üretimi; konvansiyonel yöntemlerle, yıllık suşun sekanslanmasından 9 ay sonra gerçekleşirken VLP üretimiyle bu süre 3-12 haftaya inmektedir (21,22). Günümüzde HPV, HBV ve malarya için lisanslı VLP aşıları bulunmaktadır. Klinik öncesi ve klinik araştırmaları devam eden VLP temelli aşı çalışmaları bulunmaktadır (19).

Aşıların enfeksiyöz etkenlere karşı olan başarıları, benzer yaklaşımın kanser tedavilerinde de kullanılmasında etkili olmuştur. Zayıflatılmış tümör hücreleri (otolog veya allojenik) ya da hastanın kendi bağışıklık hücrelerinin, özellikle de dendritik hücrelerinin belirli kanser türlerine karşı bağışıklık yanıtı oluşturmak için kullanılmasıyla hücre aşıları geliştirilmiştir. Şu anda pankreas kanseri tedavisi için faz II klinik çalışmalarında olan allojenik hücre aşıları bulunmaktadır (23). Prostat, malign melanom, böbrek ve glioma tümörlerine karşı klinik çalışmaları yürütülen çeşitli dendritik hücre aşı çalışmaları bulunmaktadır (24,25). Prostat kanserine karşı geliştirilen dendritik hücre aşısı, Gıda ve İlaç Uygulama onayı alan ilk terapötik kanser aşısıdır (26). Hücre temelli aşı çalışmaları ilgi çekici bir gelişme olmakla birlikte, yeni aşı yaklaşımlarından beklenen büyük popülasyonların tedavisi için daha az karmaşık olması ve daha uygun üretim maliyetine sahip olması hedeflerini karşılamada yetersiz kalmaktadır (27).

Nükleik asit aşıları: DNA'nın plazmid içinde aktarımı veya mRNA'nın direkt enjeksiyonu temeline dayanır. Düşük maliyetle kolayca üretilebilirler ve endojen protein sentezi ile doğal enfeksiyonu taklit ederler. Böylece T hücre yanıtının yanı sıra antikor yanıtı da oluşur. Enfeksiyon riski oluşturmamaları temel avantajlarıdır (28). Plazmidin elektriksel olarak negatif yüklü olması ve hücre dışı kompartmanda kolayca bozulması DNA aşılarının hücre içine ulaşan oranlarının düşük olmasına yol açmaktadır. Aşı hücre içine girse bile çekirdeğe girişinin yetersiz olması bir diğer sorundur. Bu nedenle, bağışık yanıtı yeteri kadar uyaramamaları DNA aşılarının dezavantajını oluşturur (29). Veterinerlik alanında lisanslı DNA aşıları bulunmakla birlikte henüz insanlarda kullanılmak üzere lisans almış DNA aşısı yoktur (30). Bununla birlikte HIV, HPV, influenza virüsü, Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü, Ebola, Batı Nil virüsü,

HBV, HCV, Sitomegalovirüs ve melanoma için tasarlanan DNA aşılarının klinik çalışmaları devam etmektedir (5).

DNA vektörlerinin kısıtlılıkları, çalışmaların ribonükleik asit (RNA) temelli aşılarla yoğunlaşmasına yol açmıştır. DNA aşılarına benzer şekilde düşük maliyetli olmaları ve çok miktarda hızlı bir şekilde üretilmelerini önemli avantajlarından. Aynı zamanda, DNA aşılarından farklı olarak RNA aşılarının, çekirdek içine ulaşmalarına gerek olmaması, hücreye girmelerinin yeterli olması da avantajlarından (31). Ancak bunlara rağmen RNA molekülünün kararsızlığı ve *in vivo* veriminin düşük olması sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. RNA temelli aşı çalışmalarının ana odağı, kanserler olmuştur (32). Enfeksiyöz patojenler için ise replike olmayan ve kendi kendine çoğalan RNA aşısı olmak üzere temelde iki tip RNA aşısı kullanılmıştır. Replike olmayan RNA aşılarının üretimi daha basit ve ucuzdur, ancak bu yolla elde edilen ekspresyon süresi ve seviyesi sınırlı olabilmektedir. Kendiliğinden çoğalan RNA aşıları, alfavirüsler gibi pozitif polariteli tek zincirli RNA virüslerinden alınan sekanslara ve prensiplere dayanılarak tasarlanmaktadır. Bu vektörler yapısal olmayan genleri ve immünojenleri kodlar. Bu nedenle teorik olarak enfektif virüs üretimi riski olmadan replikasyon döngüsüne ulaşabilir. Böylece, küçük bir aşı dozu ile antijen kodlayan RNA'nın hücre içi amplifikasyonuna bağlı olarak büyük miktarda antijen üretilir (27). HIV, kuduz ve Zika virüsü gibi enfektif patojenler için RNA temelli aşılamaya kullanılarak yapılan çeşitli klinik çalışmalar bulunmaktadır (33,34).

Günümüzde Yeni Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) pandemiden sorumlu etken olan SARS-koronavirüs-2 (CoV-2) için de pek çok farklı tipte aşı çalışmaları sürmektedir (35,36). Bu alanda daha çok nükleik asit temelli aşı çalışmaları ön plana çıkmaktadır. Çünkü bu aşı tipi pandemi koşulları için önem arz eden aşı üretimi niteliklerine sahiptir; enfektif virüs ile işleme gerek kalmadan hızlı, çok miktarda ve maliyeti uygun aşı üretimini mümkün kılmaktadır (36). SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerinden olan S proteini yeterli düzeyde nötralizan antikor yanıtı oluşturması ve koruyuculuğu sebebiyle aşı için ideal hedef olarak görünmektedir (37). Lipid nanopartiküllerle kapsüllenmiş mRNA temelli SARS-CoV-2 aşı adayının, virüsün ilk genetik sekansları yayımlandıktan kısa bir süre sonra (10 haftadan az bir sürede) faz I klinik çalışması başlamış bulunmaktadır (36).

RNA temelli aşılar, nükleotid temelli seçenekler arasında daha cazip görünse de, DNA'nın kodlama kapasitesi ve immünojenik protein üretiminin seviyesi ve süresi açısından daha avantajlı olduğu unutulmamalıdır. Partikül aracılı aktarım ya da elektroporasyon teknolojisiyle aktarım ile DNA aşılarının dağıtımındaki sınırlılıkların üstesinden geldiği takdirde, kullanımlarına karşı olan ilgi yeniden canlanacaktır (5). Tablo 3'te DNA ve RNA aşılarının karşılaştırılması verilmiştir.

Konjuge aşılar: Atenü veya inaktive aşılar, hem polisakkarit hem de protein temelli pek çok farklı antijen içerir. Aslında

koruyucu bağışıklığı sağlamak için bunlardan sadece birkaçı gereklidir ve seçilmiş tek ya da çoklu epitoplara yeterli olmaktadır. Bu gerçeğin keşfedilmesi ile peptid temelli aşı çalışmalarının önü açılmıştır (38,39). Patogenin bütünü yerine sentetik olarak elde edilen peptid ya da polisakkarit antijenlerinin kullanımıyla konvansiyonel aşılarıdaki bulaşıcı materyal ile kontaminasyon riski de ortadan kalkmış olur. Peptid veya polisakkarit temelli aşılar, bağışıklık sistemini bir patojenin tamamına göre daha az uyarabilmektedir, bu sebeple bir adjuvanla birlikte uygulanması gerekir (40). Başka bir yol ise, her ne kadar bağışıklık yanıtının yardımcı moleküle yönlendirilmesine yol açabilse de, antijeni bağışık yanıtı artırdığı bilinen protein veya polisakkarit ikinci bir yardımcıya konjuge etmektir (41,42). *Haemophilus influenzae* tip B, pnömokok, meningokok ve malarya için insanlarda kullanılan konjuge aşılar bulunmaktadır (27).

Aşıların çoğu, optimal etkinliği ve en iyi yolu sunduğu varsayımı ile geleneksel aşı dağıtım yolu olan enjeksiyonla uygulanmaktadır. Derlemenin ilerleyen bölümlerinde belki de aşı kullanımını geliştirmenin bir yolu olarak dikkate alınabilecek farklı aşı dağıtım platformları ve uygulama yolları hakkında bilgi verilmektedir.

Yeni Aşı Dağıtım Platformları

Yeni aşı dağıtım platformları Tablo 4'te toplu olarak sunulmuştur.

İnorganik partiküller: Bağışıklık yanıtını güçlendirmek için hem adjuvan hem de antijen taşıyıcı araç olarak kullanılmıştır. Aşılarında sıklıkla tercih edilen dört inorganik partikül türü altın, alüminyum, kalsiyum fosfat ve silikadır. Saf karbondan oluşturulan yapılar da bu alanda araştırılmıştır (43).

Altın partikülleri oldukça kararlıdır ve çeşitli şekil ve boyutlarda kolaylıkla sentezlenebilir (44). Yüzeyleri oldukça değiştirilebilir olup, bu durum pratikte antijen konjugasyonunu kolaylaştırır (45). Bu özelliklerinden yola çıkılarak, melanom,

influenza ve HB gibi bir dizi hastalık için çeşitli klinik çalışmalarda taşıyıcı olarak kullanılmıştır (46,47).

Alüminyum aşılarında yaygın olarak kullanılan bir adjuvandır (48). Alüminyum partiküllerinin; antijeni, antijen yapısını değiştirip aşı etkinliğini azaltmaya sebep olacak kadar sıkı bir şekilde adsorbe edebildiğini gösteren çalışmalar olsa da, alüminyum partiküllerinin bağışıklık sistemini uyarmak için hem taşıyıcı hem de adjuvan rolünü oynayabildiği de gösterilmiştir (49,50).

Kalsiyum fosfat partikülleri: Biyolojik olarak tekrar emilebilir olması, toksik olmaması, adjuvan olabileceği özelliği taşıması ve kolayca antijenle yüklenebilmesi nedeniyle aşı uygulamalarında kendine kolaylıkla yer bulmuştur (51). Önceleri difteri, tetanoz, boğmaca ve polio aşıları için adjuvan olarak kullanılan kalsiyum fosfat, 1980'lerde yerini alüminyum tuzlarına bırakmıştır. Alüminyum adjuvanlarla ilgili toksisite ve yan etki endişeleri nedeniyle, ticarileştirilmiş aşılarında adjuvan olarak tekrar yer alması önerilmiştir (52).

Silika temelli partiküller: Biyolojik olarak uyumlu olmaları ve hücrelerle etkileşimleri, boyutları ve şekilleri değiştirilerek modifiye edilebilmeleri nedeniyle aşı araştırmalarında popülerdir (53).

Karbon nanopartikülleri çeşitli nanotüpler ve mezoporöz küreler şeklinde sentezlenebilmektedir (54,55). Karbon nanotüpleri potansiyel olarak birden fazla antijen taşıyabilir ve antijen sunucu hücreler tarafından hızla alınır (56). Karbon mezoporöz kürelerin ise, oral aşılama yöntemi olarak kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (57).

Polimerik partiküller: Potansiyel olarak avantajlı biyoyumlulukları ve biyolojik olarak parçalanabilirlikleri nedeniyle, aşı dağıtım alanlarında giderek daha fazla araştırılmaktadır (58). Hem doğal hem sentetik polimerler aşı dağıtımında kullanılmak üzere partikül oluşturmak için kullanılmıştır. Bu partiküller, spesifik bir hücreye aktarmak için antijeni yakalayabilir veya adsorbe edebilir veya yavaş biyolojik

Tablo 3: DNA ve RNA aşılarının birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları

Özellik	DNA aşıları	RNA aşıları
Düşük maliyet, kolay ve hızlı üretim	+	+
Hücrel ve humoral immünite oluşumu	+	+
Enfeksiyon oluşturma riski	-	-
Molekül kararlılığı, <i>in vivo</i> verim	+	±
Genetik kod kapasitesi	+++	+
İmmünojenik protein üretiminin süresi ve seviyesi	+++	+
Aşı platformu çeşitliliği	+	+
Hücre dışı ortama dayanıklılık	Güçlü değil, kolay bozulur	Dayanıklı
Aşının hücre içine ulaşan miktarı	Düşük	Yeterli
Etki için çekirdeğe girme zorunluluğu	Çekirdek içine ulaşmalı	Hücreye girmesi yeterli

DNA: Deoksiribonükleik asit, RNA: Ribonükleik asit

bozunma hızlarından dolayı uzun süreli antijen salımına izin verir (59). Son özellikleri, polimerik partikülleri, rapel doz ihtiyacını ortadan kaldıracak tek doz, gecikmeli salımlı aşıların geliştirilmesi için ana odak noktası haline getirmiştir (60). Bir poli (laktik-ko-glikolik) asit partikülünün antijen salım profili, birkaç günden bir yıldan fazlaya kadar değiştirilebilir (61). İnsülin türevi bir mikropartikül olan Advax, klinik çalışmalarda HB, influenza ve böcek sokması alerjisi aşıları için adjuvan olarak kullanılmıştır (62,63).

Enfektif materyaller: Bakteri ve virüsler, başka bir patojenin antijenini üretmek amacıyla genetik olarak düzenlenebilir (64,65). Bu yöntem için kullanılan suşların, doğal patojenitelerinin düşük olması tercih edilir veya atenüasyon sebebiyle genellikle güvenli oldukları kabul edilir. Bununla birlikte, oluşan bağışıklık yanıtı, hedeflenen antijene karşı değil, taşıyıcı vektöre karşı gözlenebilmektedir (66).

Dış membran vezikülleri: Bakteriyel fosfolipidler, lipopolisakaritler, dış zar proteinleri ve periplazmik bileşenleri içerir ve gram negatif bakteriler tarafından doğal olarak üretilen, kendi kendine replike olmayan veziküllerdir (67). Yüzeylerinde patojenle ilişkili moleküler içerik taşıdıkları için doğal olarak bağışıklık yanıtını uyarabilirler, bu da dış membran veziküllerini adjuvan bir partikül yapar. Dezavantajları, veziküllerin birçok immünojenik bileşen içermesi nedeniyle bağışıklık yanıtının baskın olarak hedeflenen antijene karşı oluşmamasıdır. Bugüne kadar menenjit serogrup B için, insanlarda kullanılmak üzere lisans alan iki dış zar vezikül aşısı bulunmaktadır (68,69).

Bağışıklık yanıtını uyan kompleksler: Fosfolipid, kolesterol, saponin ve protein antijenlerinin karıştırılmasıyla kendiliğinden oluşan küresel kafes benzeri parçacıklardır (70). Bağışıklık yanıtını uyan kompleksler (ISCOM) yapısının oluşması için amfipatik proteinlerin kullanılması gerekir, bu da yapıya katılacak olan antijen tipini kısıtlar. ISCOM'un alternatif bir biçimi ISCOMATRIX ise antijen olmadan formüle edilen bir yapıdır (71). Neredeyse tüm antijenler potansiyel olarak ISCOMATRIX adjuvanı ile birleştirilebileceğinden, bu yaklaşım daha esnek bir uygulama imkânı sağlar. ISCOMATRIX adjuvanı hem profilaktik hem de terapötik aşıların klinik çalışmalarında kullanılmıştır (72).

Tablo 4: Yeni aşı dağıtım platformları

İnorganik partiküller
Polimerik partiküller
Enfektif materyaller
Dış membran vezikülleri
Bağışıklık yanıtını uyan kompleksler
Emülsiyonlar
Lipozomlar
Bitki benzeri materyaller

Emülsiyonlar: Aşılarda çoğunlukla adjuvan olarak kullanılan heterojen sıvılardır. En basit formu yağ içinde su veya su içinde yağdır, ancak su içinde yağ içinde su gibi daha karmaşık çoklu emülsiyon sistemleri de üretilebilir (73). Bir emülsiyonun antijen salım özelliklerini; damlacık boyutu, viskozite ve yağ-su oranı gibi pek çok faktör belirlemektedir (74). Günümüzde insan aşılarında sıklıkla kullanılan emülsiyon, inaktive influenza aşısı içerisinde bulunan, su içinde yağ, skualen bazlı bir emülsiyon olan MF59'dur (75). İntranazal uygulanan nanoemülsiyon aşıları, hem mukozal hem de sistemik bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır (5).

Lipozomlar: Biyolojik olarak uyumlu fosfolipitlerden oluşan lipid çift tabakalı küresel veziküllerdir. Aşılamada özellikle aktarım aracı olarak ya da bir adjuvan olarak kullanılırlar (76). Antijenler Lipid çift tabakasının içine gömülebilir veya yüzeyine konjuge edilebilir (77,78). Antijenin lipozomlardaki konumu, aşıya karşı oluşan bağışıklık yanıtının türünü etkiler. T hücre yanıtı hem lipid içine gömülen hem de yüzeye konjuge edilmiş antijenler tarafından uyarılırken, B hücre yanıtı sadece yüzeye konjuge edilmiş antijen tarafından uyarılır (79). Lipozomlar ilk olarak 1974'te difteri toksini için aşının bir parçası olarak kullanılmıştır (80). Sonrasında, insanlarda kullanım için onaylanan hepatit A ve influenza için lipozom temelli aşılar üretilmiştir (81).

Bitki benzeri materyaller: Kolay kullanım, hızlı ve çok miktarda üretim, düşük maliyet, büyük popülasyonları kolayca aşılayabilme avantajlarıyla oral uygulama için cazip bir aşı dağıtım platformudur. Bu tekniğin özellikle pandemilerde yarar sağlayacağı düşünülmektedir (82). Bitkilerin hücre duvarının, hücre içindeki materyali, midenin zorlu koşullarından koruyabilmesi avantajlarıdır. Aşılamada kullanılmak üzere antijenik materyali eksprese etmek/üretmek amacıyla transgenik bitki hücreleri üretilmektedir (83). Pirinç ve mısır gibi mahsuller ekspresyon vektörleri olarak kullanılmıştır (84). Ayrıca patates, domates, muz, marul, havuç, tütün gibi bitkilerle de influenza virüsü, hepatit B ve *Bacillus anthracis* dahil çok çeşitli patojenler için bitki hücresi temelli aşılar geliştirilmiştir (82). Bu yaklaşımın potansiyel bir sınırlaması, mikrobiyomun karmaşıklığının ve çeşitliliğinin aşı yanıtının güvenilirliğini nasıl etkileyeceğidir.

Tek hücreli algler de sahip oldukları sert hücre duvarı ile başka bir cazip aşı dağıtım platformudur. Alg temelli aşıların bitki temelli aşılarla göre bazı üstünlükleri vardır; genetik olarak daha kolay değiştirilebilirler, biyoreaktörlerde yetiştirilebilirler ve büyümek için geniş arazi alanları, mevsim koşulları veya uzun süreler gerektirmezler (85). El ayak ağız hastalığı ve diabetes mellitus gibi hastalıklar ve ayrıca HPV, HBV gibi çeşitli patojenlerin hedeflendiği alg temelli aşı çalışmaları bulunmaktadır (82).

Aşı Uygulama Yolları

Günümüzde aşıların pek çoğu intramusküler veya subkütanöz enjeksiyon ile yapılmaktadır. Fakat enjeksiyonun; ağrı, iğne fobisi, çapraz kontaminasyon, kesici delici alet yaralanması, eğitilmiş personel gerektirmesi, yetersiz veya aşırı doz uygulanması, artmış maliyet ve zayıf hasta uyumu gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin kırsal bölgelerindeki hastaların aşı uygulaması için hastaneye gitmesi gerekmesi de ayrı bir sorundur (86). Bu nedenle son yıllarda aşıların farklı yollardan uygulanması üzerine yapılan araştırmalar yoğunlaşmaktadır (Tablo 5).

Mukozal uygulama: Patojenlerin çoğunun vücuda girişi solunum, gastrointestinal veya genitoüriner sistem mukozası gibi mukozal yüzeylerdir. Bu sebeple mukozal olarak aktif aşılar yoluyla bu bölgelerde enfeksiyonun önlenmesi, aşı gelişimi için umut verici ve rasyonel bir yaklaşımdır (87). Mukozal aşılarla iğne ve enjektör ile aşılamaya benzer şekilde sistemik bağışıklık oluşturulabilirdiği gibi mukozal IgA üretilmesi sağlanarak mukozal bağışıklık oluşturulduğu da gösterilmiştir (88). Ancak mukozal aşı geliştirme çabalarının önünde gibi birçok zorluk vardır. Örneğin; antijenler epitel boyunca nispeten sınırlı sayıda bölgeden girebilmektedir, mukozaların asidik ve proteolitik ortamı uygulanan antijenlerin stabilitesini, bütünlüğünü ve tutulma süresini etkilemektedir ve etkili bağışıklık yanıtı oluşturmak için adjuvanların eklenmesi gerekebilmektedir (89). Bu zorluklara rağmen, en yaygın ikisi intranazal ve oral; diğerleri oküler, intravajinal ve intrarektal olmak üzere çok çeşitli mukozal aşılama yolları araştırılmaktadır. Uygulamada nazal sprey şeklinde influenza virüs aşısı ve oral yolla kullanılan tifo, kolera, rotavirüs, polio virüs aşıları bulunmaktadır (27). İntravajinal

aşılama, HIV, HPV ve klamidya gibi genital sistem yoluyla bulaşan patojenlere bağlı enfeksiyonları önlemek amacıyla üzerinde çalışılmış bir aşılama yoludur (90). Popülasyonun sadece kadın bireylerinin bağışıklanabilmesi, yeterli kitle bağışıklığını sağlamaması gibi nedenlerle bu yöntem diğerleri kadar kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır (27).

Intrarektal aşılama: Enterik patojenler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve kanser gibi hastalıkları önlemek için araştırılan başka bir aşı uygulama yöntemidir (91,92). Bu aşılama yöntemi hastalar tarafından zayıf kabul edilebilirliği sebebiyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (93).

Transdermal (transkutanöz) uygulama: Antijenin epidermis ve/veya dermis tabakasına bozulmamış veya ön işlem görmüş deri üzerinden verilmesidir. Sadece deriye erişim kolaylığı açısından değil aynı zamanda Langerhans hücreleri, dermal dentritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve mast hücrelerinin burada yoğun bir ağ oluşturması nedeniyle deri dokusunun sahip olduğu benzersiz immünolojik özelliklerinden dolayı aşılama için oldukça cazip bir alternatif yoldur (94). Bir aşının kutanöz yoldan verilmesinin, bazı olgularda daha düşük aşı dozları kullanılsa bile, intramusküler enjeksiyon yolu ile karşılaştırıldığında benzer veya daha yüksek bağışıklık yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (95). Bu özellikler, aşı tedarikinin sınırlı olduğu ve dozun azaltılmasının gerektiği pandemi koşulları için özel bir öneme sahiptir.

Transdermal olarak antijen aktarımı pasif ya da aktif yolla yapılabilir. Pasif yol, en basit teknikle, bütünlüğü bozulmamış cilde veya soyma-sıyırma gibi stratum corneumun aşındırılması ile ön işlem görmüş cilde pasif difüzyon yoluyla uygulanabilir (96). Non-invaziv bir yöntem olması ve stratum corneum tabakasının yıkılmasını gerektiren yöntemlere kıyasla ikincil

Tablo 5: Aşı uygulama yolları

Aşı uygulama yolu	Avantaj	Dezavantaj
<ul style="list-style-type: none"> Enjeksiyon (intramusküler veya subkütanöz) 	<ul style="list-style-type: none"> Geleneksel yol 	<ul style="list-style-type: none"> Ağrı oluşturması, İğne fobisi olanlarda uygulama zorluğu (zayıf hasta uyumu), Çapraz kontaminasyon oluşabilmesi, Kesici delici alet yaralanmasına yol açabilmesi, Eğitilmiş personel gerektirmesi Yetersiz veya aşırı doz uygulanabilmesi, Yüksek maliyet
<ul style="list-style-type: none"> Mukozal uygulama (intranazal, oral, oküler, intravajinal, intrarektal) 	<ul style="list-style-type: none"> Patojenleri vücuda giriş yerinde karşılaması, Mukozal IgA üretilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Antijenlerin epitel boyunca nispeten sınırlı sayıda bölgeden girebilmesi, Mukozaların asidik ve proteolitik ortamının uygulanan antijenlerin stabilitesini, bütünlüğünü ve tutulma süresini etkilemesi, Adjuvanların eklenmesinin gerekebilmesi,
<ul style="list-style-type: none"> Transdermal uygulama 	<ul style="list-style-type: none"> Uygulama kolaylığı, Düşük doz ile enjeksiyon ile benzer yanıt 	<ul style="list-style-type: none"> Yanıt oluşumu için uzun süre gerekebilmesi

enfeksiyon riskinin daha düşük olması avantajdır (97). Dezavantajı ise bağışık yanıtın oluşması için uzun süre (16 saat olduğunu bildiren çalışma bulunmaktadır) geçmesinin gerekmesidir (98).

Aktif aktarım yaklaşımlarında antijen, iğne içermeyen jet ve toz enjeksiyonla veya üst deri katmanlarında mikro kanallar veya geçici boşluklar oluşturarak doğrudan bağışıklık hücrelerine aktarılır. Bu tür aktif mikroporasyon teknikleri arasında mikro iğnelerin kullanımı, termal mikroporasyon, radyofrekans ablasyon ve lazer porasyonunun yanı sıra elektroporasyon ve sonoporasyon bulunur (99).

Gelişim Aşamasında Olan Yeni Aşılar

Bugün tüm dünyada gözler, 2019'un son aylarında saptanan ve hızla pandemi oluşturan COVID-19'a çevrilmiş durumdadır. Salgının ilk başladığı günlerden itibaren sayısız klinik araştırma yapılmış ve yapıyor olmakla birlikte, tüm hasta gruplarında etkin bir antiviral ilaç henüz bulunamamıştır. Bu durum tüm toplumun SARS-CoV-2'ye karşı aşılmasının gerekliliğini ve pandemiyi kontrolünde belki de en etkili yolun aşılamaya olduğunu göstermektedir. Şu anda 100'den fazla aşı adayını üzerinde çalışmalar devam etmekte ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. İnaktive, mRNA temelli, vektör olarak bakteri, adenovirüs ya da lentivirüs kullanan, DNA plazmid ya da rekombinant protein içeren aşılar üzerine araştırmalar devam etmektedir. Ancak geliştirilecek olan aşının güvenilirliği, etkinliği, koruma düzeyi ile ilgili pek çok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gibi, etkin bağışık yanıt oluşturması için gereken doz ve uygulama yolu gibi faktörlerin kesinlik kazanması ve son olarak da aşının yeterli miktarda üretimi, depolanması ve dağıtımı ile ilgili pek çok sorunun üstesinden gelinmesi gerekmektedir (100).

Sonuç

Aşıların başarılı tarihi ve günümüzde eriştiği teknolojiye rağmen yeni aşı çalışmalarının önünde aşılması gereken birçok zorluk vardır. Yeni bir aşının oluşturulması sırasında, aşı sonrası oluşan bağışık yanıt türü (hümmoral ya da hüresel yanıtlar), aşının etki gücü (herhangi bir seviyedeki enfeksiyona karşı koruma sağlar mı ciddi enfeksiyonu azaltır mı), uzun ömürlülüğü (rapel doz ihtiyacı) gibi sorulara yanıt bulunmalıdır. Dahası, bağışıklık yanıtının nasıl oluşturulduğu (protein, epitop, antikor) ve nasıl aktarıldığı (vektörler, adjuvanlar, formülasyonlar) da cevaplanması gereken sorular arasındadır. Hayvan modelleriyle geliştirilen bir aşının; kütleye göre ölçeklendirilmesi (insan denemelerinde kullanımı), doz ayarlaması, uygulama yolu (oral, intranasal, intramusküler), etkili bir şekilde koruyacağı hedef popülasyonunun genişliği (infantlar, ileri yaşlılar, bağışıklık sistemi baskılı olanlar) konusunda da sıkıntılar olabilir. Bu maddelerin her biri aşı geliştirilirken incelenmesi, anlaşılması,

araştırılması gereken unsurlardır. Tüm bu zorluklarına rağmen, aşılamaya enfeksiyon hastalıklarını önleme ve halk sağlığını geliştirme adına önemli ve maliyet etkin bir yöntemdir.

Atenüe ya da inaktive tipte aşılarından oluşan konvansiyonel yaklaşımın eksikliklerinin, yeni geliştirilen aşı tasarımları, dağıtım yolları, uygulama teknolojileri ile giderilebileceğini düşünmekteyiz. İnsan bağışıklık sistemindeki ve konak-patojen ilişkisindeki artan anlayışımızla birleşen bu araçlar; daha etkili, daha uygun maliyetli, doz miktarı daha az olan, yan etkileri en aza indirilmiş, hızlı ve çok miktarda üretilebilen, kolay uygulanabilen, gelişmekte olan ülkeler için dağıtımı ve saklanması kolay olan kısacası rasyonel ve minimalist prensipte aşıların üretilmesi için güçlü stratejiler sağlarlar. Böylece aşıların tıp tarihindeki başarılı serüvenlerine artan ivmeyle devam etmeleri beklenmektedir.

Aşı ile önlenebilir hastalıklar sağlık hizmeti sistemi üzerinde önemli bir yük olmaya devam etmektedir. Özellikle yaşamakta olduğumuz COVID-19 pandemisinde, etkin korunma yöntemlerinin tüm dünyada yetersiz kaldığının görülmesi aşı çalışmalarına büyük umutlar bağlanmasına neden olmuştur. Günümüzde aşı çalışmalarının bir bölümü özel sektör, bir bölümü üniversitelerin araştırma ayağı tarafından desteklenirken, büyük bir bölümü de devlet desteği ile yürütülmektedir. Bu alanda özellikle gerekli alt yapı ve finansal desteğin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda tüm dünyanın yakından izlediği COVID-19 aşısı geliştirme alanındaki çalışmalar, multidisipliner iş birliklerinin gerekliliğini ve veriminin yüksekliğini gözler önüne sermiştir. Günümüzde yaşadığımız bize, koruyucu hekimlik uygulamalarının yetersiz kaldığı ve tedavisi olmayan pek çok enfeksiyon hastalığı arasından kolay bulaşan, hayatı tehdit eden ve pandemiye yol açabilecek olanlarına öncelik verilerek, bu alandaki aşı çalışmalarına ağırlık verilmesi gerektiğini göstermiştir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.G.K., İ.D., Dizayn: S.G.K., İ.D., Veri Toplama veya İşleme: S.G.K., İ.D., Analiz veya Yorumlama: S.G.K., İ.D., Literatür Arama: S.G.K., İ.D., Yazan: S.G.K., İ.D.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2005;18:21-25.
2. World Health Organization. The global eradication of smallpox: final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, Geneva, December 1979;1-122.
3. Loomis RJ, Johnson PR. Emerging Vaccine Technologies. Vaccines (Basel). 2015;3:429-447.

4. De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:505-514.
5. Stanberry LR, Strugnell R. Vaccines of the future. *Perspectives in Vaccinology*. 2011;1:151-199.
6. Bragazzi NL, Gianfredi V, Villarini M, et al. Vaccines Meet Big Data: State-of-the-Art and Future Prospects. From the Classical 3Is ("Isolate-Inactivate-Inject") Vaccinology 1.0 to Vaccinology 3.0, Vaccinomics, and Beyond: A Historical Overview. *Front Public Health*. 2018;6:62.
7. Rhee JH. Towards Vaccine 3.0: new era opened in vaccine research and industry. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014;3:1-4.
8. Lepenies B, Yin J, Seeberger PH. Applications of synthetic carbohydrates to chemical biology. *Curr Opin Chem Biol*. 2010;14:404-411.
9. Pardee K, Slomovic S, Nguyen PQ, et al. Portable, On-Demand Biomolecular Manufacturing. *Cell*. 2016;167:248-259.
10. Türkiye EKMUD- Erişkin Bağışıklama Rehberi Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. 2. Güncelleme-2016.
11. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. A short history of vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds.) *Plotkin's Vaccines*, sixthed, Saunders Elsevier, 2018:1-8.
12. Bagnoli F, Baudner B, Mishra RP, et al. Designing the next generation of vaccines for global public health. *OMICS*. 2011;15:545-566.
13. Seib KL, Zhao X, Rappuoli R. Developing vaccines in the era of genomics: a decade of reverse vaccinology. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:109-116.
14. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*. 2000;3:445-450.
15. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*. 2000;287:1816-1820.
16. Mora M, Veggi D, Santini L, et al. Reverse vaccinology. *Drug Discov Today*. 2003;8:459-464.
17. Roldão A, Mellado MC, Castilho LR, et al. Virus-like particles in vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9:1149-1176.
18. Akahata W, Yang ZY, Andersen H, et al. A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection. *Nat Med*. 2010;16:334-338.
19. Mohsen MO, Zha L, Cabral-Miranda G, et al. Major findings and recent advances in virus-like particle (VLP)-based vaccines. *Semin Immunol*. 2017;34:123-132.
20. Fuenmayor J, Gódia F, Cervera L. Production of virus-like particles for vaccines. *N Biotechnol*. 2017;39:174-180.
21. Kaiser J. A one-size-fits-all flu vaccine? *Science*. 2006;312:380-382.
22. López-Macias C. Virus-like particle (VLP)-based vaccines for pandemic influenza: performance of a VLP vaccine during the 2009 influenza pandemic. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:411-414.
23. Lee V, Rodriguez C, Shupe E-M, et al. Phase II study of GM-CSF secreting allogeneic pancreatic cancer vaccine (GVAX) with PD-1 blockade antibody and stereotactic body radiation therapy (SBRT) for locally advanced pancreas cancer (LAPC). *J Clin Oncol* 2017; 35:15_suppl.
24. Tryggestad AA, Bigalke I, Axcrone K, et al. 21 - results from a first in man phase I/II adjuvant dendritic cell vaccine study in high risk prostate cancer patients following radical surgery. *Cytotherapy*. 2017;19:15.
25. Phuphanich S, Wheeler CJ, Rudnick JD, et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62:125-135.
26. Plosker GL. Sipuleucel-T: in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drugs*. 2011;71:101-108.
27. Wallis J, Shenton DP, Carlisle RC. Novel approaches for the design, delivery and administration of vaccine technologies. *Clin Exp Immunol*. 2019;196:189-204.
28. Francis MJ. Recent Advances in Vaccine Technologies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2018;48:231-241.
29. Zanta MA, Belguise-Valladier P, Behr JP. Gene delivery: a single nuclear localization signal peptide is sufficient to carry DNA to the cell nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:91-96.
30. Redding L, Weiner DB. DNA vaccines in veterinary use. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:1251-1276.
31. Bettinger T, Carlisle RC, Read ML, et al. Peptide-mediated RNA delivery: a novel approach for enhanced transfection of primary and post-mitotic cells. *Nucleic Acids Res*. 2001;29:3882-3891.
32. Grunwitz C, Kranz LM. mRNA Cancer Vaccines—Messages that Prevail. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;405:145-164.
33. Jacobson JM, Routy JP, Welles S, et al. Dendritic Cell Immunotherapy for HIV-1 Infection Using Autologous HIV-1 RNA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72:31-38.
34. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. 2017;168:1114-1125.
35. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020 [https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines]. (Erişim tarihi: 30 MAYIS 2020).
36. Lurie N, Saville M, Hatchett R, et al. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020;382:1969-1973.
37. Subbarao K. SARS-CoV-2: A New Song Recalls an Old Melody. *Cell Host Microbe*. 2020;27:692-694.
38. Li W, Joshi MD, Singhania S, et al. Peptide Vaccine: Progress and Challenges. *Vaccines (Basel)*. 2014;2:515-536.
39. González-Fernández A, Faro J, Fernández C. Immune responses to polysaccharides: lessons from humans and mice. *Vaccine*. 2008;26:292-300.
40. Perrie Y, Mohammed AR, Kirby DJ, et al. Vaccine adjuvant systems: enhancing the efficacy of sub-unit protein antigens. *Int J Pharm*. 2008;364:272-280.
41. Schutze MP, Leclerc C, Jolivet M, et al. Carrier-induced epitopic suppression, a major issue for future synthetic vaccines. *J Immunol*. 1985;135:2319-2322.
42. Bröker M, Berti F, Schneider J, et al. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a "neglected valency" - Potential and limitations. *Vaccine*. 2017;35:3286-3294.
43. Smith JD, Morton LD, Ulery BD. Nanoparticles as synthetic vaccines. *Curr Opin Biotechnol*. 2015;34:217-224.
44. Niikura K, Matsunaga T, Suzuki T, et al. Gold nanoparticles as a vaccine platform: influence of size and shape on immunological responses in vitro and in vivo. *ACS Nano*. 2013;7:3926-3938.
45. Gregory AE, Judy BM, Qazi O, et al. A gold nanoparticle-linked glycoconjugate vaccine against *Burkholderia mallei*. *Nanomedicine*. 2015;11:447-456.
46. Ginsberg BA, Gallardo HF, Rasalan TS, et al. Immunologic response to xenogeneic gp100 DNA in melanoma patients: comparison of particle-mediated epidermal delivery with intramuscular injection. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4057-4065.
47. Roy MJ, Wu MS, Barr LJ, et al. Induction of antigen-specific CD8+ T cells, T helper cells, and protective levels of antibody in humans by particle-mediated administration of a hepatitis B virus DNA vaccine. *Vaccine*. 2000;19:764-778.
48. Sun B, Ji Z, Liao YP, et al. Engineering an effective immune adjuvant by designed control of shape and crystallinity of aluminum oxyhydroxide nanoparticles. *ACS Nano*. 2013;7:10834-10849.
49. Maquieira Á, Brun EM, Garcés-García M, et al. Aluminum oxide nanoparticles as carriers and adjuvants for eliciting antibodies from non-immunogenic haptens. *Anal Chem*. 2012;84:9340-9348.
50. Fox CB, Kramer RM, Barnes V L, et al. Working together: interactions between vaccine antigens and adjuvants. *Ther Adv Vaccines*. 2013;1:7-20.
51. Lin Y, Wang X, Huang X, et al. Calcium phosphate nanoparticles as a new generation vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:895-906.
52. Masson JD, Thibaudon M, Bélec L, et al. Calcium phosphate: a substitute for aluminum adjuvants? *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:289-299.
53. Niut Y, Popatt A, Yu M, et al. Recent advances in the rational design of silica-based nanoparticles for gene therapy. *Ther Deliv*. 2012;3:1217-1237.
54. Parra J, Abad-Somovilla A, Mercader JV, et al. Carbon nanotube-protein carriers enhance size-dependent self-adjuvant antibody response to haptens. *J Control Release*. 2013;170:242-251.

55. Li S, Pasc A, Fierro V, et al. Hollow carbon spheres, synthesis and applications – a review. *J Mater Chem A*. 2016;4:12686–12713.
56. Kim M-G, Park JY, Shon Y, et al. Nanotechnology and vaccine development. *Asian J Pharm Sci*. 2014;9:227-235.
57. Wang T, Zou M, Jiang H, et al. Synthesis of a novel kind of carbon nanoparticle with large mesopores and macropores and its application as an oral vaccine adjuvant. *Eur J Pharm Sci*. 2011;44:653–659.
58. Zhao L, Seth A, Wibowo N, et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine*. 2014;32:327–337.
59. Zeng Q, Li H, Jiang H, et al. Tailoring polymeric hybrid micelles with lymph node targeting ability to improve the potency of cancer vaccines. *Biomaterials*. 2017;122:105–113.
60. Walters AA, Krastev C, Hill AV, et al. Next generation vaccines: single-dose encapsulated vaccines for improved global immunisation coverage and efficacy. *J Pharm Pharmacol*. 2015;67:400–408.
61. Bailey BA, Desai KH, Ochyl LJ, et al. Self-encapsulating Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Microspheres for Intranasal Vaccine Delivery. *Mol Pharm*. 2017;14:3228–3237.
62. Gordon D, Kelley P, Heinzl S, et al. Immunogenicity and safety of Advax™, a novel polysaccharide adjuvant based on delta inulin, when formulated with hepatitis B surface antigen: a randomized controlled Phase 1 study. *Vaccine*. 2014;32:6469–6477.
63. Heddle R, Russo P, Petrovsky N, et al. Immunotherapy – 2076. A controlled study of delta inulin-adjuvanted honey bee venom immunotherapy. *World Allergy Organization Journal* 2013 6(Suppl 1):P158.
64. Brault AC, Domi A, McDonald EM, et al. A Zika Vaccine Targeting NS1 Protein Protects Immunocompetent Adult Mice in a Lethal Challenge Model. *Sci Rep*. 2017;7:14769.
65. Jong WS, Daleke-Schermerhorn MH, Vikström D, et al. An autotransporter display platform for the development of multivalent recombinant bacterial vector vaccines. *Microb Cell Fact*. 2014;13:162.
66. Kotton CN, Lankowski AJ, Scott N, et al. Safety and immunogenicity of attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium delivering an HIV-1 Gag antigen via the *Salmonella* Type III secretion system. *Vaccine*. 2006;24:6216–6224.
67. Gerritzen MJH, Martens DE, Wijffels RH, et al. Bioengineering bacterial outer membrane vesicles as vaccine platform. *Biotechnol Adv*. 2017;35:565–574.
68. Shirley M, Dhillon S. Bivalent rLP2086 Vaccine (Trumenba®): A Review in Active Immunization Against Invasive Meningococcal Group B Disease in Individuals Aged 10–25 Years. *BioDrugs*. 2015;29:353–361.
69. Carter NJ. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB; Bexsero®): a review of its use in primary and booster vaccination. *BioDrugs*. 2013;27:263–274.
70. Morein B, Sundquist B, Höglund S, et al. Iscom, a novel structure for antigenic presentation of membrane proteins from enveloped viruses. *Nature*. 1984;308:457–460.
71. Drane D, Gittleson C, Boyle J, et al. ISCOMATRIX adjuvant for prophylactic and therapeutic vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6:761–772.
72. Cebon JS, McArthur GA, Chen W, et al. Randomized, double-blind Phase II trial of ny-eso-1 iscomatrix vaccine and iscomatrix adjuvant alone in patients with resected stage IIc, III, or IV malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:9050.
73. Khan AY, Talegaonkar S, Iqbal Z, et al. Multiple emulsions: an overview. *Curr Drug Deliv*. 2006;3:429–443.
74. Saroja Ch, Lakshmi P, Bhaskaran S. Recent trends in vaccine delivery systems: A review. *Int J Pharm Investig*. 2011;1:64–74.
75. O'Hagan DT, Ott GS, Nest GV, et al. The history of MF59® adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:13–30.
76. Alving CR, Beck Z, Matyas GR, et al. Liposomal adjuvants for human vaccines. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13:807–816.
77. Hills T, Jakeman PG, Carlisle RC, et al. A Rapid-Response Humoral Vaccine Platform Exploiting Pre-Existing Non-Cognate Populations of Anti-Vaccine or Anti-Viral CD4+ T Helper Cells to Confirm B Cell Activation. *PLoS One*. 2016;11:0166383.
78. Matyas GR, Mayorov AV, Rice KC, et al. Liposomes containing monophosphoryl lipid A: a potent adjuvant system for inducing antibodies to heroin hapten analogs. *Vaccine*. 2013;31:2804–2810.
79. Schwendener RA. Liposomes as vaccine delivery systems: a review of the recent advances. *Ther Adv Vaccines*. 2014;2:159–182.
80. Allison AG, Gregoriadis G. Liposomes as immunological adjuvants. *Nature*. 1974;252:252.
81. Bovier PA. Epaxal: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:1141–1150.
82. Concha C, Cañas R, Macuer J, et al. Disease Prevention: An Opportunity to Expand Edible Plant-Based Vaccines? *Vaccines (Basel)*. 2017;5:14.
83. Sala F, Manuela Rigano M, Barbante A, et al. Vaccine antigen production in transgenic plants: strategies, gene constructs and perspectives. *Vaccine*. 2003;21:803–808.
84. Azegami T, Itoh H, Kiyono H, et al. Novel transgenic rice-based vaccines. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63:87–99.
85. Specht EA, Mayfield SP. Algae-based oral recombinant vaccines. *Front Microbiol*. 2014;5:60.
86. Zheng Z, Diaz-Arévalo D, Guan H, et al. Noninvasive vaccination against infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:1717–1733.
87. Su F, Patel GB, Hu S, et al. Induction of mucosal immunity through systemic immunization: Phantom or reality? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1070–1079.
88. Sasaki S, Sumino K, Hamajima K, et al. Induction of systemic and mucosal immune responses to human immunodeficiency virus type 1 by a DNA vaccine formulated with QS-21 saponin adjuvant via intramuscular and intranasal routes. *J Virol*. 1998;72:4931–4939.
89. Corthésy B, Bioley G. Lipid-Based Particles: Versatile Delivery Systems for Mucosal Vaccination against Infection. *Front Immunol*. 2018;9:431.
90. Pavot V, Rochereau N, Genin C, et al. New insights in mucosal vaccine development. *Vaccine*. 2012;30:142–154.
91. Kozłowski PA, Williams SB, Lynch RM, et al. Differential induction of mucosal and systemic antibody responses in women after nasal, rectal, or vaginal immunization: influence of the menstrual cycle. *J Immunol*. 2002;169:566–574.
92. Kim-Schulze S, Kim HS, Wainstein A, et al. Intrarectal vaccination with recombinant vaccinia virus expressing carcinoembryonic antigen induces mucosal and systemic immunity and prevents progression of colorectal cancer. *J Immunol*. 2008;181:8112–8119.
93. Shakya AK, Chowdhury MYE, et al. Mucosal vaccine delivery: Current state and a pediatric perspective. *J Control Release*. 2016;240:394–413.
94. Nicolas JF, Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:1201–1214.
95. Kim YC, Quan FS, Yoo DG, et al. Enhanced memory responses to seasonal H1N1 influenza vaccination of the skin with the use of vaccine-coated microneedles. *J Infect Dis*. 2010;201:190–198.
96. Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol*. 2004;34:2100–2109.
97. Pielenhofer J, Sohl J, Windbergs M, et al. Current Progress in Particle-Based Systems for Transdermal Vaccine Delivery. *Front Immunol*. 2020;11:266.
98. Alkilani AZ, McCrudden MT, Donnelly RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015;7:438–470.
99. Engelke L, Winter G, Hook S, et al. Recent insights into cutaneous immunization: How to vaccinate via the skin. *Vaccine*. 2015;33:4663–4674.
100. Wang J, Peng Y, Xu H, et al. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21:225.

Çalışma Belleği Hakkında Kısa Bir Gözden Geçirme

A Short Review About Working Memory

© Evrim Gökçe, © Emel Güneş, © Erhan Nalçacı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Çalışma belleği sistemi, bir kerede akılda tutulabilen sınırlı bilgilerin korunmasından sorumludur. Farklı çalışma belleği için farklı devrelerin varlığı, çalışma belleğinin sınırı ve geliştirilebilirliği hakkında tartışmalar sürmektedir. Çalışma belleğini ele alan testler, bilişsel yeteneklerin değerlendirilmesinde güncel ve güvenilir bir kaynak olmayı sürdürmektedir. Bu derlemede, bilişsel fizyolojinin önemli bir kavramı olan çalışma belleğinin, güncel bilgiler ışığında ana hatlarıyla anlaşılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda çalışma belleğinin anatomisi, kapasitesi, bireysel farklılıkları ve geliştirilebilirliği ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çalışma Belleği, Kısa Süreli Bellek, Çalışma Belleği Kapasitesi

Abstract

The working memory system is responsible for the protection of limited information that can be kept in mind at once. Discussions on the existence of different circuits for different working memory, the limit of working memory and its developability are ongoing. Cognitive tests addressing working memory remain a current and reliable source for assessing cognitive abilities. In this review, we aimed to understand the working memory, which is an important concept of cognitive physiology, in the light of current information. In this context, the anatomy, capacity, individual differences and developability of the working memory are discussed.

Key Words: Working Memory, Short-term Memory, Working Memory Capacity

Giriş

Hızlı ve kolay biçimde erişim için zihinde saklanabilecek bilgi miktarı sınırlıdır. Kağıt ve kalem kullanmadan, matematiksel bir işlemi zihinden yaptığınızı düşünün. İki basamaklı sayılardan oluşan bir çarpma işlemi yaparken, bulduğunuz sonuçların bir kısmını aklınızda tutmanız gerekir. Ya da bir yol tarifi aldığınızı, tarifin çok sayıda sağ ve sol dönüş içerdiğini ve bunları yazacak bir kağıdınız olmadığını düşünün. Yönünüzü bulmaya çalışırken, hatırlamakta zorlandığınızı görürsünüz. Bu esnada bir telefon görüşmesi yaparsanız, neredeyse tüm yol tarifini unutmanız bile mümkündür.

Bilgiyi entellektüel ve sosyal olarak işleyebilmek için akılda tutmak gerekmektedir. Yukarıdaki örneklerde belirtilen sayıların ve yönlerin tutulduğu sınırlı bilişsel alanın, "çalışma belleği" olduğu belirtilmektedir. Daha rafine bir tanımla çalışma belleği, bilgiyi geçici olarak devam eden bilgi işlemede kullanım için yüksek erişilebilirlik durumunda tutan bilişsel alandır (1).

Bilimde teorik bir terim genellikle, özel olarak tasarlanmış bir protokolün belirli bir sonuç türünü tekrar tekrar ürettiği durumdaki varsayımsal mekanizmayı tanımlar. Çalışma belleği kavramsallaştırması için ise, karmaşa yaratan alternatif terimler mevcuttur ve bunlar arasında birincil bellek, kısa süreli bellek, prospektif bellek dikkat çekmektedir (2). Çalışma belleği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emel Güneş,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 761 27 71 E-posta: Emel.Gunes@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3599-5151

Geliş Tarihi/Received: 12.03.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.10.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



teriminin birden fazla şekilde kullanımının, alanyazınında bir sorun olmaktan çıkması için, bu ayrımlardan bazıları Cowan (3) tarafından özetlenmiştir (Tablo 1).

Çalışma belleği, kısa süreli bellekten keskin şekilde ayrı değildir. İlk olarak Miller ve ark. (4) tarafından, davranış planlamak ve yürütmek için kullanılan belleği tanımlamak, işlevsel bellek açısından geçici belleğe atıfta bulunmak için "çalışma belleği" terimi kullanılmıştır, bu nedenle Miller ve ark.'nın (4) bakış açısından, kısa süreli bellek ve çalışma belleği arasında net bir ayrım yoktur.

Baddeley ve Hitch (5) tek bir modülün her türlü geçici belleği açıklayamadığını gösterdikten sonra "çalışma belleği" terimi alanyazınında daha baskın hale gelmiş; sözel-fonolojik ve görsel-uzaysal temsilin ayrı ayrı depolandığı, dikkatle ilgili süreçlerin yardımıyla merkezi yürütücü tarafından yönetilen ve işlenen etkili bir modelin kabulünü getirmiştir. 1986'ya gelindiğinde, merkezi yürütücü modelden çıkarılmış, ancak Baddeley (6) tarafından epizodik tampon ile 2000 yılında tekrar eklenmiştir. Bu, tanımlanan depolarla eşleşmeyen özelliklerin kısa süreli hatırlanmasını açıklamak (özellikle bellekteki semantik bilgi, isimler ve yüzler arasındaki bağlantıların akılda tutulması gibi), çalışma belleğindeki alanlar arası ilişkileri anlamak için gerekli görülmüştür. Bu düzlemde bakıldığında, çalışma belleğinin, kısa süreli bellek ve kısa süreli belleğin kullanılmasını sağlayan işlem mekanizmalarından oluştuğu yorumu yapılabilir.

Çalışma belleği alanyazınında 3 temel modele işaret edilmektedir (Şekil 1).

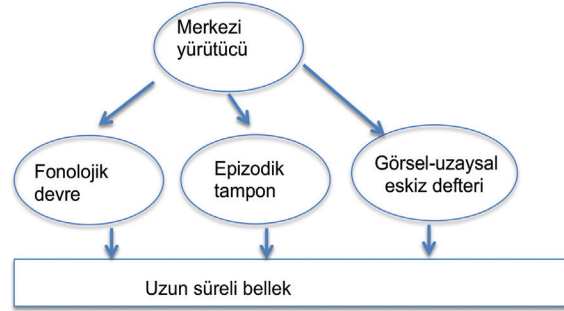
İlki, Atkinson ve Shiffrin'in (7) tek sistemli çalışan bellek kutusu modelidir (Şekil 1a). Bu modelde duyuşsal bilgi belleğe

girmekte, hem uzun süreli bellekten hem de duyuşsal girdiden bilgi alan kısa süreli depolama alanında tutulmakta ve uzun süreli bellekte süresiz kayıt edilmektedir.

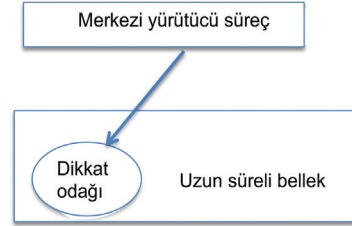
(a) Atkinson ve Shiffrin



(b) Baddeley



(c) Cowan



Şekil 1. Araştırmacıların çalışma belleği modellerinin özeti. (a) Atkinson ve Shiffrin, (b) Baddeley, (c) Cowan

Tablo 1: Çalışma belleğinin bazı tanımları (Cowan) (3)

Yaşam planlaması ÇB	Zihnin ekolojik olarak yararlı eylemleri gerçekleştirmek için gereken hedefler ve alt hedefler hakkında bilgi kaydeden bir kısım.
Bilgisayar ÇB	Bilgilerin geçici olarak kullanılması ve birçok çalışma belleğinin aynı anda tutulması olasılığı bulunan bir tutma yeri.
Çok bileşenli ÇB	Bilgiyi geçici olarak tutan ve devam eden zihinsel faaliyetlerde kullanılmasına aracılık eden çok bileşenli bir sistem.
Son olay ÇB	Davranış dizilerinin zamanla etkili kalmasını sağlamak için son eylemleri ve sonuçlarını takip etmede kullanılabilen kısım.
Depolama ve işleme ÇB	Depolama ve işleme faaliyetlerinin toplamı için sınırlı kapasiteye sahip geçici depolama ve buna göre işleme kısım.
Genel ÇB	Devam eden bilgi işlemede kullanım için, kullanılabilirliği artırılmış bir durumda geçici olarak sınırlı miktarda bilgi tutan kısım.
Uzun süreli ÇB	Uzun süreli belleğin oluşumunda ipucu ve veri kullanan, bir aktiviteye ilişkin bilgilerin bir gecikmeden sonra nispeten kolayca alınmasını sağlayan kısım.
Dikkat kontrol ÇB	Devam eden işleme için hedefler ve alt hedefler hakkındaki bilgileri korumak ve bu hedeflerden dikkat dağıtıcı unsurları engellemek için dikkatin kullanılması; görevle ilgili bilgileri dikkat gerektirmeyecek şekilde tutan kısa süreli depolama mekanizmalarıyla birlikte çalışır.
Kapsayıcı ÇB	Karmaşık bir yayılma görevini yerine getirmek için gerekli olan zihinsel mekanizmalar; her ikisi de performansın aracılığına dikkat gerektirdiği sürece, hem geçici depolama hem de uzun süreli belleği içerebilir.

ÇB: Çalışma belleği

İkinci model, Baddeley ve Hitch (5) tarafından önerilmiş ve uzun yıllar bu alana rehberlik etmiştir (Şekil 1b). Araştırmacılar, çalışma belleğinin, akıl yürütme ve anlama gibi süreçler için gereken bilginin tutulabileceği merkezi bir depolama kaynağına sahip olduğunu teorize etmişlerdir. Bununla birlikte, işleme sürecinde paylaşılmayan ve birbirinden ayrı olan farklı depolama türlerinin de (sözel-fonolojik ve görsel-uzaysal) olduğunu düşünmüşler, küçük sözel bellek yüklerinin akıl yürütmeye veya kavramaya etki etmediğini, çünkü bilginin akıl yürütme veya kavrama için kullanılandan ayrı bir fonolojik depoda bir dizi konuşma sesi olarak kaydedilebileceğini belirtmişlerdir. Model fonolojik bir döngü ve benzer şekilde çalışan bir görsel-uzaysal eskiz defteri içerecek şekilde iki devreli olarak tanımlandıktan daha sonra, "epizodik tampon" alanı da eklenmiştir (6). Bu modelde, merkezi yürütücünün dikkat gerektirdiği, depo alanlarının ise dikkate gereksinim duymadığı belirtilmiştir.

Cowan'a (8) ait olan üçüncü model ise (Şekil 1c), Baddeley'in (6) modelindeki iş bölümünü benimsememiş ve çalışma belleğindeki benzer öğeler arasında daha fazla etkileşim olduğunu kabul etmesine rağmen, tek önemli ayrımın sözel-fonolojik ve görsel-uzaysal bilgi işleme arasında olmasını muhtemel görmemiştir. Araştırmacıya göre uzun süreli belleğin geniş depolarından gelen bilgiler, geçici olarak aktif duruma geçmekte ve Baddeley'in aksine bilginin pasif olarak depolanmasından ziyade, dikkat odağında tutulmaktadır.

Atkinson ve Shiffrin (7) döneminden sonraki tüm çalışma belleği modelleri, az miktarda bilgiyi hızla erişilebilir düzeyde tutma yeteneğimizde yer alan birden fazla sistem veya süreç olduğuna işaret etmiştir.

Çalışma Belleği Nerede Temsil Edilir?

İnsan, insan dışı primatlar ve kemirgenlerde yapılan çalışmalar, çalışma belleği devredeyken eş zamanlı nöronal ateşlenmeler kaydetmiştir. Maymunlardaki tek hücre kayıtları ve daha yakın zamanlarda insan nörogörüntüleme çalışmaları prefrontal kortekste bilginin tutulması için tarif edilen gecikme döneminde, sürekli nöral aktivite göstermiştir (9,10). Prefrontal korteksin non-invaziv elektriksel veya manyetik stimülasyonu da çalışma belleği performansını etkilemiştir (11). Çalışma belleğindeki bilgilerin korunmasında yer alan beyin bölgelerinin, korunacak bilgilerin türüne göre değişmesi beklenir. Bazı meta-analizler çalışma belleği görevinde prefrontal korteksin göreve özgü katılım gösterdiğine işaret etmiş, sözel çalışma belleği görevlerine sol ventral prefrontal korteksin daha fazla dahil olduğu, uzaysal çalışma belleği görevlerinde ise sağ dorsal prefrontal korteksin katılımının izlendiği belirtilmiştir (12).

Prefrontal kortekste bu sonuçlara parietal korteks ve serebellum da dahil olmak üzere farklı beyin bölgelerinde benzer bulgular eşlik etmiştir.

Superior parietal korteks, çalışma belleğinin yürütücü yönleriyle ilişkilendirilmiştir (13). Ayrıca, parietal korteks aktivitesinin çalışma belleği kapasitesi ile ilişkili olduğu, aktivite seviyesinin hatırlanan bileşen sayısına paralel olarak arttığı belirtilmiştir (14).

Prefrontal kortekste olduğu gibi, parietal korteks de uzaysal çalışma belleği görevinde sağ hemisfere doğru bir miktar asimetri gösterir (12). Sözel çalışma belleği performansı ise, sol hemisfer lezyonunda büyük ölçüde etkilenmektedir (15).

Temporal korteks lezyonları, görsel çalışma belleğini etkilerken, uzaysal çalışma belleğini olduğu gibi bırakmış, parietal-lezyonlar ise bu tablonun tam aksini yaratmıştır (16,17). Temporo-parietal korteks, lateral temporal lob lezyonları, sözel çalışma belleği başarısını düşürmüştür (18).

Çok değişkenli desen analizlerini kullanan araştırmalar, görsel çalışma belleğinde tutulan içeriğin, görsel kortekste aktivite şablonlarından çözülebildiğini göstermiştir. Örneğin; kişiden yüzleri ya da evleri hatırlaması istendiğinde, ventral görsel korteksin kategoriye özgü bölgeleri aktive olmuştur (19).

Sternberg paradigmasını kullanan çalışmalardan elde edilen veriler ise, çalışma belleği süreçlerinde motor ve bilişsel ağlar arasındaki etkileşimi desteklemektedir (20). Motor-bilişsel bağıllık, motor sistemlerin nöral bölgeleri bilişsel taleplere tahsisinden kaynaklanıyor olabilir. Bu karşılıklı bağıllığın işlevselliği, tekrarlama süresini uzatmaya ve akılda tutulabilecek bilgi türünü genişletmeye yarayan aktif bir tekrar sürecini destekleyebilir.

Öte yandan motor sistemin çalışma belleğine katılımının, bireysel çalışma belleği kapasitesiyle ters orantılı olduğu öne sürülmüştür. Daha düşük çalışma belleği kapasitesine sahip kişiler, daha yüksek çalışma belleği kapasitesine sahip olanlara göre daha düşük bilişsel zorluk eşliğinde, motor ağlarını daha aktif kullanırlar (20).

Gelişimsel fizyoloji, gelişimin ilk aşamalarında, duyu-motor işlev ve biliş için gelişen nöral bölgenin büyük ölçüde örtüştüğüne işaret etmektedir (21). Çevre daha karmaşık bilişsel işlevler talep ettikçe ise, bilişsel ağlar mevcut duyu-motor alanlarının ötesine genişlemekte ve özelleşmektedir. Bu nöral ağ gelişim anlatısı, bilişsel ve motor sistemler arasındaki ilkel bağlantıların belli bir düzeyde korunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Bilişsel performans katkıda bulunan motor ağlar evrimsel bir fayda sağlamış, sözlü bilgileri akılda tutma, fonemleri birleştirme ve sembolik materyale ekleme yeteneğini sağlayarak dil gelişimini desteklemiş olabilir. Motor ve bilişsel yapılar arasında bağlantı bulan işlevsel çalışmalar, bu anatomik bağlantıların doğrudan veya dolaylı olarak ortak sinyaller taşıdığını göstermektedir (22). Ayrıca, motor ve bilişsel sistemlerin evrim boyunca birlikte genişlediği kaydedilmiş, bu eşleşmiş büyümenin, geç çocukluk dönemindeki büyüme

sürecinde prefrontal korteks ve posterior-lateral serebellumda görüldüğü de belirtilmiştir (23). Sözel çalışma belleği görevi sırasında prefrontal korteksle birlikte aktive olan lateral serebellum da, bu birlikteliğe işaret etmektedir (24).

Bu sonuçlar, bilginin kısa süreli tutumu için geniş bir ağı devreye girdiğini, çalışma belleği görevinin icrasında, entegre bilişsel ve motor ağların varlığında, gelişmiş bir sinir sisteminin olduğunu göstermektedir.

Çalışma Belleğinin Kapasitesi Neden Sınırlıdır?

Araştırmalar, çalışma belleği alanının oldukça sabit sayıda kavramsal öge içerdiği şeklinde yorumlanmıştır. Üstelik tahmini çalışma belleği sınırlarının sadece 3 ile 5 öge arasında değiştiği göz önüne alındığında, bireysel farklılıkların derecesinin başka görevlerde şaşırtıcı derecede belirgin etkisi olduğu görülmüştür (25). Araştırmacılar, çalışma belleğinde tutulabilen 1 fazla ögenin, bir sohbetle ya da problem çözme görevinde anlamlı etkisi olduğunu ifade etmektedir (26). Bu nedenle çalışma belleğindeki kapasitenin sınırı önemli görünmektedir.

Bir kapasite sınırının var olduğu açık olsa da, neden var olduğu sorusunun tek bir cevabı yoktur, işlevsel ve mekanik yanıtlar barındırmaktadır.

İşlevsel açıklamalar kapasite sınırını bir avantaj olarak ele alır. Bu bakışa göre çevredeki her şeyi mükemmel bir şekilde işleyemeyiz, bu yüzden ne işleneceğine dair bir karar verilmeli ve diğer bilgiler pahasına bazı bilgilere dikkat edilmelidir (26). Benzer şekilde, bir öge ile diğeri arasında veya bir öge ile içeriği arasında oluşturulabilecek bağlantıların sayısında bir sınır vardır. Evrimsel temelde ele alındığında, bireylerin yerine getirmesi gereken görevlere uygun çalışma belleği büyüklüğüne sahip olmanın bireyleri avantajlı kıldığı, daha küçük çalışma belleğinin kendini koruma için yeterli olmayacağı ve daha büyük çalışma belleğinin de biyolojik olarak maliyetli olacağı düşünülebilir.

Başka bir işlevsel argüman ise, sahip olduğumuz çalışma belleği boyutunun mevcut biyolojik enerji miktarı ile yapılabilecek en iyi değil ancak optimal olduğunu öne sürmüştür (27). Dirlam (27) ve MacGregor (28) insanların hafızada nasıl arama yaptıklarıyla ilgili bazı varsayımlara dayanarak matematiksel argümanlar geliştirmiştir. Arama işlemi, doğru grubu veya bilgi yığını bulmayı ve sonra grup içinde doğru ögeyi bulmayı içerir. Bu tür analizlerle, en verimli gruplamanın boyutunun, çalışma belleğindeki öge sayısı aralığında olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, çalışma belleğinde aynı anda bulunan öğelerin birlikte gruplandırılabilmesini varsayarsak, çalışma belleğimiz maksimum düzeyde verimli grupların oluşturulmasına ve daha sonra aranmasına izin verecek şekilde evrimleşmiş olabilir.

Mekanik açıklamalar, beyinde belirli bir sayıda ögenin aynı anda hatırlanmasına izin veren ve daha fazlasının hatırlanmasını önleyen yapıya işaret eder (29). Bir olasılık aynı özellikleri temsil eden nöronların eş zamanlı ateşlenmesiyle birlikte bellek öğelerinin gelişmesidir. Bazı çalışmalar 40 Hz civarında senkronize ateşlemenin bir nesneyi tanımladığını ve bu nöronal işlev paterninin dikkatle ilişkili olduğunu bulduğu için, bu olasılık değerli görünmektedir (30). Çalışma belleğindeki tüm öğeler için eş zamanlı ateşlemenin saniyenin onda biri kadar bir sürede tekrarlanması gerektiğini gösteren nöral kanıtlar gözden geçirildiğinde, bu süre içinde çok fazla öge temsil ediliyorsa, bir ögenin özelliklerinin başka bir ögenin özellikleriyle karıştırılabildiği görülmüştür. Örneğin kırmızı bir daire ve mavi karenin, kırmızı bir kare ve mavi daire olarak yanlış parçalara ayrılabilirdiği belirtilmiştir (31). Görüntüleme çalışmaları ise, parietal korteks bölgelerinin, herhangi bir zamanda akılda tutulabilecek öge sayısını yansıtan aktivasyon gösterdiğini bildirmiştir (32). Belki de eş zamanlı ateşleme, daha önceki bazı bulgularla tutarlı olarak bu alanlarla ilgili olarak gerçekleşmektedir. Bu teorileri doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gerekirken beraber, neden kısıtlı bir çalışma belleği olduğunu belirlemeye yönelik ilginç ipuçları verdiği görülmektedir.

Peki neden unuturuz? Unutmaya dair bir açıklama, öğelerin beyinde aktive edilmiş bellek izleri olarak temsil edildiğini ve zihinsel olarak tekrar edilmediğinde bu aktivasyonun zamanla azaldığını iddia etmektedir (27,33). Bir noktada, aktivasyon seviyesi çok düşük olur ve öğeler bilinçli hatırlama için artık geri çağrılmaz. Öğeler hafızaya girdikten sonra, yer değiştirme ve üzerine farklı özelliklerin kaydı gibi müdahaleler gelene dek kalırlar.

Unutmanın nedeni olarak hafıza izlerinin zamansal bozulmasını destekleyen en güçlü kanıt, daha kısa kelimelerin daha iyi hatırlanabileceği anlamına gelen kelime uzunluğu etkisidir (34). Bunun nedeni, tekrar edilmeyen bellek izlerinin yaklaşık 2 saniye içinde hatırlama eşiğinin dışına çıkacağı ve daha uzun sözcüklerin tekrar için kelime başına daha fazla zamana ihtiyacı olmasıdır.

Düzensiz bir zamanlamaya sahip listeler sunan ve bu zamanlamanın da hatırlanmasını gerektiren testlerde, başlangıçta uzun aralıklı listeler sunulmasının, listenin ilerleyen kısımlarındaki öğelerin geri çağrılmasını engellediği bulunmuştur (35). Teorik gerekçe, zamanlamayı hatırlamaya çalışırken, tekrar etmenin yapılamamış olmasıdır. Bununla birlikte, geri çağırma hızını doğrudan değiştiren başka çalışmalar, geri çağırılan miktar üzerinde çok fazla etki bulamamıştır (36).

Unutmayı zaman geçişiyle açıklayan modellerden biri, zamana dayalı kaynak paylaşımıdır (37). Bu model, birkaç kritik varsayımdan oluşur. İlk olarak, öğeler hızla bozulan ve unutulmuş aktif bellek izleridir. Bu öğeler, uzun süreli bellek için, dikkat

temelli bir yenileme mekanizmasıyla korunur. Dikkat aynı anda yalnızca bir görev gerçekleştirilebilir, bu da daha zor veya daha sık ikincil bir görev yapılması gerektiğinde bellek öğelerinin daha hızlı kaybına neden olabilir. Bu teze göre, dikkat dağıtıcının varlığında, bellekte tutabilmenin süresi kısaldır. Bu model lehine kanıtlar, katılımcıların kelimeler, rakamlar veya harfler gibi bir dizi öğeyi hatırlaması beklenen deneylerden gelmiştir (33). Her öğenin sunumundan sonra, sayıları ekrandan okumak veya basit bir matematik denklemini çözmek gibi bir görev sunulur. Bilişsel yük olarak ifade edilen ve işlem yapılmayan sürenin tüm süreye oranı, hatırlama doğruluğu ile negatif bir ilişkiye sahiptir.

Bununla birlikte, belleğin zayıflamasında karmaşa etkisi de kabul görmektedir. Ancak karmaşa etkisine işaret eden çalışmacılar, zaman etkisini dışlamaktadırlar. Oberauer ve Kliegl'e (38) göre, görev süresince geçen toplam zaman belleği zayıflatmamakta aksine hasarlı bellek izlerini onarmaktadır ve zayıflayan belleğin sebebi görev sırasında benzer temsillerin çakışmasıdır.

Özetle, tüm araştırmacılar bilginin zaman içinde kaybolduğunu açıkça kabul ederler, ancak bazı araştırmacılar bunu yalnızca işlenen ek veri ve geçen süreye bağlarken, bazıları zamanın etkisinden bağımsız yalnızca karmaşa etkisiyle açıklarlar.

Çalışma Belleğindeki Bireysel Farklılıklar

Çalışma belleği kapasitesinde bireyler arasında önemli farklılıklar vardır. Bu farklılıklar zaman içinde oldukça kararlıdır ve bireyin temel bilişsel özelliği gibi görünmektedir (14). Katılımcılardan bir dizi cümleyi okuması ve her cümlenin son kelimesini hatırlamaları istenen bir çalışmada, üniversite öğrencileri 2 ya da 5 kelime hatırlayabilmiştir (26). Önceki araştırmaların tahminlerine göre bu şartıcı derecede düşük bellek yeteneği anlaşılabilir bir durumdur çünkü dikkat, öğelerin sunumu arasında işlemeyle meşgul olduğundan, birden fazla kelimenin bir yığın halinde gruplanmasını önler. Bu testin verileri, sözel skolastik yetenek testi gibi diğer birkaç okuma anlama testleri ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (39).

Daha sonraki araştırmalarda, hem depolama hem de işleme gerektiren çalışma belleği görevleri ile örneğin heceleme, öğrenme, akıl yürütme, matematik ve dilsel yetenekler dahil olmak üzere çok çeşitli karmaşık biliş ölçümleri arasında güçlü bir ilişki ortaya çıkarmıştır. Bu etkiler, çalışma belleği görevi sözlü depolama ile birlikte uzaysal işlemi içerdiğinde de elde edilmiş, bu da bu görevlerde ve karmaşık bilişsel işlevlerde bir alan genel çalışma belleği kaynağının kullanıldığını düşündürmüştür (40).

Bir olasılık, daha yüksek çalışma belleği skoru gösteren bireylerin daha verimli yürütücü işlevlerine sahip olmalarıdır, böylece işleme görevi için daha az ve depolama için daha fazla alan kullanılır (41). İkinci bir teori ise, hem işleme hem de

depolama kapasitesindeki bireysel farklılıkların, çalışma belleği performansındaki genel farklılıklara katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (42). Ayrıca, mutlak depolama alanı miktarından ziyade, çalışma belleğinde depolananlar üzerinde dikkatin kontrolünün de, bireysel çalışma belleği farklarının kaynağı olduğu belirtilmiştir. Bu iddiaya göre düşük çalışma belleği kapasiteli bireyler, dikkat dağıtıcı bilgileri görmezden gelmek için yüksek kapasiteli bireylere göre daha fazla zorluk çekerler (41).

Yüksek çalışma belleği skoru gösteren kişilerin %20'sinin, zayıf skor gösteren kişilerin ise %65'inin dikotik dinleme görevi sırasında ihmal etmesi gereken kulaklıktaki sesi duyduğu gösterilmiştir (43). Bu fark büyük olasılıkla yüksek skor gösterenlerin ilgisiz bilgiyi engelleme ve seçici olarak tek bir işitsel kanala daha iyi odaklanma yeteneklerinden kaynaklanmaktadır ve bu tablo görsel görev içeren testlerde de gösterilmiştir (44).

Alternatif bir görüş ise, işleme verimliliğindeki farklara, depolama kapasitesindeki gerçek farklılıkların eşlik ettiğidir (45).

İşleme yeteneğinin gelişimsel süreçte artışının yanı sıra, çalışma belleğinin depolama bileşeninin de gelişim boyunca arttığı ileri sürülmüştür (46). Hem genel çalışma belleği kapasitesinde hem de merkezi yürütme süreçlerini kullanarak bu kapasiteyi yönetme yeteneğinde bireysel ve yaş grubu farklılıklarına dair kanıtlar bulunmaktadır. Çalışma belleğinin zayıflama ve karmaşa etkileri gibi diğer yönlerinde de bireysel ve grup farklılıkları olabilir (47).

Çalışma Belleği Geliştirilebilir mi?

Alanyazında çalışma belleği, uzun süreli belleğe açılan bir portal olarak görülmektedir. Bilgilerin uzun süreli belleği daha sonra alınmasını sağlayacak bir forma girebilmesi için, öncelikle çalışma belleğinde uygun bir biçimde bulunması gerekir (48). Bazen bu form modaliteye özgü görünür. Örneğin 2 veya 3 harften oluşan sözel kısa süreli bellek aralığına sahip bir kişinin, yeni kelime öğrenmekte zorlandığı ancak diğer alanlarda tümüyle normal öğrenme becerisi sergilediği gösterilmiştir.

İyi bir çalışma belleğinin önemi, yeni bir şey öğrenildiğinde ortaya çıkar; mantıksal bağlantılar henüz oluşturulmadığından çalışma belleğinin yükü fazladır. Çalışma belleği alanına giren bilgiler arasında henüz ilişkisellik kurulmadığında, içerik mantıksal olarak tutarlı bir yapıda düzenlenene kadar çalışma belleği görevdedir (48). Burada çalışma belleği ile kullanılan kontrol süreçleri ve anımsatıcı stratejiler de öğrenme için kritik öneme sahiptir. Çalışma belleğinin, yeni sorunlara çözüm bulmayı içeren zeka türü olan "akışkan zeka" ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (49). Cowan ve ark. (50), iyi bir çalışma belleğinin akışkan zeka ile ilişkili olduğunu, böylelikle her ikisinin öğrenme sürecini desteklediğini öne sürmüştür.

Araştırmalar, kişilerin çalışma belleğinin tam kapasitesine erişiminin zaman aldığına işaret etmektedir (51). Yapısal ve işlevsel görüntüleme verilerinin analizleri, frontal ve parietal loblardaki kortikal aktivitenin mevcut çalışma belleği kapasitesini öngördüğünü, gelecekteki kapasitenin ise bazal ganglion ve talamustaki yapı ve aktiviteden çıkarılabileceğini ortaya koymuştur (52). Bir araştırma, 6-15 yaş arasında çalışma belleğinin geliştiğini, 15-22 yaş arasında ise gelişimin gerileme gösterdiğini belirtmiştir (53). Bir başka çalışmada, 4-14 yaş arasında çalışma belleğinde doğrusal bir büyüme, 14-15 yaş arasında ise gerileme görülmüştür (51).

Erişkinlerde ise çalışma belleğinin 20 ila 50 yaş arasında dengede kaldığı, 55-60 ve 75-80 yaşlarında belirgin şekilde doğrusal düşüş gösterdiğine işaret edilmiş (54), dopaminerjik sistemlerde görülen yaşa bağlı değişikliklerin, çalışma belleği kapasitesindeki belirgin düşüşü açıklayabileceği belirtilmiştir.

Çalışma belleğinin kişilerin temel bilişsel özelliklerinden biri olduğu belirtile de, bazı antrenman tiplerinin çalışma belleği kapasitesini geliştirebileceği öne sürülmüştür (52).

Beş haftalık çalışma belleği eğitimi, hem genç hem de yaşlı yetişkinler için harf belleği performansını güçlendirmiş, bu etki bazal ganglionlardaki dopamin D2 bağlanma potansiyeli ve striatal aktivite değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (55).

Fiziksel aktivitenin de, çalışma belleği üzerinde geliştirici etkileri olduğu belirtilmiş, özellikle bilginin depolanmasını desteklediği gösterilmiştir (55-57).

Sonuç

Çalışma belleği nörofizyoloji ve nöropsikolojide en yaygın kullanılan terimlerden biridir. İnsanda tüm yaş gruplarında ve pek çok hayvan çalışmasında, entelektüel kapasite, bilgi işleme, yürütücü işlev, anlama, problem çözme ve öğrenme ile ilişkili olarak ele alınmıştır.

Bilişin çeşitli alanlarıyla yakın ilişkide olan çalışma belleği, öğrenme güçlüğü, yaşlanmaya bağlı bilişsel gerileme ve tüm nörodejenerasyon süreçlerinde koruyucu ve geliştirici yaklaşımların geliştirilmesinde önemlidir ve daha kapsamlı olarak anlaşılmalıdır.

Çalışma belleğinin öğrenme becerisinin gelişiminde ve akademik başarıdaki potansiyel rolü, daha derinlikli olarak irdelenmeyi beklemektedir. Eğitim süreçlerinde, eğiticinin anlattığı içeriğe dair materyallerini öğrenenin çalışma belleği yeteneklerine göre planlaması mümkün kılınabilir. Dinleyicilerin ve okuyucuların çalışma belleğinin sınırlamalarını göz önünde bulundurmaları, eğiticinin ders anlatım biçimlerini geliştirmeye yardımcı olabilir. Bu, akademik başarıya giden yolda bilişsel gelişim ve bilişsel psikolojinin temel ilkelerini dikkate almak anlamına da gelecektir.

Çalışma belleği farkındalığı, kişilerin anlama yeteneklerine karşı daha hoşgörülü ve çözüm odaklı bir zemin kazandırabilir gibi görünmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.G., E.Gü., E.N., **Dizayn:** E.G., E.Gü., E.N., **Veri Toplama veya İşleme:** E.G., E.Gü., E.N., **Analiz veya Yorumlama:** E.G., E.Gü., E.N., **Literatür Arama:** E.G., E.Gü., E.N., **Yazan:** E.G.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Cowan N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? Nelson. HHS Public Access. 2009;6123:323-338.
2. Einstein GO, McDaniel MA. Prospective Memory: Multiple Retrieval Processes. *Current Directions in Psychological Science*. 2005;14:286-290.
3. Cowan N. The many faces of working memory and short-term storage. *Psychon Bull Rev*. 2017;24:1158-1170.
4. Miller GA, Galanter E, Pribram KH. Plans and the structure of behavior. New York: Holt, Rinehart and Winston; 1960. 226 pp.
5. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*. 1974;8:47-89.
6. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000;4:417-423.
7. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of Learning and Motivation*. 1968;2:89-105.
8. Cowan N. Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychol Bull*. 1988;104:163-191.
9. Rigotti M, Barak O, Warden MR, et al. The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks. *Nature*. 2013;497:585-590.
10. Postle BR. The cognitive neuroscience of visual short-term memory. *Curr Opin Behav Sci*. 2015;1:40-46.
11. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. 2014;86:1-9.
12. Nee DE, Brown JW, Askren MK, et al. A meta-analysis of executive components of working memory. *Cereb Cortex*. 2013;23:264-282.
13. Koenigs M, Barbey AK, Postle BR, et al. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *J Neurosci*. 2009;29:14980-14986.
14. Vogel EK, Machizawa MG. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*. 2004;428:748-751.
15. Vallar G, Baddeley AD. Fractionation of working memory: Neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *J Verbal Learning Verbal Behav*. 1984;23:151-161.
16. Owen AM, Morris RG, Sahakian BJ, et al. Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampotomy in man. *Brain*. 1996;119:1597-1615.
17. Pisella L, Berberovic N, Mattingley JB. Impaired working memory for location but not for colour or shape in visual neglect: a comparison of parietal and non-parietal lesions. *Cortex*. 2004;40:379-390.

18. Binder JR, Desai RH, Graves WW, et al. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*. 2009;19:2767-2796.
19. Ranganath C, Cohen MX, Dam C, et al. Inferior temporal, prefrontal, and hippocampal contributions to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *J Neurosci*. 2004;24:3917-3925.
20. Marvel CL, Morgan OP, Kronemer SI. How the motor system integrates with working memory. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:184-194.
21. Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev*. 2000;71:44-56.
22. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, et al. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106:2322-2345.
23. Bernard JA, Orr JM, Mittal VA. Differential motor and prefrontal cerebello-cortical network development: evidence from multimodal neuroimaging. *NeuroImage*. 2016;124:591-601.
24. Chen SH, Desmond JE. Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*. 2005;43:1227-1237.
25. Colom R, Chuderski A, Santarnecchi E. Bridge over troubled water: Commenting on Kovacs and Conway's process overlap theory. *Psychological Inquiry*. 2016; 27:181-189.
26. Ricker TJ, AuBuchon AM, Cowan N. Working memory. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2010;1:573-585.
27. Dirlam DK. Most efficient chunk sizes. *Cogn Psychol*. 1972;3:255-359.
28. MacGregor JN. Short-term memory capacity: Limitation or optimization? *Psychol Rev*. 1987;94:107-108.
29. Milner PM. A model for visual shape recognition. *Psychol Rev*. 1974;81:521-535.
30. Gray CM, König P, Engel AK, et al. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*. 1989;338:334-337.
31. Lisman JE, Idiart MA. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*. 1995;267:1512-1515.
32. Xu Y, Chun MM. Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*. 2006;440:91-95.
33. Barrouillet P, Bernardin S, Portrat S, et al. Time and cognitive load in working memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 2007;33:570-585.
34. Baddeley AD, Thompson N, Buchanan M. Word Length and the Structure of Short-Term Memory. *J Verbal Learn Verbal Behav*. 1975;14:575-589.
35. Cowan N, AuBuchon AM. Short-term memory loss over time without retroactive stimulus interference. *Psychon Bull Rev*. 2008;15:230-235.
36. Oberauer K, Lewandowsky S. Forgetting in immediate serial recall: decay, temporal distinctiveness, or interference? *Psychol Rev*. 2008;115:544-576.
37. Barrouillet P, Bernardin S, Camos V. Time constraints and resource sharing in adults' working memory spans. *J Exp Psychol Gen*. 2004;133:83-100.
38. Oberauer K, Kliegl R. A formal model of capacity limits in working memory. *J Mem Lang*. 2006;55:601-626.
39. Daneman M, Carpenter PA. Individual differences in working memory and reading. *J Verbal Learn Verbal Behav*. 1980;19:450-466.
40. Kane MJ, Hambrick DZ, Tuholski SW, et al. The generality of working memory capacity: a latent-variable approach to verbal and visuospatial memory span and reasoning. *J Exp Psychol Gen*. 2004;133:189-217.
41. McCollough AW, Vogel EK. Your inner spam filter: What makes you so smart? Might be your lizard brain. *Scient Am Mind*. 2008;19:74-77.
42. Cowan N, Fristoe NM, Elliott EM, et al. Scope of attention, control of attention, and intelligence in children and adults. *Mem Cognit*. 2006;34:1754-1768.
43. Conway AR, Cowan N, Bunting MF. The cocktail party phenomenon revisited: the importance of working memory capacity. *Psychon Bull Rev*. 2001;8:331-335.
44. Vogel EK, McCollough AW, Machizawa MG. Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*. 2005;438:500-503.
45. Gold JM, Fuller RL, Robinson BM, et al. Intact attentional control of working memory encoding in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2006;115:658-673.
46. Cowan N, Nugent LD, Elliott EM, et al. The role of attention in the development of short-term memory: age differences in the verbal span of apprehension. *Child Dev*. 1999;70:1082-1097.
47. Cowan N, Elliott EM, Saults JS, et al. Rethinking speed theories of cognitive development. Increasing the rate of recall without affecting accuracy. *Psychol Sci*. 2006;17:67-73.
48. Castles S. World population movements, diversity, and education. In *The Routledge International Companion to Multicultural Education*. 1st Edition. 2009.
49. Wilhelm O, Engle RW. *Handbook of understanding and measuring intelligence*. London: Sage; 2005.
50. Cowan N, Elliott EM, Scott Saults J, et al. On the capacity of attention: its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cogn Psychol*. 2005;51:42-100.
51. Gathercole SE, Pickering SJ, Ambridge B, et al. The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Dev Psychol*. 2004;40:177-190.
52. Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, et al. Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*. 2015;88:33-46.
53. Ullman H, Almeida R, Klingberg T. Structural maturation and brain activity predict future working memory capacity during childhood development. *J Neurosci*. 2014;34:1592-1598.
54. Nyberg L, Andersson M, Kauppi K, et al. Age-related and genetic modulation of frontal cortex efficiency. *J Cogn Neurosci*. 2014;26:746-754.
55. Bäckman L, Nyberg L, Soveri A, et al. Effects of working-memory training on striatal dopamine release. *Science*. 2011;333:718.
56. Chang YK, Huang CJ, Chen KF, et al. Physical activity and working memory in healthy older adults: an ERP study. *Psychophysiology*. 2013;50:1174-1182.
57. Padilla C, Pérez L, Andrés P. Chronic exercise keeps working memory and inhibitory capacities fit. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:49.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin İletişim Becerileri Uygulamalarına Yönelik Geri Bildirimleri

The Students' Feedbacks on Comunication Skills Practices in Ankara University Faculty of Medicine

İpek Gönüllü¹, Begüm Atasay², Şengül Erden¹, Derya Gökmen⁴, Gülfem Çelik⁵

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi iletişim becerileri derslerinde öğrencilerin aldıkları eğitimlere yönelik geri bildirimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Verilerin toplanmasında, retrospektif olarak öğrencilerin eğitimlerle ilgili verdikleri yazılı geri bildirimler kullanılmıştır. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi iletişim becerileri derslerinde, 2010-2017 yılları arasında dönem 2 ve 3'te eğitim alan ve geri bildirim formlarını doldurmuş olan 1831 dönem 2 ve 1831 dönem 3 öğrencisi katılmıştır. Veri toplama aracı olarak, her dönem için ilgili iletişim becerileri uygulamalarını içeren geri bildirim formları oluşturulmuştur. Formdaki maddeler, 3'lü Likert (1: Evet/yararlı, 2: Hayır/yararsız, 3: Kararsızım) şeklinde hazırlanmıştır. Veriler, frekans ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Bulgular: Bulgulara genel olarak bakıldığında zaman öğrencilerin iletişim becerileri uygulamalarından içerik, süreç, eğiticiler, standardize hastalar, öğrenim materyalleri ve öğrenme ortamı açısından genel olarak memnun oldukları saptanmıştır. Dönem 2 öğrencilerinin geri bildirimleri genel olarak incelendiğinde en yüksek oranda "Evet" yanıtı verdikleri maddeler eğiticilerden memnun olduklarını belirttikleri maddeler (%89,4 ve %89,5) iken, en yüksek oranda "Hayır" yanıtı verdikleri maddeler ders sürelerinin artırılması konusundaki maddeler (%56,4 ve %64,2) olarak bulunmuştur. Dönem 3 öğrencilerinin genel olarak geribildirimleri incelendiğinde en yüksek oranda "Evet" yanıtı verdikleri madde öğrencilerin eğiticilerden memnun olduklarını belirttikleri madde (%95,9) iken, en yüksek oranda "Hayır" yanıtı verdikleri maddeler ders sürelerinin artırılması konusundaki maddeler (%69,5 ve %68,7) ve derse gelmeden önce ön hazırlık yapma konusundaki madde (%50,49) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Öğrencilerden alınan olumlu geri bildirimler iletişim becerileri eğitimin, eğiticilerinin ve standardize hastaların öğrenciler tarafından yararlı bulunduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tıp Eğitimi, İletişim Becerileri Eğitimi, Öğrenci Geri Bildirimleri

Abstract

Objectives: The aim of the study is to evaluate the results of student feedbacks about their communication skills practices in Ankara University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: Data were collected from prepared feedback forms which the students were asked to fill about their communication skills practices retrospectively. During 2010-2017 academic years, 1831 from the second-year and 1831 from the third-year students participated in the study. Year-specific feedback forms about communication skills practices were developed for each year. The form's items were prepared as 3-point Likert scale (1: Yes/useful, 2: No/useless, 3: Not sure). Data were presented as frequency and percentage (%).

Results: According to the findings, the students were satisfied with the communication skills practices in terms of content, process, educators, standardized patients, learning materials and learning environment. When the second-year students' feedbacks were examined in general, we

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İpek Gönüllü,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 744 8080 E-posta: zipgonullu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6333-6087

Geliş Tarihi/Received: 29.04.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



found that the items with the highest rate of "Yes" answers were the items of the students' satisfaction with their educators (89.4% and 89.5%) and the items with the highest rate of "No" answers were the items of increasing the course duration (56.4% and 64.2%). When the third-year students' feedbacks were examined, we found that the item with the highest rate of "Yes" answer was the item of the students' satisfaction with their educators (95.9%) and the items with the highest rate of "No" answers were the items of increasing the course duration (69.5% and 68.7%) and the item of the preparation before course (50.49%).

Conclusion: Positive feedbacks show that the students are generally satisfied with their communication skills practices, educators and standardized patients.

Key Words: Medical Education, Communication Skills Training, Student Feedback

Giriş

İnsanlar var olmak ve yaşamlarını devam ettirmek amacıyla başkalarına ihtiyaç duymakta; bilgi edinme, tanıma, yalnız kalmama gibi düşünce ve duygularla diğer insanlarla iletişim kurmaktadır (1). İletişim kısaca, "bilgi üretme, aktarma ve anlamlandırma süreci" olarak tanımlanabilir (2). İletişimin sağlıklı olması, ilişkilerin anlamlı ve doyurucu olmasını sağlarken, sağlıksız iletişim, kişilerin kendilerini anlaşılmamış hissetmelerine ve ilişkilerde çatışma yaşamalarına neden olabilmektedir (3). Etkili iletişim becerilerinin, her türlü insan ilişkisinde ve kişilerin meslek yaşamında ilişkileri kolaylaştırıcı etkisi bulunmakta (4) ve bu becerilerin kazanılması özellikle kişilerarası ilişkilerin yoğun olduğu meslek gruplarında çalışanlar için daha da önemli hale gelmektedir. Bu bağlamda sağlık personelinin hastalarla konuşma şekli, onlara davranış biçimleri hastaların sağlık personeli ile ilişkilerinden sağladıkları doyumunu etkilemektedir (5).

Duruma doktor-hasta ilişkisi yönünden bakıldığı zaman; dinlenildiğini ve anlaşıldığını hisseden hasta, doktoruna güvenir, hastalığı ile ilgili tüm bilgileri ayrıntılarıyla paylaşır ve sonuçta hastanın memnuniyeti (6) ve doktorun mesleki doyumunu artar (7,8). Nitekim ilişkilerden memnun olmayan hastaların tedaviye uymayabildikleri, doktorlarının bilgisinden ve yeteneğinden kuşkuya düşebildikleri, iyileşmelerinin uzun sürebildiği ve yanlış tedavi düşüncesiyle doktorlarına karşı dava açabildikleri görülmektedir (9,10). Buna karşın doktor ve hastası arasındaki etkili iletişim sonucu olarak doktorlar hastalarından daha doğru bilgi toplar ve daha doğru tanı koyarlar, hastalar tedaviye daha fazla uyum gösterir ve daha çabuk iyileşirler (9). Tüm bunlar, bir yandan doktorların mesleki açıdan başarı ve doyumuna katkı sağlarken diğer yandan tükenmişlik ve bezginlik gibi durumlara daha az düşmelerine neden olur. İletişim becerileri, eğitim ile geliştirilebileceği için tıp öğrencilerinin mezuniyet öncesi eğitimleri esnasında iletişim becerileri eğitimi almaları ve uygulamaları onların gelecekteki hekimlik başarılarını artıracaktır (11).

Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı iletişim becerileri eğitimleri, tıp fakültelerinde giderek önem kazanmaya başlamış ve Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi-Ulusal Çekirdek Eğitim

Programı-2020 kapsamında tıp fakültesi mezunlarının ulusal yetkinlik ve yeterlikleri üç yetkinlik alanı ile tanımlanmıştır. Bunlardan ilki "mesleki uygulamalar", ikincisi "mesleki değerler ve yaklaşımlar" üçüncüsü de "mesleki ve bireysel gelişim"dir. İkinci yetkinlik alanı "mesleki değerler ve yaklaşımlar"ın 5. yetkinliği "iletişimci"dir (12). Bu bağlamda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) yeterliliklerinden biri de "iletişimci" olarak belirlenmiştir (13).

AÜTF'de iletişim becerileri eğitimi 2007 yılından itibaren başlamıştır. Mezuniyet öncesi tıp eğitimi sürecinde dönem 2'de verilen iletişim becerileri eğitiminin amacı; öğrencilere, çevreleriyle ve çalışacağı ortamlarda etkili iletişim kurabilmeleri için "temel iletişim becerileri" kazandırmaktır. Dönem 3'te ise iletişim becerileri eğitiminin amacı; öğrencilerin hasta, hasta yakınları, meslektaşları ve diğer sağlık çalışanları ile karşılıklı saygı ve güvene dayalı etkili iletişim kurmalarını sağlayacak temel becerileri kazandırmaktır. Bu eğitimlerde öğrencileri mesleğe hazırlamak ve hastalarla görüşmeye hazır hale getirebilmek için standardize hastalar (SH) da görev almaktadırlar. İletişim becerileri eğitiminin öğrenim hedefleri Tablo 1'de verilmiştir.

Derslerde öğrencilerin günlük hayatta karşılaşabileceği deneyimlere ve hekim-hasta iletişimini kapsayan konulara yer verilirken, rol-play ve uygulamalarda kullanılan senaryolar da bu doğrultuda geliştirilmektedir. İletişim becerileri eğitimi, her iki dönemde de bir yarıyla yayılmış şekilde toplam 10-12 saattir. Öğrenciler derslere 10-14 kişiden oluşan bir grupla birlikte ve hep aynı eğiticile katılmaktadır. 2007 yılından itibaren iletişim becerileri derslerinde görev almak üzere fakültemiz öğretim üyelerinden yaklaşık 150 kişi, üniversitemiz dışından, bu konuda profesyonel olarak çalışan bir ekip tarafından sertifikalı "iletişim becerileri" eğitimi almıştır.

Derslerin işleme süreci;

- İnteraktif sunum, soru-cevap ve deneyim paylaşma gibi katılımcı yöntemlerle teorik bilgilerin aktarılması şeklinde yapılmaktadır.

- Rol-play tekniği ile öğrencilerin küçük gruplarda, dönüşümlü olarak iki farklı rolde tanımlı senaryoyu uygulamaları sağlanmakta ve bu esnada standart bir form üzerinden görüşme yapan arkadaşlarını değerlendirmeleri (akran değerlendirmesi) istenmektedir.

- Uygulama 1'de öğrenci ve rol yapan kişi-SH, küçük grup önünde görüşme yapmakta, görüşme sonunda hem öğrenci kendini değerlendirmekte hem de öğrenciye SH, eğitici ve arkadaşları performansını hakkında sözlü geri bildirim vermektedir.

- Uygulama 2'de ise öğrenci SH ile baş başa, tanımlı bir senaryo üzerinden, aynalı cam ve kamera çekimleri yapılan bir odada görüşme yapmakta ve görüşme sonunda öğrenciye SH geri bildirim vermektedir. Bu süreçte eğitici de bir form üzerinden öğrenciyi değerlendirmektedir.

Eğitim hem biçimlendirici hem de belgeleyici şekilde değerlendirilmektedir. Biçimlendirici değerlendirme, rol-play ve uygulama 1 oturumlarında doktoru oynayan öğrenciye SH, arkadaşları ve eğitici tarafından sözlü geribildirim verilerek yapılmaktadır. Bu süreçte akranların ve eğiticilerin kullandığı standart bir form da bulunmaktadır. Belgeleyici değerlendirme ise iki aşamada yapılmaktadır;

1. **Süreç değerlendirme:** Bu amaçla bir adet "dereceli puanlama anahtarı" oluşturulmuştur ve eğitici, tüm süreç boyunca gözlemlediği öğrenciye puanı, öğrencinin devamını, derse katılımını ve genel performansını göz önünde bulundurarak verir.

2. **Son değerlendirme:** Son uygulama olan uygulama 2'de, öğrenci performansının değerlendirilmesi başka bir dereceleme ölçeği kullanılarak yapılmaktadır.

Eğitim süreçlerinin sonunda geri bildirim almak, uygulanan eğitim programının etkililiğini ortaya koyma, eğitimin değerlendirilmesi, geliştirilmesi ve eğitici özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla yapılmaktadır. Geri bildirimlerin sonuçları, eğitim programını geliştiren kişilere, programa devam etme, gözden geçirme veya yeni bir aşamaya geçme konusunda bilgi vermektedir (14). Bu nedenle her eğitim sürecinin sonunda düzenli olarak öğrencilerden ve eğiticilerden sözlü ve yazılı olarak geri bildirim alınmakta; öğrenci ve eğiticilerin geri bildirimleri doğrultusunda ders ile ilgili gerekli düzenlemeler yapılmaktadır. Bu çalışmada öğrencilerin, AÜTF'de mezuniyet öncesi dönemde verilen iletişim becerileri derslerinde aldıkları eğitimlere yönelik yazılı geri bildirimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

AÜTF'de iletişim becerileri derslerini alan öğrencilerle yapılacak olan çalışmada aşağıdaki sorulara yanıt aranacaktır:

1. Öğrencilerin, eğitimin içerik ve süreç yönünden uygunluğu ve yararlılığı hakkındaki düşünceleri nelerdir?

2. Öğrencilerin, derslerde görev alan eğiticilere ve SH'lere yönelik düşünceleri nelerdir?

3. Öğrencilerin, derslerde kullanılan araç-gereç, öğrenim materyallerine ve öğrenme ortamına yönelik düşünceleri nelerdir?

Gereç ve Yöntem

AÜTF'de iletişim becerileri derslerine yönelik öğrenci geri bildirimlerinin analiz edildiği bu araştırma, amacı bakımından tarama modelindedir. Verilerin toplanmasında, retrospektif olarak öğrencilerin becerilerle ilgili verdikleri geri bildirimler kullanılmıştır. Araştırmanın yapılabilmesi için Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli etik kurul onayı alınmıştır (13/04/2017, karar sayısı: 123).

Katılımcılar

Çalışmaya, 2010-2017 yılları arasında Dönem 2-3'te iletişim becerileri eğitimi alan ve geri bildirim formlarını doldurmuş olan 1831 Dönem 2 (n=2053) ve 1831 Dönem 3 (n=1963) öğrencisi katılmıştır. Geri bildirim alınmasında öğrencilerin gönüllü olması esas alınmıştır.

Veri Toplama Aracı

Veri toplama aracı olarak, her dönem için ilgili iletişim becerilerini içeren, tüm maddeleri olumlu ifadelerden oluşan geri bildirim formları kullanılmıştır. 2010-2015 yılları arasında kullanılan form, fazla uzun olması ve öğrencilerin doldurma süresi açısından sıkıntı yaşaması nedeniyle 2015 yılından itibaren kısaltılmıştır. Her iki şekilde de formlar 3'lü Likert (1: Evet/yararlı, 2: Hayır/yararsız, 3: Kararsızım) biçiminde hazırlanmıştır. Formda öğrenciye yönelik yaş, cinsiyet, okul numarası ve ad gibi kişisel bilgiler bulunmamaktadır.

Dönem 2-3 öğrencilerinin 2010-2015 eğitim-öğretim yıllarında iletişim becerileri eğitimlerini değerlendirdikleri geri bildirim formları iki bölümden oluşmaktadır: 1. Almış olduğunuz iletişim becerisi eğitiminin değerlendirilmesi, 2. İletişim becerileri eğitimi geliştirme. 2015-2016 eğitim-öğretim yılından itibaren

Tablo 1: İletişim becerileri eğitiminin dönemlere göre öğrenim hedefleri

Dönem 2- Temel iletişim becerileri	Dönem 3- Hasta-hekim iletişimi
Etkili iletişimi ve önemini kavrayacak,	İletişimle ilgili temel kavramları hatırlayacak,
İletişim engellerini açıklayacak,	Hasta-hekim ilişkisi bağlamında etkili iletişimin önemi kavrayacak,
Etkin dinleme ve ben dilini kullanmanın önemini kavrayacak,	İletişimde çatışma çözme yöntemlerini kavrayacak,
Etkili geribildirim taşıması gereken özellikleri açıklayacak,	Çatışma çözmede kazan-kazan yöntemini uygulayacak,
Etkin dinleme, ben dili ve vites değiştirme yöntemlerini uygulayacak,	Çatışma çözme becerisini kullanma yönünden akran-değerlendirme ve öz-değerlendirme yapacak,
Etkin dinleme, ben dili kullanma ve geribildirim verme yönünden akran-değerlendirme ve öz-değerlendirme yapacaktır.	Hasta yaşantısını deneyimleyerek hastanın yaşadığı duyguları anlayacaktır.

kullanılmaya başlanan formlar daha da kısaltılarak; sadece "aldığım eğitim ile" alt başlığını içeren soruları içerecek şekilde tek bölüme indirilmiş ve önceki formda olan soruların bir kısmı çıkarılırken, mevcut forma yeni sorular eklenmiştir. Örneğin; 2013-2014 eğitim-öğretim yılından itibaren kullanılmaya başlanan moodle sistemi üzerinden öğrenciler, iletişim becerileri ile ilgili öğrenci rehberlerine, derslerin slaytlarına ve videolarına istedikleri zaman ulaşabilmektedir. Bu yeni durumu değerlendirmek için 2015-2016 eğitim-öğretim yılından itibaren formlara videolarla ilgili maddeler eklenmiştir. Bunun yanında öğrencilerin eğiticilere ve SH'lere yönelik düşüncelerini, kullanılan araç ve öğretim materyallerini sorgulayan sorular da eklenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin Toplanması

Yazılı geri bildirimlerin alınması için iletişim derslerinin son oturumunu takiben öğrencilere görevli sekreterler tarafından ilgili form verilerle, tek başlarına doldurmaları istenmiştir. Form, yaklaşık 5-10 dakikalık sürede doldurulmuştur.

Verilerin Analizi

Formdaki maddelere öğrenciler "evet" ya da "yararlı", "hayır" ya da "yararsız" ve "kararsız" yanıtlarından birini seçerek cevap vermişlerdir. Veriler, frekans ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Bulgular

Bulgulara genel olarak bakıldığı zaman öğrencilerin iletişim becerileri uygulamalarından içerik, süreç, eğiticiler, SH'ler, öğrenim materyalleri ve öğrenme ortamı açısından genel olarak memnun oldukları saptanmıştır.

Dönem 2 öğrencilerinin iletişim becerileri eğitimi hakkında verdikleri geri bildirim sonuçları Tablo 2'de yer almaktadır. Öğrencilerin geri bildirimleri genel olarak incelendiğinde en yüksek oranda "evet" yanıtı verdikleri maddeler "eğitici soru sormaya teşvik etti ve sorduğumuz sorulara cevap verdi" %89,5 ve "eğitici ile olumlu bir iletişim ortamı kurduk" %89,4 oranlarında iken, en yüksek oranda "hayır" yanıtı verdikleri maddeler "teorik uygulamaların süresi artırılmalı" %64,2 ve "genel olarak ders süresi artırılmalı" %56,4 oranlarında olmuştur. Yani, öğrenciler eğiticiler ile ilgili olumlu geri bildirim verirken, ders sürelerinin artırılmasını istememektedir.

Bunun yanında öğrenciler, %88 oranında "ders süresi yeterliydi", %85,5 oranında "eğiticiden anında alınan geri bildirim yararlı idi" ve %85,3 oranında "bu eğitimden sonra yaşantımda empati yapacağımı düşünüyorum" maddelerine "evet"; %40,1 oranında "SH'ler teorik derslere de girmeli" maddesine "hayır" yönünde katıldıklarını belirtmişlerdir.

Dönem 2 öğrencilerinin geri bildirimleri, "iletişim becerileri eğitiminin değerlendirilmesi" ve "iletişim becerileri eğitimi

geliştirme" açısından yorumlandığında, öğrencilerin tıp fakültesi eğitim programının içinde iletişim becerileri eğitiminin gerekli olduğunu düşündüklerini, verilen öğrenim hedeflerinden empati yapmayı ve önemini öğrendiklerini ve bu beceriyi uygulayabileceklerini, buna karşın vites değiştirme becerisini kullanabilme konusunda kendilerini çok da yeterli görmediklerini, eğiticilerden, ders sürelerinden ve SH'lerle olan uygulamalardan hem sayı hem de nitelik olarak memnun oldukları görülmüştür (Tablo 2).

Dönem 3 öğrencilerinin iletişim becerileri eğitimi hakkında verdikleri geri bildirim sonuçları Tablo 3'te yer almaktadır. Öğrencilerin genel olarak geri bildirimleri incelendiğinde en yüksek oranda "evet" yanıtı verdikleri maddeler "eğitici dersleri etkin bir şekilde anlattı" %95,9, "eğiticiden anında alınan geri bildirim yararlı idi" %93 ve "aldığım eğitim ile hastalarda etkin dinleme yapmanın önemini öğrendim" %92,9 oranlarında iken, en yüksek oranda "hayır" yanıtı verdikleri maddeler "genel olarak ders süresi artırılmalı" %69,5, "teorik uygulamaların süresi artırılmalı" %68,7 ve "uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım" %50,4 oranlarında olmuştur. Bu sonuçlar, dönem 3 öğrencilerinin eğiticiler ile ilgili olumlu düşüncelere sahip olduklarını ve ders süresinin artırılmasını istemediklerini gösterirken; derse gelmeden önce ön hazırlık yapmadıklarını da göstermektedir.

Bunun yanında öğrenciler, %90,5 oranında "eğitici ile olumlu iletişim içinde idim", %89 oranında "eğitici etkili iletişim yönünden iyi bir rol model oldu" ve %88,2 oranında "aldığım eğitim ile hastalarda empati yapmayı ve önemini öğrendim" maddelerine "evet"; %48,4 oranında "SH'ler teorik derslere de girmeli", %46,6 oranında "pratik uygulamaların süresi artırılmalı" ve %40,3 oranında "dönem 3 temel iletişim becerisi düzeyinde kalmalı" maddelerine de "hayır" yönünde katıldıklarını belirtmişlerdir.

Dönem 3 öğrencilerinin geri bildirimleri, "iletişim becerileri eğitiminin değerlendirilmesi" açısından yorumlandığında; öğrencilerin, iletişim becerileri eğitiminin, tıp fakültesi eğitim programının içinde gerekli olduğunu düşündükleri görülmektedir. Ayrıca verilen öğrenim hedeflerinden en çok etkin dinleme ile empati yapmayı ve bu becerilerin önemini, hasta-hekim ilişkisi bağlamında etkili iletişimin önemini öğrendiklerini de görmekteyiz. Buna karşın, öğrencilerin vites değiştirme konusunda kendilerini daha az yeterli gördükleri ve iletişim ile ilgili klinik örnek tartışma sayısının daha fazla olmasını istedikleri saptanmıştır. Geri bildirimler, "iletişim becerileri eğitimi geliştirme" açısından yorumlandığında; öğrencilerin eğiticilerden, ders sürelerinden ve SH'lerle olan uygulamalardan hem sayı hem de nitelik olarak memnun oldukları görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 2: 2010-2017 eğitim-öğretim yılları arasında iletişim becerileri eğitimi alan dönem 2 öğrencilerinin geri bildirim formundaki maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Maddeler	n (%)		
	Evet	Hayır	Kararsızım
1. Almış olduğunuz iletişim becerisi eğitiminin değerlendirilmesi			
Sizce, tıp fakültesi eğitiminde iletişim becerisi eğitimi gerekli mi?	957 (%83,9)	85 (%7,4)	99 (%8,7)
Aldığım eğitim ile;			
Etkin dinlemeyi yeterince öğrendim	1507 (%82,6)	100 (%5,5)	217 (%11,9)
Etkin dinleme sırasında "içerik" ve "duygu içerik" yansıtması yapmayı yeterince öğrendim	1374 (%75,2)	147 (%8)	306 (%16,7)
Uygun beden dillerini öğrendim	771 (%65,8)	156 (%13,3)	245 (%20,9)
Empati yapmayı ve önemini öğrendim	1542 (%84,4)	107 (%5,9)	178 (%9,7)
Dinleme hatalarını kullanmanın olumsuz sonuçlarını öğrendim	1476 (%80,7)	119 (%6,5)	235 (%12,8)
İletişim engellerini kullanmanın olumsuz sonuçlarını öğrendim	1479 (%81,1)	131 (%7,2)	214 (%11,7)
Sen dilini kullanmanın olumsuz sonuçlarını öğrendim	1490 (%81,4)	110 (%6)	230 (%12,6)
Ben dilinin yöntemlerini öğrendim	1464 (%80)	108 (%5,9)	257 (%14,1)
Vites değiştirme yöntemlerini öğrendim	1190 (%65,1)	184 (%10,1)	455 (%24,9)
Bu eğitimden sonra yaşantımda;			
Etkin dinleme yapmaya istekliyim	945 (%80,5)	93 (%7,9)	136 (%11,6)
Etkin dinleme sırasında "içerik" ve "duygu içerik" yansıtması yapacağımı düşünüyorum	828 (%70,6)	115 (%9,8)	230 (%19,6)
Uygun beden dilini kullanacağımı düşünüyorum	868 (%73,9)	99 (%8,4)	207 (%17,6)
Empati yapacağımı düşünüyorum	999 (%85,3)	70 (%6)	102 (%8,7)
Dinleme hatalarını yapmamaya gayret göstereceğim	984 (%84)	71 (%6,1)	116 (%9,9)
İletişim engellerini kullanmamaya gayret göstereceğim	930 (%79,4)	85 (%7,3)	157 (%13,4)
Sen dilini kullanmayacağımı düşünüyorum	780 (%66,7)	116 (%9,9)	273 (%23,4)
Ben dilini kullanmaya özen göstereceğimi düşünüyorum	961 (%81,9)	69 (%5,9)	144 (%12,3)
Vites değiştirme yöntemlerini kullanacağımı düşünüyorum	749 (%63,9)	109 (%9,3)	315 (%26,9)
2. İletişim becerileri eğitimi geliştirme	Yararlı	Yararsız	Kararsızım
Eğitici ile yapılan sınıf dersi (teorik ders) yararlı idi.	873 (%76,6)	91 (%8)	176 (%15,4)
Standardize hastalar ile görüşme şeklinde olan pratikler yararlı idi.	952 (%83,4)	62 (%5,4)	127 (%11,1)
Standardize hastadan anında alınan geribildirim yararlı idi.	799 (%80,9)	68 (%6,9)	121 (%12,2)
Eğitici anında alınan geribildirim yararlı idi.	843 (%85,5)	61 (%6,2)	82 (%8,3)
Öğrencilerin kendi aralarında olan pratik uygulamalar yararlı idi.	642 (%65)	154 (%15,6)	192 (%19,4)
Sınıfta yapılan geri bildirim yararlı idi.	795 (%69,9)	136 (%12)	206 (%18,1)
	Evet	Hayır	Kararsızım
Eğiticiler yeterli idi	905 (%79,4)	97 (%8,5)	138 (%12,1)
Bundan sonrası için önerilerim;	Evet	Hayır	Kararsızım
Genel olarak ders süresi artırılmalı	293 (%25,7)	642 (%56,4)	204 (%17,9)
Pratik uygulamaların süresi artırılmalı	630 (%55,2)	377 (%33)	134 (%11,7)
Teorik uygulamaların süresi artırılmalı	251 (%22)	731 (%64,2)	157 (%13,8)
Standardize hastalar teorik derslere de girmeli	518 (%45,6)	456 (%40,1)	163 (%14,3)
Konu ile ilgili filmler gösterilmeli	822 (%72,2)	187 (%16,4)	130 (%11,4)
Dönem 2 temel iletişim becerisi düzeyinde kalmalı	563 (%49,6)	299 (%26,3)	273 (%24,1)
Bu beceri uygulamasının meslek yaşantım için gerekli olduğunu düşünüyorum*	542 (%82,7)	38 (%5,8)	75 (%11,5)
Bu beceri uygulamasını bu dönemde almış olmamın yararlı olacağını düşünüyorum*	498 (%76,1)	53 (%8,1)	103 (%15,7)
Uygulamaya gelmeden önce derse hazırlanmak için gerekli eğitim materyaline nasıl ulaşacağımı (moodle) biliyordum*	335 (%51,2)	154 (%23,5)	165 (%25,2)
Uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım*	301 (%46)	182 (%27,8)	172 (%26,3)
Öğrenme ortamının fiziksel koşulları uygundu*	499 (%76,3)	54 (%8,3)	101 (%15,4)

Tablo 2: continued

Uygulamada kullanılan öğrenim rehberi yeterliydi*	513 (%78,4)	47 (%7,2)	94 (%14,4)
Eğitim programı düzeyime uygun hazırlanmıştı*	544 (%83,3)	39 (%6)	70 (%10,7)
Eğitim için kullanılan araç gereçler uygun ve yeterliydi*	496 (%76,2)	48 (%7,4)	107 (%16,4)
Eğitici ile olumlu bir iletişim ortamı kurduk*	585 (%89,4)	19 (%2,9)	50 (%7,6)
Eğitici soru sormaya teşvik etti ve sorduğumuz sorulara cevap verdi*	586 (%89,5)	25 (%3,8)	44 (%6,7)
Ders süresi yeterliydi*	572 (%88)	25 (%3,8)	53 (%8,2)
Rol-Play dersleri hastanın ve hekimin içinde bulunduğu duyguyu anlamam açısından yararlı oldu*	529 (%81)	51 (%7,8)	73 (%11,2)
Standardize hasta rolünün gereklerini yerine getirdi*	560 (%85,8)	27 (%4,1)	66 (%10,1)
Standardize hastaların verdiği geribildirimler performansına uygundu*	545 (%83,3)	35 (%5,4)	74 (%11,3)
Uygulamada kullanılan senaryolar anlaşılırdı*	532 (%81,3)	40 (%6,1)	82 (%12,5)
Standardize hastalarla yapılan uygulamaların sayısı yeterliydi*	506 (%77,6)	50 (%7,7)	96 (%14,7)
Geribildirim dersleri yaptığımız uygulamayı görmemiz ve eksiklerimizi fark etmemiz açısından yararlıydı*	529 (%80,9)	46 (%7)	79 (%12,1)
Aldığım eğitimi günlük yaşantımda ve iş yaşamımda kullanacağımı düşünüyorum*	500 (%76,6)	58 (%8,9)	95 (%14,5)

*: Bu maddeler 2015-2016 ve 2016-2017 eğitim-öğretim yılları arasında iletişim becerileri eğitimi alan dönem 2 öğrencilerinin geri bildirim formundaki yeni eklenen maddelerdir

Tablo 3: 2010-2017 eğitim-öğretim yılları arasında iletişim becerileri eğitimi alan dönem 3 öğrencilerinin geri bildirim formundaki maddelere verdikleri yanıtlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Maddeler	n (%)		
	Evet	Hayır	Kararsızım
1. Almış olduğunuz iletişim becerisi eğitiminin değerlendirilmesi			
Sizce, tıp fakültesi eğitiminde iletişim becerisi eğitimi gerekli mi?	283 (%81,6)	28 (%8,1)	36 (%10,4)
Aldığım eğitim ile;			
Hasta merkezli yaklaşımın yararlarını öğrendim	1272 (%84,6)	100 (%6,6)	132 (%8,8)
Hastalarda etkin dinleme yapmanın önemini öğrendim	1077 (%92,9)	42 (%3,6)	40 (%3,5)
Uygun beden dillerini öğrendim	928 (%80)	94 (%8,1)	138 (%11,9)
Hastalarda empati yapmayı ve önemini öğrendim	1022 (%88,2)	54 (%4,7)	83 (%7,2)
Dinleme hatalarını kullanmanın olumsuz sonuçlarını öğrendim	994 (%85,8)	75 (%6,5)	90 (%7,8)
İletişim engellerini kullanmanın olumsuz sonuçlarını öğrendim	999 (%86)	67 (%5,8)	96 (%8,3)
Hastalar ile ilişkide "Sen dilini" kullanmanın olumsuz sonuçlarını öğrendim	997 (%85,9)	64 (%5,5)	100 (%8,6)
Ne zaman "Ben dilini" kullanmam gerektiğini öğrendim	1002 (%86,3)	56 (%4,8)	103 (%8,9)
Çatışma çözüm yöntemlerini öğrendim	1430 (%78,6)	134 (%7,4)	256 (%14,1)
İletişim ile ilgili yeterince klinik örnek tartışıldı	970 (%64,5)	248 (%16,5)	286 (%19)
Hekimler için iletişim becerisi dersinin gerekli olduğuna inandım	281 (%78,7)	42 (%11,8)	34 (%9,5)
Etkin dinleme ve ben dili kullanma becerilerini uygulamayı pekiştirdim	518 (%77,9)	68 (%10,2)	79 (%11,9)
Vites değiştirme yöntemlerini öğrendim	444 (%66,9)	83 (%12,5)	137 (%20,6)
Hasta-hekim ilişkisi bağlamında etkili iletişimin önemini öğrendim	279 (%87,2)	16 (%5)	25 (%7,8)
Bu eğitimden sonra klinik stajlarda;			
Etkin dinleme yapacağımı düşünüyorum	294 (%82,6)	34 (%9,6)	28 (%7,9)
Etkin dinleme sırasında "içerik" ve "duygu içerik" yansıtması yapacağımı düşünüyorum	263 (%73,7)	47 (%13,2)	47 (%13,2)
Uygun beden dilini kullanacağımı düşünüyorum	288 (%80,7)	35 (%9,8)	34 (%9,5)
Empati yapacağımı düşünüyorum	285 (%80,1)	35 (%9,8)	36 (%10,1)
Dinleme hatalarını yapmamaya gayret göstereceğim	300 (%84,3)	29 (%8,1)	27 (%7,6)
İletişim engellerini kullanmamaya gayret göstereceğim	279 (%78,2)	32 (%9)	46 (%12,9)
Sen dilini kullanmayacağımı düşünüyorum	247 (%69,2)	39 (%10,9)	71 (%19,9)

Tablo 3: continued

Ben dilini kullanmaya özen göstereceğimi düşünüyorum	281 (%78,7)	32 (%9)	44 (%12,3)
Vites değiştirme yöntemlerini kullanacağımı düşünüyorum	252 (%70,6)	44 (%12,3)	61 (%17,1)
Çatışma çözümü yöntemlerini uygulayacağımı düşünüyorum	273 (%76,7)	37 (%10,4)	46 (%12,9)
2. İletişim becerileri eğitimini geliştirme	Yararlı	Yararsız	Kararsızım
Eğitici ile yapılan sınıf dersi (teorik ders) yararlı idi	911 (%78,9)	84 (%7,3)	159 (%13,8)
Standardize hastalar ile görüşme şeklinde olan pratikler yararlı idi	1013 (%87,8)	54 (%4,7)	87 (%7,5)
Standardize hastadan anında alınan geribildirim yararlı idi	787 (%83,5)	54 (%5,7)	102 (%10,8)
Eğiticiden anında alınan geribildirim yararlı idi	878 (%93)	30 (%3,2)	36 (%3,8)
Öğrencilerin kendi aralarında olan pratik uygulamalar yararlı idi	631 (%66,8)	131 (%13,9)	182 (%19,3)
Sınıfta yapılan geri bildirim yararlı idi	836 (%72,6)	126 (%10,9)	190 (%16,5)
Eğitimin içeriği yararlı idi	141 (%67,5)	23(%11)	45 (%21,5)
Aldığınız iletişim becerisi eğitiminizin eğiticisini değerlendirme;	Evet	Hayır	Kararsızım
Eğitici ile olumlu iletişim içinde idim	1331 (%90,5)	64 (%4,4)	75 (%5,1)
Eğitici etkili iletişim yönünden iyi bir rol-model oldu	1020 (%89)	58 (%5,1)	68 (%5,9)
Eğitici dersleri etkin bir şekilde anlattı	772 (%95,9)	14 (%1,7)	19 (%2,4)
Eğiticiler yeterli idi.	261 (%74,6)	38 (%10,9)	51 (%14,6)
Bundan sonrası için önerilerim;			
Genel olarak ders süresi artırılmalı	67 (%19,3)	242 (%69,5)	39 (%11,2)
Pratik uygulamaların süresi artırılmalı	147 (%42)	163 (%46,6)	40 (%11,4)
Teorik uygulamaların süresi artırılmalı	69 (%19,8)	239 (%68,7)	40 (%11,5)
Standardize hastalar teorik derslere de girmeli	119 (%34,1)	169 (%48,4)	61 (%17,5)
Konu ile ilgili filmler gösterilmeli	200 (%57,1)	96 (%27,4)	54 (%15,4)
Dönem 3 temel iletişim becerisi düzeyinde kalmalı	135 (%38,9)	140 (%40,3)	72 (%20,7)
Dönem 3'te doktorlar için iletişim teması daha fazla anlatılmalı	171 (%48,9)	111 (%31,7)	68 (%19,4)
Bu beceri uygulamasının meslek yaşantım için gerekli olduğunu düşünüyorum*	478 (%72,8)	80 (%12,2)	99 (%15,1)
Bu beceri uygulamasını bu dönemde almış olmamın yararlı olacağını düşünüyorum*	440 (%66,8)	104 (%15,8)	115 (%17,5)
Aldığım eğitimi günlük yaşantımda ve iş yaşamımda kullanacağımı düşünüyorum*	408 (%62,4)	97 (%14,8)	149 (%22,8)
Uygulamaya gelmeden önce derse hazırlanmak için gerekli eğitim materyaline nasıl ulaşacağımı (moodle) biliyordum*	326 (%49,5)	193 (%29,3)	139 (%21,1)
Uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım*	165 (%25)	332 (%50,4)	162 (%24,6)
Öğrenme ortamının fiziksel koşulları uygundu*	405 (%61,5)	92 (%14)	162 (%24,6)
Uygulamada kullanılan öğrenim rehberi yeterliydi*	405 (%61,6)	107 (%16,3)	146 (%22,2)
Eğitim programı düzeyime uygun hazırlanmıştı*	480 (%73,1)	64 (%9,7)	113 (%17,2)
Eğitim için kullanılan araç gereçler uygun ve yeterliydi*	432 (%66,1)	91 (%13,9)	131 (%20)
Eğitici soru sormaya teşvik etti ve sorduğumuz sorulara cevap verdi*	548 (%82,3)	53 (%8)	65 (%9,8)
Ders süresi yeterliydi*	553 (%83,2)	43 (%6,5)	69 (%10,4)
Rol-play dersleri hastanın ve hekimin içinde bulunduğu duyguyu anlamam açısından yararlı oldu*	425 (%63,9)	116 (%17,4)	124 (%18,6)
Uygulamada kullanılan senaryolar anlaşılırdı*	408 (%61,4)	135 (%20,3)	121 (%18,2)
Standardize hastalarla yapılan uygulamaların sayısı yeterliydi*	513 (%77,3)	69 (%10,4)	82 (%12,3)
Standardize hasta rolünün gereklerini yerine getirdi*	496 (%74,7)	74 (%11,1)	94 (%14,2)
Standardize hastaların verdiği geri bildirimler performansına uygundu*	492 (%74)	74 (%11,1)	99 (%14,9)

*: Bu maddeler 2015-2016 ve 2016-2017 eğitim-öğretim yılları arasında iletişim becerileri eğitimi alan dönem 3 öğrencilerinin geri bildirim formundaki yeni eklenen maddelerdir

Tartışma

Güvenli ve kaliteli sağlık hizmetinin en temel bileşeni etkili iletişim becerileridir (15). Hasta-doktor arasındaki iletişimin iyi olması, hastaların sağlık durumlarını olumlu etkilemekte, tedaviye uyumlarını kolaylaştırmakta (16,17) ve tıbbi bakım kalitesinin temelini oluşturmaktadır (18). Sonuç olarak doktorların etkili iletişim becerilerine sahip olmaları, yüksek kalitede sağlık hizmeti ve hasta bakımı sağlanması açısından son derece önemli ve gereklidir. Tıpta iletişim becerilerinin tanımı, bilgi toplamak, paylaşmak, onam almak, problem çözmek, daha iyi akıl yürütebilmek, ilişkileri düzenlemek ve sürdürmek, güven sağlamak ve endişeyi azaltmaktır (19). Bu becerileri kazanmak ve geliştirebilmek, mezuniyet öncesinden itibaren tıp eğitiminde öğrencilerin iletişim becerilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmış ve iletişim becerileri eğitiminin mezuniyet öncesi tıp eğitimi müfredatında yer almasına neden olmuştur (20). Uzun yıllar, öğrencilerin iletişim becerilerin artırmak için çeşitli öğretim yaklaşımları denenmiş ve interaktif (öğrenci merkezli) yöntemlerin daha fazla kullanıldığı programların, öğrencilerin bu becerileri kazanması ve geliştirmesi için daha başarılı olduğu bulunmuştur (11,21). Simülasyon da öğrencilerin gerçek klinik benzeri ortamlarda, güvenli bir şekilde, gerçek hayat benzeri senaryolarla uygulamalar yaptıkları, hatalarından öğrendikleri, geri bildirim aldıkları ve becerilerini geliştirdikleri, öğrenci-merkezli bir eğitim stratejisidir. Simülasyon kullanılarak yapılan eğitimlerde manken-maketle, bilgisayarla ya da gerçek insanlarla yapılabilen eğitim sürecinde, teknik beceriler dışında iletişim becerileri gibi teknik olmayan beceriler de uygulanabilir ve geliştirilebilir (15).

Bu çalışmada, AÜTF'de uygulanan, öğrenci merkezli yöntemlerin ve simülasyonun kullanıldığı iletişim becerileri eğitimine yönelik alınan öğrenci geri bildirimleri, "eğitimin içerik ve sürecinin uygunluğu ve yararlılığı", "eğiticiler ve SH'ler" ve "öğrenme ortamı ve öğrenme materyalleri" açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiği zaman öğrencilerin uygulamalardan memnun oldukları, maddelerin çoğuna olumlu cevaplar verdikleri saptanmıştır. Yapılan birçok araştırmada da mezuniyet öncesi dönemde iletişim becerileri eğitim alan tıp fakültesi öğrencilerinin büyük çoğunluğunun bu uygulamalardan memnun olduğu gösterilmiştir (19,22,23).

Bu çalışmada "eğitimin içerik ve sürecinin uygunluğu ve yararlılığı" açısından sorulan sorulardan "bu beceri uygulamasının meslek yaşantım için gerekli olduğunu düşünüyorum" maddesine dönem 3 öğrencileri %72,8, dönem 2 öğrencileri %82,7 oranlarında "evet" cevabını vermişlerdir. Loureiro ve ark.'nın (24) yapmış olduğu bir çalışmada da üçüncü sınıf öğrencilerinin %61'i tıpta iletişim becerilerinin önemli olduğunu fark ettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca "eğitici ile olumlu bir iletişim ortamı kurduk" %89,4-%90,5 oranlarında, "eğiticiden

anında alınan geri bildirim yararlı idi" %85,5-%93 oranlarında, "SH'lerle uygulama yapmak yararlı oldu" %83,4-%87,8 oranlarında ve "ders süresi yeterliydi" %83,2-%88 oranlarında olumlu değerlendirilen maddelerdir. Bu durumda öğrencilerin eğiticilerden, kullanılan yöntem, süreç ve içerikten yüksek oranda memnun oldukları söylenebilir. Literatürde öğrencilerin simüle hastalarla yaşadıkları deneyimler hakkında yapılan bir çalışmada, sunum veya okuma gibi öğretim yöntemlerine kıyasla simüle hastalarla görüşmenin daha faydalı olduğu, uygulamayı takip eden sürede yapılandırılmış geri bildirim verilmesinin öğrencilerin becerilerini geliştirmeleri açısından önemli olduğu belirtilmiştir (21). İletişim becerileri eğitiminde simülasyonun kullanılmasına dair öğrenci yanıtlarının bakıldığı başka bir çalışmada, sonuçlar büyük oranda yüksek çıkarken, öğrencilerin öğrenme sürecinde gerçek hasta yerine simüle hastayı daha yüksek oranda tercih ettikleri bildirilmiştir (25).

"Eğitimin içerik ve süreci" açısından öğrencilerin verdikleri cevaplar çoğunlukla olumluyken, maddelerden "uygulamaya gelmeden önce derse ön hazırlık yaptım" %25-%46 oranlarında ve "uygulamaya gelmeden önce derse hazırlanmak için gerekli eğitim materyaline nasıl ulaşacağımı (moodle) biliyordum" %49,5-%51,2 oranlarında, olumsuz değerlendirilen ve öğrencilerin en düşük oranda "evet", en yüksek oranda "hayır" dediği maddelerdir. Aynı sonuç, mesleki beceriler ile ilgili olan öğrenci geri bildirim anketlerinde de çıkmıştır (26). 2015-2016 eğitim öğretim yılından itibaren öğrenciler, hem beceriler için çekilmiş eğitim videolarına hem de öğrenci rehberlerine diledikleri zaman internet üzerinden ulaşabilmektedirler. Bu konuda gerekli bilgilendirmeler yapılmış olmasına rağmen öğrencilerin derslere ön hazırlık yapmada çok da istekli olmadıkları görülmektedir. Bu konuda daha açıklayıcı ve tanımlayıcı bilgilerin yaygınlığının ve sürekliliğinin sağlanması ya da konunun öğrenci grupları ile tartışılarak elektronik ortamdaki eğitim materyallerinin beklenenden daha az kullanılma nedenlerinin anlaşılmasına yönelik araştırma yapılması gerekliliği aşikardır.

Öğrencilerin "eğiticiler ve SH'ler" konusunda verdikleri cevaplar incelendiği zaman öğrencilerin eğiticiler hakkında olumlu geri bildirim verdikleri gözlenmiş ve öğrencilerin eğiticilerin bu eğitim sürecinde yeterli performans gösterdikleri konusunda hem fikir oldukları görülmüştür. Aynı şekilde SH'ler hakkındaki maddelere ("SH rolünün gereklerini yerine getirdi", "SH'lerin verdiği geri bildirimler performansıma uygundu") verdikleri cevaplara bakıldığı zaman öğrencilerin SH performanslarından memnun oldukları anlaşılmaktadır.

"Öğrenme ortamı ve öğrenme materyalleri" açısından geri bildirimlere bakıldığı zaman "öğrenme ortamının fiziksel koşulları uygundu" %76,3-%61,5, "uygulamada kullanılan öğrenim rehberi yeterliydi" %78,4-%61,6, "eğitim için kullanılan araç gereçler uygun ve yeterliydi," %76,2-%66,1, "uygulamada kullanılan senaryolar anlaşılırdı" %81,3-%61,4 oranlarında

iken bu soruların olumlu cevaplanma oranlarının dönem 2 öğrencilerine göre dönem 3'lerde daha düşük olduğu yani memnuniyetin sınıfla birlikte azaldığı görülmüştür. Bunun nedeninin araştırılması için öğrencilerle "odak grup" görüşmeleri yapılmasının faydalı olabileceği, ayrıca öğrenim rehberi ve senaryoların yeniden gözden geçirilmesinin ve gerekirse yenilenmesinin gerekliliği düşünülmüştür.

Sonuç

Dünyada ve ülkemizde mezuniyet öncesi eğitimin önemli ve vazgeçilmez bileşenlerinden biri iletişim becerileri eğitimi olmuştur. Bu süreç için öğrencilerden alınan olumlu geri bildirimler eğitimin önemine ve gerekliliğine ilişkin öğrenci görüşlerini göstermektedir. Bununla birlikte iletişim becerileri eğitiminin değerlendirilmesinde öğrenci görüşlerinin yanı sıra eğiticilerden de geribildirim alınması değerlendirmenin etkinliğini artıracaktır. Eğitimin etkililiğinin diğer bir göstergesi de öğrencilerin meslek hayatlarındaki uygulamaları ve hastalarının memnuniyeti ile olacaktır. Bu çalışmanın sonuçları sadece çalışmada konu edilen fakültenin uygulamalarını ve öğrencilerinin geri bildirimlerini yansıttığı için genellenemez.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli etik kurul onayı alınmıştır (tarih: 13/04/2017, karar sayısı: 123).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.G., Ş.E., G.Ç., B.A., Dizayn: İ.G., G.Ç., B.A., Veri Toplama veya İşleme: İ.G., Ş.E., Analiz veya Yorumlama: D.G., İ.G., Literatür Arama: İ.G., Ş.E., Yazan: İ.G., D.G., Ş.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gürüz D, Temel Eginli A. İletişim becerileri anlamak-anlatmak- anlamak. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
- Dökmen Ü. Kişilerarası iletişim çatışmaları. Sanatta ve Günlük Yaşamda İletişim Çatışmaları ve Empati. 57. Basım. İstanbul: Remzi Kitabevi; 2017.
- Korkut F. İletişim becerilerini değerlendirme ölçeğinin geliştirilmesi: güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi. 1996;2:18-23.

- Korkut F. Yetişkinlere Yönelik İletişim Becerileri Eğitimi. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2005;28:143-149.
- Atıcı E. Hasta-Hekim ilişkisi kavramı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;33:45-50.
- Zolnerek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. Med Care. 2009;47:826-834.
- Larson EB, Yao X. Clinical empathy as emotional labor in the patient-physician relationship. JAMA. 2005;293:1100-1106.
- Shapiro J. How do physicians teach empathy in the primary care setting? Acad Med. 2002;77:323-328.
- Gordon T, Edwards WS. Doktor-hasta işbirliği hastanın bakımıyla ilgilenen herkes için gerekli iletişim becerileri. İstanbul: Sistem Yayıncılık; 1997.
- Ozcakir A. Tıp eğitiminde iletişim ve klinik beceriler dersi verilmeli mi?: İtern öğrenci görüşleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2002;22:185-189.
- Aspegren K. BEME Guide No. 2: Teaching and learning communication skills in medicine-a review with quality grading of articles. Med Teach. 1999;21:563-570.
- Ulusal Cep-2020 U, Ulusal Cep-2020 U, Ulusal Cep-2020 D. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi-Ulusal Çekirdek Eğitim Programı-2020. Tıp Eğitimi Dünyası. 2020;19:1-146.
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Çıktıları / Yeterlilikler <http://www.medicine.ankara.edu.tr/mezun-yeterlilikleri/> adresinden 13.04.2017 tarihinde edinilmiştir.
- Ozdemir SM. Eğitimde Program Değerlendirme ve Türkiye'de Eğitim Programlarını Değerlendirme Çalışmalarının İncelenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2009;6:126-149.
- Kaplonyi J, Bowles KA, Nestel D, et al. Understanding the impact of simulated patients on health care learners' communication skills: a systematic review. Med Educ. 2017;51:1209-1219.
- Leinster S. Medical education and the changing face of healthcare delivery. Med Teach. 2002;24:13-15.
- Rahman A. Initial Assesment Of Communication Skillsof Intern Doctors in History-Taking. Medical Teacher. 2000;22:184-188.
- Neumann M, Bensing J, Mercer S, et al. Analyzing the "nature" and "specific effectiveness" of clinical empathy: a theoretical overview and contribution towards a theory-based research agenda. Patient Educ Couns. 2009;74:339-346.
- Karabilgin ÖS, Sahin H, Caliskan SA, ve ark. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ikinci sınıf eğitim programındaki iletişim becerileri eğitiminin öğrenci bakışı açısından değerlendirilmesi. Tıp Eğitimi Dünyası. 2007;26:13-22.
- Bakogiannis A, Darling JC, Dimitrova V, et al. Simulation for communication skills training in medical students: Protocol for a systematic scoping review. International Journal of Educational Research. 2009;93:243-249.
- Koponen J, Pyörala E, Isotalus P. A comparison of medical students' perceptions of three experiential methods. Health Education. 2011;111:296-318.
- Özan S, Gürsel Y, Günay T, ve ark. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel İletişim Becerileri Programına İlişkin Öğrenci Geri Bildirimleri ve Programda Yapılan Değişiklikler. Tıp Eğitimi Dünyası. 2004;17:35-42.
- Sarıkaya Ö, Uzuner A, Gülpınar MA, ve ark. İletişim Becerileri Eğitimi: İçerik ve Değerlendirme. Tıp Eğitimi Dünyası. 2004;14:27-36.
- Loureiro E, Severo M, Bettencourt P, et al. Third year medical students perceptions towards learning communication skills: implications for medical education. Patient Educ Couns. 2011;85:265-271.
- Rees C, Sheard C, McPherson A. Medical students' views and experiences of methods of teaching and learning communication skills. Patient Educ Couns. 2004;54:119-121.
- Gönüllü İ, Atasay FB, Erden S, ve ark. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mesleki Beceri Uygulamalarına Yönelik Geribildirimleri. J Ankara Univ Fac Med. 2018;71:1-8.

Effects of Playing Tennis on Cognition: A Pilot Study to Examine Hand Preference Effect

Tenis Oynamanın Biliş Etkileri: El Tercihi Etkisini Anlamak İçin Bir Pilot Çalışma

© Evrim Gökçe¹, © Emel Güneş¹, © Serhat Hayme², © Evin Aslan³, © Osman Asutay³, © Berk Aşar³, © Merve Nur Çetin³, © Fatmanur Çevik³

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: This pilot study aimed to explore the effects of playing tennis on cognitive functions and the effects of hand dominance on cognitive performance in tennis players.

Materials and Methods: Tennis players and sedentary controls participated in the study (n=24/24). Groups were divided into two based on their hand dominance, and right-handed and left-handed participants were equally distributed (for each group n=12/12). Hand preference test, exercise background and daily life questionnaires were used for matching handedness, age, education, and sporting levels. Cognitive performance was evaluated with the verbal fluency test, Corsi's block-tapping test (CBTT) and mental rotation test (MRT). MRT was performed bimanually, whereas CBTT was applied separately with right and left hands. Thus, we tried to determine the test that better reflected the hand effect.

Results: Left-hand scores of CBTT were significantly higher in tennis players than in the sedentary controls (p=0.02). For gender difference exhibited for CBTT left-hand scores, women were more responsive to exercise effect (p=0.029). No significant difference was found based on hand preference in both groups on the cognitive tests.

Conclusion: Tennis is an open skill sport that requires adaptation for continuously changing conditions and goal-directed behaviors. This can improve visuospatial skills and higher scores of tennis players in the left-handed visuospatial task may be associated with this. Besides, the widespread organization of the right hemisphere is an advantage for spatial abilities. Thus, it may create a technical advantage for left-handed tennis players. CBTT could be more indicative than the MRT for visuospatial functions.

Key Words: Tennis, Working Memory, Short-term Memory, Cognition, Exercise

Öz

Amaç: Bu pilot çalışma, tenis oynamanın ve tenisçilerde el tercihinin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya tenisçiler ve sedanter kontroller katılmış (n=24/24), gruplar el tercihinin göre sınıflandırılmış, sağ veya sol elini kullanan katılımcılar eşit dağıtılmıştır (her grup için n=12/12). El tercihi, egzersiz geçmişi ve günlük yaşam alışkanlıkları anketleri uygulanmış, katılımcıların yaş, eğitim ve spor düzeyleri eşleştirilmiştir. Sözel ve görsel uzaysal görevlere dayalı bilişsel testler uygulanmış, sözel akıcılık testi, Corsi'nin küp yerleştirme testi ve zihinsel döndürme testi (ZDT) yapılmıştır. ZDT iki el aynı anda kullanılarak yapılırken, küp yerleştirme testi sağ ve sol elle ayrı ayrı uygulanmıştır. Bu şekilde hangi testin el tercihi etkisini daha iyi yansıtacağını gözlemek amaçlanmıştır.

Bulgular: Küp yerleştirme testinde tenisçilerin sol el skorları, sedanter kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (p=0,02). Bilişsel testlerde her iki grupta da el tercihinin göre anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Tenis, sürekli değişen koşullara ve hedefe yönelik davranışlara uyum gerektiren bir açık beceri sporudur. Bu, görsel-uzaysal becerileri geliştirebilir ve tenisçilerin daha yüksek sol el skorları bununla ilişkili olabilir. Sağ yarıkürenin yaygın organizasyonu uzaysal yetenekler için bir avantajdır ve solak tenisçiler için teknik bir avantaj yaratabilir. Küp yerleştirme testi, görsel-uzaysal işlevler için ZDT'den daha iyi bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tenis, Çalışma Belleği, Kısa Süreli Bellek, Biliş, Egzersiz

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Emel Güneş,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 533 761 27 71 E-mail: Emel.Gunes@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3599-5151
Received/Geliş Tarihi: 11.03.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 11.11.2020



Introduction

It is widely accepted that exercise is a well-known non-pharmacological intervention to improve brain functions (1). Human and animal studies show that exercise protects brain functions including cognition, memory and motor performance, especially in the neurodegenerative process (2). Exercise enhances synaptic plasticity through neurogenesis, vascular functions, and metabolism, as well as its direct effect on synaptic structure (3). Type, duration, intensity, and frequency of exercise may affect the outcomes of physical training on brain functions (4).

Executive functions are a set of cognitive processes which refer to top-down mental process that are necessary for the cognitive control of behavior and they have been found to be more sensitive to exercise-induced cognitive benefits than other types of cognitive functions such as perception and processing speed (5). Executive function consists of three foundational components: inhibitory control, the ability to control one's attention, behavior, thoughts, and/or emotions to override a strong internal predisposition or external distraction, and focus on more adaptive and relevant stimuli instead; working memory, the ability to hold and process new and already stored information; and cognitive flexibility, the ability to switch perspectives or focus of attention (6).

The classification of open and closed skill exercises may offer a way to examine the effect of exercise on brain functions (7). Variability, predictability, and complexity of the environment in which the sport is performed are different between open and closed skill exercises.

Open skill exercise demands more cognitive and executive loadings. Various opponents and changing environment must be controlled by many sets of motor coordination skills for open skill exercises. It is important to define, judge and act quickly during problem-solving in our daily life. To judge and decide on the competitor's technique and tactic are important for athletes in sports, too. Senior athletes always predict well the next intention or action of their opponents, the stronger the athlete's professional skills, the faster and more accurate the predictive ability.

Tennis which is an open skill exercise requires intense metabolic and neuromuscular effort. Making a quick judgment about the competitor's technique and tactic is needed in tennis, and cognitive flexibility accompanies motor skills; these characteristics of tennis may contribute to the development of executive functions (8).

There is a strong relationship between executive functions and sports success and, it is shown that tennis enhances executive functions development independent of physical

activity level in children (9,10). In an intervention study, 6 months of tennis training intervention improved the inhibitory control of children independent of physical fitness gain (11). Another study reported that tennis players exhibited greater inhibitory control than did swimmers and sedentary controls (12).

It is known that hand preference is a universal feature observed in primates as an indicator of cerebral asymmetry (13). Approximately 90% of people are right-handed, and archaeological evidence suggests that this is almost stable throughout history (14).

A study showed that left-handedness among athletes is more common than the sedentary population and it is also stated that left-handedness is more common in interactive sports especially for men (15). There is also some evidence pointing to a central advantage for left-handers in motor skills and it is explained by the settlement of spatial orientation and attention functions in the right hemisphere that controls the left hand (16). Left-handers show higher performance in motor skills due to bilateral representation of axial motor control and, it may enable them more successful in sports (17). Because of their relatively unfamiliar playing strategies and patterns, left-handed players might be thought to have a strategic advantage when facing a right-handed player. It is reported that the representation of left-handed players is two to five times more than right-handed players in international tennis competitions from 1968 through 1999 (18). However, a study showed that the positive impact of left-handed performance on high achievement in elite tennis was moderate and decreased in male professionals over time and was almost absent in female professionals (19). The effects of hand preference on cognition indicate different results. A research showed that hand preference had no significant effect on cognitive functions in upper middle-aged subjects for both genders (20). A research indicated that attention and memory scores were better in left-handed young adult women (21). Another study showed that left-handers had better visual skills as right-handers had shorter reaction times in children (22).

The effect of hand preference on cognitive functions in athletes has not been studied yet.

Thus, this study aims to investigate the effect of tennis on cognitive functions and the effect of hand preference on cognitive functions and sports performances of tennis players.

Materials and Methods

Forty eight adults (24 tennis players, 24 sedentary) aged 18-50 years ($M=37.8\pm 11.1$) participated in the study (Table 1). Participants were divided equally for sub-groups including right-handed tennis players, left-handed tennis players, right-handed sedentary, left-handed sedentary. Athletes were playing tennis at least for 5 years and they were the members of tennis clubs in Ankara that are associated Turkish Tennis Federation.

The groups did not differ significantly for education years, they were all under-graduate or bachelor's degree. No participants had a history of neurological or psychiatric disorders and all had normal or corrected-to-normal vision. Participants were non-smokers and women were in pre-menopausal period. The study was approved by Ankara University Ethics Committee Undergraduate Student Research (No: 72189195-050.03.04-E.2704) and all participants provided written informed consent.

Tennis players were assessed with the type of exercise questionnaire. We evaluated the specific type of exercise and the frequency per week, the duration per time and the years of participating in tennis. Chapman and Chapman's Hand Preference Questionnaire was assessed for all participants (23). We used a modified version of Corsi's block-tapping test (CBTT) and mental rotation test (MRT) of free software PEBL 2 to assess selective attention and short term spatial memory (24).

Modified CBTT is based on CBTT developed in 1971 which is a serial recall task that involves the integration of temporal and spatial information (25). This test is designed to study cerebral lateralization of visuospatial functions in general and to investigate cognitive functions associated with the right temporal lobe in particularly. In this test, irregularly distributed blocks on the screen are lit up in the first screen for 4 seconds and the subject must tap their previous position on the second screen. CBTT task starts with sequences involving a small number of blocks and gradually increases in difficulty up to nine blocks.

It measures both the number of tapping blocks correctly recalled (total correct score) and the longest sequence recalled (span score). The test was performed with right and left hand in sequence. In this study, we applied CBTT with both hands to

obtain more data and to compare the right and the left hand effect.

Mental rotation is imagining how a stimulus would look like if it would be rotated. In this task, the participant mentally rotates a visual grid without time pressure. The test is performed bimanually and there are 20 trials. Total correct score is recorded.

Verbal fluency test (VFT) is used as an efficient screening instrument of general verbal functioning. It consists of category fluency and letter fluency (26). Participants produce as many words as possible from a category and letter in a given time (60 seconds) and, the score in each task is the number of unique correct words.

All cognitive performance measurements were performed in an isolated environment and several pretest trials were given to all subjects to familiarize them with the tasks.

Statistical Analysis

Statistical analysis were performed using SPSS version. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The normality of data distribution was tested with the Shapiro-Wilk test. The descriptive statistics of the data were given as median (minimum-maximum), mean \pm standard deviation for continuous variables. The Mann-Whitney U test was used to compare differences between the groups, significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

There was a significant difference between the groups for CBTT that is performed with the left hand but not with the right hand. Total right score and span score were higher in tennis players than sedentary control for CBTT which is performed with the left hand ($p=0.013$, $p=0.02$) (Table 2; Figure 1, 2).

Table 1: Baseline characteristics of groups (mean \pm SD)

	RH tennis players	LF tennis players	RH control group	LH control group
Age (years)	37.09 \pm 12.03	38.9 \pm 10.8	39.4 \pm 11.3	34.8 \pm 11.2
Sports year (years)	6.7 \pm 2.8	7.6 \pm 2.3	-	-
Gender (man/woman)	8/4	6/6	5/7	6/6

SD: Standard deviation, RH: Right-handed; LH: Left-handed

Table 2: Cognitive task parameters; median (min; max)

	Tennis players	Control group	p-value
Left hand CBT			
Total score	55.5 (16; 117)	40 (9; 162)	0.013*
Span score	6 (4; 9)	5 (3; 9)	0.02*
Right hand CBT			
Total score	60 (16; 144)	40 (20; 153)	0.099
Span score	6 (4; 9)	5 (4; 9)	0.097
Verbal fluency test	26 (8; 37)	28 (7; 43)	0.620
Matrix rotation test	15 (9; 18)	14 (5; 19)	0.534

CBT: cognitive behavioral therapy, min: Minimum, max: Maximum

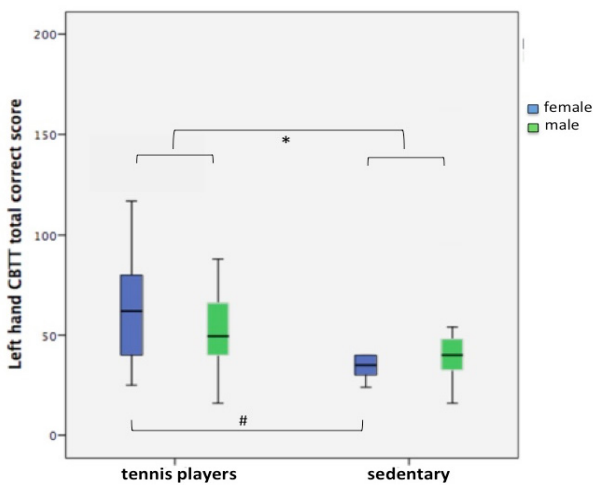


Figure 1: Left hand CBTT total score

CBTT: Corsi's block-tapping test; # indicates that tennis players' left hand CBTT score vs. sedentaries $p < 0.05$; * indicates that female tennis players' left hand CBTT score vs. sedentary females $p < 0.05$

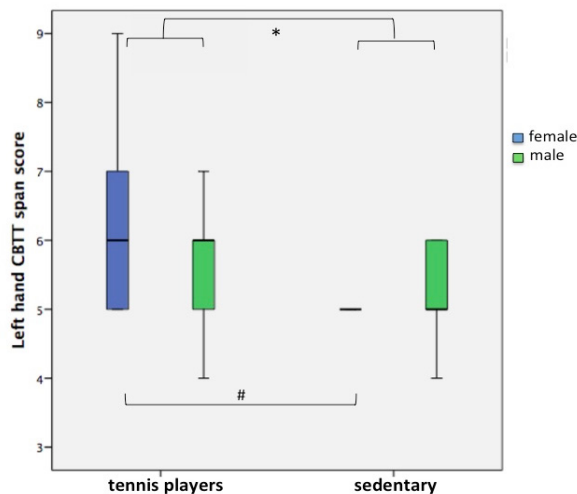


Figure 2: Left hand CBTT span score

CBTT: Corsi's block-tapping test * indicates that tennis players' left hand CBTT span score vs. sedentaries $p < 0.05$; # indicates that female tennis players' left hand CBTT span score vs. sedentary females $p < 0.05$

Gender difference exhibited for CBTT left-hand scores. There was a significant difference for CBTT left-hand total correct and span scores between tennis players and sedentary control in women but not much in men ($p = 0.029$, $p = 0.048$) (Figure 1, 2).

There was no significant difference for MRT and VFT between the groups ($p = 0.534$; $p = 0.620$) (Table 2).

Discussion

Working memory is the ability to protect and manipulate information and it is vulnerable to age. Working memory

has been shown to be relevant to the progression of many developmental and neuropsychological disorders. It keeps and consolidates the complex information for long term storage and it is important for efficient cognitive functioning.

Prior studies suggested that there are two components for working memory which are referred as protection and manipulation. The "continuum" model proposes that visuospatial working memory is two part as passive storage and active manipulation. Passive storage means short-term processing of information and active manipulation means to integrate the stored information (27).

Many studies examined the relationship between exercise and working memory and demonstrated a positive effect of exercise on working memory performance (28).

It was demonstrated that physically active participants showed higher working memory capacity than sedentary in a reading span task (29). Researchers observed that fitter young adults showed better accuracy in a 2-back task and it was showed a greater working memory capacity in the physically active group compared to sedentary (30). In this study, it was observed that playing tennis regularly had a developing effect on visual-spatial memory performance. Significantly higher left-hand scores of CBTT in tennis players can be interpreted as a positive effect of exercise on working memory. Due to visuospatial skills are represented in the right hemisphere, higher left-hand scores of CBTT can be interpreted as a result of the right hemisphere is more sensitive to these task-related tests. The right hemisphere is actively involved during the left-hand CBTT and, tennis may have contributed to easier and faster activation of neural networks related to the left hand.

It is generally accepted that males show an advantage in spatial processing. Studies are reporting that males outperform females in CBTT (31). A study showed that significant differences pointing to a better performance of males on the spatial span score parameter of CBTT (32). Thus, the relationship between exercise and brain health might vary by gender. In our study, the basis of significant difference between tennis players and sedentary was women tennis players in left-hand CBTT scores. Improving the effect of playing tennis was more common in women. Women may be more responsive to the effects of exercise on visuospatial memory skills.

The visual processing capacity of the working memory can store information about shapes, distances, and colors, mentally rotate images, and reconstruct visual environments. The working memory tasks used in this study focus on different aspects of working memory. While CBTT focuses protection parameter of working memory, MRT focuses on active manipulation and transforming the stored visual information. Our results are in line with the finding that exercise improves the protection parameter of working memory (33).

A study showed that elite combat athletes demonstrated better mental rotation performance than elite runners (8). Another study indicates large differences in mental rotation performance that orienteers and gymnasts outperforming the non-athletes and endurance runners (34). In our study, the mental rotation performance of tennis players did not differ from that of sedentary contrary to expectations. The wide age range of our study may have had an impact on results given that working memory is age-related. So indeed, the findings of a systematic review suggested that the cognitive benefits of exercise may vary across the lifespan (35).

There are conflicting results on the effects of exercise on verbal memory and fluency. A study showed that twelve weeks of aerobic exercise over a 6-year period improved verbal fluency (36) and cardiorespiratory fitness are positively associated with verbal memory and fluency in healthy older adults (37). A study demonstrated that after 12 weeks of aerobic exercise, semantic verbal fluency output was better in the exercise group than sedentary (38).

On the contrary, a study demonstrated that elderly individuals who had been regularly playing tennis more than 10 years didn't show greater executive function and memory performance (39). It was showed that three times per week for 6 weeks aerobic exercise had the potential to improve visuospatial memory performance but no effect on verbal memory (40).

This study showed no significant association between playing tennis and verbal fluency. Literature that examines the relationship between exercise and verbal fluency predominantly involves older adults. The effect of exercise on verbal fluency may be a response to age-related cognitive loss. Our findings of the effects of exercise on verbal fluency may be related to that there is no participant over 65 years old in our study.

Furthermore, we only applied supermarket part in the category subsection of VBT. Lacking of letter subsection and other category tests may have had an impact on our results.

Conclusion

We found no significant hand preference effect on tennis players' cognition unlike a study which found a moderate effect of being left-handed for tennis ability. To further assess the relationship between hand preference effect on cognition in tennis players, broader experiment groups and narrow age range should be investigated. However, preferred cognitive tests should be reviewed again. In addition to VBT, verbal memory tests can be used; 3D visual images can be preferred for mental rotation test. Research that investigate the effects of regular sports on brain health will have noteworthy results to prevent and improve public health.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ankara University Ethics Committee Undergraduate Student Research (No: 72189195-050.03.04-E.2704).

Informed Consent: All participants provided written informed consent.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: E.Gü., E.G., E.A., O.A., B.A., M.N.Ç., F.Ç., Design: E.Gü., E.G., S.H., Data Collection or Processing: E.Gü., E.G., E.A., O.A., B.A., M.N.Ç., F.Ç., Analysis or Interpretation: E.G., E.Gü., S.H., Literature Search: E.Gü., E.G., E.A., O.A., B.A., M.N.Ç., F.Ç., Writing: E.G., E.Gü.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51:1242-1251.
2. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, et al. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:876-884.
3. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007;30:464-472.
4. Kramer AF, Colcombe S. Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults: A Meta-Analytic Study-Revisited. *Perspect Psychol Sci.* 2018;13:213-217.
5. Chaddock L, Pontifex MB, Hillman CH, et al. A review of the relation of aerobic fitness and physical activity to brain structure and function in children. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17:975-985.
6. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135-168.
7. Schmidt RA, Wrisberg CA. Motor learning and performance: A situation-based learning approach (4th ed.). *Human kinetics;* 2008.
8. Moreau D, Conway ARA. Cognitive enhancement: A comparative review of computerized and athletic training programs. *International Review of Sport and Exercise Psychology.* 2013;6:155-183.
9. Vestberg T, Reinebo G, Maurex L, et al. Core executive functions are associated with success in young elite soccer players. *PLoS One.* 2017;12:0170845.
10. Ishihara T, Sugasawa S, Matsuda Y, et al. Relationship between sports experience and executive function in 6-12-year-old children: independence from physical fitness and moderation by gender. *Dev Sci.* 2018;21:12555.
11. Crova C, Struzzolino I, Marchetti R, et al. Cognitively challenging physical activity benefits executive function in overweight children. *J Sports Sci.* 2014;32:201-211.
12. Wang CH, Chang CC, Liang YM, et al. Open vs. closed skill sports and the modulation of inhibitory control. *PLoS One.* 2013;8:55773.
13. Corballis MC, Badzakova-Trajkov G, Häberling IS. Right hand, left brain: genetic and evolutionary bases of cerebral asymmetries for language and manual action. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2012;3:1-17.
14. Sherwood CC, Subiaul F, Zawidzki TW. A natural history of the human mind: tracing evolutionary changes in brain and cognition. *J Anat.* 2008;212:426-454.

15. Grouios G, Tsorbatzoudis H, Alexandris K, et al. Do left-handed competitors have an innate superiority in sports? *Percept Mot Skills*. 2000;90:1273-1282.
16. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:37-48.
17. Judge J, Stirling J. Fine motor skill performance in left- and right-handers: Evidence of an advantage for left-handers. *Laterality*. 2003;8:297-306.
18. Holtzen DW. Handedness and professional tennis. *Int J Neurosci*. 2000;105:101-119.
19. Loffing F, Hagemann N, Strauss B. Left-handedness in professional and amateur tennis. *PLoS One*. 2012;7:49325.
20. Hatta T. Associations between handedness and executive function in upper-middle-aged people. *Laterality*. 2018;23:274-289.
21. Chaudhary S, Narkeesh A, Gupta N. A Study of Cognition in Relation with Hand Dominance. *Journal of Exercise Science and Physiotherapy*. 2009;5:20-23.
22. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Al-Mutairi H, et al. Association of Cognitive Abilities and Brain Lateralization among Primary School Children in Kuwait. *Neurosci J*. 2016;2016:6740267.
23. Chapman LJ, Chapman JP. The measurement of handedness. *Brain Cogn*. 1987;6:175-183.
24. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014;222:250-259.
25. Berch DB, Krikorian R, Huha EM. The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn*. 1998;38:317-338.
26. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York, NY: Oxford University; 2012.
27. Cowan N. The many faces of working memory and short-term storage. *Psychon Bull Rev*. 2017;24:1158-1170.
28. Chang YK, Huang CJ, Chen KF, et al. Physical activity and working memory in healthy older adults: an ERP study. *Psychophysiology*. 2013;50:1174-1182.
29. Lambourne K. The relationship between working memory capacity and physical activity rates in young adults. *J Sports Sci Med*. 2006;5:149-153.
30. Padilla C, Pérez L, Andrés P. Chronic exercise keeps working memory and inhibitory capacities fit. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:49.
31. Piccardi L, Iaria G, Ricci M, et al. Walking in the Corsi test: which type of memory do you need? *Neurosci Lett*. 2008;432:127-131.
32. Grossi D, Matarese V, Orsini A. Sex differences in adults' spatial and verbal memory span. *Cortex*. 1980;16:339-340.
33. Tsai CL, Chang YK, Chen FC, et al. Effects of cardiorespiratory fitness enhancement on deficits in visuospatial working memory in children with developmental coordination disorder: a cognitive electrophysiological study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29:173-185.
34. Schmidt M, Egger F, Kieliger M, et al. Gymnasts and orienteers display better mental rotation performance than nonathletes. *J Individ Differ*. 2016;37:1-7.
35. Gu Q, Zou L, Loprinzi PD, et al. Effects of Open Versus Closed Skill Exercise on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychol*. 2019;10:1707.
36. Alfini AJ, Weiss LR, Nielson KA, et al. Resting Cerebral Blood Flow After Exercise Training in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2019;67:671-684.
37. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, et al. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:459-465.
38. Nocera J, Crosson B, Mammino K, et al. Changes in Cortical Activation Patterns in Language Areas following an Aerobic Exercise Intervention in Older Adults. *Neural Plast*. 2017;2017:6340302.
39. Culpin S. Effects of long-term participation in tennis on cognitive function in elderly individuals. Doctoral dissertation Edith. Cowan University Joondalup, Australia: 2018.
40. Stroth S, Hille K, Spitzer M, et al. Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychol Rehabil*. 2009;19:223-243.

Çocukluk Çağında Fleksible Bronkoskopi: 5 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Flexible Bronchoscopy in Childhood: 5-year Single-center Experience

© Gizem Özcan¹, © Özlem Selvi Can², © Fazılcan Zirek¹, © Merve Nur Tekin¹, © Nazan Çobanoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Fleksible bronkoskopi (FB), çocukluk çağı solunumsal hastalıklarının tanısında kullanılan yöntemlerden biridir. Bu tanısal yöntem ile burun, yutak, gırtlak ve trakeobronşiyal ağaç değerlendirilir. Bu çalışmada, beş yıllık FB deneyimimizi sunmayı ve FB'nin çocuk hastalarda tanısal yararına dikkat çekmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda 1 Mart 2014 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında uygulanan FB işlemlerini geriye dönük olarak değerlendirdik. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, FB endikasyonu, uygulama yolu, kullanılan bronkoskopi boyutu, bronkoalveoler lavajın nereden yapıldığı, patolojik bronkoskopik bulgular ve işlem ile ilişkili komplikasyonlar incelendi.

Bulgular: Toplam 310 hastaya 316 FB işlemi uygulandı. Hastaların 170'i (%53,7) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 48 aydı. En sık üç endikasyon olarak atelektazi (n=68, %21,5), kronik öksürük (n=53, %16,8) ve stridor (n=42, %13,3) saptandı. İki yüz otuz beş (%74,4) hastada FB işlemi ile tanısal bulgu saptandı. On beş (%4,7) hastada işlem ile ilişkili minör komplikasyon gelişti, bu hastaların 10'unda (%3,4) kısa süreli hipoksemi mevcuttu.

Sonuç: Solunumsal şikayeti olan çocuk hastalarda birçok endikasyon ile FB işlemi yapılabilir. İşlem öncesi yeterli hazırlık ve işlemin tecrübeli ekipler tarafından yapılması işlemin güvenli bir şekilde tamamlanabilmesi için çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Bronkoalveoler Lavaj, Çocukluk, Fleksible Bronkoskopi

Abstract

Objectives: Flexible fiberoptic bronchoscopy (FB) is one of the methods used for the diagnosis of childhood respiratory diseases. This diagnostic method allows the examination of the nose, pharynx, larynx and tracheobronchial tree. In this study, we aimed to present our five-year FB experience and to draw attention to the diagnostic benefit of FB in childhood.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the indications and results of 316 FB procedures performed in our center between March 1, 2014 and March 1, 2019. Patients' age, gender, chronic diseases, indication of FB, route of administration, size of bronchoscopy used, microbiological and cytological examination results of bronchoalveolar lavage liquid, pathological bronchoscopic findings, diagnosis and complications during bronchoscopy were examined.

Results: In the five-year period, a total of 300 patients underwent 316 FB procedures. One hundred and seventy of 316 FB patients that were evaluated (53.7%) were boys. The median age of the patients was 48 months. The most common indications for bronchoscopy were atelectasis (n=68, 21.5%), chronic cough (n=53, 16.8%) and stridor (n=42, 13.3%). Diagnostic findings were obtained during bronchoscopy in 235 (74.4%) patients. Fifteen (4.7%) patients developed minor complications and 10 (3.4%) of these patients had short-term hypoxemia during the procedure.

Conclusion: FB in childhood is a method that can be performed with many indications in patients with respiratory symptoms. Adequate preparation prior to the procedure and careful monitoring of the patient by a trained team during the procedure are crucial for the safe completion of the procedure.

Key Words: Bronchoalveolar Lavage, Childhood, Flexible Bronchoscopy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gizem Özcan,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 865 95 46 E-posta: gizemaltay87@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9063-4063

Geliş Tarihi/Received: 02.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Bronkoskopi, alt ve üst solunum yollarının endoskopik olarak incelenmesi işlemidir. Rijit ve fleksible bronkoskopi (FB) olarak iki şekilde uygulanabilir. FB; burun, yutak, gırtlak ve trakeobronşiyal ağacın görüntülenmesine olanak sağlar. İşlem sırasında hava yollarının mukozal özellikleri, lümen şekli ve çapının yanı sıra glottis hareketleri gibi dinamik değişiklikler de gözlemlenebilir. İşlemin diğer bir avantajı da değerlendirmenin video ile kaydedilmesi ve ardından bulguların tekrar değerlendirilebilmesidir (1). Wood ve Fink (2) tarafından ilk kez 1978 yılında bildirildiğinden bu yana işlemin endikasyonları, tanıl kullanımı ve güvenilirliği zamanla daha net belirlenmiştir (3). İşlemin tanıl kullanımı dışında birçok patolojide tedavi için kullanımı da bulunmaktadır (4). FB ile yapılan bronkoalveoler lavaj (BAL) işlemi ise distal hava yolları ve alveoler yüzeylerden temsili örnekler elde edilerek enfeksiyöz ve/veya enflamatuvar süreçler hakkında bilgi edinebilme olanağı sağlar (5,6). FB için kesin kontraendikasyon bulunmamakla birlikte dirençli pulmoner hipertansiyon, hipoksemi, düzeltilmemiş kanama diyatezi görece kontraendikasyonlar arasında sayılabilir (1,4).

FB, çocuklarda da uygulanabilen ve minör komplikasyonları olan güvenli bir işlemdir (7). Önceki çalışmalarda işlem sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyon sıklığı %1-7 olarak bildirilmiştir ve en sık görülen komplikasyonlar hipoksemi, laringospazm, bronkospazm, epistaksis ve pnömotorakstir (8-11). Her hasta için endikasyonların ve klinik durumun dikkatli analizi, işlem sırasında uygun anestezi ile izleme işlemin minimum komplikasyonla başarılı olmasını sağlar. Bu çalışmada, beş yıllık FB deneyimimizi sunmayı ve FB'nin çocuk hastalarda tanıl yararına dikkat çekmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda 1 Mart 2014 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında uygulanan FB işlemlerini geriye dönük olarak değerlendirdik. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, FB endikasyonu, uygulama yolu, kullanılan bronkoskopi boyutu, BAL'nin nereden yapıldığı, patolojik bronkoskopik bulgular ve işlem ile ilişkili komplikasyonlar incelendi.

FB İşlemi

FB öncesinde hastaların aileleri yapılacak işlemin nedenleri, amacı, güvenilirliği ve olası komplikasyonları açısından bilgilendirildi ve ailelerden yazılı onamları alındı. İşlemden bir gün önce hastaların hastaneye yatışı yapıldı. İşlemden önce sadece anne sütü ile beslenen bebekler için dört saat, altı ay ile üç yaş arasındaki çocuklar için dört ila altı saat, daha büyük

çocuklar için altı saat açlık verildi. FB işlemi; ameliyathanede bronkoskopi yapacak olan çocuk göğüs hastalıkları uzman hekimi, asistan doktor, hemşire ve anestezi uzmanından oluşan bir ekip ile genel anestezi altında yapıldı. Hastaların işlem sırasındaki rutin anestezi izlemi; nabız oksimetresi, kapnografi, vücut ısısı ölçümü, üç kanallı elektrokardiyogram ve kan basıncı takibi ile yapıldı. Hastalara anestezi hazırlığı için midazolam (0,1 mg/kg) intravenöz ve parasetamol (10 mg/kg) oral yol ile verildi. Genel anestezi; propofol (2-3 mg/kg), ketamin (0,5 mg/kg) ile ve kas gevşetici kullanımı kontrendike olmayan hastalarda (üst hava yolu veya laringomalazi/trakeomalazi değerlendirmesi yapılmayacak olan) rokuronyum bromür (0,6 mg/kg) intravenöz uygulanması ile başlatıldı. İndüksiyon sırasında hastaya önce üç dakikalık pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı, ardından laringeal maske hava yolu (LMA) ventilasyonu ile hastaya sevofluran (1-1,3 MAC, %50-100 oksijen ile) veya intravenöz propofol infüzyonu (100-200 mcg/kg/dk) verildi. İşlem sonunda, indüksiyon sırasında rokuronyum kullanılması halinde nöromusküler blokaj sugammadex (2-4 mg/kg) ile tersine çevrildi. Malaziden şüphelenilen hastalara inhalasyon anestezikleri ile bilinçli sedasyon uygulandı ve değerlendirme spontan solunum altında yapıldı. Vücut ağırlığı 15 kg'den az olan hastalarda dış çapı 3,8 mm olan bronkoskop kullanılırken, 15 kg ve üzeri vücut ağırlığına sahip hastalarda 4,8 mm dış çaplı bronkoskop kullanıldı. İşlem sırasında vokal kord ve ana karina seviyesinde 0,5-1mL salin solüsyonlu lidokain verildi. BAL; mikrobiyolojik örneklem için ve şüpheli pulmoner hemosideroz, aspirasyon pnömonisi, pulmoner alveolar proteinozis olgularında yapıldı. BAL, vücut sıcaklığına ısıtılmış normal salin kullanılarak gerçekleştirildi. Vücut ağırlığı 20 kg altında olan çocuklarda 3 mL/kg'lik sıvı üçe bölünmüş dozlar halinde uygulandı. Vücut ağırlıkları 20 kg üzerindeki çocuklarda 20 mL hacimler, bronkoskopun emme kanalı yoluyla bir şiringa kullanılarak enjekte edildi. Avrupa Klinik Solunum Fizyolojisi Derneği tarafından önerildiği gibi verilen sıvının en az %40-70'i 25-100 mmHg basınç kullanılarak geri aspire edildi (5). Örnekler, sitolojik inceleme ve mikrobiyolojik değerlendirme için steril koşullarda ayrıldı. İşlem bittikten sonra hastalar uyanma odasına alınana kadar izlenmeye devam edildi. Hastalara gerekli durumlarda yüz maskesi ile oksijen ve ek inhaler tedaviler uygulandı. Sadece bu işlem için hastaneye yatırılan hastalar 2-4 saat klinik takip sonrası taburcu edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamız kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. Verilerin yüzde dağılımları SPSS 22.0 kullanılarak belirlenmiş olup tablo ve/veya şekillerde sunulmuştur.

Çalışma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 6 Haziran 2020; karar no: i6-365-20).

Bulgular

1 Mart 2014 ile 1 Mart 2019 arasındaki beş yıllık dönemde toplam 300 hastaya 316 FB işlemi uygulandı. Yüz yetmiş (%53,8) hasta erkekti. Hastaların ortanca yaşı 48 ay (aralık, 1 ay-31 yaş) idi (Tablo 1). Yüz yetmiş üç (%54,7) hastada kronik hastalık mevcuttu (Şekil 1).

FB için en sık endikasyonlar; atelektazi (n=68, %21,5), kronik öksürük (n=53, %16,8) ve stridor (n=42, %13,3) idi. Tüm endikasyonlar sıklıkları ile Şekil 2'de verilmiştir. Atelektazi nedeniyle FB yapılan hastaların 42'sinde (%61,7) işlem sonrası atelektazinin gerilediği akciğer direkt grafi kontrolü ile belirlenmiştir. Çalışmamızda bronkoskopilerin çoğu LMA yoluyla (n=243, %76,9) yapıldı (Tablo 2). İki yüz altmış iki (%82,9) işlemde BAL yapıldı. BAL'nin yapıldığı anatomik bölgeler Şekil 3'te sıklıkları ile birlikte verilmiştir.

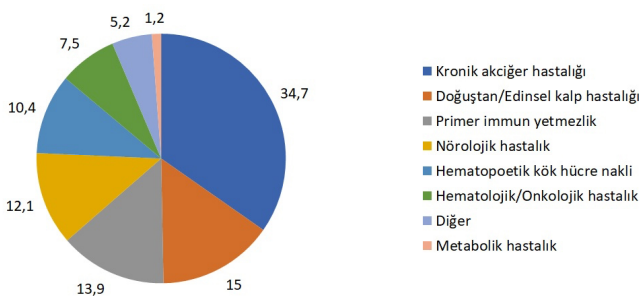
FB ile 235 (%74,4) hastada tanısal bulgular elde edildi (Tablo 3). En sık patolojik bronkoskopik bulgular; aktif enfeksiyonu

Tablo 1: Hastaların yaş dağılımları

Yaş	n (%)
<6 ay	47 (14,9)
6 ay-2 yaş	80 (25,3)
2-6 yaş	65 (20,6)
6-12 yaş	69 (21,8)
12-18 yaş	51 (16,1)
>18 yaş	4 (1,3)

Tablo 2: Fleksible bronkoskopi uygulama yolları

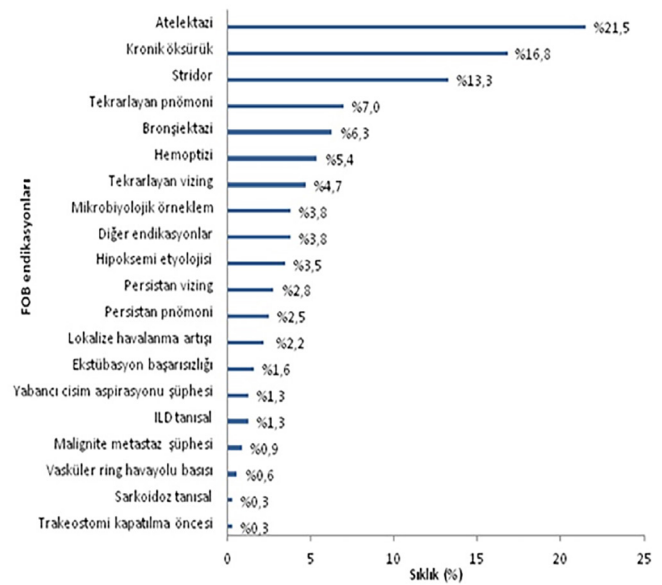
Uygulama şekli	n (%)
Laringeal maske hava yolu	243 (76,9)
Nazal ardından laringeal maske hava yolu	40 (12,7)
Entübasyon kanülü	14 (4,4)
Trakeostomi kanülü	10 (3,2)
Nazal	9 (2,8)



Şekil 1. Hastaların mevcut olan kronik hastalıkları

düşündüren pürülan sekresyon varlığı (n=87, %27,5), üst hava yolu anomalileri (n=33, %10,4) ve bronkomalazi (n=31, %9,8) idi. Laringomalazi üst hava yolu anomalilerinin %54,5'ini (n=18) oluştururken diğer anomaliler laringel kleft (n=3), sakküler kist (n=2), vokal kord paralizisi (n=3), vokal kord atrofisi (n=2), subglottik stenoz (n=4), subglottik hemanjiyom (n=1) idi. Trakeomalazi ve bronkomalazi dışında saptanan konjenital alt hava yolu anomalileri ise bronşiyal stenoz (n=6), bronş atrezisi (n=2), anormall bronşiyal dallanma (n=5), trakeal bronş (n=2), trakeaoözofageal fistül (n=2) idi.

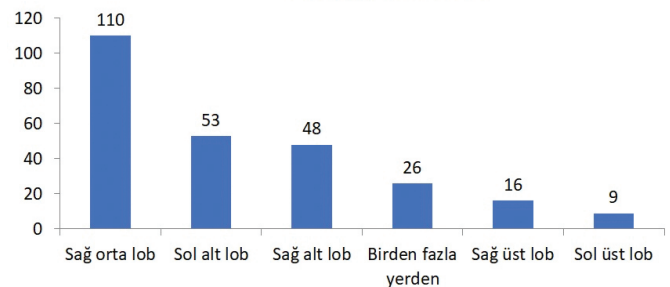
On beş (%4,7) hastada işlem sırasında ve/veya sonrasında geçici komplikasyon gelişti. On (%3,2) hastada kısa süreli hipoksemi, 2 (%0,6) hastada hipoksemi ve bradikardi, 2 (%0,6) hastada bronkospazm ve 1 (%0,3) hastada hipoksemi ardından gelişen hiperkapni nedeniyle işlem sonrası pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi oldu.



Şekil 2. FB için uygulama endikasyonları

FB: Fleksible bronkoskopi

BAL uygulama yerleri



Şekil 3. BAL uygulama yerleri

BAL: Bronkoalveoler lavaj

Tablo 3: Hastaların bronkoskopik bulguları

Bronkoskopik bulgu	n (%)
Aktif enfeksiyon düşündürülen pürulan sekresyon	87 (27,5)
Normal bulgular	81 (25,6)
Bronkomalazi	31 (9,8)
Konjenital üst hava yolu anomalisi (Laringomalazi hariç)	18 (5,7)
Konjenital alt hava yolu anomalisi (trakeo/bronkomalazi hariç)	17 (5,4)
Mukozal enflamasyon/laserasyon/granülasyon	16 (5,1)
Mukus tıkaçı	15 (4,7)
Laringomalazi	15 (4,7)
Laringo/trakeo/bronkomalazi birlikteliği	9 (2,8)
Birden fazla bölgede hava yolu anomalisi	7 (2,2)
Trakeomalazi	6 (1,9)
Diğer	6 (1,9)
Hava yolu dıştan bası	5 (1,6)
YCA	3 (0,9)

YCA: Yabancı cisim aspirasyonu

Tartışma

Çocukluk çağında FB'nin tanı ve tedavi amaçlı kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. Pediatrik FB ile ilgili kılavuzların geliştirilmesi ve daha fazla yayınlanmış deneyim, dünya çapında kullanımın yaygınlaşmasına neden olmuştur. Ülkemizde pediatrik FB'nin yapıldığı birkaç merkezden biri olarak bu çalışma ile 5 yıllık tecrübemizi paylaşmak istedik.

Çocukluk çağında FB için en sık bildirilen endikasyon stridordur (12-14). Çalışma grubumuzdaki hastaların geniş yaş aralığına sahip olması nedeniyle çalışmamızda en sık endikasyonun literatürden farklı olarak atelektazi olarak sonuçlandırıldığını düşünmekteyiz. FB; yabancı cisim, dıştan bası, mukus tıkaçı nedeniyle oluşan atelektazinin belirlenmesinde faydalı bir tanı ve tedavi yöntemidir. Atelektazinin özellikle küçük çocuklarda selektif BAL ve aspirasyona iyi yanıt verdiği bilinmektedir (15). Çalışmamızda da atelektazi nedeniyle FB yaptığımız hastaların %61,7'sinde işlem sonrası atelektazinin gerilediği görülmüştür. Yabancı cisim aspirasyonu olan çocuk hastalarda yabancı cisimlerin çıkarılmasında rijit bronkoskopi FB ile karşılaştırıldığında çok daha etkili ve güvenilir bulunmuştur (16,17). Merkezimizde yabancı cisim aspirasyon şüphesi ile başvuran hastalara tanıklı öykü olması ve/veya fizik muayene ve görüntüleme aspirasyonu destekler patolojik bulgu olması halinde rijit bronkoskopi yapılmaktadır. Çalışmamızda şüpheli yabancı cisim aspirasyonu ile FB uygulanan hastalar (n=3) bu kriterleri karşılamayan hastalardır.

Çocuklarda FB uygulaması sırasında kullanılan anestezi yöntemleri merkezler arasında farklılık göstermektedir. Bilinçli sedasyon, çocuğun spontan solunumuna izin verdiği için malaziyi değerlendirmede yardımcı olmaktadır. Genel anestezi ise çocuğun ve bronkoskopistin konforu avantajına sahiptir ancak ameliyathanede dikkatli bir izlem ile yapılması gerekir (18). Çalışmamızda malazi ön tanısı olmayan tüm hastalara ameliyathanede anestezi uzmanı tarafından genel anestezi uygulandı ve işlem boyunca hasta anestezi tarafından yakından izlendi.

Amerikan Toraks Derneği, en etkili hava yolu değerlendirmesi için hastanın spontan nefes almasına izin verilmesi gerektiğini öne sürmekte, sonrasında ise LMA gibi bir yapay hava yolu ile işlemin devamını önermektedir (3). LMA, çocuklarda genel anestezi altında yapılan FB için güvenli ve etkili bir yardımcıdır. Endotrakeal tüple karşılaştırıldığında daha büyük iç çapı ile hava yolu direncinde önemli bir artış olmaksızın nispeten büyük fiberoptik bronkoskop kullanımına izin verir (19). Çalışmamızda en sık uygulama yöntemi olarak LMA saptanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki 15 (%4,7) hastada işlem sırasında ve/veya sonrasında geçici komplikasyonlar gelişirken, en sık rastladığımız komplikasyon kısa süreli hipoksemi idi. Mondal ve ark. (20) genel anestezi altında FB uygulanan 100 pediatrik hastadan 14'ünde minör komplikasyonlar geliştirdiğini ve en sık görülen komplikasyonun geçici hipoksemi olduğunu bildirmişlerdir. Önceki birçok tek merkezli çalışmada da en sık bildirilen komplikasyon hipoksemi (11,13,14). Hipoksemiye neden olan mekanizmalar arasında bronkoskop tarafından hava yolunun tıkanması, sedasyonla solunum dürtüsünün depresyonu, aşırı öksürük ve laringobronkospazm sunulmuştur (8). Sonuçlarımız hipoksemi açısından Mondal ve ark. (20) ile uyumlu olmakla birlikte çalışmamızda yüzde daha düşüktür. İşlem sırasında anestezi derinliği ve yaşamsal belirtilerin bir anestezi uzmanı tarafından izlenmesi işlem sırasında bronkoskopistin tüm dikkatini işleme verme fırsatını oluşturduğu böylece işlemin süresinin ve gelişebilecek komplikasyonların oranının azaldığını düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttu. Öncelikle kesitsel ve geriye dönük bir çalışmaydı. Diğer bir kısıtlılık ise hasta sayısının az olmasıydı. Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı tanımlayıcı bir çalışma için yeterli olsa da karşılaştırmalı analiz için oluşturulacak alt grupların hasta sayıları yeterli değildi.

Sonuç

FB çocukluk çağında birçok solunumsal hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. İşlemin tecrübeli merkezlerde, uygun koşullar altında yapılması oluşabilecek komplikasyon sıklığını oldukça azaltmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 6 Haziran 2020; karar no: i6-365-20).

Hasta Onayı: Ailelerden yazılı onamları alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ç., Ö.S.C., Konsept: N.Ç., Dizayn: G.Ö., F.Z., M.N.T., Veri Toplama veya İşleme: G.Ö., Analiz veya Yorumlama: G.Ö., Literatür Arama: G.Ö., F.Z., M.N.T., Yazan: G.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J.* 2003;22:698-708.
2. Wood RE, Fink RJ. Applications of flexible fiberoptic bronchoscopes in infants and children. *Chest.* 1978;73:737-740.
3. Faro A, Wood RE, Schechter MS, et al. Official American Thoracic Society technical standards: flexible airway endoscopy in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1066-1080.
4. Wood RE. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients. Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A. editors. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* Philadelphia: Elsevier.; 2018. s. 134-146.
5. Eber E. Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir Monogr.* 1997;2:136-161.
6. Reynolds HY. Bronchoalveolar Lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:250-263.
7. Wood RE. Spelunking in the pediatric airways: explorations with the flexible fiberoptic bronchoscope. *Pediatr Clin North Am.* 1984;31:785-799.
8. de Blic J, Marchac V, Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. *Eur Respir J.* 2002;20:1271-1276.
9. Schnapf BM. Oxygen desaturation during fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. *Chest.* 1991;99:591-594.
10. Nussbaum E. Pediatric fiberoptic bronchoscopy: Clinical experience with 2,836 bronchoscopies. *Pediatr Crit Care Med.* 2002;3:171-176.
11. Hamouda S, Queslati A, Belhadj I, et al. Flexible bronchoscopy contribution in the approach of diagnosis and treatment of children's respiratory diseases: the experience of a unique pediatric unit in Tunisia. *Afr Health Sci.* 2016;16:51-60.
12. Godfrey S, Avital A, Maayan C, et al. Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:261-269.
13. Kirvassilis F, Gidarid D, Ventouri M, et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy in Greek children. *Hippokratia.* 2011;15:312-315.
14. Woodhull S, Goh Eng Neo A, Tang Poh Lin J, et al. Pediatric Flexible Bronchoscopy in Singapore: A 10-year Experience. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2010;17:136-141.
15. Brownlee KG, Crabbe DC. Paediatric bronchoscopy. *Arch Dis Child.* 1997;77:272-275.
16. Goyal R, Nayar S, Gogia P, et al. Extraction of tracheobronchial foreign bodies in children and adults with rigid and flexible bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2012;19:35-43.
17. Righini CA, Morel N, Karkas A, et al. What is the diagnostic value of flexible bronchoscopy in the initial investigation of children with suspected foreign body aspiration? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1383-1390.
18. Jaggar SI, Haxby E. Sedation, anaesthesia and monitoring for bronchoscopy. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3:321-327.
19. Yazbeck-Karam VG, Aouad MT, Baraka AS. Laryngeal mask airway for ventilation during diagnostic and interventional fibreoptic bronchoscopy in children. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:691-694.
20. Mondal P, Dalal P, Sathiyadevan N, et al. Flexible Bronchoscopy Under Bronchoscopist-Administered Moderate Sedation Versus General Anesthesia: A Comparative Study in Children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2018;31:166-173.

Is There a Difference in Anxiety, Body Perception, and Depression Scales According to Subphenotypes of Polycystic Ovary Syndrome?

Polikistik Over Sendrom Fenotipleri Arasında Depresyon, Anksiyete ve Beden Algısı Ölçekleri Açısından Farklılık Var Mıdır?

Asena Gökçay Canpolat¹, Özgür Demir¹, Merve Sema Sert², Betül Yarsan², Züleyha Tekfidan², Şeyma Nur Yaman², Esmanur Oğuz², Ela Gazal², Hande Hatice Şimşek², Tuğba Altun Ensari³, Demet Çorapçioğlu¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most prevalent female reproductive disorder. PCOS is associated with increased mood disorders. We aimed to evaluate the association between PCOS sub-phenotypes and anxiety, body perception, and depression scales in our study.

Materials and Methods: We enrolled 74 patients with PCOS and we assigned them into subphenotypes of PCOS. The Beck depression inventory (BDI-II) was used for depression, the Beck anxiety inventory (BAI) was used for anxiety, and the body esteem scale (BES) was used to assess body perception for all participants.

Results: The BDI-II scores of phenotype A were higher than phenotype D. The BAI scores of phenotype A were higher than phenotype B, C, and D. There was no difference between BES scores through all PCOS phenotypes. There was a difference in modified Ferriman-Gallwey score between phenotypes except between phenotype A and phenotype B ($p=0.13$). An increase in BMI by 1 kg/m² was found to cause a 0.49 increase in depression scores ($p=0.01$) but there was no association between BMI and BAI and BES scores ($p=0.33$, $p=0.18$).

Conclusion: PCOS is associated with mood disorders, especially anxiety and depression. Until now, there was no information about the prevalence of mood disturbances according to subphenotypes of PCOS. The higher prevalence of depression was seen in phenotype A than phenotype D but it was similar among A, B, and C. It has suggested that hyperandrogenism may have a causative effect on pathogenesis of depression in women with PCOS. The higher BAI scores were recorded in phenotype A than phenotype B, C, and D, and BES scores were similar through phenotypes. Although we could not find a close phenotype-mood disorder association, we believe the need for screening for mood disorders, especially anxiety and depression, for patients with PCOS because of the importance of the disease's psychological consequences.

Key Words: PCOS Phenotypes, Depression, Anxiety, Body Perception, Modified Ferriman-Gallwey Score

Öz

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), en yaygın kadın üreme bozukluğudur. PKOS duygudurum bozuklukları ile ilişkilidir. Çalışmamızda PKOS alt fenotipleri ile anksiyete, beden algısı ve depresyon ölçekleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya PKOS'li 74 hasta dahil edilmiş ve PKOS'nin alt fenotiplerine ayrılmıştır. Tüm katılımcılara depresyon için Beck depresyon envanteri (BDI-II), anksiyete için Beck anksiyete envanteri (BAE) ve beden algısını değerlendirmek için beden saygısı ölçeği (BES) kullanıldı.

Bulgular: Fenotip A'nın BDI-II skorları, fenotip D'den daha yüksekti. Fenotip A'nın BAI skorları, fenotip B,C ve D'den yüksekti. BES skorları açısından tüm fenotipler açısından fark yoktu. Fenotip A ve fenotip B dışında ($p=0,13$), fenotipler arasında Ferriman-Gallwey skorları açısından fark yoktu.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Asena Gökçay Canpolat,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 508 21 00 E-mail: asena-gokcay@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1186-2960
Received/Geliş Tarihi: 30.10.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 07.01.2021



©Copyright 2021 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.

BKİ'deki her 1 kg/m² artışın, depresyon skorlarında 0,49 artışa neden olduğu, ancak BKİ, BAI ve BES skorları arasında ilişki bulunmadığı tespit edildi ($p=0,33$, $p=0,18$).

Sonuç: PKOS duygudurum bozuklukları ile ve özellikle anksiyete ve depresyon ile ilişkilidir. Şimdiye kadar, PKOS alt fenotiplerine göre duygudurum bozukluklarının yaygınlığı hakkında bilgi bulunmamaktadır. Fenotip A'da, fenotip D'ye göre daha yüksek depresyon prevalansı görülmüş, ancak A, B ve C arasında benzerlik görülmüştür. Bu durum, PKOS'li kadınlarda hiperandrojenizmin depresyon patogeneğinde nedensel bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. Fenotip A'da, fenotip B, C ve D'ye oranla daha yüksek BAI skorları tespit edilmiş, ancak BES skorları tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Fenotip-duygudurum bozukluğu ilişkisi özgül olarak bulunamamış olsa da, hastalığın psikolojik sonuçlarının önemi nedeniyle PKOS'li hastalarda duygudurum bozukluklarının, özellikle anksiyete ve depresyonun taranması gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: PKOS Alt Fenotipleri, Depresyon, Anksiyete, Beden Algısı, Modifiye Ferriman Gallway Skoru

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most prevalent reproductive disorder found in 6–10% of the female population based on race and ethnicity, causing the impairing quality of life and morbidity for women (1). According to a study from our country revealed a prevalence of 6.1% with National Institutes of Health criteria, 15.3% with Androgen Excess Society and PCOS Society, and 19.9% with Rotterdam criteria (2). Besides ovulatory dysfunctions and hyperandrogenism features, PCOS also includes metabolic, cardiovascular, and physics social derangements such as impaired glucose tolerance, type-2 diabetes mellitus, dyslipidemia, coronary heart disease, anxiety, and depression (3–5). There are four phenotypes (A–D) of PCOS according to Rotterdam criteria (6). Phenotype A is composed of hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovarian morphology (PCOM); phenotype B consists of hyperandrogenism and ovulatory dysfunction. Phenotype C consists of hyperandrogenism, and PCOM and phenotype D consists of ovulatory dysfunction and PCOM. Data derived from population studies showed that phenotype A and B are more associated with metabolic dysfunction, obesity, and menstrual irregularities (4). There are more than thirty cross-sectional designed studies, longitudinal and large population-based studies from different world regions, have examined the association between PCOS and depressive or anxiety symptoms. A recent review reported a 4.18 increased odds of depression and a 5.62 increased odds of anxiety with PCOS than controls (7). The precise mechanism underlying the increased risk of depressive and anxiety symptoms in PCOS is unclear, however potential factors such as obesity, insulin resistance, elevated androgens, infertility, inflammation, and hirsutism may act together.

There are many data about the association of increased risk of psychological consequences for PCOS, but the relation between sub-phenotypes of PCOS and mood disturbances are not evaluated yet. Therefore, we aimed the evaluate the association between PCOS sub-phenotypes and anxiety, body perception, and depression scales.

Materials and Methods

Seventy-four non-pregnant women aged between 17 to 45, having clinical, biochemical, and radiological findings consistent with PCOS, were prospectively enrolled between 2017–2019. The definition of PCOS was determined according to the Rotterdam criteria (8). Rotterdam criteria require two out of three criteria of i) oligo and/or anovulation, ii) clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and iii) PCOM diagnosed with either pelvic or transvaginal ultrasonography. Hirsutism was defined according to the modified Ferriman-Gallwey score (mFGS) (≥ 7) (9). The clinical conditions causing anovulation, hyperandrogenism such as congenital adrenal hyperplasia, prolactinoma, Cushing syndrome/disease, and mood disorders, use of any types of antidepressants were also excluded.

The demographic, clinical, and laboratory data, including body mass index (BMI), were recorded for each participant. Blood samples were obtained from each patient in the morning at an 8 h fasting state to measure biochemistry panel and total testosterone, dehydroepiandrosterone to determine hyperandrogenism. The study was in accordance with the ethical standards of the Ankara University Faculty of Medicine Undergraduate Student Research Ethics Review Board (date: 25.12.2018, decision no: 9530) and with the Helsinki Declaration, and all subjects signed informed consent forms.

Surveys

We administered surveys for depression, anxiety, and body perception to all participants. The Beck depression inventory (BDI-II) (10) was used for depression, the Beck anxiety inventory (BAI) (11) was used for anxiety, and the body esteem scale (BES) (12) was used to assess body perception. Both the BDI and the BAI are 21-item self-report inventories measuring depression and anxiety severity, respectively. Each item is rated on a four-point scale ranging from zero to four in both scales, and the scores range between 0–63. BES has 35 items that is rated on a 5 point scale.

Statistical Analysis

Statistical analysis were performed using the IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp, Version 22.0. Armonk, NY). The

Kolmogorov-Smirnov test assessed the normality of continuous data. Categorical variables were presented as numbers and percentages (%). Continuous data were displayed as means \pm standard deviation for normally distributed variables and median (minimum-maximum) for non-normally distributed variables. The scores of all of the surveys were evaluated according to sub-phenotypes of PCOS. One-Way ANOVA was used to compare the scales among the sub-phenotypes of PCOS groups. Levene's test was used to assess the homogeneity of the variances. When an overall significance was observed, pairwise post-hoc tests were performed using Tukey's test. All tests are two-sided, and statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A total of 74 women with PCOS participated in this study. The mean age of the study group was 27.5 ± 4.9 years. The median BMI, the mean mFGS and the median total testosterone levels of the study group were 26.3 kg/m^2 (18.2-50), 13 ± 7 and 0.5 (0.19-19) ng/mL [normal reference range 0.1-0.9 ng/mL] respectively. When patients were evaluated according to sub-phenotypes of PCOS, the prevalence of type A to D was 43.2% (n=32), 32.4% (n=24), 8% (n=6) and 16% (n=12) and the features (age, mFGS, etc) were given in detail according to the sub-phenotypes (Table 1).

According to the sub-phenotypes of PCOS, the mean/median scores of BDI-II, BAI, and BES, and the mean scores of mFGS and the differences between sub-phenotypes for BDI-II, BAI, BES, and mFGS were summarized in Table 2. The BDI-II scores of phenotype A were higher than phenotype D. The BAI scores of

phenotype A were higher than phenotype B, C, and D. There was no difference between BES scores through all phenotypes. There was a difference in mFGS between phenotypes except between phenotype A and phenotype B ($p=0.13$).

There was a correlation between BMI and BDI-II scores ($p < 0.01$, $r=0.46$) (Figure 1). An increase in BMI by 1 kg/m^2 was found to a 0.49 increment in depression scores ($p=0.01$). On the other hand, there was no correlation between BMI and BAI and BES scores ($p=0.33$, $p=0.18$, respectively).

There were also significant positive correlations among these four factors between mFGS and BDI-II, BAI, and BES scores ($r=0.41$, $p < 0.01$, $r=0.35$, $p=0.02$, $r=0.36$, $p=0.02$, respectively).

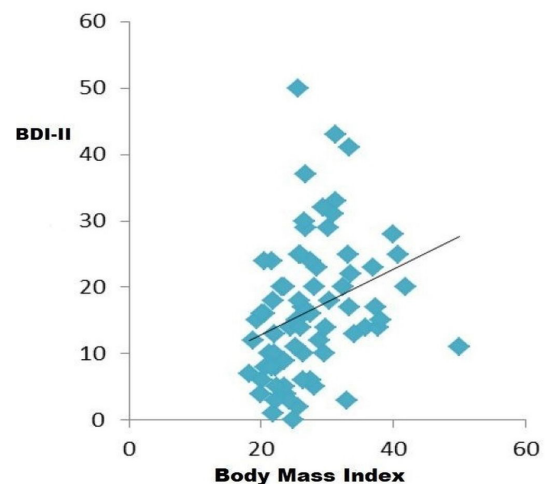


Figure 1: Correlation analysis between BDI-II and body mass index
BDI-II: Beck depression inventory-II

Table 1: The characteristics of the participants according to the subgroups

	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D	p
Number of patients	32	24	6	12	0.39
Age (years)	25.5 ± 4	25.3 ± 3.5	21.5 ± 1.8	25.8 ± 4.4	0.11
Body mass index (kg/m^2)	27.1 ± 5.8	27.7 (20-34)	34.2 ± 4.7	28.2 ± 5.5	0.01
mFGS	13.1 ± 3.9	13.9 ± 3.7	17.8 ± 1.9	8.3 ± 1.3	< 0.01
Total testosterone (ng/mL)	0.5 (0.19-15)	2.5 (0.28-19)	3.6 ± 2.3	0.24 (0.2-0.5)	< 0.01

mFGS: Modified Ferriman-Gallway score

Table 2: The median/mean scores of BDI, BAI, BES and mFGS and the differences for BDI-II, BAI, BES and mFGS according to the sub-phenotypes of PCOS

	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D	p A-B	p A-C	p A-D	p B-C	p B-D	p C-D
BDI-II	21 ± 12	15 ± 9	6 (2-25)	12 ± 6	0.07	0.07	0.03*	0.76	0.85	0.99
BAI	17 (6-49)	11 (2-50)	10 ± 12	12 ± 7	0.04*	0.02*	0.01*	0.21	0.88	0.33
BES	100 ± 29	88 ± 27	89 ± 20	86 ± 22	0.35	0.80	0.39	1	0.99	0.99
mFGS	17 ± 7	15 ± 5	9 ± 3	14 ± 3	0.13	$< 0.01^*$	$< 0.01^*$	0.01*	$< 0.01^*$	$< 0.01^*$

BDI-II: Beck depression inventory-II, BAI: Beck anxiety inventory, BES: Body esteem scale, mFGS: Modified Ferriman-Gallway score, PCOS: Polycystic ovary syndrome
*: Statistically significant

Discussion

Women with PCOS are more likely to suffer from mood disorders such as anxiety and depression. Obesity or weight gain and hyperandrogenism associated symptoms such as hirsutism, acne, and infertility are possible contributing factors for these mood disorders. In our study, we aimed to evaluate these mood disorders according to subphenotypes of PCOS to find out which components of the disease display important effects on these mood disorders. In our study, we found i) higher prevalence of phenotype A, ii) phenotype A has higher BDI scores than phenotype D, iii) phenotype A has higher BAI scores than phenotype B, C, D iv) BES scores were not different through phenotypes.

In our cohort, we found the prevalence of PCOS subphenotypes from type A to D as 43.2% (n=32), 32.4% (n=24), 8% (n=6) and 16% (n=12) respectively. It was reported that more than half of PCOS patients constitute of phenotype A, whereas the other three phenotypes have a similar prevalence (4). Another systematic review and meta-analysis showed a pooled estimates of detected PCOS phenotype prevalence as phenotype A, 50% [95% confidence interval (CI), 46%-54%] phenotype B, 13% (95% CI, 11%-17%), phenotype C, 14% (95% CI, 12%-16%) and phenotype D, 17% (95% CI, 13%-22%) (13). Our findings were similar to the literature showing domination for the classic form of PCOS (phenotype A and B), which constitutes approximately two-thirds of PCOS patients' total.

PCOS phenotypes A and B are associated with menstrual irregularities, higher insulin levels, insulin resistance, higher BMI, and prevalence of obesity as compared with PCOS phenotypes C and D. Phenotype C is generally associated with mildly elevated serum androgens, insulin levels, hirsutism scores, and metabolic syndrome when compared to classic PCOS or phenotype D (14). Phenotype D, also known as non-hyperandrogenic PCOS, is not associated with increased endocrine and metabolic dysfunction and lower prevalence of metabolic syndrome (4). These observational data show that hyperandrogenism is a crucial factor in the development of metabolic disturbances associated with PCOS. The effects of hyperandrogenism for metabolic syndrome are the distribution of white adipose tissue, increased adipocyte size and differentiation, reduced lipolysis and adipokine secretion, reduction of insulin-stimulated glucose uptake, liver fat accumulation, and β cell dysfunction. Androgen excess also promotes metabolic dysfunction through specific brain centers (15). A question arises whether there may be some differences in terms of mood disturbances according to subphenotypes of PCOS.

Previously published meta-analyses in women with PCOS have shown that depression and anxiety are more prevalent in women with PCOS than controls. A comprehensive review

representing 3.050 subjects with PCOS and 3858 controls reported women with PCOS to have over three times the odds of depressive symptoms and over five times the odds of anxiety symptoms than controls. Women with PCOS and depression were reported to have higher mean values of insulin resistance, BMI, hirsutism, and infertility (16). Depression is also more prominent in patients with impaired quality of life from body esteem and associated fatigue, sleep disturbances, phobia, appetite changes, and binge eating (17). There is not any published data about the prevalence of mood disturbances according to subphenotypes of PCOS. In our cohort, we found a higher prevalence of depression in phenotype A than phenotype D but similar between A, B, and C. This pointed out lower depression scores in the non-hyperandrogenic phenotype. Although the causes of depression in women with PCOS remain unknown, this can be hypothesized due to the effect of hyperandrogenism (18,19). Nevertheless, both animal models and comprehensive human studies provide more valuable information to better understand hyperandrogenism for depression in PCOS patients.

Data derived from clinical observational studies also suggest an association between BMI and depression. Depressed women with PCOS with similar hyperandrogenism levels have higher BMI than non-depressed women with PCOS (17,20). However, other observational studies showed an increased risk of depression in women with PCOS persisted after adjustment for BMI (6). In our study, we found that an increase in BMI by 1 kg/m² was found to a 0.49 increment in depression scores ($p=0.01$). It is a chicken or the egg paradox, and it is still unknown that obesity is a risk factor for depression in PCOS, or depression is a risk factor for obesity in PCOS.

Besides the depression findings, we only observed higher BAI scores in phenotype A than phenotype B, C, D, and BES scores were similar through phenotypes. We also did not find a correlation between BMI and BAI and BES scores ($p=0.33$, $p=0.18$, respectively). It was a surprising finding with the general belief of that women who were obese had a negative appreciation of body image, regardless of a PCOS diagnosis (21).

Our study's strength was that it was the first study evaluating depression, anxiety, and body perception in a group of patients according to the subphenotypes of PCOS. The limitations were the lack of a healthy control group and the small size of the participants.

Conclusion

There is a need for screening for mood disorders, especially anxiety and depression, for patients with PCOS because of the importance of the disease's psychological consequences. Moreover, if a specific relationship between mood changes and

PCOS phenotypes is found, likewise depression and pphenotype A in our study, specific scales can be determined and used for each subphenotype for cost and time saving before referral to the specialists.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Ankara University Faculty of Medicine Undergraduate Student Research Ethics Review Board (date: 25.12.2018, decision no: 9530).

Informed Consent: All subjects signed informed consent forms.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: T.A.E., Concept: D.Ç., Design: Ö.D., Data Collection or Processing: M.S.S., B.Y., Z.T., Ş.N.Y., E.O., E.G., H.H.Ş., Analysis or Interpretation: M.S.S., B.Y., Z.T., Ş.N.Y., E.O., E.G., H.H.Ş., Literature Search: A.G.C., Writing: A.G.C.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in bioscience*. 2014;6:104-119.
- Yıldız BO, Bozdağ G, Yapıcı Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction*. 2012;27:3067-3073.
- Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, et al. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International journal of environmental research and public health* 2018;15.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106:6-15.
- Jedel E, Waern M, Gustafson D et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Human reproduction*. 2010;25:450-456.
- Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Seminars in reproductive medicine*. 2018;36:5-12.
- Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, et al. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Human reproduction update*. 2012;18:638-651.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction*. 2004;19:41-47.
- Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgraduate medical journal*. 1983;59:17-20.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*. 1996;67:588-597.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-897.
- Franzoi SL, Shields SA. The Body Esteem Scale: multidimensional structure and sex differences in a college population. *Journal of personality assessment* 1984;48:173-178.
- Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106:1510-1520 e2.
- Carmina E, Chu MC, Longo RA, et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2545-2549.
- Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular metabolism*. 2020;35:100937.
- Cooney LG, Lee I, Sammel MD, et al. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2017;32:1075-1091.
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2038-2049.
- Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med*. 2004;66:356-362.
- Yu Q, Hao S, Wang H, et al. Depression-Like Behavior in a Dehydroepiandrosterone-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Reprod*. 2016;95:79.
- Benson J, Severn C, Hudnut-Beumler J et al. Depression in Girls With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome and/or Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44:507-513.
- Kolotkin RL, Binks M, Crosby RD, et al. Obesity and sexual quality of life. *Obesity*. 2006;14:472-479.

Acil Servise Başvuran Hastaların Direkt ve Endirekt Maliyet Analizi

Direct and Indirect Cost Analysis for Emergency Department Patients

İD Pınar Kır¹, İD Ahmet Burak Oğuz², İD Onur Polat², İD Ebru Yüksel Haliloğlu³, İD Müge Günalp Eneyli², İD Sinan Genç², İD Ayça Koca²

¹Hakkari Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Hakkari, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Acil serviste (AS) hasta fiili işlem süresinde kaynak ve iş gücü kullanımının belirlenerek triyaj seviyelerine göre toplam maliyetlerin ve toplam maliyete etki eden faktörlerin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, üçüncü basamak bir hastanenin AS'sine başvuran 45.443 hasta arasından, beşli triyaj sisteminde başvuru sıklığına göre belirlenen tanılara sahip 1,171 hastanın katılımıyla gerçekleştirilen prospektif kesitsel gözlemsel bir araştırmadır. Klinik kararın verilme zamanına kadar geçen süre fiili işlem süresi olarak belirlenmiştir. Bu sürede hasta için kullanılan işçilik dahil tüm kaynaklar ve bu kaynaklara ait giderler kaydedilerek fiili maliyet ölçülmüş ve her bir triyaj seviyesi için ortalama kişi başı maliyet hesaplanmıştır.

Bulgular: AS'ye gelen hastalar triyaj seviyelerine göre gruplandırıldığında, bu gruplar için toplam hasta maliyetinin faturalandırılan fiyatları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Toplam maliyetlere etki eden faktörler incelendiğinde triyaj seviyeleri arasında toplam maliyetlerin anlamlı derecede farklı olduğu gözlemlendi. Yaş ile toplam maliyet arasında yapılan korelasyon analizinde yaş arttıkça toplam maliyet miktarının arttığı gözlemlendi.

Sonuç: Çok değişkenli analizlerde cinsiyet, yaş, triyaj seviyesi ve geliş tipinin toplam maliyet ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Çok ciddi gelir gider döngüsü olan AS'lerde maliyet sisteminin oturmuş olması ve etkin maliyet yönetiminin uygulanması, hastanelerde gerek yönetimin başarısı gerekse kurumun veya birimin sürekliliği açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada, ortaya konulan bulgular neticesinde, faaliyet tabanlı maliyetlendirme yöntemi kullanılarak daha doğru/güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Faaliyet Tabanlı Maliyetlendirme Sistemi, Fili Maliyet, Maliyet Analizi, Sağlık Uygulama Tebliği

Abstract

Objectives: To determine the use of resources and workforce in the actual procedure time of the patient in the emergency department (ED), and to determine the total costs according to the triage levels and the factors affecting the total cost.

Materials and Methods: This study is a prospective cross-sectional observational study conducted with the participation of 1,171 patients with diagnoses determined according to the frequency of presentation in the five-level triage system among 45,443 patients who applied to the ED of a tertiary hospital. The time until the clinical decision is made was determined as the actual processing time. During this period, the actual cost was measured by recording all the resources used for the patient, including workforce and the expenses of these resources, and the average per-person cost for each triage level was calculated.

Results: When patients coming to the ED were grouped according to their triage levels, a statistically significant difference was found between the invoiced prices of the total patient cost for these groups. When the factors affecting the total costs were examined, it was observed that the total costs were significantly different among the triage levels. In the correlation analysis made between age and total cost, it was observed that the amount of total cost increased with increasing age.

Conclusion: In multivariate analyzes, it was observed that gender, age, triage level, and type of arrival were associated with total cost. The establishment of the cost system and the implementation of effective cost management in EDs, which have a very serious income and expense cycle,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pınar Kır,

Hakkari Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Hakkari, Türkiye

Tel.: +90 538 585 25 81 E-posta: dr_pinar_kir@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7648-2363

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



are of great importance in terms of both the success of the management and the continuity of the institution or unit in hospitals. In this study, as a result of the findings revealed, it has been shown that more accurate/reliable results can be achieved by using an activity-based costing system.

Key Words: Emergency Department, Activity Based Costing System, Actual Cost, Cost Analysis, Health Practice Notification

Giriş

Acil sağlık hizmetleri, sağlık teknolojilerinin ve modern tıbbi yaklaşımların gelişmesiyle birlikte Türkiye sağlık sisteminin temel yapı taşlarından birini oluşturmaktadır. Türkiye'deki yaklaşık dört hastadan biri acil servislerde muayene edilmektedir (1). Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerin 2017 yılı Ocak-Ekim dönemine ait verileri incelendiğinde toplam muayene sayısının 289.517,048 olduğu görülmüştür. Toplam acil servis (AS) muayene sayısı ise 84.545,429'dur. İlgili dönemde AS muayenesi tüm branşlara göre muayene sayısının %28,58'ini oluşturmaktadır (1). Ülkelerin sosyo-ekonomik kalkınma düzeylerinin göstergesi haline gelen sağlık hizmetlerinin, uluslararası standartlarda tanı, tedavi ve bakım hizmetlerine uygun olması, hastaların ihtiyaç ve beklentilerine cevap verecek şekilde kaliteli, düşük maliyetle ve hızlı şekilde sunulması gerekmektedir (2). Bu gerekliliklerin ışığında acil sağlık hizmetleri (ASH) son 20 yılda Dünya'da ve Türkiye'de büyük gelişmeler göstermiştir. 2002 ve 2013 yıllarına ait sağlık harcamalarına bakıldığında toplam sağlık harcamasında ASH'ye ayrılan payın 8,1 kat arttığı görülmüştür (3). Bu doğrultuda, AS'lerde uluslararası yüksek standartlarda sağlık hizmeti verilmesine yönelik çalışmalar yapılırken beraberinde sağlık harcamalarının maliyet analizlerinin doğru yönetilmesi ve uygun maliyet sistemlerinin kurulması zorunluluk haline gelmiştir (4).

Beş seviyeli triyaj sisteminin, hasta kabul oranları ve tıbbi kaynakların kullanımı açısından farklı aciliyeti ve ciddiyeti olan hastaları güvenilir bir şekilde sınıflandırdığı ve daha acil hastalar için sınırlı tıbbi kaynakların sağlanmasına yardımcı olduğu ifade edilmiştir (5). Amerikan Acil Hekimleri Koleji ve Acil Hemşireler Derneği tarafından, uzman görüşüne ve mevcut kanıtlara dayanarak (6), beş seviyeli triyaj ölçeğinin benimsenmesinin desteklendiği ifade edilmiştir (7). Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı'nca yayınlanan triyaj yönetmeliğinde üçlü triyaj sisteminde alt kategoriler belirlenerek beşli triyaj sistemi esas alınmaktadır. Ayrıca etkinlik ve güvenilirlik açısından Kanada Triage ve Aciliyet skalası veya Acil Durum Şiddeti indeksinin (ESI) AS triyaj uygulaması için iyi seçimler olduğu belirtilmiştir (6). Diğer triyaj sistemlerinden farklı olarak ESI'nin, acil müdahale gerektiren ve/veya riskli hastaların belirlenmesinden sonra hasta için AS'de kaç kaynak kullanılacağı tahmin edilmesi esasına dayandığı belirtilmiştir (8). Seviye 1 ve 2, hayati belirtilerin instabilitesi veya başvuru şikayetinin şiddetiyle ayırt edilirken, 3, 4 ve 5. düzeylerin daha az akut olarak kabul edildiği ve bu nedenle gerekli kaynak sayısı ile ayırt edildiği ifade edilmiştir (7).

Ayrıca teşhis testleri ve müdahalelerin kaynaklara dahil olduğu belirtilmiştir (7). Seviye 4 ve 5 hastaları için sırasıyla bir kaynağın gerekli olduğu ya da hiçbir kaynağın kullanılmadığı ifade edilmiş ve bu hastaların geleneksel olarak AS'nin "hızlı değerlendirme" gibi düşük aciliyet alanında tedavi edildikleri belirtilmiştir (7).

Sağlık kurumları hizmet maliyetlerini hesaplarken hizmet sunumunda gerçekleşen giderleri, gider yerlerine ve gider türlerine göre ayırıp üretilen sağlık hizmetleri ile ilişkilendirerek maliyet analizi yapmalıdır. Maliyet analizi, hastanelerde daha kaliteli ve maliyet etkin sağlık hizmeti sunulmasını sağlayarak hastaların yanı sıra halk sağlığına da katkı sağlamaktadır (9). AS harcamaları, geleneksel olarak hastanelerin maliyet kapsamı ve yönetimi ile ilgili önemli bir konudur (10). Başvuran hastaların çoğunda hızlı, doğru ve kesintisiz hizmet sunma zorunluluğu, AS'lerin fiziki imkanları ile personel gücü bakımından eksiksiz olması gerekliliği ve tıp etiği gibi sebeplerle hastaneler, AS hizmetlerini maliyet etkin sunabilmek için büyük çabalar harcamalarına karşın istenilen sonucu alamamaktadırlar (11). Bu çalışmada AS'de hasta takibinin fiili işlem süresinde kaynak ve iş gücü kullanımı belirlenerek hasta seviye gruplarına göre toplam maliyetlerin ve toplam maliyete etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 1 Mart-31 Aralık 2018 tarihleri arasında, üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan bir üniversite hastanesinde gerçekleştirilen prospektif kesitsel gözlemsel bir araştırmadır. Çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından izin alındı (Onay tarih: 12.02.2018 karar no: 03-129-18). Çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Rehberi'ndeki ilkelere uygun davranıldı. Bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışma Grubu

Belirlenen süre içerisinde AS'ye başvuran ve dahil etme/dışlama kriterlerine uygun hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın yapıldığı AS'de rutinde beş seviyeli Manchester Triage skalası uygulanmaktadır. Beş seviyeli triyaj uygulamasına göre her bir grup içerisinde AS'ye en sık başvuran alt gruplar seçildi (Tablo 1). On sekiz yaş ve üstü, Tablo 1'deki hastalık gruplarından herhangi birine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dış merkezden kesin tanı alarak sevk ile gelen hastalar, dış merkeze sevk edilen hastalar, tanı ve tedavi süreci tamamlanmadan hastaneden kendi isteği ile ayrılanlar, kardiyopulmoner arrest

olarak getirilen ve spontan dönüşün sağlanamadığı hastalar ise çalışmadan dışlandı.

Örnekleme seçimi için kolayda örnekleme ve amaçlı örnekleme tekniği kullanıldı (12). Bu konuda benzer çalışma bulunmadığından gruplar arasındaki fark için etki genişliğinin belirlenmesinde Cohen'in (1988) sınıflandırılması kullanıldı. Buna göre $d=0,50$ olarak alındığında %80 güç ve 0,05 yanılma düzeyinde çalışmaya her hastalık grubu için en az 34 hasta toplamda 1,088 hasta alınması gerekmektedir. Hesaplama "GPower 3.1.9.2" paket programı kullanılarak yapıldı. Her bir grup için en az 34 hasta alınmakla birlikte, çalışmanın yapıldığı tarihlerde AS'ye başvuran 45.443 hasta arasından toplamda 1,171 hasta çalışmaya dahil edildi. Seçilen hastalık grupları Tablo 1'de gösterildi.

Ölçümler

Çalışma için hastaların AS'ye başvurularından itibaren klinik karar verilmesine kadar yapılan tüm işlemler kaydedildi. Hastanın cinsiyeti, yaşı, hastaneye geliş saati, başvuru şekli (ayaktan-ambulans), istenilen tetkikler ve istem saatleri, doktor ve hemşirenin uyguladığı işlemler ile hizmet verme süreleri, verilen tedaviler, konsültasyon işlemleri, kesin tanı alma ve klinik karar verme süreleri kaydedildi. Başvurudan itibaren hasta için AS'de yapılabilecek tüm tıbbi tedavi ve uygulamaların tamamlandığı, hastanın yatışı veya taburculuğa uygun olduğu zamana kadar geçen süre, klinik karar süresi olarak değerlendirildi. Klinik kararın verilme zamanına kadar geçen süre fiili işlem süresi olarak belirlendi. Bu süre, hastane yatak doluluk oranı, ilgili branşların boş yatak ve karar süresinden bağımsız olarak, hastayı

yöneten acil doktorlarının uygulamaları, tanı ve tedavilerini tamamladıkları, hasta yatışının yapılması gerektiği zaman olarak belirlendi. Bu sürede hasta için kullanılan tüm kaynaklar ve işçilik giderleri kaydedilerek, her bir hasta için fiili maliyet belirlendi.

Çalışmanın yürütüldüğü hastane AS'sinde rutinde beş seviyeli triyaj sistemi uygulanmaktadır. AS çalışan sayısı değiştirilmeden, mevcut çalışanlar ile mevcut alanda hasta dağılımı yapılarak, beş seviyeli triyaj uygulaması başarılı bir şekilde yürütülmektedir. AS'de triyaj hemşireleri etkin triyaj ayrımı yaparak, hasta yönlendirmesi yapmaktadır. Bu uygulama ek çalışan ve alan gerektirmeyip, sadece hasta ayrımının net sınıflandırmasına yöneliktir.

Maliyetlendirme

Hasta maliyet verileri olarak Sosyal Güvenlik Kurumu'na (SGK) gönderilen ve hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı hasta faturaları, hizmet başına Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ve Bütçe Uygulama Talimatı fiyatları incelendi. AS'ye alınan malzeme ve eczane kaynaklarının aylık depo girdileri ve çıktıları değerlendirildi. Hasta başına kullanılan malzeme ve eczane kaynakları değerlendirildi. Hasta başına kullanılan kaynak (laboratuvar, radyoloji, vb.) sayısı belirlenerek ücretleri kaydedildi. Hasta başına verilen tetkik, tedavi, girişim ve çalışan görevli iş gücü belirlenerek hizmet ücretleri belirlendi. AS'de tüm çalışanların ortalama maaşları belirlenerek, saat başı hizmet bedeli hesaplandı. Doktor ve hemşirenin uyguladığı işlemler belirlenerek, işlem başı ücretler hizmet bedeline dahil edildi. Bu hizmet bedelinin ücreti hastanın AS'de geçirdiği süre ile oranlanarak, hasta başı çalışan iş gücünün ücreti hesaplandı. AS

Tablo 1: Seçilen hastalık grupları

Seviye 1 (Kırmızı)	Seviye 2 (Turuncu)	Seviye 3 (Sarı)	Seviye 4 (Yeşil)	Seviye 5 (Mavi)
Majör-multisistem travma	Dekompanse-konjestif kalp yetmezliği	Vital bulguları stabil kanama	İdrar yolu enfeksiyonu	Minor yaralanmalar
Ciddi solunum sıkıntısı	Kardiyak göğüs ağrısı (Unstabil anjina pektoris)	Karın ağrısı	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Kulak ağrısı
Koma-şok (MODS*)	Akut iskemik-hemorajik SVO* TPA* verilmeyen	Akut böbrek yetmezliği	Konstipasyon	
Nöbet	Akut iskemik SVO* TPA* verilen	Pnömoni	Yumuşak doku travması	
Kardiyak göğüs ağrısı (STEMI*)	Hızlı etki eden ilaç zehirlenmeleri	Kardiyak olmayan göğüs ağrısı	Miyalji	
Kardiyak göğüs ağrısı (NON-STEMI*)		Senkop	Gastroenterit	
		Hipertansif atak	Renal kolik	
		Baş ağrısı	Ürtiker	
		Travma ile kırık	Vertigo	
			Yumuşak doku enfeksiyonu	

MODS*: Çoklu organ yetmezliği sendromu, SVO*: Serebrovasküler olay, TPA*: Doku plazminojen aktivatörü, STEMI*: ST elevasyonu miyokard infarktüsü, NON-STEMI*: ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü

yemekhane, kırtasiye, temizlik ve malzeme, mefruşat, elektrik, doğalgaz, su, tıbbi gaz, ulaştırma ve haberleşme, bakım ve onarım, tıbbi atık, tıbbi cihazlar ve demirbaşların amortismanı, bina amortismanı, indirekt işçilik giderleri incelendi (Şekil 1).

Acil servis maliyet faktörleri ile hasta maliyeti arasındaki ilişki incelendi. Bu veriler doğrultusunda, hasta fiili maliyeti için faaliyet tabanlı maliyetlendirme (FTM) yöntemi kullanıldı. Seviye grupları içinde en sık takip edilen hastalık grupları için fiili işlem süresi belirlenirken, süreç analizi gerçekleştirildi. Çalışmayı yöneten doktor tarafınca süreç analizi için sistematik olarak faaliyetler ve bu faaliyetlerle ilişkili gider kalemlerinin belirlendiği iş akış basamakları oluşturuldu. Bu basamaklardaki iş gücü, kaynak kullanımı tek tek hesaplandı. Bu basamaklardan faaliyet merkezleri oluşturularak, her bir merkezin maliyeti hesaplandı. Her bir faaliyet merkezi maliyetinin seviye gruplarına dağıtımı ile hasta başı fiili maliyet hesaplandı. Çalışmanın amacı, fiili işlem süresi içinde direkt ve indirekt maliyetlerle birlikte, fiili maliyetin hesaplanması olduğu için, hasta gruplarının faturalandırılan SUT fiyatları, ayrı olarak değerlendirilmedi. Her hizmetin güncel SUT fiyatına, indirekt maliyetler dahil edilerek hesaplamalar yapıldı. Uygulanan fiyatlandırma Türk Lirası (₺) üzerinden yapıldı. 2018 yılı içinde ortalama değerleri ile 1 USD/Dolar alış 4,81₺, satışı 4,82 ₺'ye, 1 EUR/Euro alış 5,66 ₺, satışı 5,67 ₺'ye denk gelmektedir.

Direkt Maliyetler

1. Tanı ve Tedavide Kullanılan Ana Kaynakların Maliyeti (Radyoloji, Laboratuvar, Tıbbi Malzeme, Eczane)

Her seviye için belirlenen hastalık gruplarındaki her hasta için kullanılan ana maliyet kaynakları; radyoloji, laboratuvar, tıbbi malzeme, eczane giderleri belirlenerek fiyatları ayrıca hesaplandı. Yüksek kar marjı olan kaynaklar için fatura değerlerinden bu kar düşülerek ana maliyet hesaplandı.

2. Hastaya Hizmet Veren Doktor ve Hemşirenin İş Gücü ve Uyguladıkları İşlem Maliyetleri

2018 yılında çalışmanın yapıldığı dönemde AS'de çalışan doktorların ve hemşirelerin aylık maaşları, net maaşları ve sabit ek ödeme ücretleri belirlendi. Performans ve döner sermaye hastaneden hastaneye, hasta sayısına, doktorun ve hemşirenin işlemlerine göre değişkenlik gösterdiği için hesaplamalara dahil edilmedi. Çalışmanın yürütüldüğü AS'de bir doktorun ve bir hemşirenin aylık ortalama çalışma süresi belirlenerek, bir dakikalık ücretleri hesaplandı. Değerlendiren doktor ve hemşire sayısı göz önünde bulundurularak, seviyelere göre bir hasta başına ortalama doktor ve hemşire değerlendirme süresi hesaplandı. Fiili işlem süresi içinde, ilk triyaj doktor-hemşire değerlendirmesi ve ilk triyaj sonrasında gerçekleşen kontrol doktor-hemşire değerlendirmeleri çalışma takip formuna kaydedilen sürelerle dayanılarak belirlendi. İlgili branş ve radyoloji konsültasyon değerlendirmeleri, kontrol doktor değerlendirmelerine dahil

edildi. Fiili işlem süresi içinde doktorun ve hemşirenin seviyelere göre hastaları değerlendirme sürelerinin ortalaması, bu sürelerle dayalı olarak hesaplanan doktor ve hemşire hizmeti ücretleri kullanılarak seviyelere göre kişi başı ortalama maliyet bulundu. Bu süreçte, hastalara doktor ve hemşire tarafınca uygulanan işlemler kaydedilip her bir işlemin ayrı ayrı emek maliyetleri hesaplanarak iş gücü maliyetine eklendi.

Endirekt Maliyetler

AS'de yürütülen bu çalışmada maliyet hesaplamalarında FTM kullanıldı. FTM'de öncelikle süreç analizi gerçekleştirildi. Genel gider maliyetleri belirlenirken ilk olarak gider kalemleri (Şekil 1), sonra hastalar için hizmet faaliyetleri belirlendi (Şekil 2). Daha sonra ise hizmet sonucu ürün oluşumu, hastaların sonlanışı basamakları belirlendi. Son olarak ise yapılan hizmet faaliyetleri ve oluşan ürün ile gider kalemleri arasındaki ilişki incelendi. Genel gider maliyet hesaplarında, AS klinik akış basamaklarındaki faaliyetler ve faaliyet merkezleri belirlenip, bu basamaklarda hastalar için maliyet etkenleri seçilerek, maliyetlerin faaliyet merkezlerine dağıtılması ile her seviye için bir hasta başına düşen maliyet giderleri hesaplandı.

Endirekt işçilik giderleri belirlenirken çalışan memur, personel ve güvenlik hizmeti veren personellerin 2018 maaş giderlerinin aylık ortalama değeri belirlendi. Çalışan sayısı ve öğün sayısı ile birlikte aylık yemekhane giderleri belirlendi. Hastane müdürlüğü 2018 kayıtları doğrultusunda kırtasiye, temizlik ve malzeme, sedye örtüsü, elektrik, yakacak/doğalgaz, su, tıbbi gaz, ulaştırma ve haberleşme, bakım onarım, tıbbi atık giderlerinin bir aylık ortalama değerleri belirlendi. Otuz üç yıllık hastane binası içerisindeki AS'nin bina amortisman giderleri 2018 güncel fiyat değerlendirmesi (13) ile bir aylık değeri hesaplandı (14). Hastane müdürlüğünden alınan demirbaş ve tıbbi cihazlara ait ayniyat verileri ile tıbbi cihazların ve demirbaş eşyaların bir aylık amortisman değeri hesaplandı.

Yapılan süreç analizi değerlendirmelerine göre AS'de beş ana faaliyet merkezi belirlendi (Şekil 2). AS'deki bu faaliyetlere ait indirekt giderler bulunarak, her bir faaliyet merkezinin aylık ortalama maliyet değeri hesaplandı. Hasta başvurusu sonrası ilk olarak triyaj değerlendirme faaliyet merkezi ele alındığında, bu alanda hizmet veren hemşire, doktor, hasta kabul-evrak işleri-bilgi işlem memurları, sosyal hizmet uzmanı, temizlik personeli, güvenlik görevlisinin dahil olduğu hizmet faaliyetleri ile ilişkili bir aylık indirekt maliyet verileri belirlendi. Doktor değerlendirme faaliyet merkezinde ise hasta için klinik karar verilene kadarki triyaj doktoru ve yatarak takip ediliyorsa ilgili alan, kıdemli ve konsultan doktor dahil tüm doktorluk hizmetleri faaliyeti ile ilişkili maliyet verileri belirlendi. Hemşire değerlendirme faaliyet merkezinde ise hasta için klinik karar verilene kadar olan süreçte triyaj hemşiresi ve yatarak takip ediliyorsa ilgili alan hemşiresi için tüm hemşire hizmetleri faaliyeti ile ilişkili maliyet verileri belirlendi. Klinik karar verilene kadar istenilen tüm tetkikler ve

sonuç değerlendirmeleri ilgili faaliyet merkezi olan tetkikler ve sonuç değerlendirmesi faaliyet merkezinde verilen hizmetler ile ilişkilendirildi ve maliyet verileri belirlendi. Tanı ve klinik karar verme faaliyet merkezinde verilen hizmetler ile ilişkili indirekt maliyet verileri belirlendi. Genel yönetim faaliyet merkezinde ise AS'nin hasta akış basamaklarında doğrudan yer almayan fakat AS hizmet maliyetini etkileyen indirekt maliyet verileri belirlendi. Bu faaliyet merkezlerinin hasta akış planı içerisinde iş yükü oranı yüzdelik olarak uzman görüşü ile belirlendi. Her bir faaliyetin indirekt maliyeti hesaplandı.

Bu faaliyet merkezlerinin toplam maliyetleri belirlendikten sonra her bir seviye için faaliyet indirekt maliyeti oransal olarak dağıtıldı.

Çalışma süresinde AS'ye başvuran hastaların bir aylık ortalama başvuru sayısı belirlenerek, bu sayının seviyelere göre yüzdelik dağılımı hastane kayıt sistemi ve bilgi işlem çalışanı olan uzman görüşüncü belirlendi. Her bir seviye için aylık ortalama kaç hasta başvurduğu hesaplandı. Faaliyet merkezlerinin indirekt maliyeti, seviyeler için belirlenen yüzdelik oranlara göre dağıtıldı. Hesaplamalar sonucunda AS'ye başvuran bir hastanın her bir seviye grubu için ortalama indirekt maliyeti belirlendi.

Toplam Maliyet

Bu çalışmada fiili maliyetlendirme yapılırken 3 ana basamak belirlendi. İlk olarak, tanı ve tedavide kullanılan ana kaynakların maliyetleri belirlendi. Fiili işlem süresinde, her seviye için klinik akış basamaklarında kullanılan radyoloji, laboratuvar, tıbbi sarf malzeme ve eczane giderleri belirlenerek maliyet değerleri hesaplandı. İkinci olarak, doktor ve hemşire için fiili işlem süresi içinde seviyelere göre bir hasta başına işçilik giderleri hesaplandı. Bir de doktor ve hemşire uygulamaları için işlem maliyetleri hesaplandı. Son olarak da indirekt giderler (Şekil 1) ve faaliyetler belirlenerek, faaliyet merkezleri (Şekil 2) oluşturularak maliyetlerin ürünlere dağıtılması ile indirekt maliyet hesaplandı. Seviyelere göre oransal dağılım ile her bir seviye için kişi başı indirekt maliyet hesaplandı. Bu 3 ana basamakta belirlenen maliyetler toplanılarak, seviyelere göre kişi başı ortalama maliyet bulundu.

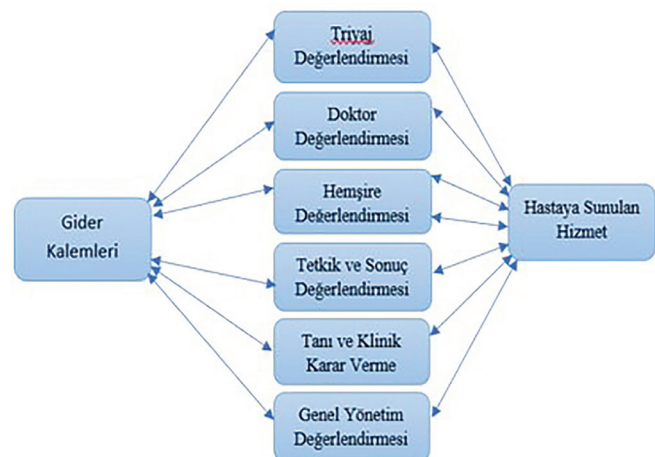
İstatistiksel Analiz

Değerlendirmeler SPSS 11.5 paket programı ile yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri n (%) ve eğer değişken normal dağılımlı ise ortalama \pm standart sapma, değilse medyan (minimum-maksimum) veya medyan (1. çeyreklik -3. çeyreklik) ile sunulması planlandı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov yöntemiyle test edildi. Bağımsız iki grup için ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Değişkenler normal dağılıma uygun olmadığı için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluk sağlamadığından iki değişken arasındaki korelasyonun

belirlenmesi için Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı. Toplam maliyetlere etki eden faktörlerin belirlenmesi için çoklu doğrusal regresyon modeli oluşturuldu. Modele bağımlı değişken olarak toplam maliyetler alınırken, bağımsız değişkenler diğer analizlerde anlamlılık veren faktörler olarak belirlenmiştir. Model oluşturulmadan önce, modelin temel çoklu doğrusal regresyon varsayımlarını karşıladığı görülmüştür. $P < 0,05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



Şekil 1: Acil serviste gider kalemleri



Şekil 2: Gider kalemleri ve sunulan hizmet arasındaki faaliyet merkezleri

Bulgular

Çalışmaya katılan 1,171 hastanın 616'sı kadın (%52,6), 555'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 51,7±20,6 yıl olarak bulundu. Hastaların tanılarına göre belirlenen seviyelerine göre faturalandırılan toplam miktarlar Tablo 2'de verildi.

Acil servise gelen hastalar seviyelere göre gruplandırıldığında, bu gruplar için toplam hasta maliyetinin faturalandırılan fiyatları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Çalışmanın yapıldığı acil servisteki bir aylık indirekt maliyet giderleri Tablo 3'te gösterildi. Yapılan analiz sonucunda, seviye 1 grubu tanısı olan hastaların kişi başı toplam maliyetleri 754,12 ₺, seviye 2'de 884,53 ₺, seviye 3'te 312,67 ₺, seviye 4'te 147,36 ₺ ve seviye 5'te 99,17 ₺ olarak hesaplandı (Tablo 4).

Toplam maliyetlere etki eden faktörler incelendiğinde seviyeler arasında toplam maliyetlerin anlamlı seviyede farklı olduğu gözlemlendi ($KW=753,675$; $p=0,001$). Gruplar arası analizlerde seviye 1 ve seviye 2 arasında bir fark gözlenmezken

($p=1,000$), seviye 1 ve 2'nin diğer seviyelerden anlamlı düzeyde daha yüksek maliyetle ilişkili olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Erkek hastaların kadın hastalara göre toplam maliyetlerinin daha fazla olduğu tespit edildi ($U=148550,5$; $p=0,001$). Diğer yandan ambulansla getirilen hastaların maliyetlerinin ayaktan başvuru yapan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($U=311153,0$; $p=0,001$). Yaş ile toplam maliyet arasında yaş arttıkça toplam maliyetin arttığı gözlemlendi ($r=0,478$, $p=0,001$).

Stepwise metoduyla yapılan çoklu doğrusal regresyon modeline göre cinsiyet ($p=0,006$), yaş ($p=0,001$), seviye ($p=0,001$) ve geliş tipinin ($p=0,001$) toplam maliyet ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Toplam maliyetlere etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli (çoklu doğrusal regresyon modeli) analizleri Tablo 5'te gösterildi.

Acil servise gelen hastalar seviyelerine göre gruplandırıldığında, bu gruplar için toplam hasta maliyetinin faturalandırılan fiyatları arasında ve toplam maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$, $p=0,001$).

Tablo 2: Seviyelere göre hastaların ideal takip süresi için faturalandırılan toplam fiyat

Seviye	Sayı	Ortanca (₺)	IQR (₺)
1	208	322,36	499,52
2	173	296,85	513,11
3	294	158,79	163,19
4	316	31,3	50,66
5	180	16,06	4,07
Total	1,171	115,2	243,36

IQR: Çeyrekler arası aralık

Tablo 3: Bir aylık AS indirekt maliyeti

Endirekt maliyet giderleri	Tutar (₺)
Endirekt işçilik giderleri	199522
Yemekhane giderleri	12.744
Kırtasiye giderleri	1,500
Temizlik ve malzeme giderleri	3,000
Sedye örtüsü giderleri	3,196
Elektrik giderleri	8,500
Yakacak/doğalgaz giderleri	6,400
Su giderleri	5,100
Tıbbi gaz giderleri	2,679
Ulaştırma ve haberleşme giderleri	185
Bakım ve onarım giderleri	12.625
Tıbbi atık giderleri	4622
Tıbbi cihazlara ilişkin amortisman giderleri	26875,5
Demirbaşlara ilişkin amortisman giderleri	16.850
Hastane binasına ilişkin amortisman giderleri	28631,42
Toplam indirekt maliyetler	332429,92

AS: Acil Servis

Tablo 4: Seviyelere göre kişi başı ortalama maliyet

	Seviye 1 (₺)	Seviye 2 (₺)	Seviye 3 (₺)	Seviye 4 (₺)	Seviye 5 (₺)
Radyoloji maliyeti	91,44	84,32	45,65	14,52	13,28
Laboratuvar maliyeti	174,23	127,04	77,5	49,22	8,5
Tıbbi sarf malzeme maliyeti	42,87	25,61	9,1	0,74	0,94
Eczane maliyeti	49,6	426,5	44,31	2,71	3,09
Doktor maliyeti	152,35	77,42	49,06	20,29	20,48
Hemşire maliyeti	91,87	63,23	32,56	8,1	2,52
Hasta başı indirekt maliyet	151,76	80,41	54,49	51,78	50,36
Toplam	754,12	884,53	312,67	147,36	99,17

Tablo 5: Toplam maliyetlere etki eden faktörlerin çok değişkenli (çoklu doğrusal regresyon modeli) analizleri

	Çoklu doğrusal regresyon analizi (stepwise)			Güven aralığı		
	Standardize β	Unstandardize β	SH	Düşük	Yüksek	p
Seviye	-0,252	-100,792	12,687	-125,683	-75,900	0,001
Geliş tipi	0,230	248,865	32,823	184,467	313,263	0,001
Yaş	0,127	2,953	0,644	1,689	4,217	0,001
Cinsiyet	0,071	68,040	24,569	19,835	116,245	0,006

Bağımlı değişken: Toplam maliyet, R²=0,249, F=96,501, p=0,001

Tartışma

Sınırlı kaynaklarla en yüksek hizmet kalitesinin hedeflendiği kurumlar olan hastanelerde, bu hedefe ulaşılmasında ilk aşama ayrıntılı maliyet analizi çalışmalarının yapılmasıdır (15). Endirekt maliyet giderlerinin de dahil edildiği, ayrıntılı maliyet analizi çalışmaları yapılmaması, hizmet fiyatlarının olduğundan yüksek ya da düşük belirlenmesine yol açarak, hastanelerin ya da geri ödeme kurumlarının zarar etmesine neden olmaktadır (16). Bu çalışma, AS hastalarının maliyetlerinin, triyaj derecesi, başvuru şekli, yaş vb. gibi hasta ile ilgili faktörlerle beraber direkt ve indirekt maliyet giderlerinin de dikkate alınarak, multifaktöriyel değerlendirmesinin yapıldığı literatürdeki az sayıda çalışmadan biri olması sebebiyle önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından biri; fiili işlem süresinde yapılan maliyet analizinde, fiili maliyetin, SGK'ye giden faturalardan daha yüksek fiyatlarda olduğunun gösterilmesidir. Bu sonuca göre, AS maliyetlerinin karşılanmasında SGK ödemelerinin yeterli olmadığı ve zarar edilmekte olduğu açıktır. Bunun asıl sebebinin indirekt maliyet verilerinin faturalara yansıtılmaması ve uygulanan bir kısım işlemlerin fatura karşılığının olmamasıdır. Bu zararın ortadan kaldırılması için hem diğer üçüncü basamak hastanelerinin hem de ikinci basamak hastanelerinin ayrıntılı maliyet analizi çalışmaları yaparak SGK'ye bildirmesi gerekmektedir. Bu sayede, hastaneler arasındaki maliyet farkı ispat edilmiş olacak ve üçüncü basamak

hastanelerinin finansal sürdürülebilirlikleri üzerindeki tehdit ortadan kalkacaktır (17). Geleneksel maliyet sistemi yerine FTM uygulamasının yapılması daha doğru maliyet bilgileri sunarken daha fazla çaba gerektirmektedir (18). En doğru FTM uygulaması ve bölümlerin organizasyon maliyetlerinin değerlendirilebilmesi için hastanelerde maliyet analizi sisteminin oluşturulması gerektiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (19,20). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda, hastanelerde maliyet analizi sisteminin kurulması ve süreç analizleri yapılarak FTM uygulanması ile daha doğru maliyet verilerine ulaşılabileceği gösterilmiştir.

Hastalar triyaj seviyelerine göre gruplandırıldığında, grupların faturalandırılan fiyatları ve toplam maliyetlerinin ilişkisiz olduğu görüldü. Triage sistemine göre yüksek riskli gruplar olan, seviye 1 ve 2'nin diğer seviyelerden anlamlı düzeyde daha yüksek maliyetle ilişkili olduğu gözlemlendi. AS'de fiili işlem süresi ve oransal olarak hasta maliyetleri, seviyelerin aciliyetiyle ilişkili olarak artmaktadır. Sağlık çalışanı maliyetleri, radyoloji, laboratuvar ve tıbbi malzeme maliyetleri ve indirekt maliyet giderleri seviye 1 için en fazla olup seviye arttıkça azalmaktadır. Yalnızca eczane maliyetleri, tedavide yüksek maliyeti olan doku plazminojen aktivatörünün kullanıldığı serebrovasküler olay (SVO) grupları seviye 2 olarak değerlendirildiğinden, seviye 2 için en yüksek değerdedir ve bu durum seviye 2 hastaların ortalama maliyetini de arttırmaktadır. Hastane ayın belli günlerinde iki gün SVO merkezi, iki gün icapçı SVO merkezi olarak görev

yaptığı için AS'de değerlendirilen SVO hasta grubu seviye 2 maliyet oranını artırmaktadır. Eczane giderleri sebebiyle seviye 2 en yüksek maliyete sahipken, ikinci sırada seviye 1 hastaların maliyeti yer almaktadır, seviye 1 ve 2 arasındaki maliyet farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmayla benzer olarak Williams (16) tarafınca yapılan bir çalışmada; acil kategorideki hasta başvurularının en yüksek AS maliyetlerine sahip olduğu ve acil başvurular için laboratuvar ve radyoloji maliyetlerinin acil olmayan başvurulardan 4 kat daha fazla olup, maliyetlerin dağılımının iki grup arasında önemli ölçüde farklı olduğu gösterilmiştir.

Yapılan analizlerde, yaş ile toplam maliyet arasında yaş arttıkça toplam maliyet miktarının arttığı ve cinsiyet, yaş, seviye, geliş tipinin toplam maliyet ile ilişkili olduğu gözlemlendi. İleri yaştaki hastalarda, özellikle 65 yaş ve üzerinde, eşlik eden komorbiditelerin daha fazla olması sebebiyle ileri yaştaki hastaların triyaj seviyesinin genç yaştaki hastalara göre daha yüksek riskli olduğu tahmin edilmektedir, bu ise artan maliyetlere yol açmaktadır. Ambulansla başvuran hastaların da gerek yüksek riskli triyaj seviyesinde olmaları gerekse hasta transferinden kaynaklı maliyetler sebebiyle ayakta başvurulara göre daha yüksek maliyete sebep olması kaçınılmazdır.

Tsai ve ark.'nın (5) çalışmalarında, birinci basamak kliniklerinin çoğunun açık olduğu günlerde, AS hastalarının %54,4'ünün acil olmayan şikayetlerle başvurduğu ifade edilmiştir. Oner Şimşek (21) tarafından Türkiye'deki tüm hastanelere yapılan AS başvurularının demografik yapısı incelenmiştir. Bu amaçla SGK MEDULA veri tabanından 2013 yılında AS'ye başvuran hastaların yaklaşık %55'inin acil olmadığı, AS'ye en çok 25-44 yaş aralığındaki kişilerin başvurduğu görülmüştür (21). Türkiye'de AS tanımına uygun başvuru yapılmadığını kanıtlayan diğer bir faktör de maliyettir. 2009 yılına ait SGK verileri incelendiğinde kişi başına AS'ye başvuru ortalama maliyetinin 27 ₺ olduğu görülmüştür. Bu rakam 2. basamak sağlık kuruluşlarında ayakta tedavi kişi başına maliyetinin (33 ₺) bile altındadır (22). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde acil olmayan hastaların başvurularının, AS'deki hasta yoğunluğunun ve maliyet artışının tüm dünyada en önemli sebeplerinden biri olduğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki AS başvurularındaki artışın nüfus artışı hızından fazla olmasının, "acil olmayan" veya "uygunsuz" AS ziyaretlerini azaltmak konusunda birçok sigorta sağlayıcısı tarafından AS ziyaretlerinin pahalı bir sağlık hizmeti örneği olarak tanımlanmasına ve bunun sonucu olarak AS ziyaretlerinin azalmasına ve potansiyel maliyet tasarruflarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23). Uygunsuz AS başvurularının azaltılması konusunda Tsai ve ark. (5) tarafınca yapılan bir çalışmada, beş seviyeli triyaj sistemine dayanarak, acil olmayan hastaların tedavi maliyetini kontrol etmek için ayrımsal geri ödemelerin yapılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her seviye için klinik akış basamaklarında

kullanılan kaynaklar, geçirilen süre ve maliyet verileri incelenmiş olup, aciliyet durumuna göre seviyeye özel ideal maliyet belirlenmeye çalışıldı. Bu çalışma yöntemi kullanılarak sağlık sigorta kapsamı için maliyeti kontrol edebilecek seviyeye özel ayrımsal geri ödeme planının yapılabileceği gösterildi.

Sonuç

Fiili maliyet değerlendirmesinde elde edilen sonuçlar, SUT birim fiyatları ile karşılaştırıldığında, FTM ile belirlenen fiyatların SUT birim fiyatlarından farklı olduğu ve hastanenin AS biriminde kar marjının düşük olduğu görüldü. Bunun asıl nedeninin, hastaya uygulanan herhangi bir işlemin SUT karşılığına endirekt maliyetlerin ve çalışan hizmet bedelinin yansıtılmaması olduğu görülmüştür. Ayrıca SUT hükümleri gereği birlikte fatura edilemeyen işlemler olması nedeniyle de uygulanan her işlem fatura edilememektedir. Bu durum için hastanelerin AS'leri ve diğer bölümleri için çalışan giderleri, tanı-tedavi için kullanılan kaynakların giderleri ve endirekt maliyet giderleri üzerinde çalışmalar yapacak maliyet analizi birimlerinin kurulması önerilmektedir.

Çok yüksek seviyelerde gelir gider döngüsü olan AS'lerde maliyet sisteminin oturmuş olması ve etkin maliyet yönetiminin uygulanması gerek hastane yönetiminin başarısı gerekse kurumun veya birimin sürekliliği açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada ortaya konulan bulgular neticesinde FTM yöntemi kullanılarak daha doğru sonuçlara ulaşılabileceği gösterildi. AS'de süreç analizi yöntemi işleyişinin detaylandırılması ve ortaya çıkan maliyet verileri, özellikle hastane yöneticilerinin alacağı araştırma-geliştirme, yatırım, fiyatlandırma gibi stratejik kararlarda önemli katkılar sağlayacaktır. Bu doğrultuda süreç analizi ve FTM uygulamalarının hastanelerde yaygınlaştırılmasının ve ayrıca AS birimlerinde SGK'nın belirlediği SUT birim fiyatlarının revize edilmesinin gerektiği düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Onay: 12.02.2018 karar no: 03-129-18).

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.P., E.Y.H., A.B.O., P.K., Dizayn: O.P., E.Y.H., A.B.O., P.K., Veri Toplama veya İşleme: P.K., A.B.O., S.G., A.K., Analiz veya Yorumlama: E.Y.H., O.P., M.G.E, Literatür Arama: P.K., A.B.O., S.G., A.K., Yazan: P.K., A.B.O., O.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2017 Yılı Ocak-Ekim Dönemi Poliklinik, Yatış, Yoğun Bakım Ve Acil Servis İstatistikleri. İstatistik, Analiz, Raporlama Ve Stratejik Yönetim Dairesi Başkanlığı, editor. Ankara: Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü; 2017.
2. Esatoglu AE, Agırbas I, Payziner PD, ve ark. PHP53 Cost Analysis in Ankara University School of Medicine Hospitals. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2010;13:414.
3. Atasever M. Türkiye Sağlık Hizmetlerinin Finansmanı ve Sağlık Harcamalarının Analizi 2002-2013 Dönemi ANKARA. 2014;1-283.
4. Üzümlü Ş. Sağlık kurumlarında faaliyet tabanlı maliyetleme ve nükleer tip birimi üzerine bir uygulama. Bilimsel Araştırma Projeleri, <http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/handle/11499/3139>.
5. Tsai JC, Liang YW, Pearson WS. Utilization of emergency department in patients with non-urgent medical problems: patient preference and emergency department convenience. J Formos Med Assoc. 2010;109:533-542.
6. Farrohknia N, Castrén M, Ehrenberg A, et al. Emergency department triage scales and their components: a systematic review of the scientific evidence. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2011;19:42.
7. Arya R, Wei G, McCoy JV, et al. Decreasing length of stay in the emergency department with a split emergency severity index 3 patient flow model. Acad Emerg Med. 2013;20:1171-1179.
8. Cinar O, Cevik E, Salman N, et al. Emergency Severity Index Triage Sistemi ve Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisinde Uygulama Deneyimi. Turk J Emerg Med. 2010;10:126-131.
9. Özkan O, Agırbas I. Unit Cost Analysis In Radiology Department And Application Example. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2016;1:115-128.
10. Cremonesi P, Di Bella E, Montefiori M. Cost analysis of emergency department. J Prev Med Hyg. 2010;51:157-163.
11. Afilalo J, Marinovich A, Afilalo M, et al. Nonurgent emergency department patient characteristics and barriers to primary care. Acad Emerg Med. 2004;11:1302-1310.
12. Gürbüz S, Sahin F. Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri. 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2014.
13. Resmi Gazete. [Class of the building for architectural services] Yapının Mimarlık Hizmetlerine Esas Olan Sınıfı: Resmî Gazete; 2018 [Sayı: 30403: [Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/04/20180426-8.htm> (14.11.2019)].
14. Gİ Başkanlığı. Amortisman Oranları 2019. [Available from: https://www.gib.gov.tr/sites/default/files/fileadmin/user_upload/Yararli_Bilgiler/amortisman_oranlari.pdf].
15. Soylular B, Agırbas I. Cost analysis in hospitals and calculation of unit costs in a second level hospital. Gülhane Tıp Dergisi. 2016;58:266-271.
16. Williams RM. Distribution of emergency department costs. Ann Emerg Med. 1996;28:671-676.
17. Agırbas İ, Gök H, Akbulut Y, et al. Cost Analysis in Hospitals and Calculation of Unit Costs in Medical Rehabilitation Services/Hastanelerde maliyet analizi ve tıbbi rehabilitasyon hizmetlerinde birim maliyet hesaplanması. Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi. 2012;58:103-108.
18. T.C. Sanayi Ve Teknoloji Bakanlığı Sanayi Ve Verimlilik Genel Müdürlüğü. Faaliyet Tabanlı Maliyet Sistemi ve Yönetimi 2013. [Available from: <https://anahtar.sanayi.gov.tr/news/faaliyet-tabanlı-maliyet-sistemi-ve-yonetimi/420> (14.11.2019)].
19. Yılmaz B. Competition In Hospital Facilities Principles Of Activity In Providing Superiority Role Of Based Costing Method. Sosyal Ekonomik Araştırmalar Dergisi. 2008;8:301-318.
20. Javid M, Hadian M, Ghaderi H, et al. Application of the Activity-Based Costing Method for Unit-Cost Calculation in a Hospital. Glob J Health Sci. 2015;8:165-172.
21. Oner Simsek D. Triaj Sistemlerine Genel Bakış Ve Türkiye'de Acil Servis Başvurularını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon İle Belirlenmesi. Sosyal Güvenlik Dergisi. 2018;7:84-115.
22. SG Kurumu. SGK İstatistikleri 2009 [Available from: http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari (14.11.2019)].
23. Smulowitz PB, Honigman L, Landon BE. A novel approach to identifying targets for cost reduction in the emergency department. Ann Emerg Med. 2013;61:293-300.

Antifosfolipid Sendromlu Hastaların Klinik Özellikleri ve Tekrarlayan Trombozu Olan Hastaların Farklılıkları, Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

Clinical Features of Patients with Antiphospholipid Syndrome and Differences of Patients with Recurrent Thrombosis, A Single Center Retrospective Study

© Müçteba Enes Yayla¹, © Merve Yüksel², © Didem Şahin³, © Murat Torgutalp³, © Serdar Sezer³, © Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer³, © Emine Gözde Aydemir Gülöksüz³, © Mehmet Levent Yüksel³, © Aşkın Ateş³, © Tahsin Murat Turgay³, © Gülay Kınıklı³

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir merkezde takip edilen antifosfolipid sendromu (AFAS) tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve serolojik özelliklerini tanımlamayı ve tekrarlayan trombozu olan hastaların olası farklılıklarını ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010-Ocak 2019 tarihleri arasında takip edilen 43 AFAS hastası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların klinik, laboratuvar ve serolojik özellikleri kayıt altına alındı. Takibinde tekrarlayan trombozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kırk üç hastanın 33'ü (%76,6) kadındı. On dört (%32,6) hasta primer AFAS, 29 (%67,4) hasta ise sekonder AFAS olarak sınıflandırıldı. AFAS sınıflandırma kriterlerinde olmayan en sık görülen klinik bulgular arasında akut kutanöz lupus bulguları (%53,5), livedo retikularis (%18,6), raynaud fenomeni (%18,6) ve trombositopeni (%30,2) ön plana çıkmaktaydı. Kadın hastaların %45,5'inde gebelik komplikasyonu tespit edildi. Kırk (%93) hastada tromboz öyküsü mevcuttu. Trombozların %76,7'si venöz %32,6'sı arteryel trombozdu. Antikoagülan tedavi altında olan 9 (20,9) hasta da dahil olmak üzere toplam 20 hastada (%50) tekrarlayan tromboz olduğu saptandı. Tekrarlayan trombozu olan hastalarda hastalık süresi daha uzun iken ($p=0,004$), arteryel tromboz varlığı ($p=0,023$) ve düşük serum C4 düzeyleri ($p=0,025$) daha sıkı.

Sonuç: Bu çalışmada tekrarlayan tromboz ile takipli AFAS hastalarında hastalık sürelerinin daha uzun, arteryel tromboz öyküsünün daha fazla ve düşük serum C4 düzey varlığının daha sık olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid Sendrom, Tromboz, Antifosfolipid Antikor, Gebelik Morbiditesi

Abstract

Objectives: The study aimed to reveal the clinical, laboratory and serological features of patients with antiphospholipid syndrome (APS) followed in a referral center and to demonstrate the possible differences of the patients with recurrent thrombosis.

Materials and Methods: The data of 43 patients with APS, who applied to our center between January 2010 and January 2019, were scrutinized retrospectively. Clinical, laboratory and serological features of the patients were recorded. The patients with and without recurrent thrombosis were compared. P-value <0.05 was considered as statistically significant.

Results: Thirty-three out of 43 patients (76.6%) were female. Fourteen (32.6%) patients were classified as primary APS and 29 (67.4%) patients as secondary APS. Acute cutaneous lupus findings (53.5%), livedo reticularis (18.6%), Raynaud's phenomenon (18.6%), and thrombocytopenia (30.2%) were the most common clinical findings, which were not included in the classification criteria. Among the females with APS, pregnancy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Müçteba Enes Yayla,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 507 488 32 28 E-posta: enesyayla@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5998-6703

Geliş Tarihi/Received: 04.08.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 07.09.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



complications occurred in 45.5%. Arterial and/or venous thrombotic events were observed in 40 (93.0%) patients. Venous and arterial thrombosis were found in 76.7% and 32.6% of the patients, respectively. Recurrent thrombosis was detected in 20 (50.0%) of the patients with thrombosis, nine of whom (20.9%) were under anticoagulant treatment. In patients with recurrent thrombosis, the disease duration was longer ($p=0.004$), arterial thrombosis ($p=0.023$) and low serum C4 levels ($p=0.025$) were more frequent.

Conclusion: In this cohort of the patients with APS, we showed that the disease duration was longer, the history of arterial thrombosis and low serum C4 levels were more frequent in the patients with recurrent thrombosis than in the patients without recurrent thrombosis.

Key Words: Antiphospholipid Syndrome, Thrombosis, Antiphospholipid Antibody, Pregnancy Morbidity

Giriş

Antifosfolipid sendromu (AFAS) arteriyel/venöz tromboz ya da tekrarlayan gebelik morbiditesi ve kalıcı antifosfolipid antikor pozitifliği ile karakterize otoimmün sistemik bir hastalıktır (1). Hastalığın etiyojisi kesin olarak ortaya konabilmiş değildir. Antifosfolipid antikorların, ilgili proteinlerine bağlanması sonucunda endotel aktivasyonu ile protrombotik durum oluşturduğu ve klinik tablonun bu şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir (2). Eşlik eden otoimmün bir hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder AFAS olarak sınıflandırılabilir. Aynı zamanda yaygın tromboz ve multiorgan yetmezliği ile karakterize katastrofik AFAS olarak adlandırılan mortalitesi yüksek bir alt tipi de mevcuttur (3-5).

AFAS'de klinik bulgular çeşitlilik gösterebilmektedir. Venöz veya arteriyel tromboz ve gebelik morbiditesi sınıflandırma kriterlerinde de yer alan başlıca klinik bulgulardır. Bu özellikler dışında hastalığın sınıflandırılmasında yer almayan ama sıkça görülen bazı klinik tablolar da vardır. Livedo retikularis, deride ülser ve nekroz, hemolitik anemi, trombositopeni, kalp kapak bozuklukları, artralji, artrit, baş ağrısı ve fotosensitivite bu bulgulara örnek gösterilebilir (6).

Biz bu çalışmada, merkezimizde takip edilen AFAS tanımlı hastaların klinik, laboratuvar ve serolojik özelliklerini tanımlamaya ve tekrarlayan trombozu olan AFAS hastalarının olası farklılıklarını ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Hastaların seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'na Ocak 2010-Ocak 2019 tarihleri arasında başvurmuş ve 2006 Revize AFAS sınıflandırması kriterlerine (1) uyan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.09.2019 tarihli İ3-102-19 sayılı etik kurul onayı alındı.

Hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanı yaşları, hastalık süreleri, tromboz hikayeleri ve gebelik komorbiditesi varlığı araştırıldı. AFAS'ye eşlik eden bir

bağ doku hastalığı olması sekonder AFAS, olmaması primer AFAS olarak kabul edildi. En az üç vasküler yapıda tromboz ve çoklu organ yetmezliği tablosu olan hastalar katastrofik AFAS olarak tanımlandı. Klinik bulgular değerlendirilirken akut kutanöz lupus, livedo retikularis, alopesi, diskoid lupus, deri nekrozu, ülseri ya da gangreni varlığı deri tutulumu olarak tanımlandı. Hastaların kalp kapak hastalığı varlığı eski ekokardiyografik değerlendirme sonuçlarına göre belirlendi. Arteriyel ve venöz tromboz varlığı geriye dönük dosya taramalarında doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografik anjiyografi ya da konvansiyonel anjiyografi görüntüleme yöntemleri ile rapor edilmiş tromboz varlığı olarak belirlendi. Etkilenen vasküler yapılar belirlenerek tekrarlayan tromboz varlığı araştırıldı. Gebelik komplikasyonları morfolojik ve genetik olarak normal fetüs ölümü veya plasental yetmelik, eklampsi ya da preeklampsiye bağlı 34. haftadan önce gerçekleşen doğum öyküsü varlığı olarak tanımlandı. Hastaların dosya kayıtlarında mevcut olan, kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile belirlenmiş iskemik serebrovasküler olay (SVO), geçici iskemik atak ya da kraniyal MRG'de başka bir neden ile açıklanamayan kronik iskemik odak ya da gliozis varlığı nörolojik tutulum olarak sınıflandırıldı. Eski laboratuvar tetkiklerinde trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den az olması trombositopeni varlığı olarak tanımlandı. Hastaların almış oldukları tedaviler, bu tedaviler altında tekrarlayan tromboz ya da gebelik komorbiditesi varlıkları ve antikoagülan tedavi komplikasyonları araştırıldı.

Hastaların laboratuvar ve serolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastaların dosyalarında laboratuvar özellikleri ve serolojik bulguları geriye dönük olarak incelendi. Anti-nükleer antikor (ANA) varlığı merkezimizde HEp-2 hücreleri kullanılarak indirekt immünfloresan yöntemi ile araştırılmakta ve serum antikor titresinin 1/100 ve üzeri olması pozitif olarak rapor edilmektedir. Bu kriterleri sağlayan sonuçlar ANA pozitifliği olarak kabul edildi. Serum C3 ve C4 değerlerinin laboratuvar normal aralığından düşük olması düşük C3 ve C4 varlığı olarak tanımlandı. Merkezimiz laboratuvarlarında serum antikardiyolipin, beta-2-glikoprotein ve antifosfatidil serin antikor titreleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmektedir ve dosya kayıtlarından hastaların sonuçları taranıp, 2006 revize antifosfolipid antikor sendromu sınıflandırması kriterlerine uygun olarak anti fosfolipid antikor pozitiflikleri belirlendi (1).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS versiyon 21 (SPSS, Şikago, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak verildi. Kantitatif veriler eğer normal dağılım gösteriyorlarsa ortalama \pm standart sapma, normal dağılmıyorlarsa ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak ifade edildi. Tekrarlayan trombozu olan ve olmayan gruplar karşılaştırılırken, kategorik veriler için ki-kare ya da Fisher's Exact testlerinden uygun olanı seçildi. Kantitatif veriler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

Bulgular

Çalışmamıza 43 AFAS tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 33'ü (%76,6) kadın olup, ortanca yaşları 46 (ÇAA 15,3), tanı yaşı 34,5 (ÇAA 18,8) ve hastalık süresi 7,37 (ÇAA 11,6) yıldır. 14 (%32,6) hasta primer AFAS, 29 (%67,4) hasta sekonder AFAS [26 sistemik lupus eritematozus (SLE), 1 primer sjögren sendromu, 2 undiferansiye bağ doku hastalığı] olarak sınıflandırıldı. Bir (%2,3) hastada katastrofik AFAS tablosu, %25,8 hastada sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de, serolojik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de sunuldu. Kırk (%93) hastada tromboz öyküsü mevcuttu. Trombozların %76,7'si venöz %32,6'sı arteriyel trombozdu. Trombozu olan hastaların %50'sinde (20 hasta) ise tekrarlayan tromboz olduğu saptandı. Antikoagülan tedavi almasına rağmen 9 hastada tekrarlayan tromboz vardı. Kadın hastaların %45,5'inde gebelik komplikasyonu saptandı. Sınıflandırma kriterlerinde yer almayan en sık görülen klinik bulgular arasında akut kutanöz lupus bulguları (%53,5), livedo retikularis (%18,6), raynaud fenomeni (%18,6) ve trombositopeni (%30,2) ön plana çıkmaktaydı (Tablo 1).

Hastaların almış oldukları tedaviler incelendi. Hidroksiklorokin 33 (%76,7), asetil salisilik asit 26 (%60,5), metilprednizolon/prednizolon 24 (%55,8), warfarin 20 (%46,5), düşük molekül ağırlıklı heparin 14 (%32,6), iloprost 3 (%7), yeni nesil antikoagülanlar 1 (%2,3) hastada kullanılmıştı. Ayrıca immünoşüpresif tedavi ajanlarından; azatiopürinin 11 (%25,6), siklofosfamidin 6 (%14), mikofenolat mofetilin 2 (%4,7), ritüksimabın 1 (%2,3) hastada uygulandığı görüldü.

Antiagregan veya antikoagülan tedavi sonrasında gerçekleşen komplikasyonlar incelendiğinde 2 (%4,6) hastada gastrointestinal sistem kanaması, 1 (%2,3) hastada alveolar hemoraji ve 1 (%2,3) hastada hemorajik SVO olmuş olduğu saptandı.

Tekrarlayan trombozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 3'te sunuldu. Tekrarlayan trombozu olan hastalarda hastalık süresi daha uzun iken ($p=0,004$), arteriyel

tromboz ($p=0,023$) ve düşük serum C4 varlığı ($p=0,025$) daha sıklıkla (Tablo 3).

Tartışma

AFAS'de klinik bulgular oldukça çeşitlilik gösterebilir. Tromboz başlıca ve korkulan bulgudur ve hangi hastalarda riskin daha yüksek olduğu hastalarının yönetiminde önem arz etmektedir (1). Bu amaç doğrultusunda, mevcut çalışmada kliniğimizdeki AFAS hastalarının özelliklerini ve tekrarlayan trombozu olan hastaların farklılıklarını değerlendirdik.

Tüm hastaların genel özelliklerini değerlendirdiğimizde hastalarımızın yarısından fazlasının sekonder AFAS sınıfında olduğunu ve sekonder AFAS hastalarının büyük bölümünün de SLE hastaları olduğunu saptadık. Geniş AFAS kohortlarına kıyasla primer AFAS oranımızın daha düşük kaldığını gördük (7,8). Bu sonuca tromboz veya gebelik morbiditesi olan ancak altta yatan romatolojik hastalık ya da bulguları olmayan hastaların romatoloji kliniğimize yönlendirilmesindeki yetersizliğin neden olmuş olduğuna inanmaktayız.

Tromboz AFAS'nin başlıca klinik bulgularındandır ve venöz tromboz, arteriyel trombozdan daha sık gözlemlenmektedir (7). Derin ven trombozu en sık görülen tromboz şeklidir ve %20-30 oranında ortaya çıkmaktadır. Pulmoner, pelvik, renal, hepatik ve portal venler gibi birçok vende de trombozlar görülebilmektedir (7,9). Arteriyel trombozlarda ise en sık serebral damarlar etkilenmektedir. Bunun yanında ekstremitte arterleri, koronal, renal, mezenterik ve retinal arterlerde de tromboz olabilmektedir (7). Bizim hasta serimizde de en sık venöz tromboz, venöz trombozlar içerisinde de en fazla ekstremitte derin venöz trombozları izlenmekteydi. Arteriyel trombozlar içerisinde ise büyük olgu serilerinden farklı olarak ekstremitte arterleri daha fazla etkilenmişti (Tablo 1) (7). Merkezimize başvuran iskemik SVO geçirmiş hasta sayılarının diğer üçüncü basamak merkezlere oranla göreceli az oluşunun ve bu hastaların romatoloji kliniğine yeteri kadar yönlendirilmemesinin bu oranın düşük kalmasında başlıca rolü olduğunu düşünmekteyiz.

AFAS hastalarında tromboz dışı sık görülen klinik bulgular trombositopeni, livedo retikularis, fetal kayıplar ve hemolitik anemidir (7). Olgu serimizde tromboz dışı bulgular arasında akut kutanöz lupus bulguları, gebelik komplikasyonu, trombositopeni, livedo retikularis ve raynaud fenomeni başlıcalarıydı (Tablo 1). Genel olarak bulgular mevcut literatür ile uyumlu olup, sekonder AFAS oranımızın yüksek olması akut kutanöz lupus bulgularında artışın doğal bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktaydı (7,8).

AFAS hastalarında nörolojik bulgular sıklıkla gözlemlenebilmektedir. Bunlar arasında iskemik SVO, AFAS'nin en ciddi ve yaygın arteriyel komplikasyonudur (10). Kırk beş yaş öncesi iskemik inmelere %20'sinden AFAS sorumlu tutulmaktadır (11,12). AFAS hastalarında tahmini migren

Tablo 1: AFAS hastalarının klinik özellikleri

Klinik bulgular	n (%)
Deri bulguları	
Akut kutanöz bulgular	23 (53,5)
Livedo retiküleris	8 (18,6)
Raynaud fenomeni	8 (18,6)
Alopesi	7 (16,3)
Deri ülseri	5 (11,6)
Gangren	5 (11,6)
Deri nekrozu	2 (4,7)
Diskoid lezyonlar	1 (2,3)
Hematolojik bulgular	
Trombositopeni	13 (30,2)
Hemolitik anemi	1 (2,3)
Kalp kapak hastalığı	
	6 (14)
Arteriyel tromboz bulguları	
Ekstremitte arterleri	9 (20,9)
Serebral arterler	4 (9,3)
Mezenterik arterler	1 (2,3)
Splenik arter	1 (2,3)
Venöz tromboz bulguları	
Derin ven trombozu	25 (58,1)
Pulmoner ven trombozu	12 (27,9)
Dural sinüs trombozu	4 (9,3)
Portal ven trombozu	1 (2,3)
Gebelik komplikasyonu	
<10. hafta	11 (25,6)
10. hafta sonrası	9 (20,9)
Erken doğum	2 (4,7)
Nörolojik tutulum	
	13 (30,2)
İskemik inme	4 (9,3)
Epilepsi	2 (4,7)
Migren	2 (4,7)
Geçici iskemik atak	1 (2,3)
Anormal Kraniyal MRG bulguları varlığı	8 (18,6)
Tekrarlayan tromboz	20 (46,5)
Tekrarlayan gebelik komplikasyonu	8/33 (24,2)
Profilaksiye rağmen gebelik komplikasyonu	1/33 (3)
Profilaksiye rağmen tekrarlayan tromboz	8 (18,6)

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, N: Hasta sayısı

prevelansı %20, epilepsi prevelansı ise %3,2-10 arasındadır (9,13-15). Ayrıca AFAS hastalarında nörolojik görüntüleme çalışmalarında %35-90 arasında anormallik olduğu saptanmıştır. En yaygın bulgular infarkt ve beyaz madde hiperintensiteleridir (12,16). Çalışmamızda nörolojik tutulum değerlendirmesinde en sık iskemik inme varlığını saptadık. Yaklaşık %5 hastada da

epilepsi ve migren tanısı olduğunu belirledik. Anormal kraniyal MRG bulguları ise %18,6 hastada mevcuttu. AFAS hastalarında kraniyal MRG anormalliklerinin bu kadar sık oluşu özellikle nöroloji kliniğine başvuran ve kraniyal MRG anormallikleri saptanan hastalarda, gebelik ve tromboz öykülerinin irdelenmesi ve romatolojik açıdan da dikkatli sorgulanması gerekliliğini doğrulamaktadır.

Tablo 2: AFAS hastalarının serolojik ve laboratuvar özellikleri

	Hasta sayısı (%)
ANA pozitifliği	37 (86)
Düşük C3	22/42 (52,4)
Düşük C4	23/42 (54,8)
Lupus antikoagülan pozitifliği	37/38 (97,4)
acL Igm pozitifliği	6/42 (14,3)
acL IgG pozitifliği	19/42 (45,2)
aβ2gp IgA pozitifliği	3/29 (10,3)
aβ2gp IgM pozitifliği	8/40 (20)
aβ2gp IgG pozitifliği	13/40 (32,5)
afs IgA pozitifliği	2/33 (6,1)
afs IgM pozitifliği	2/37 (5,4)
afs IgG pozitifliği	6/39 (15,4)

AFAS: Antifosfolipid sendromu, acL: Antikardiolipin, aβ2gp: Antibeta2glikoprotein, afs: Antifosfatidil serin, ANA: Anti nükleer antikor, Ig: İmmünoglobulin

Antifosfolipid antikor varlığı dışında AFAS hastalarında ANA pozitifliği, trombositopeni, hemolitik anemi ve düşük kompleman seviyeleri gibi birçok laboratuvar değişiklikleri gözlemlenebilmektedir (7,17,18). Çok merkezli 1000 hastalık bir AFAS kohortunda ANA pozitifliği %59,7, lupus antikoagülan (LA) pozitifliği %53,6, antikardiolipin IgM ve IgG pozitifliği %32,1 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ANA ve LA pozitifliği daha yüksek orandayken diğer antifosfolipid antikorlarının sıklığı literatür ile benzer oranlardaydı (7,19,20). Primer AFAS hastalarında ANA pozitifliğinin sekonder AFAS hastalarına oranla daha az görüldüğü bilinmektedir ve mevcut hasta serimizde sekonder AFAS hastalarımızın daha fazla oluşturmada ANA pozitiflik oranımız yüksek oluşunu açıklamaktadır (21).

AFAS'de tekrarlayan tromboz için risk faktörlerini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. LA pozitifliği, yüksek titrede antifosfolipid antikor pozitiflikleri, üçlü antikor pozitifliği (LA, anti-kardiolipin ve anti-beta2glikoprotein), SLE varlığı, kardiyovasküler risk faktörleri birlikteliği ve arteriyel tromboz öyküsü gibi birçok durum bu risk faktörleri arasında sayılmaktadır (22-26). Son dönemde APS ACTION kohortundan alınan veriler ile yapılan, AFAS hastalarında tekrarlayan tromboz riskinin değerlendirildiği bir çalışmada ise cinsiyet, yaş, arteriyel hipertansiyon (HT), sigara, diabetes mellitus (DM) gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin ve LA ve üçlü antikor pozitiflerinin tekrarlayan trombozlar için risk faktörü olmayabileceği iddia edilmiştir (27). Biz çalışmamızda HT, DM gibi kardiyovasküler hastalıkları tekrarlayan trombozu olanlarda daha sık saptamış olsak da istatistiksel olarak anlamlılık bulamadık. Bunun yanında sigara öyküsü, aterosklerotik kalp hastalığı olma oranlarını da benzer saptadık (Tablo 3). Elde ettiğimiz verilerde literatür bilgisi ile uyumlu olarak arteriyel tromboz öyküsü olanlarda trombozların daha sık tekrarladığını gördük (26). Serolojik değerlendirmemizde tekrarlayan trombozu olanlarda LA pozitifliği, üçlü antikor pozitifliği ya da diğer

antikor pozitifliklerinin oransal olarak yüksek olsa da istatistiksel olarak farklı olmadığını saptadık (Tablo 3). Hasta sayımızın görece az oluşunun bu sonuca neden olmuş olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hipokomplementemi AFAS hastalarında sıkça gözlemlenebilen bir durumdur ve hastalığın patogenezindeki kompleman aktivasyonuna bağlanmaktadır (28). Gebelik morbiditesi ile düşük kompleman seviyeleri arasında ilişki ortaya konmuştur (29,30). AFAS'de kompleman seviyelerinin klinik bulgular ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada hemolitik anemi ve antifosfolipid antikor pozitiflikleri ile hipokomplementemi arasında ilişki saptanmıştır (17). Çalışmamızda serum C4 düşüklüğünü tekrarlayan trombozu olanlarda daha fazla saptadık. Hipokomplementeminin tromboz ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla daha geniş çaplı klinik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tekrarlayan trombozu olan hastalarda hastalık süresinin daha uzun olduğunu saptadık. Çalışmamızın tasarımının geriye dönük olması nedeniyle bu hastaların antikoagülan ya da antiagregan tedavilerini düzenli ya da ne kadar süre ile kullandığı hakkındaki verilerimizin yeterli olmadığı kanaatindeyiz. Düzenli antikoagülan kullanımında dahi AFAS hastalarının %5'inden fazlasında trombozun tekrarladığı göz önüne alındığında uzun hastalık süresinin tromboz tekrarı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir (31,32).

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif şekilde tasarlanması, hasta sayısının çok merkezli büyük olgu serilerine oranla göreceli az olması ve özellikle romatolojik yakınması olan hastaların kliniğimize yönlendirilmiş olabileceği gerçeği ile yönlendirme yanlılığının olabileceği gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Bunun yanında AFAS diğer romatolojik hastalıklara oranla daha az görülen bir hastalık olup, sunulan verilerin değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 3: AFAS hastalarında tekrarlayan trombozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Tekrarlayan tromboz yok N=23	Tekrarlayan tromboz var N=20	p
Tanı yaşı, yıl	35,6 (18,8)	30,9 (23,2)	0,108
Yaş, yıl	43,9 (15,2)	47,9 (21,3)	0,511
Hastalık süresi, yıl	5,05 (10,5)	13,6 (12,7)	0,004
Cinsiyet, kadın	16 (69,6)	17 (85)	0,294
Klinik özellikler, n (%)			
Primer/sekonder AFAS	7/16	7/13	0,750
Akut kutanöz bulgular	12 (52,2)	11 (55)	0,853
Alopesi	2 (8,7)	5 (25)	0,222
Deri nekrozu	1 (4,3)	1 (5)	>0,999
Deri ülseri	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Gangren	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Livedo retikularis	5 (21,7)	3 (15)	0,704
Raynaud fenomeni	3 (13)	5 (25)	0,440
Trombositopeni	5 (21,7)	8 (40)	0,193
Kalp kapak hastalığı	2 (8,7)	4 (20)	0,393
Nörolojik tutulum	6 (26,1)	7 (35)	0,526
Arteriyel tromboz varlığı	4 (17,4)	10 (50)	0,023
Venöz tromboz varlığı	16 (69,6)	17 (85)	0,294
Gebelik komplikasyonu	7/16 (43,8)	8/17 (47,1)	0,849
Tekrarlayan gebelik komplikasyonu	4 (25)	4 (23,5)	>0,999
Profilaksiye rağmen gebelik komplikasyonu	1 (6,3)	0	0,485
Eksitus	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Kardiovasküler risk faktörleri, n (%)			
Arteriyel hipertansiyon	2 (8,7)	4 (20)	0,393
Diabetes mellitus	0	2 (10)	0,210
Aterosklerotik kalp hastalığı	2 (8,7)	1 (5)	>0,999
Hiperlipidemi	0	0	-
Sigara*	5 (33,3)	3 (18,8)	0,433
Serolojik ve laboratuvar özellikler, n (%)			
ANA pozitifliği	19 (82,6)	18 (90)	0,669
Düşük c3*	10 (43,5)	12 (63,2)	0,204
Düşük c4*	9 (39,1)	14 (73,7)	0,025
Üçlü antifosfolipid antikor pozitifliği (LA, acL, ab2gp)*	3 (15)	7 (35)	0,144
Lupus antikoagülan pozitifliği*	19 (95)	18 (100)	>0,999
acL IgM pozitifliği*	1 (4,5)	5 (25)	0,087
acL gG pozitifliği*	9 (40,9)	10 (50)	0,554
aβ2gp IgM pozitifliği*	2 (10)	6 (30)	0,235
aβ2gp IgG pozitifliği*	6 (30)	7 (35)	0,736
afs IgA poz*	0	2 (11,8)	0,485
afs IgM poz*	0	2 (11,1)	0,230
afs IgG poz*	2 (10,5)	4 (20)	0,661
Tedaviler, n (%)			
Hidroksiklorokin	18 (78,3)	15 (75)	>0,999
Warfarin	11 (47,8)	9 (45)	0,853
Düşük molekül ağırlıklı heparin	6 (26,1)	8 (40)	0,331
Yeni nesil oral antikoagülanlar	1 (4,3)	0	>0,999
Asetilsalisilik asit	11 (47,8)	15 (75)	0,069

*C3, C4, acL IgM, acL IgG 42 hastada, lupus antikoagülan 38 hastada, aβ2gp IgM ve aβ2gp IgG 40 hastada, afs IgA 33 hastada, afs IgM 37 hastada, afs IgG 39 hastada değerlendirildi. Sigara öyküsü bilinen 31 hasta mevcuttu.

P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

acL: Antikardiolipin, aβ2gp: Antibeta2glikoprotein, afs: Antifosfatidil serin, AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, ANA: Anti nükleer antikor, Ig: İmmüoglobulin, n: Hasta sayısı

AFAS hastalarında tekrarlayan trombozu önlemek antikoagulan profilaksi ile sağlanabilir. Bunun için hastaların risk değerlendirilmesinin yapılması önem arz etmektedir.

Sonuç

Mevcut çalışmada kliniğimizdeki AFAS hastalarının özelliklerini sunmaya çalıştık ve tekrarlayan trombozu olan hastalarımızda hastalık sürelerinin daha uzun, arteriyel tromboz öyküsünün daha fazla ve serum C4 düşüklüğünün daha sık olduğunu gösterdik. AFAS hastalarında tekrarlayan tromboz açısından olası risk faktörlerini değerlendirmek hastaların takiplerinde klinisyenlere yol gösterici olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.09.2019 tarihli İ3-102-19 sayılı etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.A., T.M.T., G.K., Dizayn: A.A., T.M.T., G.K., M.E.Y., Veri Toplama veya İşleme: M.Y., A.B.K.D., S.S., Analiz veya Yorumlama: M.E.Y., M.T., Literatür Arama: E.G.A.G., D.Ş., M.L.Y., Yazan: M.E.Y., D.Ş., M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Destek: Mevcut çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- Belizna C, Stojanovich L, Cohen-Tervaert JW, et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? *Autoimmun Rev*. 2018;17:739-745.
- Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:89-94.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-534.
- Asherson RA, Cervera R. 'Primary', 'secondary' and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1994;3:293-298.
- Griak EP, Ziakas PD, Zintzaras E, et al. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012;39:516-523.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-1027.
- Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18:406-414.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1428-1432.
- Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32:465-490.
- Hughes GR. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis": Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Postgrad Med J*. 2003;79:81-83.
- Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27:1404-1414.
- Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18:889-893.
- de Carvalho JF, Pasoto SG, Appenzeller S. Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:981519.
- Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2004;31:1344-1348.
- Rovaris M, Pedroso C, Filippi M. Neuroimaging techniques in the diagnostic work-up of patients with the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3:301-306.
- Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus*. 2004;13:777-783.
- Carbone J, Orera M, Rodríguez-Mahou M, et al. Immunological abnormalities in primary APS evolving into SLE: 6 years follow-up in women with repeated pregnancy loss. *Lupus*. 1999;8:274-278.
- Núñez-Álvarez CA, Hernández-Molina G, Bermúdez-Bermejo P, et al. Prevalence and associations of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies with clinical phenotypes in patients with primary antiphospholipid syndrome: aPS/PT antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2019;174:141-147.
- Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:525.
- Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. 1994;96:3-9.
- Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: a single center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48:233-239.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101:1827-1832.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8:237-242.
- da Silva Saraiva S, Custódio IF, de Moraes Mazetto B, et al. Recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. *Thromb Res*. 2015;136:1174-1178.

26. Mary-Carmen Amigo MAK. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. In: Marc C. Hochberg EMG, Alan J. Silman,, Josef S. Smolen MEW, Michael H. Weisman., editors. *Rheumatology (Hochberg)*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.; 2019. s. 1221-1229.
27. Radin M, Sciascia S, Erkan D, et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:464-468.
28. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1030-1035.
29. Al-khayat Z, Waheda NE, Shaker NF. Complement C3 and C4 Levels in Recurrent Aborting Women with or without Antiphospholipid and Anticardiolipin Autoantibodies. *Ibnosina J Med BS*. 2014;6:143-148.
30. Tabacco S, Giannini A, Garufi C, et al. Complementemia in pregnancies with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2019;28:1503-1509.
31. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1133-1138.
32. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3:848-853.

Yüz Doksan Yedi Behçet Hastasının Klinik ve Demografik Özellikleri

Clinical and Demographic Characteristics of 197 Behçet Patients

Didem Dinçer Rota, Efsun Tanacan, Oğulcan İbiş, Özge Gündüz, Fatma Gülrü Erdoğan, Aysel Gürler

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada Behçet hastalığı (BH) ile ilgili son on dört yıl içerisindeki verilerimizi (hastaların demografik, klinik özellikleri) paylaşmayı, ülkemizde yapılmış benzer araştırmaların sonuçları ile karşılaştırarak BH ile ilgili bilgilerimizi güncellemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2006-Ocak 2020 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran ve Uluslararası BH Çalışma Grubu (UBÇG) kriterlerine göre BH tanısı konularak BH merkezimizde takip sistemine alınan 111'i kadın, 86'sı erkek toplam 197 hastanın klinik ve demografik özellikleri incelenerek yapılan retrospektif bir çalışmadır.

Bulgular: Çalışmaya 16-65 yaş arası 111 kadın ve 86 erkek hasta dahil edildi. Hastalardaki 10 erkek/kadın oranı 0,77 idi. Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması $37,38 \pm 13,91$, ortalama hastalık başlangıç yaşı $27,07 \pm 9,77$ olarak saptandı. Hastaların %100'ünde UBÇG kriterleri kullanıldığı için oral aft gözlemlendi. Aile öyküsü %20,8'inde pozitif. Genital ülser %71, eritema nodosum %43,6 ve papülopüstüler lezyonlar %54,3 hastada saptandı. Hastaların %42,6'sında paterji testi pozitif. Hastaların %38,8'inde göz, %21,3'ünde artiküler, %7,6'sında vasküler, %0,5'inde gastarointestinal ve %1,5'inde pulmoner tutulum saptandı.

Sonuç: BH erken tanı ve tedavi ile morbiditesi azaltılabilen ve mortalitesi önlenebilen multisistemik bir hastalıktır. Ülkemizde görülme sıklığının yüksek olması ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalık olması nedeni ile hastalığı her yönü ile ele alacak deneyimli merkezlerin sayılarının artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Klinik, Demografik Özellikler

Abstract

Objectives: We aimed to share our data on Behçet's disease (BD) collected in the last fourteen years (demographic and clinical characteristics of the patients) and to update our knowledge on BD by comparing it with the results of similar studies conducted in our country.

Materials and Methods: This is a retrospective study conducted by examining the clinical and demographic characteristics of a total 197 patients, including 111 females and 86 males, who were admitted to the Ufuk University Dermatology and Venereal Diseases Polyclinic between January 2006 and January 2020 and who were diagnosed with BD according to the International BD Study Group Criteria (IBSG) and taken into the follow-up system in our BD Center.

Results: One hundred eleven female and eighty-six male patients between the ages of 16 and 65 years were included in the study. The ratio of 10 men/women in patients was 0.77. The mean age of the patients at the time of presentation was 37.38 ± 13.91 years, and the mean age at onset of disease was 27.07 ± 9.77 years. Oral aphthae were observed in 100% of the patients because the IBSG criteria were used. Family history was positive in 20.8%. Genital ulcer was detected in 71%, erythema nodosum in 43.6% and papulopustular lesions in 54.3%. Pathergy test was positive in 42.6% of the patients. Eye involvement was detected in 38.8% of the patients, articular in 21.3%, vascular in 7.6%, gastrointestinal in 0.5% and pulmonary in 1.5%.

Conclusion: BD is a multisystemic disease, morbidity of which can be reduced and mortality of which can be prevented with early diagnosis and treatment. Due to the high prevalence in our country and the fact that it is a disease that requires a multidisciplinary approach, the number of experienced centers that will deal with the disease in every aspect should be increased.

Key Words: Behçet's Disease, Clinic, Demographic Features

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Didem Dinçer Rota,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 727 33 86 E-posta: dincer_didem@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3772-6943

Geliş Tarihi/Received: 04.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olan tekrarlayan aftöz stomatit, genital ülser ve üveit ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. İlerleyen yıllarda hastalığın birçok farklı organ sistemini tutabilen, kronik, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden multisistemik enflamatuvar bir hastalık olduğu ortaya koyulmuştur (1-4).

Hastalığın prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye olup 20-421/100,000 olarak bildirilmiştir (3-9). Tablo 1'de Türkiye'de BH'nin prevalansına yönelik çalışmalar gösterilmiştir.

Tanı yaşı sıklıkla 20-40'lı yaşlar arasında olup yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemesi, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmesinden ötürü önemli bir sağlık sorunudur. Tanı ve takipler sırasında istenen tetkiklerin, yapılan tedavilerin de ekonomik maliyetinin yüksek olması ayrı bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmamızda; ülkemiz için ayrı bir öneme sahip olan BH ile ilgili son on dört yıl içerisindeki verilerimizi (hastaların demografik, klinik özellikleri) paylaşmayı ve ülkemizde yapılmış benzer araştırmaların sonuçları ile karşılaştırarak BH ile ilgili bilgilerimizi güncellemeyi uygun bulduk.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için girişimsel olmayan ilaç dışı klinik araştırmalar etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay no: E1-20-699).

Çalışmamız Ocak 2006-Ocak 2020 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran ve BH merkezimizde takip sistemine alınan 197 hastanın verileri incelenerek yapılmıştır. Hastalar 16-65 yaş aralığında 1990 yılı Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (UBÇG) kriterlerine göre BH tanısı konmuş kişilerden oluşmaktadır (10). Hastalara ait bilgiler her hastanın kendine ait olan BH takip formundan ve hastane laboratuvar otomasyon sisteminden faydalanarak geriye dönük olarak incelendi. Hastaların doğum tarihleri, ilk tanı yaşları, başvuru yaşları, hastalık süreleri, başlangıç bulguları, klinik bulguları (oral aft, genital ülser, papülopüstüller lezyon, eritema nodozum, tromboflebit, paterji test sonuçları), aile öyküleri ve sistemik tutulumları kaydedildi.

Paterji testi; sistemik tedavi almayan hastalara 20 gauge iğne ile üçlü aşamalı (intradermal, intramusküler, intravenöz) uygulandıktan 24 ve 48 saat sonra değerlendirildi: İki mm'den büyük papül veya püstül varlığı pozitif olarak kabul edildi.

Sistemik organ tutulumları [göz, artiküler, santral sinir sistemi (SSS), pulmoner, gastrointestinal sistem ve vasküler sistem] ilgili kliniklere istenen konsültasyonlar sonucunda branşın uzmanı

olan doktorlar tarafından tanı konularak saptandı. Sistemik tutulumların ortaya koyulması sırasında;

- Göz tutulumu; hastalarda iridosiklit bulgularının saptanması anterior üveit; retinit, vitrit, koroidit ve vaskülit bulgularının görülmesi ise posterior üveit olarak değerlendirildi.

- Eklem tutulumu; artraljisi, eklem çevresinde eritemi veya ödemi olan hastalar romatoloji anabilim dalınca direkt grafi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildi.

- SSS tutulumu; baş ağrısı ve/veya baş dönmesi, denge ve konuşma bozukluğu yakınması olan hastalar nöroloji anabilim dalınca MRG tetkiki ile değerlendirildi.

- Pulmoner tutulumu; akciğer grafisi ve hemoptizi varlığında istenen akciğer tomografisi ile göğüs hastalıkları anabilim dalı tarafından değerlendirildi.

- Gastrointestinal sistem tutulumu; karın ağrısı ve ishali olan hastalar kolonoskopi ve gerekli görülen durumlarda alınmış olan biyopsi sonucunda gastroenteroloji anabilim dalınca değerlendirildi.

- Vasküler tutulum; doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya BT anjiyo ile kalp damar cerrahisi anabilim dalınca değerlendirildi.

- Hastanın muayenesi sırasında aynı anda iki ve üzeri farklı dermatolojik bulgunun bulunması veya aynı anda iki sisteme ait klinik bulgunun olması hastalık aktivasyonu olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Hastalara ait tüm veriler SPSS.22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 Armonk, NY: IBM Corp.) ile değerlendirildi. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki fark ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya 16-65 yaş arası 111 kadın, 86 erkek hasta dahil edildi. Hastalardaki erkek/kadın oranı 0,77 idi. Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 37,38±13,91, hastalık başlangıç yaşı ortalaması (tanı kriterlerinin tamamlandığı yaş) 27,07±9,77 olarak saptandı. Hastalık süresi ortalaması 10,31±4,65 olarak saptandı. Aile öyküsü birinci ve ikinci derece yakınları dahil olmak üzere 41 hastada (%20,8) pozitif. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Hastaların ilk başvuruları sırasında 122'sinde (%61,9) aktif BH vardı. Hastaların %100'ünde UBÇG kriterleri kullanıldığı için oral aft gözlemlendi. Aftların en sık dudak (n=181, %92) takiben dil (n=179, %91) ve yanak (n=171, %87) mukozasında yerleştiği saptandı. En sık minör aft (n=171, %87) gözlemlendi. Hastaların %53

(n=104)'de minör aftlara majör aftların da eşlik ettiği gözlemlendi. Yüz yetmiş yedi (%90) hastada oral aftlara bağlı sübjektif ağrı yakınması vardı. Genital ülser aktif BH olan hastaların %73,8, inaktif BH olanların %66,2'sinde toplam 139 (%71, 88K, 51E) hastada saptandı. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerde görülme sıklığından anlamlı derecede farklıydı (p=0,04). Genital ülselerin kadınlarda en sık labium majusta (60/111), erkeklerde ise skrotumda (55/86) yerleştiği görüldü. Eritema nodozum %43,6 (n=86, 56K, 30E) hastada saptandı. Eritema nodozum görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksekti (p=0,29). Papülopüstüler lezyonlar %54,3 (n=107, 55K, 52E) hastada saptandı. Papülopüstüler lezyonların görülme sıklığı açısından iki cinsiyet arasında fark saptanmadı (p=0,127). Hastaların %42,6'sında (n=84, 44K, 40E) paterji testi pozitif. Paterji testleri pozitifliği açısından iki cinsiyet arasında herhangi bir fark saptanmadı (p=0,333).

Hastaların %38,8'inde (n=77, 35K, 42E) göz tutulumu vardı. Göz tutulumu erkeklerde kadınlardan anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,14). Artiküler tutulum hastaların %21,3'ünde (n=42, 24K, 18E) vardı. Artiküler tutulum açısından iki cinsiyet arasında fark saptanmadı (p=1). On beş (%7,6) hastada vasküler tutulum [%4 (n=8, E) tromboflebit, %1,5 (n=3, E) vena kava inferior, %0,5 (n=1, E) vena kava superior, %1,5 (n=3, 1E, 2K) hastada derin ven trombozu] saptandı. Nörolojik tutulum hastaların %3,5'inde (n=7, 5E, 2K) saptandı, gastrointestinal tutulum hastaların %0,5'inde (1E), pulmoner tutulum ise hastaların %1,5'inde (1E, 2K) saptandı. Hastaların klinik özellikler ve sistemik bulguların görülme sıklığı Tablo 3'te özetlendi.

Tartışma

BH, oluşumunda çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin yer aldığı sistemik bir vaskülit olup halen etiopatogenezinde aydınlatılması gereken pek çok nokta bulunmaktadır (4). Gerek yurt içi gerekse yurt dışı birçok çalışmada erkeklerde kadınlardan biraz daha sık gözlemlendiği rapor edilmiştir (1-3,11-13). Kadın hasta sayısının erkek hasta sayısından daha yüksek oranda olduğuna veya birbirlerine eşit olduğuna dair bildirilmiş çalışmalar da vardır (14-16). Çalışmamızda BH merkezimizde takipli kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazlaydı ve erkek/kadın oranı 0,77 olarak saptandı.

Hastalığının en sık tanı aldığı yaşlar 20-40'lı yaşlardır (1,16). Daha az sıklıkla da olsa genç veya ileri yaşlarda da başlayan BH görülebilir. Genelde yaş ilerledikçe hastalık aktivitesi de azalmaktadır. Çalışmamızda hastaların ilk tanı aldıkları yaşlarının ortalaması 27,07± 9,77 olarak saptandı.

Aile öyküsü pozitifliği erken başlangıçlı juvenil olgularda daha sık gözlenmekte olup Türkiye'den yapılan çalışmalarda %3,9 [Ceylan Kalın ve ark. (17)] ile %47 [Borlu ve ark. (18)] arasında değişen yüzdeler bildirilmiştir. Ceylan Kalın ve ark.'nın (17) çalışmasında aile öyküsü pozitifliğinin düşük yüzde de olması sadece birinci dereceden olan akrabaların pozitif kabul edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Borlu ve ark.'daki (18) yüzdenin yüksek olması ise çalışmaya katılan hasta sayısının sadece 17 hasta ile sınırlı olmasında kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda ise hem birinci hem de ikinci dereceden

Tablo 1: Türkiye'de Behçet Hastalığı'nın prevalansına yönelik yapılan çalışmalar

Yıl	Yazar ve ark.	Yer	Taranan nüfus	Taranan nüfus yaş	Tanı kriteri	Behçet hasta sayısı	Prevalans 1/100.000
1981	Demirhindi ve ark. (5)	İstanbul, Silivri	4,960	>10 yaş	O'Duffy	4	80
1988	Yurdakul ve ark. (6)	Ordu, Çamaş	5,131	≥10 yaş	O'Duffy	19	370
2002	Idil ve ark. (7)	Ankara, Park	17.256	>10 yaş	UBÇG	16	110
2003	Azizlerli ve ark. (3)	İstanbul	23.986	>12 yaş	UBÇG	101	420
2004	Cakir ve ark. (8)	Edirne, Havsa	4,861	≥10 yaş	UBÇG	1	20
2015	Çölgeçen ve ark. (9)	Kayseri ve ilçeleri	5,213	>10 yaş	UBÇG	9	172

UBÇG: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu

Tablo 2: Behçet hastalarının demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	197
Erkek	86
Kadın	111
Erkek/kadın	0,77
Başvuru anındaki yaş ortalaması	37,38±13,91
İlk tanı yaşı ortalaması	27,07±9,77
Hastalık süresi	10,31±4,65
Aile öyküsü	%20,8

akrabalarında BH olanlar aile öyküsü pozitif kabul edilmiştir (n=41, %20,8). Tablo 4'te Türkiye'de yapılan çalışmalardaki demografik özellikler gösterilmiştir.

BH'nin patognomonik bir laboratuvar bulgusu olmadığı için hastalık içerisinde sık görülen deri ve mukoza bulguları, erken tanı koyulmasını, erken tedavi başlanarak gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesini sağlamaktadır (22). Oral aft en sık görülen olmazsa olmaz mukokutanöz bulgu olup

çalışmamız da dahil birçok yayında UBÇG'nin tanı kriterleri kullanıldığı için görülme sıklığı %100 olarak saptanmıştır (19,23). İlk bulgu olarak karşımıza çıkma sıklığı ise %70-90 arasında değişmektedir (1,14,22). Sıklıkla keratinize olmayan mukoza bölgelerinde ortaya çıkarlar. Dudaklar, bukkal mukoza, dil, daha nadir olarak yumuşak damakta lokalize olurlar. Keratinize oral mukoza, sert damak, gingiva, tonsiller ve farinkste de görülme olasılıkları vardır (22,24). Çalışmamızda da literatürle uyumlu

Tablo 3: Behçet hastalarındaki klinik özellikler ve sistemik bulguların görülme sıklığı

	n (Kadın, erkek)	%	p (x2)
Oral ülser	197 (111, 86)	100	-
Genital ülser	139 (88, 51)	71	0,004
Eritema nodozum	86 (56, 30)	43,6	0,029
Papülopüstüler lezyonlar	107 (55, 52)	54,3	0,127
Paterji testi pozitifliği	84 (44, 40)	42,6	0,333
Göz tutulumu	77 (35, 42)	38,8	0,014
Artiküler tutulum	42 (24, 18)	21,5	1
Vasküler tutulum	15 (2, 13)	7,6	-
Nörolojik tutulum	7 (2, 5)	3,5	-
Pulmoner tutulum	3 (2, 1)	1,5	-
Gastrointestinal tutulum	1 (0, 1)	0,5	-

p (x²): Ki-kare testi, istatistiksel olarak kadın-erkek cinsiyetin klinik bulgularının görülme sıklığı açısından fark olup olmadığı karşılaştırıldı

Tablo 4: Türkiye'de yapılan Behçet Hastalığı çalışmalarındaki demografik özellikler

Yayın yılı	Yazar ve ark.	Yıl aralığı	Hasta sayısı	Cinsiyet	Ortalama yaş	Ortalama başlangıç yaşı	Aile öyküsü
1997	Gürler ve ark. (1)	1976-1997	2,147	E/K: 1,03 1093E, 1054K	38,3	25,6	7,3*
2003	Türsen ve ark. (2)	1976-1998	2,313	E/K: 1,03 1138E, 1095K	38,02	-	14,9**
2003	Azizlerli ve ark. (3)	-	101	E/K: 1,06 52E, 49K	38,32±11,95	-	9,9
2007	Alpsoy ve ark. (11)	-	661	E/K: 1,1 349E, 312K	37,05±11,1	29	11,6
2008	Uslu ve ark. (13)	1997-2008	67	E/K: 1,48 40E, 27K	35,7±10,5	27,1±9,3	-
2014	Balta ve ark. (15)	-	521	E/K: 0,8 234E, 287K	30,39±9,01	26,20±8,50	21,9
2014	Karabacak ve ark. (19)	2001-2012	182	-	24,71±5,53	20,59±4,55	-
2014	Sula ve ark. (20)	2005-2009	132	-	32,4±9,4	27,25±8,48E 24,22±9,17K	-
2015	Ugurlu ve ark. (21)	-	368	E/K: 1,15 197E, 171K	41,11±10,9	29	15,6
2015	Gündüz ve ark. (14)	2006-2014	114	E/K: 0,7 48 E, 66K	37,5±12,8	26	13
2019	Ceylan Kalın ve ark. (17)	1995-2014	840	E/K: 1,23 464E, 376K	30,48±0,22	25,64±9,25	3,9
Behçet Hastalığı merkezimize kayıtlı		2006-2020	197	E/K: 0,77 86E, 111K	37,38±3,91	27,07±9,77	20,8**

*Birinci dereceden akrabalarda aile öyküsü pozitif

**Birinci ve ikinci dereceden akrabalarda aile öyküsü pozitif

olarak en sık görüldüğü lokalizasyon olarak dudak saptanmıştır. %80-85 oranında en sık minör aftlar görülür (22). Çalışmamızda da en sık minör aft görülmekle birlikte minör - majör aft birlikteliği de %53 gibi yüksek oranında saptandı.

Ülkemizde genital ülser görülme sıklığı ise %70-94 arasında değişmekte olup oral ülserlerle klinik olarak benzer özellikte olup daha az tekrarlama, daha derin olma ve skar bırakma özellikleri mevcuttur (1,2,20-22,24). Kadınlarda erkeklerden daha derin ülser yapma özelliği olup vulvada defektler, rektum, mesane veya üretrada fistüllere neden olabilir (1,2,22). Erkeklerde en sık skrotumda yerleşir. Perianal bölge ve penis lokalizasyonunda ise daha nadir görülür. Kadınlarda ise sıklıkla labium majus ve minusta yerleşirler. Bizim çalışmamızda da hastaların %71'inde genital ülser mevcuttu. Genital ülserlerin kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden anlamlı derecede yüksek saptandı. Yerleşim yerleri literatürlerle uyumlu olarak kadınlarda en sık labium majusta (60/111), erkeklerde ise skrotumda (55/86) yerleşime sahipti.

Diğer mukokutanöz bulgulardan eritema nodozum benzeri lezyonlar hastaların yaklaşık yarısında (%15-78) gözlenen bir belirtidir. Kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenir. En sık alt ekstremitelerde görülmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz boyun diğer vücut bölgelerine de görülebilir (22,25). Çalışmamızda da hastalarımızın %43,6 eritema nodozum gözlenmiş olup kadın hastalarda anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0,029).

Yüzeysel tromboflebit hastaların %10-20'sinde izlenen vasküler tutulum olup genelde alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli, ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenir (22,25). Çalışmamızda da tromboflebit hikayesi olan hastaların hepsi (n=8, %4) erkek hasta olarak saptandı.

Paterji reaksiyonu Türkiye, Japonya ve Doğu Akdeniz ülkelerinde yüksek oranda pozitiflik gösteren tanıda yardımcı bir testtir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda paterji reaksiyonunun pozitifliği %37,8 ile %94 arasında değişmektedir (11,26-28). Yüzdelerin birbirinden oldukça farklı olması testte halen standart bir uygulamanın olmaması ile açıklanabilir. İntradermal ve üç aşamalı paterji testinin sensitivitesinin daha hassas sonuç verdiği ortaya koyulmuştur (27,28). Merkezimizde de benzer şekilde paterji uygulaması yapılmakta olup paterji reaksiyonu pozitifliği %42,6 olarak saptanmıştır. Ülkemizden bildirilen çalışmalardaki mukokutanöz bulguların görülme sıklıkları Tablo 5'te verilmiştir.

Göz, BH seyrinde en sık tutulan organ olup, göz tutulumu önemli bir morbidite nedenidir. Karakteristik özelliği hareketli bir hipopiyon üveiti olup, vitrit veya posterior üveit (retinal vaskülit) ve hatta panüveit adı verilen tüm gözü tutabilen bir enflamasyon gelişebilir. Erkeklerde daha çok arka segmenti tutmaya meyillidir. Komplikasyonlar ve görsel prognoz erkeklerde daha kötüdür (29). Erken tanı ve tedavi prognozu açısından çok önemlidir. Prevalansı tanı kriterlerine ve etnik gruba göre değişkenlik göstermekte olup Türkiye'de görülme sıklığı ise %21,5 ile %52,7 arasındadır. Çalışmamızda erkek/kadın oranı: 1,2 olup hastaların %38,8'de göz tutulumu gözlemlendi.

BH'nin artiküler tutulumu artrit ya da artralji şeklinde görülür. En sık tutulan eklem dizdir. Daha sonra sıklık sırasıyla ayak bilekleri, el bilekleri, dirsekler ve eller tutulur. Kalça ve omuz tutulumu nadirdir. Atakların tutulum şekli çoğunlukla monoartikülerdir (30,31). Artrit dışında BH'de entezit, myozit, osteonekroz ve fibromyalji de görülebilir (30). Artiküler tutulumun görülme yüzdesi Türkiye'den yapılan çalışmalarda %5,2-60,1 arasında değişmektedir (15,21). Görülme sıklığının %5,2 gibi düşük yüzde de olması Balta ve ark.'nın (15) çalışmada artraljiyi başka hastalıklarda da görülebilecek bir bulgu sayarak artiküler tutulum içerisinde dahil etmemelerinden ötürü olabilir.

Tablo 5: Ülkemizde Behçet Hastalığı'nda mukokutanöz bulguların görülme sıklıkları

Yayın yılı	Yazar ve ark.	Hasta sayısı	Oral aft (%)	Genital ülser (%)	Eritema nodozum (%)	Papülo-püstüler lezyon (%)	Tromboflebit (%)	Paterji pozitifliği (%)
1984	Yazici ve ark. (26)	297	100	86,8	55,8	81,8	-	94
1997	Gürler ve ark. (1)	2147	100	88,2	47,6	54,2	10,6	56,8
2003	Tursen ve ark. (2)	2313	100	88,1	47,6	54	10,6	56,1
2003	Azizlerli ve ark. (3)	101	100	70,2	36,6	39,6	-	69,3
2007	Alpsoy ve ark. (11)	661	100	85,3	44,2	55,4	10,7	37,8
2008	Uslu ve ark. (13)	67	100	97	38,8	72,3	9,1	50,8
2014	Balta ve ark. (15)	521	100	87,1	38,2	61	11,2	47
2014	Karabacak ve ark. (19)	182	100	86,8	16,5	68,7	-	57,3
2014	Sula ve ark. (20)	132	100	94	43,2	76,7	6,8	75
2015	Ugurlu ve ark. (21)	368	100	89,4	44,3	75	-	40,8
2015	Gündüz ve ark. (14)	114	100	73	31	52	-	39
Behçet Hastalığı merkezimize kayıtlı		197	100	71	43,6	54,3	4	42,6

Çalışmamızda ise hastaların %1,3'ünde artiküler tutulum mevcut olup erkek/kadın oranı 0,75 olarak saptandı.

Vasküler tutulum önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup ülkemizde görülme sıklığı %5-43 arasında değişmektedir (14). Görülme sıklığı Romanya ve Lübnan gibi ülkelerde ise %50, %40'lara varmaktadır (12). Venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık görülmekte olup en sık görülen vasküler tutulum şekli deri bulguları içerisinde de bahsedilen yüzeysel tromboflebittir. Vasküler tutulum erkeklerde kadınlardan daha sık ve daha şiddetli olarak gözlenmektedir (12,13). Çalışmamızda da literatürler ile uyumlu olarak erkeklerde vasküler tutulum daha sık gözlemlenmiştir. Tromboflebit öyküsü olan hastanın hepsi (n=8, %4) erkekti. Erkeklerde vena kava superior (n=1), vena kava inferior (n=1) gibi büyük venlerin tutulumu da gözlemlendi. Vasküler tutulum olan 2 kadın hastada ise derin ven trombozu saptandı.

Nöro-Behçet nadir fakat morbidite ve mortalite yönünden önemli bir bulgudur (12). Türkiye'den çalışmalarda görülme sıklığı en düşük %2,2, en yüksek %7,1 olarak bildirilmiştir (1,19). Karabacak ve ark. (19) çalışmasında %7,1'lik görülme sıklığı çalışmalarının sadece erkek hastalar üzerinde yapılması ve tüm Türkiye'den gelen askerlik çağındaki genç popülasyonu yansıması nedeni ile olabilir. Çalışmamızda ise hastaların %3,5'te nöro-Behçet olup erkek/kadın oranı 2,5 olarak saptandı.

Klasik olarak gastrointestinal tutulum bulguları ülserden kaynaklanmakta olup özofagusdan rektuma kadar sindirim sisteminin her bölgesinde ülser görülebilir. En sık ileoçekal tutulum söz konusudur. Klinik bulgular abdominal ağrıdan kronik diyare, hematokezyaya kadar değişebilir (12). Türkiye'de görülme sıklığı düşüktür. Çalışmamızda da %0,5 olarak saptandı.

BH'de tüm pulmoner semptomları içeren prospektif bir çalışma olmadığı için gerçek prevalansı söylemek zordur. Yapılan çalışmalarda prevalans %1-7,7 arasında gösterilmektedir.

Pulmoner arter anevrizması, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner enfarktüs, tekrarlayan pnömoni, bronşiyolit obliterans, organize pnömoni, plörezi başlıca beklenen pulmoner tutulum özellikleridir. Pulmoner arter anevrizması olsun veya olmasın atelektazi, akciğerde hacim kaybı, kama biçimli veya lineer gölgeler, nodüler veya retiküler opasiteler parankimal bulgular olarak gözlenebilir (32). Ayrıca pulmoner anevrizmanın bulunduğu tek vaskülit BH'dir. Mortalite riski oldukça yüksektir. Pulmoner anevrizmalı hastalarda sıklıkla ateş, terleme gibi belirtiler ön plandadır ve beraberinde nefes darlığı, hemoptizi, öksürük, göğüs ağrısı gibi pulmoner sistem semptomları bulunur. Hemoptizisi olan Behçet hastalarında pulmoner anevrizma öncelikle akla getirilmelidir. Pulmoner arter anevrizmaları sıklıkla tromboflebit ile birlikte bulunur ve bu gibi hastalardaki hemoptizi, pulmoner emboli ile karıştırılabilir fakat BH'de alt ekstremitelerde trombusün yapışık olması nedeniyle genellikle emboli yapma riski çok düşüktür (33). Çalışmamızda ise az görülmesine rağmen 3 hastanın 2'sinde pulmoner tromboemboli saptandı.

Türkiye'den yapılan çalışmalarda pulmoner tutulum sıklığı %1 ile %3 arasında değişmektedir. Her ne kadar kadınlarda pulmoner tutulum seyrek gözlemlense de çalışmamızda pulmoner tutulum olan 3 hastanın 2'si (pulmoner tromboemboli, hiler lenfadenopati) kadındı. Pulmoner tromboemboli saptanan kadın hastamızda aynı zamanda göz, eklem ve nörolojik tutulumda mevcuttu (34).

Genito-üriner sistem tutulumunu çalışmalarda Karıncaoğlu ve ark. (35) %9,3 [n=5E epididimit, n=1E hematüri, n=11 (9E + 2K) hipertansiyon], Sula ve ark. (20) %0,8 (n=1K orşit), Karabacak ve ark. (19) %0,5 (n=1E epididimit) olarak bildirmişlerdir (19,20,35). Çalışmamızda ürogenital muayene konsültasyonları rutinde yapılmadığı için ürogenital tutulum kaydedilmemiştir.

Tablo 6: Ülkemizde Behçet hastalığı'nda sistemik tutulumlar

Yayın yılı	Yazar ve ark.	Hasta sayısı	Göz (%)	Artiküler (%)	Vasküler (%)	Nörolojik (%)	GIS (%)	Pulmoner (%)	Üro-genital (%)
1997	Gürler ve ark. (1)	2147	28,9	15,9	16,8	2,2	2,8	1	-
2003	Tursen ve ark. (2)	2313	29,1	11,6	7	2,3	1,4	1	-
2007	Alpsoy ve ark. (11)	661	29,2	33,4	4,4	3	1,6	-	-
2008	Uslu ve ark. (13)	67	21,5	23,9	9	-	-	-	-
2014	Balta ve ark. (15)	521	46,4	5,2	5,7	2,1	6,1	0,8	-
2014	Karabacak ve ark. (19)	182	52,7	18,1	22,5	7,1	0,5	-	0,5
2014	Sula ve ark. (20)	132	28,8	30	9,8	2,3	-	2,3	0,8
2015	Uğurlu ve ark. (21)	368	32,9	60,1	0,8 /10,1	3,5	1,4	-	-
2015	Gündüz ve ark. (14)	114	40	22	9	3	1	3	-
2019	Ceylan Kalın ve ark. (17)	840	37,85	50,83	7,38	6,19	0,83	-	-
Behçet merkezimize kayıtlı		197	38,8	21,3	7,6	3,5	0,5	1,5	-

GIS: Gastrointestinal sistem

Epidimit ağrısı ülser ağrısı ile karışabileceği için hastalar bu yönüyle de gözden kaçıyor olabilir. Tablo 6'da Türkiye'de yapılan çalışmalardaki BH'ye ait sistemik tutulumlar özetlenmiştir.

BH'de sistem tutulumlarının sıklığı kullanılan tanı kriteri ve araştırmanın yapıldığı ana bilim dalına göre de değişiklik gösterebilmektedir. Bizim çalışmamız tek merkezli çalışma olup sadece Behçet takip merkezimize kayıtlı hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması nedeni ile sınırlı sayıda hasta verisi paylaşmıştır. UBÇG kriterlerinin çalışmada kullanılmasından ötürü de mukokutanöz bulguların olması zorunlu tutulmuştur.

Sonuç

BH erken tanı ve tedavi ile morbiditesi azaltılabilen ve mortalitesi önlenilebilen multisistemik bir hastalıktır. Ülkemizde görülme sıklığının yüksek olması, multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalık olması nedeni ile hastalığı her yönü ile ele alacak deneyimli merkezlerin sayılarının artması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için girişimsel olmayan ilaç dışı klinik araştırmalar etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay no: E1-20-699).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif gözlemsel çalışma olup hastaların demografik ve klinik bilgileriyle sınırlıdır. Hastalardan ileride klinik verilerinin çalışma veya bilimsel amaçlı kullanılabileceğine dair onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.D.R., Dizayn: D.D.R., Veri Toplama veya İşleme: D.D.R., E.T., Analiz veya Yorumlama: D.D.R., F.G.E., Literatür Arama: O.İ., Yazan: D.D.R., E.T., Ö.G., A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997;38:423-427.
- Türsen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2003;42:346-351.
- Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003;42:803-806.
- Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macias S, et al. Prevalence and demographic characteristics of Behçet disease in Colombia: data from the national health registry 2012-2016. *Rheumatol Int.* 2020;40:17-20.
- Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, et al. Silivri Fener Köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg.* 1981;12:509-514.
- Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol.* 1988;15:820-822.
- Idil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:325-331.
- Cakir N, Derviş E, Benian O, et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:53-55.
- Çölgeçen E, Özyurt K, Ferahbaş A, et al. The prevalence of Behçet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey. *Int J Dermatol.* 2015;54:286-289.
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335:1078-1080.
- Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 2007;157:901-906.
- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:57-65.
- Uslu M, Karaman G, Savk E, et al. Aydın'da Behçet Hastalığı Deneyimi: 67 Hastanın retrospektif Değerlendirmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2008;9:21-26.
- Gündüz Ö, Gürler A, Ayanoglu BT, et al. Ufuk Üniversitesi Behçet Hastalığı Merkezinde Takip Edilen Behçet Hastalarının Epidemiyolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2015;25:85-91.
- Balta I, Akbay G, Kalkan G, et al. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2014;53:564-569.
- Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2017;10:265-270.
- Ceylan Kalın Z, Sarıcaoğlu H, Yazıcı S, et al. Clinical and Demographical Characteristics of Familial Behçet's Disease (Southeast Marmara Region). *Dermatology.* 2019;235:407-412.
- Borlu M, Ulaş U, Ferahbaş A, et al. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol.* 2006;45:713-716.
- Karabacak E, Dogan B, Goker K, et al. Behçet hastalığı: 182 hastanın klinik ve demografik özellikleri. *Türkderm.* 2014;48:121-126.
- Sula B, Batmaz I, Ucmak D, et al. Demographical and Clinical Characteristics of Behçet's Disease in Southeastern Turkey. *J Clin Med Res.* 2014;6:476-481.
- Uğurlu N, Bozkurt S, Bacanlı A, et al. The natural course and factors affecting severity of Behçet's disease: a single-center cohort of 368 patients. *Rheumatol Int.* 2015;35:2103-2107.
- Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm.* 2009;43:42-47.
- Boyvat A. Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2017;10:315-320.
- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2007;48:573-85.
- Alpsoy E. Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm.* 2003;37:92-99.
- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:783-789.
- Erdem C, Gürler A, Kundakçı N. Behçet hastalarında üç aşamalı paterji testi ile elde edilen sonuçlar. *Lepr Mec.* 1987;18:73-84. [Google Scholar]
- Kalay Yıldızhan İ, Boyvat A. Diagnostic Sensitivity of Different Applications of Pathergy Test for Behçet's Disease. *Arch Rheumatol.* 2019;35:29-34.
- Evereklioglu C, Düzgün B. Behçet Hastalığı'nda Göz Tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2017;10:283-238.

30. Yıldırım A, Senel AS. Kas ve Eklem Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2017;10:289-292.
31. Calgüneri M, Kırız S, Ertenli I, et al. Characteristics of peripheral arthritis in Behçet's disease. *N Z Med J*. 1997;110:80-81.
32. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax*. 2001;56:572-578.
33. Ozcan OU, Gürlek A, Yıldız G, et al. Management of Pulmonary Artery Aneurysm and Intracardiac Thrombus in a Young Male With Behçet's Disease. *Arch Rheumatol*. 2014;29:318-320.
34. Tamer F, Gülru Erdoğan F, Dinçer Rota D, et al. Multiorgan involvement of Behçet's disease in a young woman. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27:153-154.
35. Karıncaoğlu Y, Coskun BK, Seyhan M, et al. Demographical and Clinical Characteristics of Behçet's Disease Patients in Malatya and Elazığ. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2005;15:65-70.

Tiroid Nodülü Olan Çocuklarda Laboratuvar, Radyolojik ve Sitopatolojik Değerlendirmelerin Histopatolojik Sonuçlarla İlişkisi

Relationship Between Laboratory, Radiological and Cytopathological Evaluations with Histopathological Results in Children with Thyroid Nodules

Emine Çamtosun¹, Ayşehan Akıncı¹, Nurdan Çiftçi¹, Hasan Gökçe², Leman Kayaş¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Çocuklarda, tiroid nodüllerinde malignite saptanma sıklığı erişkinlerden daha yüksektir. Çalışmamızda tiroid nodülü olan çocuklarda malign nodülleri saptamada etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanan <19 yaş 92 hastanın yaş, cinsiyet, laboratuvar, görüntüleme, sitopatoloji ve cerrahi patoloji verileri kaydedildi. Sitopatolojisi benign olan hastalar benign dışı (Bethesda 3-6) olanlarla ve patolojisi malign olan hastalar benign olanlarla yaş, cinsiyet, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İİAB sonuçları %14,1 (13/92) tanısal olmayan, %67,4 (62/92) benign, %7,6 (7/92) önemi belirsiz atipi veya folliküler lezyon, %7,6 (7/92) folliküler tümör veya şüphesi, %2,2 (2/92) malignite şüphesi ve %1,1 (1/92) malign şeklindeydi. Benign dışı sitolojisi olanlarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve solid nodül sıklığı daha yüksekti (sırasıyla p=0,042, p=0,014). Patolojik incelemesi olan hastaların (n=21) 5'inde karsinom, 2'sinde malignite potansiyeli belirsiz tümör, 14'ünde benign durumlar saptandı. Tüm hastalar içinde malignite sıklığı %5,4 olarak saptandı. Malign patoloji saptananlarda tanı yaşı ortalaması daha düşük, NLO ve solid nodül sıklığı ise daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,042; p=0,016; p=0,026). İİAB'nin malign nodülü saptamadaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %53,8, tanısal değeri %66,7 olarak belirlendi.

Sonuç: NLO yüksekliği ve nodülün solid oluşu İİAB'de benign dışı sonuçlara ve histopatolojide maligniteye işaret edebilir. Tanı yaşı küçük olgularda malignite riski daha yüksek olabilir. İİAB, çocuklarda malign nodülleri saptamada yüksek hassasiyettedir, ancak özgüllüğü artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Nodülü, Malignite, İnce İğne Aspirasyonu, Çocuklar

Abstract

Objectives: In children, the frequency of malignancy in thyroid nodules is higher than in adults. The aim of our study was to determine the effective factors in assigning malignant nodules in children with thyroid nodule.

Materials and Methods: This is a retrospective, single-center study. Age, gender, laboratory, radiological, cytopathological and pathological data of 92 patients who were <19 years old and who underwent fine needle aspiration biopsy (FNAB) were recorded. Patients with benign and non-benign (Bethesda 3-6) cytopathologies, and also patients with malign and benign pathologies were compared in terms of age, gender, laboratory and radiological findings.

Results: FNAB cytopathologies were reported as 14.1% (13/92) non-diagnostic, 67.4% (62/92) benign, 7.6% (7/92) atypia or follicular lesion of undetermined significance, 7.6% (7/92) follicular neoplasia or its suspicion, 2.2% (2/92) suspected malignancy, and 1.1% (1/92) malignant. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the frequency of solid nodules were higher in patients with non-benign cytology (p=0.042, p=0.014, respectively). Pathological examinations (n=21) revealed five carcinomas, two neoplasias with undetermined malignant potential, and 14 benign

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emine Çamtosun,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Tel.: +90 505 254 17 95 E-posta: emine.camtosun@inonu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8144-4409

Geliş Tarihi/Received: 07.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



conditions. The frequency of overall malignancy was 5.4%. The mean age at diagnosis was lower; NLR and the frequency of solid nodules were higher in those with malignant pathology ($p=0.042$; $p=0.016$; $p=0.026$, respectively). The sensitivity of FNAB in detecting malignant nodule was 100%, specificity was 53.8%, and its diagnostic value was 66.7%.

Conclusion: High NLR and solid nodule may indicate non-benign results in FNAB and malignant histopathology. The risk of malignancy may be higher in cases of younger age at diagnosis. FNAB has high sensitivity in detecting malignant nodules in children; however, studies are needed to increase specificity.

Key Words: Thyroid Nodule, Malignancy, Fine Needle Aspiration, Children

Giriş

Çocukluk çağında tiroid nodüllerinin sıklığı %0,2-1,8 olup çoğu benign karakterlidir, fakat erişkinlere kıyasla çocuklarda bu nodüllerin malign olma olasılığı daha yüksektir (sırayla %5-12 ve %18-26) (1-4). Çocuklarda diferansiye tiroid kanseri (DTC) insidansı giderek artmaktadır (5). Ülkemizde tiroid kanseri, 15-25 yaş adolesan ve genç erişkin kadınlarda en sık görülen ikinci kanser olarak belirlenmiştir (6).

Çocuklarda boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, tiroid malignitesine yatkınlık oluşturan genetik hastalık veya otoimmün tiroid hastalığı varlığı veya ailede tiroid malignitesi öyküsü tiroid kanseri (Ca) gelişimi için klinik risk faktörleri olarak belirlenmiştir (7). Bazı laboratuvar parametrelerinin [tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi, nötrofil lenfosit oranı (NLO) vb.] maligniteyi öngörmede katkısı olabileceğini savunan yayınlar (8-10) olsa da bunları desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (11,12). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamaklardan biri olan tiroid ultrasonografi (US) non-invazif bir görüntüleme metodu olup nodülün karakteri hakkında önemli bilgiler vermektedir. Tiroid US'de malign lezyonlarda solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınır, artmış intranodal kan akımı, mikrokalsifikasyon ve eşlik eden anormal boyun lenf nodu varlığı daha sık gözlenmektedir (1,13,14). Tiroid US'nin malign lezyonları saptamadaki duyarlılığı %90 civarlarında iken özgüllüğü daha düşük olduğundan bu konuda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile desteklenmesi gerekmektedir (15). Amerikan Tiroid Birliği (ATA), çocuklarda tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve yönetiminde tiroid US ve gerekli olgularda US eşliğinde tiroid İİAB kullanılmasını önermektedir (1). Tiroid İİAB yapılması ile cerrahi uygulanacak hasta sayısının azaldığı saptanmıştır (16). Tiroid İİAB'nin malign nodülleri saptamada duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu erişkinlerdekine benzer bulunmuş ve çeşitli çalışmalarda sırayla %63-100; %62-97 ve %70-95 olarak bildirilmiştir (1,2,12). Günümüzde İİAB sonuçları Bethesda sistemine göre sınıflandırılmaktadır (1,7). Sitolojide malignite şüphesi veya malign bulgular saptandığında cerrahi patolojinin malign sonuçlanması olasılığı oldukça yüksek (>%85) saptanmıştır ve bu olgulara cerrahi uygulanması konusunda fikir birliği vardır (12,17,18). Belirsiz sitolojiler (Bethesda kategori 3 ve 4) varlığında malignite saptanma oranı

çocuklarda erişkilere kıyasla 2-2,5 kat daha fazla saptanmış olduğundan (17,19) ATA pediatrik rehberi (2015) tiroid İİAB'de belirsiz sitoloji sonucu olan çocuk olgularda, tanımlayıcı cerrahi (lobektomi ve istemektomi) önermektedir (1). Çocuk hastalarda halen malign lezyonu saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda, merkezimizde 10 yılda tiroid nodülü nedeniyle tiroid İİAB uygulanan çocuk hastaların laboratuvar, tiroid US, İİAB sitopatolojisi ve cerrahi patoloji sonuçlarının ilişkisi değerlendirildi. Bu şekilde İİAB yapılması gereken hastaları ve malignite riski daha yüksek olan hastaları belirlemede yardımcı olabilecek faktörlerin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2009-Ocak 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde tiroid nodülü tanısı ile izlenen ve 19 yaşından önce İİAB uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tiroid nodülüne İİAB yapılmayan veya işlem 19 yaş ve sonrasında yapılan olgular çalışmaya alınmadı. Hastaların, hastane bilgi işlem sistemindeki yaş, cinsiyet bilgileri laboratuvar sonuçları [Serum TSH, anti tiroid peroksidaz antikoru (ATA), antitiroglobulin antikoru (ATG), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı], görüntüleme (Tiroid US, boyun US) ve patoloji (İİAB patolojisi, cerrahi patoloji) raporları retrospektif olarak incelenerek kaydedildi.

Serum TSH, ATA ve ATG düzeyleri Siemens marka Advia Centaur XPT model cihaz ile immün kemilüminesens yöntemiyle çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 511 Benedict avenue Tarrytown, NY 10591-5097, USA). Referans aralıkları; TSH: 0,33-6 U/mL, ATA: 0-60 U/mL, ATG: 0-60 U/mL. Tam kan sayımı işlemi Sysmex marka XN-1000 model cihaz ile Floresans akış sitometrisi ile çalışıldı (Sysmex Europe GmbH Bombarch 122848 Norderstedt Germany). Tiroid İİAB öncesi ölçülen nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek NLO, platelet sayısı lenfosit sayısına bölünerek platelet lenfosit oranı (PLO) elde edildi. Tiroid US raporlarından nodül sayısı (tek, multipl), İİAB uygulanan nodülün uzun çapı, ekojenitesi (hipoekoik, hiperkoik, izoekoik, anekoik), yapısı (solid, kistik, mikst), sınırları (düzenli, düzensiz), artmış kan akımı varlığı (var/yok), mikrokalsifikasyon varlığı (var, yok), eşlik eden servikal lenfadenopati varlığı (var, yok) kaydedildi.

Merkezimizde tiroid US'de nodül çapı ≥ 10 mm olan veya nodül çapı < 10 mm olup şüpheli klinik ve/veya US özellikleri olan hastalara İİAB uygulanmaktadır. Tiroid US'de nodüde solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon, artmış kan akımı ve eşlik eden servikal LAP şüpheli bulgular olarak kabul edilmektedir (1). Çocuklara İİAB tecrübeli radyoloji uzmanı tarafından US eşliğinde yapılmaktadır ve çoklu nodül varlığında en büyük ve malignite açısından riskli görülen nodülden örnek alınmaktadır. Sitopatolojik değerlendirme sonuçları Bethesda sistemi kullanılarak rapor edilmektedir. Bu sistemde bulgular 1) tanısız olmayan/yetersiz sitoloji, 2) benign sitoloji, 3) önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), 4) folliküler/hurthle hücreli tümör veya folliküler/hurthle hücreli tümör şüphesi (FT/FTŞ), 5) malignite şüphesi (MŞ), 6) malign sitoloji olarak altı kategoride tanımlanmaktadır (1). Merkezimizde İİAB sitolojisi Bethesda 5 ve 6 olan hastalara ve Bethesda 3-4 olan hastalardan eşlik eden klinik veya radyolojik risk faktörleri olanlara cerrahi önerilmektedir.

İİAB'de benign sitolojiye (Bethesda kategori 2) sahip olgular grup 1, diğer tanısız sitolojilere (Bethesda kategori 3,4,5,6) sahip olanlar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Cerrahi patoloji sonuçları malign olan olgular grup A, benign olan olgular (folliküler adenom, nodüler hiperplazi, kolloidal hiperplazi, folliküler nodül, kistik fibrotik dejeneratif nodül) grup B olarak sınıflandırıldı, malignite potansiyeli belirsiz lezyonlar bu gruplara dahil edilmedi. Grup 1 ile 2 ve grup A ile B yaş, cinsiyet, serum TSH düzeyi, otoantikor pozitifliği, NLO, PLO, nodül uzun çapı, sayısı, ekojenitesi, sınır düzensizliği, solid nodül sıklığı, artmış kan akımı sıklığı, mikrokalsifikasyon sıklığı ve eşlik eden patolojik servikal lenf nodu sıklığı açılarından karşılaştırıldı.

İİAB sitoloji sonuçlarından Bethesda 3-6 olanlar sitoloji pozitif, cerrahi patoloji sonrası malignite saptanan olgular patoloji pozitif kabul edildi. Doğru-pozitif (DP), yanlış-pozitif (YP), doğru-negatif (DN), yanlış-negatif (YN) tanımlamaları kullanılarak İİAB'nin malign patolojiyi tanımadaki duyarlılık $[DP/(DP+YN)]$ ve özgüllüğü $[DN/(DN+YP)]$ hesaplandı. Ayrıca pozitif tahmin ettirici değer (PTD) $[DP/(DP+YP); PTD]$, negatif tahmin ettirici değer (NTD) $[DN/(DN+YN); NTD]$ ve tanısız değer $[(DP+DN)/(DP+DN+YP+YN)]$ hesaplandı (12).

Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmadı.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onay alındı (07/05/2019, karar sayısı: 2019/9-17). Çalışmadaki tüm işlemler Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm sonuçlar SPSS 20 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak tanımlanırken, sürekli değişkenler minimum, maksimum ve

ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sayısal veriler için normal dağılım gösterenlerde Bağımsız Örnek t-test, normal dağılımda olmayanlar için ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon W testleri kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık oranlarının karşılaştırılmasında Pearson's ki-kare ve Fisher's uygunluk testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

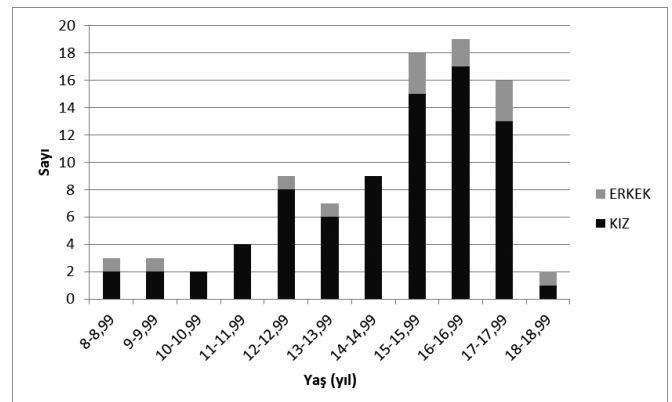
Bulgular

Tiroid nodülüne İİAB yapılan çocuk hastaların ($n=92$) ortalama tanı yaşları $14,83 \pm 2,43$ (8,25-18,9) yıl olup, %59,8'inin yaşları (55/92) 15 yıl ve üzerinde idi (Şekil 1). Tüm olguların %85,9'u (79/92) kız, %14,1'i (13/92) ise erkekti. Hastaların İİAB sonrası median izlem süresi 15,58 (0-99) ay olup yalnız 5 hastanın 6 aydan kısa idi.

Laboratuvar değerlendirmelerinde olguların ortalama serum TSH düzeyi $3,09 \pm 8,07$ (0-75) U/mL olarak hesaplandı. Olguların %16,3'ünde serumda ATA pozitif, %15,2'sinde serumda ATG pozitif, %10,9'unda her iki antikor pozitif, %20,6'sında ise en az bir otoantikor pozitif saptandı. Tiroid USG bulgularına bakıldığında olguların 34'ünde (%37) tek nodül (24 sağ, 10 sol) diğerlerinde multipl (çoklu) nodül saptandı (Tablo 1). Tiroid İİAB yapılan nodüllerin US özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İİAB sitoloji raporları incelendiğinde olguların 13'ünde (%14,1) tanısız olmayan sitoloji, 62'sinde (%67,4) benign sitoloji, yedisinde (%7,6) ÖBA/ÖBFL, yedisinde (%7,6) FT/FTŞ, ikisinde (%2,2) MŞ, birinde (%1,1) malignite bulguları saptandı.

İİAB sonucu tanısız olan 79 olgu; benign sitoloji saptananlar (Grup 1, $n=62$) ve diğer sitolojik bulgusu olanlar (Grup 2, $n=17$) şeklinde ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, serum TSH değeri, ATA ve/veya ATG pozitifliği ve PLO açılarından fark saptanmadı (Tablo 2). Grup 2'de NLO grup 1'den



Şekil 1: Tiroid İİAB yapılan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Tablo 1: Tiroid İİAB yapılan nodüllerin tiroid US bulguları

Tiroid US özellikleri (n=92)	n (%)
Nodül sayısı	Tek: 34 (%37) (24 sağ, 10 sol) Multipl: 58 (%63)
Uzun çap Ortalama ± SS (mm)	16,84±7,91 (6-45)
Nodül ekojenitesi	Hipoekoik: 27 (%29,3) Hiperekoik: 9 (%9,8) İzoekoik: 10 (%10,9) Mikst: 10 (%10,9) (8 izohipoekoik, 2 izohiperekoik) Anekoik: 1 (%1,09) Belirtilmemiş: 35 (%38)
Nodül yapısı	Solid: 42 (%45,7) Kistik: 15 (%16,3) Mikst: 25 (%27,2) Belirtilmemiş: 10 (%10,9)
Nodül sınırları	Düzensiz: 12 (%13) Düzenli: 10 (%10,9) Belirtilmemiş: 70 (%76)
Nodülde artmış kan akımı	Var: 21 (%22,8) Yok: 8 (%8,7) Belirtilmemiş: 63 (%68,5)
Mikrokalsifikasyon	Var: 14 (%15,2) Yok: 78 (%84,8)
Eşlik eden patolojik servikal lenf nodu	Var: 1 (%1,1) Yok: 91 (%98,9)

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, US: Ultrasonografi, SS: Standart sapma

Tablo 2: Tiroid İİAB'de benign sitoloji saptanan hastalar ile benign dışı tanısal sitoloji saptanan hastaların demografik veriler, laboratuvar bulguları ve tiroid US bulguları açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=62)	Grup 2 (n=17)	p
Yaş	15,01±2,064	13,71±3,402	0,180
Cinsiyet	%88,7K %11,3E	%88,2K %11,8E	0,622
Serum TSH	1,87±1,35	7,37±17,79	0,270
ATA ve/veya ATG pozitifliği	%22,6	%11,8	0,500
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,00±1,14	1,55±0,90	0,042*
Platelet/Lenfosit oranı	69,00±72,59	98,24±56,44	0,124
Nodül uzun çapı Ortalama ± SS (mm)	16,00±7,99	19,76±8,22	0,057
Tek nodül	%37,1 (23/62)	%41,2 (7/17)	0,759
Hipoekoik nodül	%45,9 (17/37)	%53,3 (8/15)	0,860
Nodülde hipoeikoik komponent*	%59,4 (22/37)	%66,6 (10/15)	0,865
Solid nodül	%44,6 (25/56)	%85,7 (12/14)	0,014*
Nodülde solid komponent**	%80,4 (45/56)	%100 (14/14)	0,105
Nodülde düzensiz sınır	%63,6 (7/11)	%42,8 (3/7)	0,630
Nodülde artmış kan akımı	%66,6 (10/15)	%88,8 (8/9)	0,351
Nodülde mikrokalsifikasyon	%11,3(7/62)	%17,6 (3/17)	0,441
Eşlik eden patolojik servikal lenf nodu	%0 (0/62)	%5,9 (1/17)	0,215

Grup 1: İİAB sitoloji sonucu benign olan hastalar; Grup 2: İİAB sitoloji sonucu Bethesda kategori 3-6 olan hastalar; *hipoeikoik veya izohipoekoik; **solid veya solid komponenti olan kistik (mikst).

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, US: Ultrasonografi, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ATA: Anti tiroid peroksidadz antikor, ATG: Antitiroglobulin antikor, SS: Standart sapma

daha yüksekti ($p=0,042$). Ortalama nodül uzun çapı, tek nodül sıklığı, hipoekoik nodül sıklığı, nodülde hipoekoik komponentin bulunma sıklığı açılarından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'de solid nodül sıklığı grup 1'den daha yüksek saptandı ($p=0,014$). Solid komponent içeren (solid ve mikst) nodül sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu. Nodülde düzensiz sınır sıklığı, artmış kan akımı sıklığı, mikrokalsifikasyon saptanma sıklığı açılarından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Patolojik LAP ise yalnız bir olguda saptanmıştı ve grup 2'deydi.

Yirmi bir olguya cerrahi uygulanmış, patoloji raporlarına göre beş olguda karsinom (dört papiller Ca, bir folliküler Ca), bir olguda malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör (MPBFT), bir olguda malignite potansiyeli belirsiz diferensiyel tümör (MPBDT), 14 olguda benign tiroid patolojileri [beş olguda folliküler adenom (FA), beş olguda nodüler hiperplazi, iki olguda kolloidal hiperplazi, bir olguda folliküler nodül, bir olguda kistik fibrotik dejeneratif nodül] saptanmıştı. Tüm olgular içinde malignite saptanma oranı %5,4 (5/92) olarak belirlendi.

Cerrahi patoloji sonuçları malign olan olgular grup A ($n=5$), benign olan olgular grup B ($n=14$) olarak sınıflandığında grup A'da yaş ortalaması grup B'den daha düşüktü (Tablo 3). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı, her iki grupta da kız çoğunlukta idi. Serum TSH düzeyi, PLO, ATA ve/veya ATG pozitifliği gruplar arasında istatistiksel açıdan farklı değildi. Grup A'da NLO grup B'ye göre daha yüksekti. Ortalama nodül uzun çapı, tek nodül sıklığı, hipoekoik nodül sıklığı, nodülde hipoekoik komponent bulunma sıklığı gruplar arasında

benzerdi. Grup A'da solid nodül sıklığı grup B'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Nodülde sınır düzensizliği, artmış kan akımı ve mikrokalsifikasyon varlığı açılarından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Patolojik LAP ise yalnızca, malign gruptaki bir olguda saptandı.

Cerrahi yapılan olgularda İİAB sitopatolojik sonuçları ile cerrahi patoloji raporları karşılaştırıldı (Tablo 4). Benign sitolojiye sahip olgulardan yedisine cerrahi uygulandı ve hepsinde cerrahi patolojilerin benign raporlandığı saptandı. ÖBA/ÖBFL sitolojisine sahip olgulardan dördüne cerrahi uygulanmış, bunların ikisine karsinom (bir folliküler Ca, bir papiller Ca); birine MPBFT tanıları konulmuştu. ÖBA/ÖBFL sitolojisine sahip olguların %28,6'sının (2/7); cerrahi uygulananlar arasında ise %50'sinin (2/4) malignite tanısı aldığı görüldü. FT/FTŞ sitolojik tanısı olan olgulardan altısına cerrahi uygulanmış, bunlardan birine karsinom (papiller Ca); birine MPBDT tanıları konulmuş, geri kalanlarda ise benign patolojiler saptanmıştı (üçünde folliküler adenom, birinde nodüler hiperplazi). FT/FTŞ sitolojisine sahip olguların %14,3'ünün (1/7), cerrahi uygulananlar arasında ise %16,7'sinin (1/6) malignite tanısı aldığı görüldü. Sitolojisinde MŞ saptanan iki hastaya cerrahi uygulanmış birinde (%50) karsinom (papiller Ca) saptanmıştı. Sitolojisi malign olarak raporlanan bir hastanın cerrahi patolojisi de malign (papiller Ca) olarak sonuçlanmıştı. Tanısal İİAB değerlendirmesinde benign dışı sitolojiler saptanan olgularda malignite saptanma oranı %29,4 (cerrahi uygulananlar arasında %38,5) olarak belirlendi.

Çalışmamızda İİAB'nin malign tiroid nodülünü saptamadaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %53,8, tanısal değeri %66,7 olarak hesaplandı. PTD %45,5; NTD ise %100 olarak belirlendi.

Tablo 3: Cerrahi patoloji sonuçları malign olan hastalar ile benign olan hastaların demografik veriler, laboratuvar bulguları ve tiroid US bulguları açısından karşılaştırılması

	Grup A (n=5)	Grup B (n=14)	p
Yaş	11,93±2,76	14,71±2,27	0,042*
Cinsiyet	%100K %0E	%92,9K %7,1E	0,737
Serum TSH	2,83±1,82	6,82±19,65	0,229
ATA ve/veya ATG pozitifliği	%7,1	%20,0	0,468
Nötrofil/lenfosit oranı	2,19±0,57	1,07±0,83	0,016*
Platelet/lenfosit oranı	124,37±53,37	80,74±56,46	0,163
Nodül uzun çap Ortalama ± SS (mm)	19,20±5,80	23,29±8,79	0,265
Tek nodül	%20 (1/5)	%57,1 (8/14)	0,303
Hipoekoik nodül	%75 (3/4)	%27,3 (3/11)	0,235
Nodülde hipoekoik komponent*	%75 (3/4)	%54,5 (6/11)	0,604
Solid nodül	%100 (5/5)	%27,3 (3/11)	0,026
Nodülde düzensiz sınır	%66,6 (2/3)	%40 (2/5)	1,000
Nodülde artmış kan akımı	%100 (3/3)	%100 (5/5)	-
Nodülde mikrokalsifikasyon	%20 (1/5)	%7,1 (1/14)	0,468
Eşlik eden patolojik servikal lenf nodu	%20 (1/5)	%0 (0/14)	0,263

Grup A: Cerrahi patoloji raporu benign; Grup B: Cerrahi patoloji raporu malign; *hipoekoik veya izohipoekoik; **solid veya solid komponenti olan kistik (mikst). US: Ultrasonografi, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ATA: Anti tiroid peroksidaz antikor, ATG: Antitiroglobulin antikor, SS: Standart sapma

Tartışma

Çocuklarda tiroid nodülü erişkinlere oranla daha az sıklıkla görülmektedir, ve bunların çoğu adolesan dönemde saptanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tiroid nodülü saptanan çocukların yaş ortalaması 11,5-16,1 (4-18) yaş olarak rapor edilmiştir ve olguların büyük bir kısmı kız cinsiyetindedir (%65-85) (3,4,12,20,21). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ortalama tanı yaşı 13,7 yıl idi ve olguların %85,9'u kızdı. Baş ve ark.'nın (20) çalışmasında tanı yaşı 13-17 yıl, Cherella ve ark.'nın (3) çalışmasında 15-18 yıl, olgularımızda ise 15-17 yıl arasında pik yapmaktaydı. Kızlarda tiroid nodüllerinin neden daha sık görüldüğü henüz netlik kazanmamışsa da otoimmün tiroid hastalıklarının kızlarda daha sık görülmesi veya dişi cinsiyet hormonlarının varlığı birer etken olabilir. Bu olası etkenler tiroid nodüllerinin özellikle pubertal yaşlarda daha sık görülmesinde de etkili olabilir.

Çocukluk çağıında saptanan tiroid nodüllerinin malign olma olasılığının (%18-26) erişkinlere kıyasla daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Çalışmalarda çoğunlukla İİAB yapılan olgular içindeki oran bildirilmiş olduğundan tüm olgulardaki malignite oranının biraz daha düşük olacağı tahmin edilebilir. Baş ve ark.'nın (20) çalışmasında tiroid nodülü saptanan tüm çocuk hastalar içinde malignite oranı %4,5; Jang ve ark.'nın (4) çalışmasında ise %14 olarak bildirilmiştir (20). Çünkü çoğu merkezde tiroid nodülü saptanan olgularda klinik ve tiroid US değerlendirmesinde riskli bulgular saptanan hastalara İİAB uygulanmaktadır. Ülkemizden yapılan farklı çalışmalarda İİAB uygulanan çocuk hastaların %6,6-38,8'inde malignite saptandığı bildirilmiştir (12,20,22). Kardelen ve ark. (12) çalışma yapıldığı dönemde papiller benzeri nükleer özellik taşıyan non-invazif folliküler tiroid neoplazmi klinik antitesi henüz bilinmediğinden bunların folliküler varyant papiller tiroid Ca olarak raporlanmış olabileceğini ve bunun yüksek malignite oranında (%38,8) etkili olmuş olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda İİAB yapılan olgular arasında malignite oranı %5,4 saptanmıştır. Bildirilen malignite oranlarındaki farklılığın, İİAB yapılacak hastaların belirlenmesinde kullanılan kriterler ile ilişkili olabileceği veya daha büyük referans merkezlerine daha riskli hastaların gönderilmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Erişkin popülasyonda İİAB, tiroid nodüllerinin ameliyat öncesi teşhisinde en doğru test olarak kabul edilir. Bunun yanısıra klinik özellikler ve Tiroid US bulguları da nodülün benign malign ayırımında önemli bilgiler veren parametrelerdir. Bazı laboratuvar parametrelerinin de malignite riski ile ilişkisi incelenmiştir. Örneğin McLeod ve ark. (8) TSH düzeyi daha yüksek olan olgularda nodülün malign çıkma riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmüştü de diğer çalışmalar bunu desteklememektedir (4,12,23). Çalışmamızda da malign veya benign tiroid nodülüne sahip olgular arasında ortalama TSH düzeyi açısından fark saptanmadı. Kronik enflamasyonu ifade eden NLO ve PLO'nun çeşitli kanserlerin gelişimi veya prognozunu öngörmede rolü olduğu gösterilmiş olduğundan, bu parametrelerin de benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında katkısı olup olmadığı araştırılmıştır. Erişkin olgularda yapılan bazı çalışmalarda NLO'nun malign tiroid nodülü olan olgularda daha yüksek olduğu saptanmışsa da (9,10,24) güncel bir metaanalizde DTC ve benign nodülü olan hastalar arasında NLO açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ortaya konmuştur (11). Başka bir metaanalizde ise NLO'nun tiroid Ca'da prognozu öngörmede iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (25). Çalışmamızda malignite saptanan hastalarda NLO'nun benign nodülü olan olgulardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde pediatrik olgularla ilgili benzer çalışmaya rastlanamadı.

Malignite riski yüksek lezyonları tahmin etmede Tiroid US bulguları yol gösterici olabilmektedir. Daha önceki çalışmalara göre malign lezyonlarda solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınır, artmış intranodal kan akımı, mikrokalsifikasyon ve eşlik eden anormal boyun lenf nodu varlığı daha sık gözlenmektedir (1). Tiroid US bulguları kullanılarak çeşitli risk skorlamaları

Tablo 4: İİAB raporları ve cerrahi patoloji raporlarının karşılaştırılması

	Cerrahi patoloji				Toplam cerrahi	Cerrahi uygulanmayan	
	Benign	Malign	MPBFT	MPBDT		Toplam sitoloji sonucu	
İİAB sitoloji	Tanısal değil	1	0	0	1	12	13
	Benign	7	0	0	7	55	62
	ÖBA/ÖBFL	1	2	1	4	3	7
	FN/FNŞ	4	1	0	6	1	7
	Malign şüpheli	1	1	0	2	0	2
	Malign	0	1	0	1	0	1
	Toplam	14	5	1	1	21	71

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, ÖBA/ÖBFL: Önemi belirsiz atipi veya ömi belirsiz folliküler lezyon, FN/FNŞ: Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi, MPBFT: Malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör, MPBDT: Malignite potansiyeli belirsiz diferansiye tümör

oluşturulmuştur. Güncel bir çalışmada ATA malignite risk skorlamasına ve radyoloğun nodül hakkındaki genel izlemine göre skorlama yapılarak veriler sitoloji ve histoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında malign tiroid nodülünü saptamada her iki yöntemle duyarlılık %90 civarındayken özgüllük daha düşük bulunmuştur (sırayla %54 ve %80) (15). Tiroid US bulguları İİAB yapılacak hastaların seçiminde etkili olmaktadır. Çalışmamızda İİAB sonucunda benign dışı sitolojiler saptanan (Bethesda 3-6) hastalarda ortalama NLO ve solid nodül sıklığı benign sitolojisi olanlara göre daha yüksek saptandı. Yaş, cinsiyet, serum TSH, otoantikör varlığı, PLO, nodül çapı, nodül sayısı, ekojenitesi, sınır düzensizliği, artmış kan akımı sıklığı açılarından ise benign ve benign dışı sitolojiler arasında fark saptanmadı. Ancak US raporlarında özellikle nodül sınırları ve kan akımı konusunda yeterli veri olmadığı gözlemlendi. Tiroid nodülünün yönetildiği tersiyer merkezlerde Tiroid US raporlarının standart ve daha ayrıntılı olması klinisyeni daha iyi yönlendirecektir. Çalışmamızda cerrahi patolojisi malign veya benign sonuçlanan hastalar karşılaştırıldığında; malign olgularda ortalama tanı yaşının daha küçük olduğu, NLO'nun daha yüksek olduğu ve nodüllerin daha yüksek oranda solid olduğu saptandı. Cinsiyet dağılımı, serum TSH, otoantikör varlığı, PLO, nodül çapı, nodül sayısı, ekojenitesi, sınır düzensizliği, artmış kan akımı sıklığı açılarından ise fark saptanmadı. Çalışmanın retrospektif özelliği, malign olgu sayısının ve bazı verilerin yetersiz olmasının bazı bulguları etkilemiş olabileceği düşünüldü. Farklı çalışmalarda benign ve malign olgular arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir (4,12).

Çocuklarda tiroid İİAB'de tanısız olmayan sitolojiler %10-15, benign sitoloji %40-65, ÖBA/ÖBFL %7-15, FT/FTŞ %3-7,5, MŞ %3-9, malign sitoloji %3-16 sıklığında bildirilmektedir (3,12,20,22). Çalışmamızda benign, ÖBA/ÖBFL, FT/FTŞ sıklığı benzerken, MŞ ve malign sitoloji oranı düşüktü. Çocuklarda ve erişkinlerde tiroid İİAB'de MŞ ve malign bulgular saptanan hastalarda cerrahi sonrası yüksek oranlarda malign histoloji saptanmakta (sırayla %73-100, %97-100) (3,12,18,26) ve buna dayanarak bu grup hastalarda tartışmasız cerrahi önerilmektedir. Çalışmamızda MŞ ve malign bulguları olan üç hastanın ikisinde malign patoloji saptandı. Belirsiz sitolojilerden ÖBA/ÖBFL ve FT/FTŞ'de cerrahi sonrası malign lezyon saptanma oranları çocuklarda erişkinlere kıyasla daha fazla bildirilmiş olduğundan (sırayla %28 ve %58) ATA pediatrik rehberi bu grup hastalarda lobektomi istemektomi önermektedir (1). Güncel çalışmalarda ÖBA/ÖBFL için benzer oranlar bildirilmiştir. Ancak Cherella ve ark. (3) ÖBA saptanan olguların üçte birinde tekrarlanan İİAB'nin benign saptandığını bildirmiş ve bu hastalarda İİAB tekrarının düşünülebileceğini belirtmiştir. FT/FTŞ sitolojisinde malignite riski için literatürde çok farklı sonuçlar elde edilmiş, bazı çalışmalarda bu oran %70-100 gibi çok yüksek bildirilmişken (3,26,27) diğerlerinde ise %20-25 olarak raporlanmıştır (18,28,29). Çalışmamızda ÖBA/ÖBFL ve FT/FTŞ'de malignite oranları sırayla

%28,6 ve %14,3 olarak belirlendi. Wang ve ark. (18) geniş serili güncel çalışmalarında, 2012 yılı ve sonrasında yayınlanan altı çalışmayı da hesaba katınca bu oranları sırayla ortalama %19-26 ve %41-48 olarak saptamışlardır ve bu iki kategoride rutin cerrahi uygulamak yerine seri İİAB incelemeleri ve moleküler analiz ile seçilmiş olgulara cerrahi uygulanmasını önermişlerdir. FT/FTŞ bulguları hem benign (folliküler adeom) hem malign patolojilere işaret edebilmektedir ve bunu sitopatoloji ile ayırt etmek mümkün değildir. Bazı serilerde de çok yüksek malignite oranları bildirildiğinden çocuklarda maligniteyi işaret eden veya ekarte ettiren ek kriterler (moleküler analiz gibi) ortaya konulana kadar özellikle FT/FTŞ grubunda ATA'nin önerdiği gibi tanımlayıcı cerrahi yapılması yerinde olacaktır. ÖBA/ÖBFL sitolojisinde İİAB'nin tekrarlanması ve bulgular devam ediyorsa tanımlayıcı cerrahi yapılması düşünülebilir.

Çocuklarda tiroid İİAB'nin malign lezyonu saptamadaki etkinliği ile ilgili 2009 yılı öncesi yayınlanan 12 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, genel duyarlılık %94 [%95 güven aralığı (CI), %86-100], özgüllük %81 (%95 CI, %72-91), doğruluk %83,6; PTD %55,3; NTD %98,2 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında pediatrik popülasyonda İİAB'nin duyarlı bir tanı testi olduğu ve maligniteyi dışlamak için yararlı bir araç olduğu sonucuna varılmıştır (2). Kardelen ve ark. (12) yaptıkları çalışmada duyarlılığı %96, özgüllüğü %50, PTD %90,9, NTD %75, ve tanısız değeri %89,2 saptamışlardır. Bu çalışmada MŞ ve malign sitoloji bulgusu olan hastaların oranı %25 gibi yüksek olduğundan PTD daha yüksek saptanmış olabilir. Çalışmamızda İİAB'nin malign tiroid nodülünü saptamadaki duyarlılığı yüksekti (%100), ancak özgüllüğü düşüktü (%53,8). Tanısız değer %66,7; PTD %45,5; NTD ise %100 olarak belirlendi. Bu değerler Stevens ve ark.'nın (2) meta-analiz sonuçlarıyla uyumluydu. Bu bulgulara göre İİAB benign lezyonları daha yüksek doğrulukta belirlemektedir ancak malign olguları belirlemede yeterli özgüllükte değildir. Literatürde İİAB'de benign bulgular saptanan ancak izlemde nodül boyutunda artış saptaması üzerine cerrahi uygulanarak malignite saptanan çocuk olgular da (%3-7) bildirilmiştir (12,18,20,22). Bu gözlemler, tiroid İİAB'de benign bulgular saptansa da hastaların klinik ve US ile izlemine devam edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Literatürde malign lezyonu belirlemek için klinik bulgular, US bulguları ve İİAB sonuçlarının birlikte değerlendirildiği skorlamalar da geliştirilmiş ancak pediatrik hastalarda yaş küçüldükçe maligniteyi saptamadaki duyarlılığın azaldığı gözlenmiştir (30).

Sonuç

Tiroid nodülüne İİAB yapılan çocuk olgularımızda malignite sıklığı %5,4; İİAB'de benign dışı sitolojiler saptanan olgularda ise %29,4 (cerrahi uygulananlar arasında %38,5) saptandı. Küçük

tanı yaşı, solid nodül varlığı ve NLO; İİAB yapılacak hastaları belirlemede ve maligniteyi öngörmeye yol gösterici olabilirler. Tiroid İİAB çocuklarda özellikle benign nodülleri iyi ayırt etmektedir, malign nodülleri tahmin ederek cerrahi yapılacak hastaları belirlemeyi kolaylaştırırsa da özgüllüğü halen yeterli değildir. Çocuklarda tiroid nodülleri içinde malign olanları belirlemede özgüllüğü artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onay alındı (07/05/2019, Karar sayısı: 2019/9-17)

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Ç., A.A., N.Ç., Konsept: E.Ç., Dizayn: E.Ç., Veri Toplama veya İşleme: E.Ç., N.Ç., Analiz veya Yorumlama: E.Ç., A.A., H.G., L.K., Literatür Arama: E.Ç., Yazan: E.Ç., A.A., H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25:716-759.
- Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, et al. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2009;44:2184-2191.
- Cherella CE, Angell TE, Richman DM, et al. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid*. 2019;29:1097-1104.
- Jang JH, Park SH, Cho KS, et al. Cancer in thyroid nodules with fine-needle aspiration in Korean pediatric populations. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23:94-98.
- Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, et al. Pediatric Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States, 1973-2013. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145:617-623.
- Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Ankara: 2019. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf.
- Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26:266-274.
- McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2682-2692.
- Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzis G, et al. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *Am J Surg*. 2013;205:691-696.

- Kocer D, Karakukcu C, Karaman H, et al. May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:3875-3879.
- Liu JF, Ba L, Lv H, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:38551.
- Kardelen AI AD, Yılmaz C, Poyrazoglu S, et al. The Role Of Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology In The Treatment And Follow-Up Of Thyroid Nodules In The Pediatric Population. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15:333-341.
- Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, et al. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology*. 2005;235:604-613.
- Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3590-3594.
- Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, et al. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm Res Paediatr*. 2018;90:93-101.
- Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:361-400.
- Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol*. 2013;57:341-348.
- Wang H, Mehrad M, Ely KA, et al. Incidence and malignancy rates of indeterminate pediatric thyroid nodules. *Cancer Cytopathol*. 2019;127:231-239.
- Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012;120:342-350.
- Baş VN, Aycan Z, Cetinkaya S, et al. Thyroid nodules in children and adolescents: a single institution's experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:633-638.
- Rah CS, Kim WW, Lee YM, et al. Recent Trends in the Clinicopathological Features of Thyroid Nodules in Pediatric Patients: A Single Tertiary Center Experience over 25 Years. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1829043.
- Altıncık A, Demir K, Abacı A, et al. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and follow-up of thyroid nodules in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2:78-80.
- Al Dawish M, Alwin Robert A, Al Shehri K, et al. Risk Stratification of Thyroid Nodules with Bethesda III Category: The Experience of a Territorial Healthcare Hospital. *Cureus*. 2020;12:8202.
- Sit M, Aktas G, Erkol H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Useful in Differentiation of Malign and Benign Thyroid Nodules. *P R Health Sci J*. 2019;38:60-63.
- Feng J, Wang Y, Shan G, et al. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:19686.
- Norlén O, Charlton A, Sarkis LM, et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1147-1149.
- Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3238-3245.
- Heider A, Arnold S, Lew M, et al. Malignant risk of indeterminate pediatric thyroid nodules-An institutional experience. *Diagn Cytopathol*. 2019;47:993-998.
- Lale SA, Morgenstern NN, Chiara S, et al. Fine needle aspiration of thyroid nodules in the pediatric population: a 12-year cyto-histological correlation experience at North Shore-Long Island Jewish Health System. *Diagn Cytopathol*. 2015;43:598-604.
- Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, et al. Diagnostic accuracy of the McGill thyroid nodule score in paediatric patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:200-207.

Akut Miyokardit Hastalarında Monosit/HDL Kolesterol Oranı ile Klinik Sonlanımlar Arasındaki İlişki

The Relationship Between Monocyte/HDL Cholesterol Ratio and Clinical Outcomes in Acute Myocarditis Patients

Özge Çakmak Karaaslan, Firdevs Ayşenur Ekizler, Murat Oğuz Özilhan, Cem Çoteli, Sefa Ünal, Orhan Maden

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Miyokardit, kalp kasının enflamatuvar bir hastalığıdır. Enflamasyon ve oksidatif stresin miyokardit patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı akut miyokardit hastalarında klinik sonlanım noktaları ile monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı arasında ilişkinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Mart 2009-Mart 2017 yılları arasında, akut miyokardit tanısı ile kardiyak manyetik rezonans çekilen ardışık 156 hasta çalışmaya alındı. Hastalar klinik sonlanım noktalarına göre ikiye ayrıldı. Klinik sonlanım noktası malign aritmi, takip süresince kardiyovasküler ölüm gerçekleşmesi ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği olarak tanımlandı.

Bulgular: Klinik sonlanım izlenen hastalarda yüksek C-reaktif protein seviyesi, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve glukoz değerleri, azalmış ejeksiyon fraksiyonu izlendi (hepsi için $p<0,05$). Gruplar arası monosit sayısı, nötrofil sayısı ve monosit/HDL oranı (MHO) klinik sonlanım izlenen grupta anlamlı oranda yüksek bulundu (hepsi için $p<0,05$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yüksek monosit/HDL oranının (Olasılık oranı=1,213, güven aralığı %95=1,039-1,417, $p=0,015$) akut miyokarditte klinik sonlanımın bağımsız öngördürüsü olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu parametreyi akut miyokarditli hastalarda prognozu ve olumsuz sonuçları tahmin etmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Miyokardit, Enflamasyon, MHO

Abstract

Objectives: Myocarditis is an inflammatory disease of the heart muscle. Inflammation and oxidative stress are known to play an important role in myocarditis pathogenesis. The aim of this study is to evaluate the relationship between clinical endpoints and monocyte/high-density lipoprotein (HDL) ratio in acute myocarditis patients.

Materials and Methods: Between March 2009 and March 2017, 156 consecutive patients who underwent cardiac magnetic resonance with the diagnosis of acute myocarditis were included in the study. The patients were divided into two groups according to clinical endpoints. The clinical endpoint was defined as malignant arrhythmia, cardiovascular death during follow-up, and new-onset heart failure.

Results: High C-reactive protein level, low high density lipoprotein cholesterol and glucose levels, and low ejection fraction were found in patients with clinical endpoints. ($p<0.05$ for all). Monocyte count, neutrophil count and the monocyte/HDL ratio (MHR) were significantly higher in the clinical endpoints group ($p<0.05$ for all). In multivariate logistic regression analysis, higher monocyte/HDL ratio (Odds ratio=1.213, confidence interval 95%=1.039-1.417, $p=0.015$) was found to be an independent predictor of clinical outcome in acute myocarditis.

Conclusion: Consequently, this parameter can be used to predict prognosis and clinical outcomes with acute myocarditis patients.

Key Words: Acute Myocarditis, Inflammation, MHR

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Çakmak Karaaslan,
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 537 739 56 70 E-posta: ozgecakmak2323@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0173-4017

Geliş Tarihi/Received: 25.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 11.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Miyokardit, kalp kasının enflamatuvar bir hastalığıdır (1). Miyokardit akut, subakut veya kronik olabileceği gibi klinik belirtiler asemptomatik olgulardan malign ventriküler aritmi, kalp yetmezliği ya da ani kardiyak ölüme kadar değişebilir (2). Enflamasyon ve oksidatif stresin miyokardit patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (3). Son zamanlarda, enflamatuvar süreci değerlendirmek için birçok laboratuvar parametresi kullanılmıştır.

Monositler, enflamasyon süresince, platelet ve endotelial hücreler ile etkileşerek prooksidan ve proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına böylece düz kas hücrelerinde mediyal hasara sebep olarak hücrelerin diferansiyasyonuna, apoptozuna ve oksidatif stresin artmasına yol açan hücre tipleridir (4,5). Buna karşılık, dokular arasındaki kolesterol akışının regülasyonunda rol oynayan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, monosit üzeri CD11b aktivasyon inhibisyonu yaparak antiinflamatuvar ve antioksidatif etkileri mevcut olan bir moleküldür (6,7). Yakın zamanda, monosit/HDL oranının (MHO), kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların prediktörü olduğu, koroner yavaş akım ve stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-10). Yüksek monosit sayısı ile düşük HDL birlikteliği, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen sonuçlarla ilişkili yeni bir enflamasyon ve oksidatif stres prognostik belirteci olarak ortaya çıkmıştır (10-12).

Bu çalışmada, MHO'nun akut miyokardit hastalarında klinik sonlanım noktaları ile arasında ilişki değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu gözlemsel retrospektif bir çalışmadır, Mart 2009-Mart 2017 yılları arasında, üçüncü basamak bir tıp merkezinde akut miyokardit tanısı ile kardiyak manyetik rezonans (MR) çekilen ardışık 172 hasta çalışmaya alındı.

İki hasta eksik veri nedeniyle, 5 hasta tıbbi takiplere uyum göstermeyerek kendi isteği ile taburcu olduğu için, 9 hasta koroner anjiyografide (KAG) koroner arterlerde %50'den fazla obstrüktif darlık olması nedeniyle dışlandı. Tüm hastalar tanı sonrası en az 12 ay boyunca takip edilmiştir.

Akut miyokardit tanısı: Miyokarditi düşündürülen yeni başlayan semptomlar (nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk veya göğüs ağrısı), yakın zamanda tespit edilmiş veya devam eden miyokardiyal hasar (elektrokardiyografik anormallikler), sol ventrikül disfonksiyonu veya yüksek troponin) bulguları, bilinen sistemik viral hastalık öyküsü ve bilgisayarlı tomografi-anjiyografi (BT-A) veya KAG ile koroner arter hastalığının (KAH) dışlanması ve kardiyak MR görüntülerinde miyokardit düşündürülen kriterlerin bulunması olarak belirlendi (13).

Tüm hastalara başvurudan sonraki 36-48 saat içinde kardiyak MR görüntüleme yapıldı.

Kardiyak MR incelemesinde, hızlı T1 spin eko sekanslarında erken gadolinyum artışı ($\geq 4,0$), T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu alanı, T2'de miyokardiyal sinyal/iskelet kas sinyal oranının 1,9'dan daha fazla ($> 2,0$) olması veya geç gadolinyum kontrastlanmasının eşlik etmesi kriterlerinden iki ya da daha fazla bulunması miyokardit tanısı için anlamlı kabul edilmiştir (14-19).

Tüm çalışma hastaları en az 18 yaşındaydı. Daha önce bilinen kardiyomiyopati veya ailede kardiyomiyopati öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri, son 6 ay içinde kronik antiviral, immünomodülatör, immünoşüpresif veya antihiperlipidemik tedavi, aktif enfeksiyon, kronik enflamatuvar hastalık, kronik böbrek yetmezliği, aktif kanseri olan hasta grupları ve onam formu olmayan hastaları kapsamaktadır. Tüm hastalara KAH'yi dışlamak için KAG veya koroner BT-A uygulandı.

Vizitler taburculuk sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay olacak şekilde planlandı, her vizitte ayrıntılı fizik muayene ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve takip süresi boyunca semptom durumuna göre değerlendirme sıklığı değişti. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) modifiye Simpson yöntemi kullanılarak ölçüldü. Tüm hastalarda hastane yatışı sırasında antekübital venden kan örnekleri alındı. Hematolojik ve biyokimyasal örnekler için EDTA'lı tüpler kullanıldı. Beyaz kan hücreleri ölçümü, otomatik bir hematoloji analizörü XE-1200 (Sysmex, Kobe, Japonya) ile yapıldı. HDL ölçümü, seçici çöktürme yöntemi (Determiner L HDL, Kyowa Medex, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. MHO, mutlak monosit sayısının HDL değerine oranı olarak hesaplandı.

Hastalar klinik sonlanım noktalarına göre ikiye ayrıldı. Klinik sonlanım noktası malign aritmi, takip süresince kardiyovasküler ölüm gerçekleşmesi ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği olarak tanımlandı.

Kardiyovasküler ölüm, açıklanamayan ani ölüm veya miyokardit tanısı sonrası aritmiye veya akut kalp yetmezliğine bağlı gelişen ölüm olarak tanımlandı. Ölüm nedeni, resmi hastaneye epikriz formları veya Ölüm Bildirim Sistemi'nden alınan ölüm sertifikaları incelenerek değerlendirildi.

Malign aritmik olay: Hemodinamiyi bozacak şekilde daha önceden olmayan yüksek derece atriyoventriküler blok gelişmesi, elektrokardiyografi veya monitörize izlemde sürekli ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyonun tanınması olarak değerlendirildi. Yeni başlayan kalp yetmezliği, New York Kalp Cemiyeti sınıf 2 ve üzeri semptom ve beraberinde SVEF $<$ %40 olması olarak tanımlandı. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olan tüm miyokardit tanısı olan hastalar, hastanede kalış sırasında kalp yetmezliği [beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)] olarak optimal tedavi edildi. Takip sırasında

kalp yetersizliği nedeniyle 2 hastanın tekrar hastaneye yatışı gerçekleşti, tıbbi tedavilerine intravenöz diüretikler eklendi ve semptomatik rahatlama sonrası taburcu edildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'ndan onay almıştır (Karar-sayı no: 29620911-926).

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) SPSS yazılım sürümü 22.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, ortanca, en düşük, en yüksek ve standart sapma (SS) değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin analizinde Independent Student's t-testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde,

ki-kare testi kullanıldı. Veriler uygun şekilde n (%), ortalama \pm SS ve nominal değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Klinik sonlanım noktasının uygun kesim noktasını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı ve klinik sonlanım noktaları hakkında öngörücü olabilecek değişkenlerini belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p-değeri <0,05 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonu araştırmak için Spearman korelasyon katsayısı uygulandı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada, akut miyokardit tanılı 156 hastayı (ortalama yaş 25,5 \pm 8,8 yıl, %84 erkek) değerlendirdik. Çalışma popülasyonunun klinik sonlanım noktasına göre başlangıç klinik, demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Takip süresi boyunca 14 hastada

Tablo 1: Çalışma popülasyonunun klinik sonlanım noktasına göre başlangıç klinik, demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri

	Klinik sonlanım (-) n=142	Klinik sonlanım (+) n=14	p
Yaş (yıl)	26,3 \pm 1,4	29,5 \pm 4,6	0,505
Erkek/kadın, n (%)	121/21 (%85,2-%14,7)	11/3 (%78,5-%21,4)	<0,001
Sigara kullanımı	7 (%4,9)	3 (%21,4)	0,003
SVEF, %	56,1 \pm 1,1	26,3 \pm 3,9	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	4 (%2,8)	2 (%14,2)	0,005
Hipertansiyon, n (%)	11 (%7,7)	5 (%35,7)	0,001
Laboratuvar değerleri			
Üre, (mg/dL)	27,1 \pm 0,7	30,5 \pm 2,4	0,138
Kreatinin (mg/dL)	0,7 \pm 0,03	1,0 \pm 0,1	0,158
LDL (mg/dL)	75,6 \pm 8,8	92,5 \pm 19,0	0,139
HDL (mg/dL)	47,9 \pm 1,9	38, \pm 1,4	<0,001
Beyaz kan hücresi (x10 ³ / μ L)	9,7 \pm 0,8	11,4 \pm 0,1	0,071
Nötrofil (x10 ³ / μ L)	6,2 \pm 0,8	7,5 \pm 0,6	0,029
Lenfosit (x10 ³ / μ L)	2,8 \pm 0,1	2,1 \pm 0,2	0,381
Monosit (x10 ³ / μ L)	0,5 \pm 0,03	0,7 \pm 0,08	<0,001
Hemoglobin (mg/dL)	13,9 \pm 0,1	13,5 \pm 0,7	0,149
Trombosit (x10 ³ / μ L)	269 \pm 9,1	338 \pm 6,5	0,675
CRP	5,5 \pm 0,5	43,6 \pm 9,8	0,044
TSH	2,6 \pm 0,6	7,0 \pm 4,9	0,069
Glukoz (mg/dL)	119,3 \pm 9,6	105,0 \pm 2,2	0,049
Monosit/HDL oranı	12,6 \pm 1,2	20,1 \pm 2,4	<0,001
Medikal tedavi			
ACE inh/ARB kullanımı	44 (%30,9)	10 (%71,4)	0,006
Beta-Bloker kullanımı	114 (%80,2)	11 (%78,5)	0,878
Spirinolakton kullanımı	9 (%6,3)	10 (%71,4)	<0,001
Diüretik kullanımı	12 (%8,4)	14 (%100)	<0,001

Veriler ortalama \pm standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur.

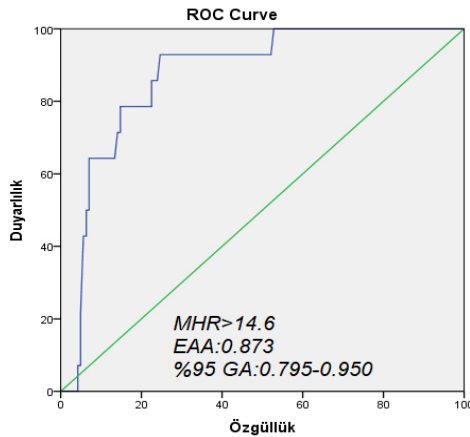
SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, TSH: Tiroid stimulan hormon, ACE inh/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokerleri

(%8,9) malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği olarak belirlenen klinik sonlanım gerçekleşti. Beş hastada (%3,2) malign aritmik olay, 9 hastada (%5,7) yeni başlayan kalp yetmezliği, 6 hastada (%3,8) kardiyovasküler ölüm gerçekleşti.

Klinik sonlanım izlenen hastalarda yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyesi, düşük HDL ve glukoz değerleri, azalmış SVEF izlendi (hepsi için $p<0,05$). Monosit sayısı, nötrofil sayısı ve MHO değeri klinik sonlanım izlenen grupta anlamlı oranda yüksek bulundu (hepsi için $p<0,05$). İlaveten diabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanımı sonlanım noktası gerçekleşen hasta grubunda diğer gruba kıyasla yüksekti (hepsi için $p<0,05$) (Tablo 1).

Klinik sonlanım gerçekleşen hastaların tedavisinde ACE inh/ARB ($p=0,006$), spirinolaktan ($p<0,001$) ve diüretik ($p<0,001$) tedavi kullanımı oransal olarak fazla olmasına rağmen beta-bloker kullanımı açısından fark izlenmedi ($p=0,878$).

Klinik sonlanımı öngörmeye ROC analiziyle hesaplanan MHR kesim değeri 14,6 bulundu (özelliklik %76, duyarlılık %84) (Şekil 1). Çok değişkenli logistik regresyon analizinde MHO'nun



Şekil 1. ROC analizi ile klinik sonlanım noktasına göre MHO kesme değeri (özelliklik %76, duyarlılık %84)

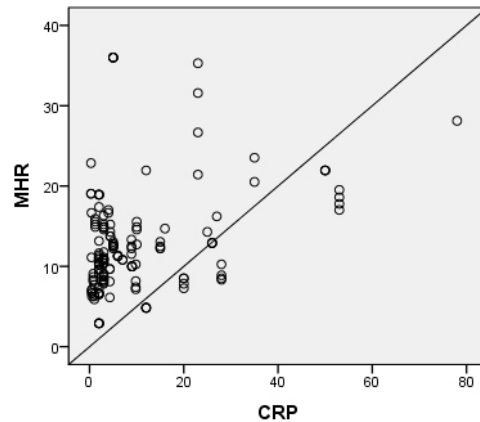
EAA: Eğri altı alan, GA: Güven aralığı, MHR: Monosit-HDL oranı, MHO: Monosit/HDL oranı

[Olasılık oranı (OO)=1,213, güven aralığı (GA) %95=1,039-1,417, $p=0,015$], SVEF (OO=0,005, GA: %95=0,001-0,082, $p<0,001$) ve CRP (OO=1,085, GA: %95=1,013-1,163, $p=0,020$) akut miyokarditte klinik sonlanımın bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Korelasyon analizlerinde, MHO ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,294$; $p<0,001$) (Şekil 2).

Tartışma

Akut miyokardit hastalarının takibinde, istenmeyen kardiyak olayların tahmini için kolay, düşük maliyetli ve güvenilir yeni parametrelerin kullanılması, tedavi yönetimi ve prognoz tahmini açısından faydalı olacaktır. Bu nedenle mevcut çalışmada MHO gibi basit ve kolayca hesaplanabilecek bir parametrenin akut miyokardit hastalarında klinik sonlanım noktalarının tahmininde kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar MHO'nun akut miyokardit sonrası klinik sonlanım noktası gelişen hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca MHO'nun akut miyokardit hastalarında



Şekil 2. MHO ile CRP arasında korelasyon analizi

MHO: Monosit/HDL oranı, MHR: Monosit-HDL oranı, CRP: C-reaktif protein

Table 2: Klinik sonlanım noktasına göre tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	Olasılık oranı (%95 Güven aralığı)	p	Olasılık oranı (%95 Güven aralığı)	p
DM	5,750 (0,953-34,680)	0,056		
HT	6,616 (1,887-23,196)	0,003	0,804 (0,021-30,332)	0,904
SVEF	0,780 (0,679-0,896)	<0,001	0,005 (0,001-0,082)	<0,001
CRP	1,067 (1,033-1,102)	<0,001	1,085 (1,013-1,163)	0,020
Sigara Kullanımı	5.260 (1,191-23.235)	0,029	1,034 (0,190-5,855)	0,987
MHO	1,127 (1,054-1,206)	<0,001	1,213 (1,039-1,417)	0,015

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon farksiyonu, CRP: C-reaktif protein, MHO: Monosit-HDL oranı

malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği için bağımsız bir tahmin ettirici olduğu bulunmuştur. Bunun yanında MHO'nun CRP ile anlamlı olarak korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda daha önceki çalışmaları destekler nitelikte azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu klinik sonlanım ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma literatürde MHO'nun akut miyokarditli hastalarında malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği gibi klinik sonlanım ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

Miyokardit, aritmi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili miyokardın enflamatuvar bir hastalığıdır (20). Enflamasyon ve bağışıklık cevabının akut miyokarditte önemli rol oynadığı bilinmektedir (21). Enflamasyon, çeşitli hematolojik ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak değerlendirilebilir. Kanda ve ark. (22) interlökin (IL)-6, CRP ve TNF-alfa gibi sitokinlerin miyokardiyal hasar ve disfonksiyona sebebiyet veren enflamatuvar süreçte rol oynadığını bildirmişlerdir (22). Son raporlar, matriks metaloproteinaz (MMP)-9, IL-1 β , IL-10 gibi sitokinlerin enflamasyon durumunda arttığını ilave olarak, MMP-2 ve MMP-9 plazmatik düzeylerinin kalp hastalığının erken biyobelirteçleri olarak kullanılabilirliğini ileri sürmüştür (23-25). Bununla birlikte, bu çalışmalarda, yeni ve kolayca erişilebilen enflamasyon bazlı belirteç olan MHO'nun miyokardiyal hasarı öngörmedeki rolü değerlendirilmemiştir. Akut miyokarditte enflamasyon ve bağışıklık cevabının oluşmasında monositlerin, doğal katil hücreler, nötrofil ve eozinofiller gibi önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir. Monositler enflamasyon süresince, platelet ve endotelial hücreler ile prooksidan ve proenflamatuvar sitokinleri salgılayarak düz kas hücrelerinde mediyal hasar, hücre diferansiyasyonu, apoptoz ve oksidatif stresin artmasına ilave olarak miyokardiyal infiltrasyona sebep olur (4,5,26). Aksine ateroskleroz gelişiminde koruyucu etki gösteren HDL kolesterol monosit progenitör hücrelerinin çoğalma-farklılaşma mekanizması üzerine etkileri olan ve anti-oksidatif etki göstererek monositlerin aktivasyonunu baskılayan bir moleküldür (27,28). Monositlerin proenflamatuvar etkilerine karşın HDL antienflamatuvar rol oynamakla birlikte enflamatuvar durumun geri çevrilmesine de katkı sağlamaktadır. Yüksek monosit değeri ve düşük HDL değeri enflamasyonun dolaylı bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcut enflamasyon durumunda bu iki parametrenin birbirine oranı önemli bir bilgi sağlamaktadır. MHO'nun, kardiyovasküler olaylarda enflamasyon ve oksidatif stres yolağından etki gösteren, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda değerlendirilen yeni bir prognostik belirteç olduğu sunulmuştur (11,28,29).

Daha önceki çalışmalarda Canpolat ve ark. (9) koroner yavaş akım, Ekizler ve Cay (29) peripartum kardiyomiyopati gibi patogenezinde enflamasyon önemli yer tutan kardiyovasküler hastalıklar ile MHO ilişkisini ortaya koymuşlardır. Kronik böbrek yetmezliği hastaları ile yapılan çalışmada artmış MHO'nun

kardiyovasküler mortalite için kötü prognoz göstergesi ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir tahmin ettirici olduğu gösterilmiştir (8). Ayrıca yüksek MHO'nun, Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery skoru ve CRP ile arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (9,30). Bu çalışmaların sonucu olarak, MHO'nun enflamasyon ve oksidatif stres için güvenilir bir belirteç olduğu ve çeşitli kardiyovasküler hastalıkların progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Literatür ile uyumlu olarak, çoklu regresyon analizinde, MHO'nun yanı sıra yüksek CRP ve düşük SVEF değerinin klinik sonlanımı öngördürücülüğü tespit edilmiştir. Önceki çalışmalarda, inotrop ve/veya mekanik dolaşım desteği gerektiren hemodinamik olarak stabil olmayan miyokardit hastalarında CRP düzeyinin yüksek olduğu ve CRP düzeyinin prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31,32). Bu çalışma ile MHO ve CRP arasındaki pozitif korelasyonun akut miyokardit hastalarında sistemik enflamasyon için konvansiyonel bir parametre olabileceği önerilmektedir. Ayrıca, 443 akut miyokardit hastasının incelendiği bir çalışmada, azalmış SVEF varlığının takipte kardiyak yüksek riskin bir prediktörü olduğu saptanmıştır (33).

Önceki çalışmalarla birlikte, sonuçlarımız enflamasyonun akut miyokardit patofizyolojisinde önemli rol oynadığını gösterir, böylece enflamasyonu yansıtabilen kolay, düşük maliyetli ve güvenilir bir parametre olan MHO'nun akut miyokarditin prognozunda, tedavi yönetiminde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. İlaveten, daha net sonuçlar izlenmesi açısından geniş ölçekli, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Birincisi, çalışma geriye dönük yapılmıştır ve bu analiz için zamana bağlı takip MHO değerlerinden ziyade hastaneye başvuru anında bakılan biyokimyasal ve hematolojik parametreler kullanılarak hesaplanan MHO değeri kullanıldı. İkincisi, miyokardit tanısında altın standart endomiyokardiyal biyopsi olmasına rağmen işlemin olası riskleri ve kardiyak MR yeterliliği düşünülerek endomiyokardiyal biyopsi yapılmadı. Bu çalışmada, çalışmanın istatistiksel gücünü etkilemiş olabilecek az sayıda hasta bulunmaktadır. Veriler akut miyokardit hastalarının tıbbi geçmiş kayıtlarından elde edildi ve farklı doktorlar ekokardiyografik inceleme yaptı. Ayrıca bu çalışmaya bir kontrol grubu dahil edilmemiştir. Bu kısıtlılıklar, hasta grubunda MHO'nun öngördürücülüğünün belirlenmesinde çalışmanın gücünü düşürebilir.

Sonuç

Bu çalışmada, MHO'nun akut miyokardit sonrası klinik sonlanım noktası gelişen hastalarda daha yüksek olduğu izlendi.

Ayrıca MHO'nun akut miyokardit hastalarında malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği için bağımsız bir tahmin ettirici olduğu bulundu. Bunun yanında MHO'nun CRP ile anlamlı olarak korele olduğu saptandı.

Etik

Etik Kurul Onayı: 21.07.2020 tarihli 20 sayılı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (Karar-sayı no: 29620911-926).

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ç.K., Konsept: Ö.Ç.K., F.A.E., S.Ü., Dizayn: Ö.Ç.K., F.A.E., S.Ü., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Ç.K., M.O.Ö., C.Ç., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ç.K., O.M., Literatür Arama: Ö.Ç.K., F.A.E., Yazan: Ö.Ç.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118:496-514.
- Watanabe M, Panetta GL, Piccirillo F, et al. Acute Epstein-Barr related myocarditis: An unusual but life-threatening disease in an immunocompetent patient. *J Cardiol Cases*. 2019;21:137-140.
- Rose NR. Viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:383-389.
- Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol*. 2006;80:1156-1164.
- Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5698931.
- Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1990;1044:275-283.
- Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:2071-2077.
- Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1619-1625.
- Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:476-482.
- Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9:967-977.
- Canpolat U, Aytimir K, Yorgun H, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace*. 2015;17:1807-1815.
- Karataş MB, Çanga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med*. 2016;34:240-244.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-2648.
- Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2411-2416.
- Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113:1865-1870.
- Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1815-1822.
- Laissy JP, Messin B, Varenne O, et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest*. 2002;122:1638-1648.
- Miller DD, Holmvang G, Gill JB, et al. MRI detection of myocardial perfusion changes by gadolinium-DTPA infusion during dipyridamole hyperemia. *Magn Reson Med*. 1989;10:246-255.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-1487.
- Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006;92:316-320.
- Shao L, Ma A, Figtree G, et al. Combination Therapy With Coenzyme Q10 and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68:150-154.
- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004;45:183-193.
- Medeiros NI, Fares RC, Franco EP, et al. Differential Expression of Matrix Metalloproteinases 2, 9 and Cytokines by Neutrophils and Monocytes in the Clinical Forms of Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:0005284.
- Fares RC, Gomes Jde A, Garzoni LR, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are differentially expressed in patients with indeterminate and cardiac clinical forms of Chagas disease. *Infect Immun*. 2013;81:3600-3608.
- Bautista-López NL, Morillo CA, López-Jaramillo P, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as diagnostic markers in the progression to Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;165:558-566.
- Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:187-221.
- Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol*. 2015;6:222.
- Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233:9237-9246.
- Ekizler FA, Cay S. A novel marker of persistent left ventricular systolic dysfunction in patients with peripartum cardiomyopathy: monocyte count-to-HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:114.
- Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, et al. Relation Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Am J Cardiol*. 2015;116:1685-1689.

31. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:299-311.
32. Berg J, Kottwitz J, Baltensperger N, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Myocarditis Reveals Persistent Disease Activity Despite Normalization of Cardiac Enzymes and Inflammatory Parameters at 3-Month Follow-Up. *Circ Heart Fail.* 2017;10:004262.
33. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation.* 2018;138:1088-1099.

Laboratory Parameters Predicting Mortality in Heart Failure Patients treated with Implantable Cardioverter Defibrillator: Single Centre, Long-term Results

Takılabilir Kardiyoverter Defibrilatör ile Tedavi Edilen Kalp Yetersizliği Hastalarında Mortaliteyi Belirleyen Laboratuvar Paramaterleri: Tek Merkezli, Uzun Dönemli Sonuçlar

© Veysel Özgür Barış¹, © Ahmet Büyük², © Fatih Poyraz¹, © Murat Can Güney³, © Sedat Sakallı¹

¹Gaziantep Dr. Ersin Arslan Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, Gaziantep, Turkey

²Gaziantep 25 Aralık State Hospital, Clinic of Cardiology, Gaziantep, Turkey

³Gaziantep Abdulkadir Yüksel State Hospital, Clinic of Cardiology, Gaziantep, Turkey

Abstract

Objectives: Neutrophil/lymphocyte (NLR), Monocyte/HDL (MHR), lymphocyte/monocyte (LMR) and platelet/lymphocyte ratios (PLR) are inflammation markers with proven prognostic values in various cardiovascular diseases. However, a clinical study demonstrating the prognostic value of these markers in heart failure (HF) patients treated with an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is not yet available. It is aimed to demonstrate the relationship between NLR, MHR, LMR, PLR and mortality development in patients with HF with ICD.

Materials and Methods: One hundred and ninety-four patients who underwent ICD implantation due to systolic HF between January 2015 and December 2019 were included in the study.

Results: The mean age was 59.84±13.26 years. The female gender ratio was 25.3%. Death developed in 16 patients (8%) after a median follow-up of 27 months. While basal urea, uric acid, gamma-glutamyl transferase, C-reactive protein and neutrophil levels were found to be high, hemoglobin and lymphocyte levels were found to be low in the exitus developing group. While the rates of NLR, MHR and PLR were statistically significantly higher in the group with death during follow-up (p=0.001, p=0.049, p=0.020, respectively), LMR was significantly lower (p<0.001). In ROC analyses, mortality was predicted with 81% sensitivity and 61% specificity (p=0.001 AUC=0.76) of values of NLR and above 3.06; 86% sensitivity and 61% specificity [p=0.046 Area under curve (AUC)=0.723] of values of MHR and above 0,0196; 81% sensitivity and 55% specificity (p<0.001 AUC=0.784) of values of LMR 3.22 and 113.59 and above of PLR with 75% sensitivity and 51% specificity (p=0.020 AUC=0.68). Multiple logistic regression analysis showed LMR was an independent factor for mortality (p=0.027).

Conclusion: In our study, it has been shown that NLR, MHR, PLR and LMR, which are inflammation markers, can predict mortality in patients with ICD implanted HF. In the multivariate analysis, LMR value has been found to be significant. This is the first study demonstrating the predictive power of these parameters in this patient group.

Key Words: Heart Failure, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Monocyte HDL Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Lymphocyte Monocyte Ratio

Öz

Amaç: Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), Monosit/HDL oranı (MHR), lenfosit/monosit oranı (LMR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) kardiyovasküler hastalıklarda prognostik değerleri kanıtlanmış olan enflamasyon belirteçleridir. Fakat bu belirteçlerin takılabilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) ile tedavi edilen kalp yetersizliği hastalarında prognostik değerini gösteren klinik çalışma henüz mevcut değildir. Bu çalışmada NLR, MHR, LMR, PLR oranları ile ICD'si olan kalp yetersizliği hastalarında mortalite gelişimi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında sistolik kalp yetersizliği nedeniyle ICD implantasyonu yapılmış 194 hasta dahil edildi.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Veysel Özgür Barış,
Gaziantep Dr. Ersin Arslan Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, Gaziantep, Turkey
Phone: +90 505 454 50 54 E-mail: veyselozgurbaris@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3021-8612
Received/Geliş Tarihi: 31.05.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 08.02.2021



Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $59,84 \pm 13,26$ idi. Kadın cinsiyet oranı %25,3 idi. Medyan 27 aylık izlem sonrasında 16 hastada ölüm gelişti (%8). Exitus gelişen grupta bazal üre, ürik asit, gama-glutamil transferaz, C-reaktif protein, nötrofil düzeyleri yüksek saptanırken; hemoglobin ve lenfosit düzeyleri ise düşük saptandı. Takiplerde ölüm gelişen grupta NLR, MHR ve PLR oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanırken ($p=0,001$, $p=0,049$, $p=0,020$, sırasıyla) LMR belirgin derecede düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Yapılan ROC analizlerinde mortaliteyi NLR'nin 3,06 ve üzerindeki değerlerinin %81 sensitive ve % 61 spesifite [$p=0,001$ Eğri altında kalan alan (AUC)=0,76]; MHR'nin 0,0196 ve üzerindeki değerlerinin %86 sensitive ve %61 spesifite ($p=0,046$ AUC=0,723); LMR'nin 3,22 ve altındaki değerlerinin %81 sensitive ve %55 spesifite ($p<0,001$ AUC=0,784); PLR'nin 113,59 ve üzerindeki değerlerinin %75 sensitive ve %51 spesifite ($p=0,020$ AUC=0,68) ile öngördüğü saptandı. Bu oranların dahil edildiği multipl lojistik regresyon analizinde LMR değeri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,027$).

Sonuç: Çalışmamızda enflamasyon belirteçleri olan NLR, MHR, PLR ve LMR oranlarının ICD implante edilmiş kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi predikte edebileceği gösterilmiştir. Yapılan çok değişkenli analizde LMR değeri anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma bu hasta grubunda bu parametrelerin prediktör gücünü gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp Yetersizliği, Nötrofil Lenfosit Oranı, Monosit HDL Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı, Lenfosit Monosit Oranı

Introduction

Heart failure is a clinical depiction with symptoms such as dyspnea, orthopnea, weakness in patients as a result of decreased cardiac output or increased intracardiac pressures due to structural or functional disorders developing in the cardiac muscle (1). Moreover; heart failure is defined as a clinical syndrome with inflammation at its center rather than being a disease above this classical definition (2). Even with the most recent treatments in this clinical syndrome, mortality is as high as 17% and many parameters are used to predict it (3-5).

Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is recommended in current guidelines for primary and secondary protection in patients with heart failure (6). Even in patients with heart failure who underwent ICD implantation, the mortality rate is around 22% (7). Despite all current medications and drugs, such a high mortality ratio in patients with heart failure can be explained by the presence of inflammation in the center (2). Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), monocyte HDL ratio (MHR), lymphocyte monocyte ratio (LMR), platelet lymphocyte ratio (PLR) are markers of the systemic inflammatory response and have prognostic values in many cardiovascular diseases (8-11). However, no study on the prognostic values of ICD implanted patients is yet available.

The aim of this study is to investigate and compare the predictive values of NLR, MHL, LMR, PLR ratios with proven prognostic values in many cardiovascular diseases due to all causes in patients with ICD implanted heart failure.

Materials and Methods

Patient Group

Patients with systolic heart failure (included ischemic and non-ischemic) and treated with maximal medical treatment and ICD implantation due to primary prevention were included this trail. Systolic heart failure and ICD indication for primary prevention defined as the patients with the left ventricular

ejection fraction less than 30% with New York Heart Association (NYHA) 1 or the left ventricular ejection fraction less than 35% with NYHA 2 and 3. Maximal medical treatment defined as beta-blocker (aimed heart rate with 55-65 beat per minute), ACEI/ARB (controlled blood pressure) and spironolactone usage if creatinine and potassium levels were normal.

Exclusion criteria from the study are: 1) Performing ICD implantation for reasons other than systolic heart failure, 2) patient groups who could not receive maximal medical treatment before ICD implantation, 3) being under 18 years of age, 4) ischemic cardiomyopathy with residual ischemia 5) ICD indication other than systolic heart failure (hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia), 6) patient with active infection, hepatic or romatological diseases. The study protocol has been approved by the local ethics committee.

Information of the patients, hospitalized in Gaziantep Dr. Ersin Arslan Training and Research Hospital, has been accessed from the archive. Totally, 194 patients, that signed informed consent, between January 2015 and December 2019 have been included in the study.

Endpoint

The primary endpoint of the study was defined as all-cause mortality.

Laboratory Analysis

In the study, routine biochemistry and whole blood parameters taken from the patients before the procedure have been used. Urea, creatinine, gamma-glutamyl transferase (GGT), uric acid, cholesterol panel, C-reactive protein (CRP) levels from biochemical tests have been included in the study. Leukocyte, haemoglobin, platelet, neutrophil, monocyte, lymphocyte levels and mean platelet volume and red cell distribution width have been included in the study. NLR has been calculated by dividing neutrophil count into lymphocyte number, MHR by dividing monocyte number into HDL cholesterol level, LMR by dividing lymphocyte number into monocyte number and PLR by dividing platelet number into lymphocyte number.

Statistical Analysis

All statistical analyses have been performed using the SPSS program (Version 20.0 for Windows, SPSS Inc. Chicago, IL). The groups have been compared in terms of the obtained data. It has been predicted that the data of continuous variables matching the normal distribution should be given with mean \pm standard deviation and the comparison should be made with the Student's t-test. The comparison of continuous variables that do not conform to the normal distribution should be given with the median and 25th and 75th percentile (25%-75%) and the comparison should be made with the Mann-Whitney U test. The data of the categorical variables have been given as a percentage and compared with the chi-squared test. The value of $p < 0.05$ has been considered statistically significant.

ROC curves have been drawn to demonstrate the sensitivity and specificity of NLR, MHL, LMR, PLR ratios in predicting

mortality. Multiple logistic regression analysis has been performed to compare the effects of these parameters on showing death due to all causes.

Results

The mean age of the patients included in the study was 59.84 ± 13.26 . The female gender ratio was 25.3%. Seventy-six patients underwent single-chamber ICD (39.2%), 57 patients underwent double chamber ICD (29.4%) and 61 patients underwent biventricular ICD (31.4%) implantation. The patients were followed for a median of 27 months. Death developed in 16 patients (8%) after this follow-up. Age, female gender ratio, ejection fraction, basal creatinine, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and total cholesterol values have been found to be similar when the group with and without death has been compared (Table 1). Basal blood urea level, uric acid,

Table 1: Comparison of basal demographic and biochemical parameters between survivors and exitus groups

	Survivors (n=178)	Exitus (n=16)	p
Age Median (25%-75%)	61.00 (51.00-68.00)	65.50 (55.00-75.00)	0.111
Female sex N (%)	46 (%25.8)	3 (%15.8)	0.53
Atrial fibrillation N (%)	10 (%6)	1 (%6)	0.83
Ejection fraction % Median (25%-75%)	29.3 (27.9-31.90)	30.1 (28.1-32.10)	0.78
Ischemic cardiomyopathy N (%)	139 (%78)	12 (%75)	0.88
ICD therapies (%)			
VVI-ICD	%38.8	%43.8	NS
DDD-ICD	%30.9	%12.5	
CRT-D	%30.3	%43.8	
NYHA class			
Class 1	%14	%13	NS
Class 2	%51	%50	
Class 3	%35	%37	
Blood urea nitrogen Median (25%-75%)	39.00 (30.00-52.45)	51.25 (39.55-66.20)	0.029
Creatinine Median (25%-75%)	1.01 (0.83-1.21)	1.00 (0.93-1.51)	0.334
HDL-C Median (25%-75%)	36.00 (29.85-42.15)	34.20 (26.40-41.30)	0.573
LDL-C Mean \pm SD	100.58 \pm 39.44	92.77 \pm 34.05	0.865
Total cholesterol level Mean \pm SD	172.59 \pm 43.31	148.49 \pm 39.63	0.628
Uric acid level Median (25%-75%)	6.70 (5.40-8.00)	9.50 (7.50-10.80)	0.026
GGT Median (25%-75%)	38.00 (20.00-59.00)	73.00 (43.00-116.00)	0.020
CRP Median (25%-75%)	0.69 (0.28-1.73)	4.13 (2.64-5.05)	0.05

ICD: Implantable cardioverter defibrillator devices, CRT-D: Cardiac resynchronization therapy defibrillator, CRP: C-reactive protein, GGT: Gama glutamyl transferase, HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol, NS: Non-significant, SD: Standard deviation, NYHA: New York Heart Association, VVI-ICD: single-chamber implantable cardioverter defibrillators, DDD-ICD: dual-chamber implantable cardioverter defibrillators

GGT and CRT values of the developing death group have been found to be high. While the neutrophil count has been found to be high in the group developing death from complete blood parameters, haemoglobin and lymphocyte levels have been found to be low (Table 2).

NLR has been significantly higher in the group with death [2.6524 (1.80-3.83) vs. 6.18 (3.23-10.64), $p<0.001$] (Table 3). The NLR value above 3.06 in the drawn ROC curve predicted mortality with 81% sensitivity and 61% specificity ($p=0.001$ AUC: 0.76) in long-term follow-ups (Figure 1).

MHR has been significantly higher in the group developing death [0.0168 (0.012-0.026) vs. 0.0291 (0.024-0.033), $p=0.049$] (Table 3). The MHR value above 0.0196 in the drawn ROC curve predicted mortality with 86% sensitivity and 61% specificity ($p=0.046$ AUC: 0.723) in long-term follow-ups (Figure 1).

LMR has been significantly lower in the group developing death [3.36 (2.41-4.38) vs. 1.80 (1.30-2.70) $p<0.001$] (Table

3). The LMR value of 3.22 and below in the drawn ROC curve predicted mortality with 81% sensitivity and 55% specificity ($p<0.001$ AUC: 0.784) in long-term follow-ups (Figure 1).

The PLR has been significantly higher in the group developing death [113.04 (77,03-150,64) vs. 180.97 (112,78-245,84) $p=0, 0.020$] (Table 3). LMR value above 113.59 in the drawn ROC curve predicted mortality with 75% sensitivity and 51% specificity ($p=0.020$ AUC: 0.68) in long-term follow-ups (Figure 1). In the multivariate logistic regression analysis in which NLR, MHR, LMR, and PLR have been incorporated, the LMR value has been statistically significant ($p=0.027$) (Table 3).

Discussion

In this study, the predictive power of NLR, MHR, PLR, LMR ratios, which have been shown to play a role in predicting cardiovascular events in many previous studies, due to all causes in patients with ICD implanted heart failure has been

Table 2: Comparison of hemogram parameters between survivors and exitus groups

	Survivors (n=178)	Exitus (n=16)	p
WBC Median (25%-75%)	8.38 (6.84-9.81)	9.73 (7.21-11.85)	0.104
Hmg Mean \pm SD	13.71 \pm 1.95	12.23 \pm 1.63	0.004
Platelet Median (25%-75%)	247.00 (183.00-293.00)	220.00 (196.00-343.00)	0.740
RDW Median (25%-75%)	14.60 (13.20-21.10)	16.04 (14.55-21.85)	0.097
MPV Median (25%-75%)	10.50 (9.50-11.30)	10.70 (9.75-11.55)	0.671
Neutrophil Median (25%-75%)	5.25 (4.04-6.77)	7.19 (4.69-8.90)	0.043
Lymphocyte Median (25%-75%)	2.11 (1.54-2.81)	1.33 (1.10-1.77)	0.006
Monocyte Median (25%-75%)	0.62 (0.50-0.88)	0.7850 (0.58-0.87)	0.192

Hmg: Hemoglobin level, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red distribution width, WBC: White blood cell, SD: Standard deviation

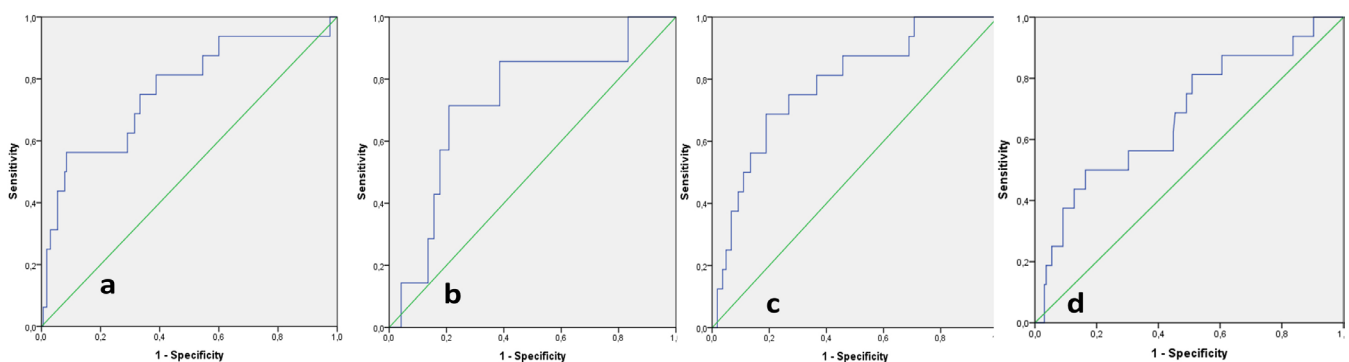


Figure 1: ROC curves showing the sensitivity and specificity of ratios in predicting mortality a) Neutrophil to lymphocyte ratio, b) Monocyte to HDL ratio, c) Lymphocyte to monocyte ratio, d) Platelet to lymphocyte ratio

Table 3: Comparison of neutrophil to lymphocyte, monocyte to HDL, lymphocyte to monocyte and platelet to lymphocyte ratios between survivors and exitus groups

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Survivors (n=178)	Exitus (n=16)	p	Beta	Wald	p
Neutrophil to lymphocyte ratio Median (25%-75%)	2.6524 (1.80-3.83)	6.18 (3.23-10.64)	0.001	0.096	2.486	0.115
Monocyte to HDL ratio Median (25%-75%)	0.0168 (0.012-0.026)	0.0291 (0.024-0.033)	0.049	-8.183	0.463	0.496
Lymphocyte to monocyte ratio Median (25%-75%)	3.36 (2.41-4.38)	1.80 (1.30-2.70)	<0.001	-0.844	5.376	0.020
Platelet to lymphocyte Median (25%-75%)	113.04 (77.03-150.64)	180.97 (112.78-245.84)	0.020	0.000	0.018	0.893

HDL: High density lipoprotein

investigated, and when the groups with and without death are compared, these four ratios have been found statistically significant. Death due to all causes has been predicted with 81% sensitivity and 61% specificity ($p=0.001$ AUC: 0.76) of values of NLR and above; 86% sensitivity and 61% specificity ($p=0.046$ AUC: 0.723) of values of MHR and above; 81% sensitivity and 55% specificity ($p<0.001$ AUC: 0.784) of values of PLR and above with 75% sensitivity and 51% specificity ($p=0.020$ AUC: 0.68). In the multiple logistic regression analysis in which these rates have been incorporated, the LMR value has been statistically significant ($p=0.027$). To the best of our knowledge for the first time in the literature, we investigated the predictive value of NLR, MHR, PLR, LMR ratios for the development of mortality after ICD implantation in patients with heart failure.

Heart failure progresses with high mortality and morbidity despite all improved drug and device treatments (1). The mortality ratio has been around 17% even with the angiotensin receptor blocker and neprilysin inhibitor that is the newest treatment option recommended in the guidelines and the mortality ratio in previous ICD studies not involving this treatment option has been around 22% (3,7). In this syndrome where mortality ratios are so high, predicting mortality can bring great benefit to the doctor and health system in terms of availability and timing of treatment (1). There are many markers and models that predict death in patients with heart failure (12,13). In addition to the markers predicting mortality such as low sodium, high BNP levels, markers showing systemic inflammatory response are also mentioned in the guidelines (1). NLR, MHL, LMR, PLR (8-11) have been shown to have prognostic values in many cardiovascular diseases as systemic inflammatory responses in previous studies.

Beyond several mechanical or functional disorders that exist in the definition of heart failure, it is now seen as a clinical syndrome with underlying inflammation. As with all other inflammations, white blood cells are known to play a role in this syndrome (2). Due to inflammation in heart failure, many

inflammatory cytokine releases such as tumour necrosis factor alpha, interleukin-6 and C-reactive protein from white blood cells are increased (14). Ventricular dysfunction progresses with the direct effect of these cytokines on the myocardium (15). Hence, increased leukocyte levels have been found to be associated with long-term death and increased hospitalization in patients with heart failure (16,17).

In addition to the cumulative effect, neutrophil, monocyte, lymphocyte, and platelets, whose main function is haemostasis, play separate roles in inflammation cascade and should be investigated. Cytokines that cause tissue destruction such as myeloperoxidase, acid phosphatase, and elastase are released from neutrophils activated by inflammation on the basis of heart failure (18-20). Myeloperoxidase levels have been found to be high, especially in patients with heart failure and it is thought to be at the center of the inflammation seen in these patients (21). Myeloperoxidase released from neutrophils may lead to progression of heart failure by increasing myocyte destruction and fibrosis (21). Monocytes are other white blood cells that play a role in the inflammatory response (22) and the first step of atherosclerosis response (23,24). In addition to being the main source of circulating tumour necrosis alpha and interleukin-6, procoagulant effect by tissue factor release and pro-oxidant effects by oxidation of LDL are also present. HDL cholesterol has been shown to reduce these effects of monocytes (25). Lymphocyte' apoptosis and low lymphocyte levels are observed due to increased neurohumoral activation in patients with heart failure (26,27). In systemic inflammatory conditions such as heart failure, platelets act as an inflammatory cell due to their interaction with leukocytes and endothelial cells and start producing cytokines and lead to adhesion and transmigration of monocytes. Platelets act as bridges between inflammation and coagulation in this respect (28,29).

Increased neutrophil, monocyte, platelet and decreased lymphocyte and HDL levels with these basic inflammatory

mechanisms and their effectiveness in showing prognosis in cardiac events have been investigated in many clinical studies. Uthamalingam et al. (8) found that increased neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was associated with long-term mortality in patients with acute heart failure. Yucel et al. (30) found that increased NLR levels in patients with heart failure who underwent ICD implantation were associated with appropriate shock. In our study, we demonstrated that increased NLR levels were associated with death in a similar patient group.

Prevention of procoagulant and proinflammatory effects caused by monocytes by HDL cholesterol suggested that increased MHR rate may predict poor prognosis in cardiovascular diseases (31). This assumption has been proven by many clinical trials. Increased MHR has been shown to be associated with high MACE rates in patients with the acute coronary syndrome, no-reflow and death in ST-elevation myocardial infarction patients and stent restenosis (32-35). However, there is no study showing that increased MHR can predict death in patients with heart failure. In this study, we have shown that increased MHR levels are associated with increased mortality ratios in patients with ICD implanted heart failure.

Low lymphocyte and high monocyte levels have also been believed to be associated with poor prognosis in cardiovascular diseases. The LMR ratio formed by the ratio of these two values is accepted as a marker of poor prognosis in many non-cardiac chronic diseases (36). In cardiac diseases, LMR has been found to be associated with the degree of rheumatic mitral stenosis, short-term mortality in acute pulmonary embolism and acute heart failure (9,11,37). In this study, it has been shown that low LMR levels are associated with increased mortality ratios in patients with ICD implanted heart failure, and multivariate analysis has shown that it is the strongest predictor independently of other ratios.

High PLR levels as a result of increased inflammation, coagulation and neurohumoral activity have been found to be associated with the severity and complexity of stenosis in acute coronary syndromes and increased cardiovascular poor outcome in peripheral artery patients and short-term mortality in patients with acute heart failure (38-40). In our study, long-term mortality has also been demonstrated in patients with chronic heart failure implanted with ICD.

Conclusion

High NLR, MHR, PLR and low LMR ratios have been found to be associated with increased mortality in patients with heart failure in which inflammation plays a role and prognoses in its course, despite all medical treatment options including ICD. The use of cytokines such as myeloperoxidase, TNF alpha, which is a direct indicator of inflammation in this patient group, may

be both costly and impossible due to the insufficiency of local facilities. However, as shown in our study, these parameters, which can only be obtained with a complete blood count, can predict death with high sensitivity and specificity in this patient group.

Restrictions

There are some limitations to our study. Firstly, in this study investigating the indirect relationship between inflammation and heart failure, markers such as myeloperoxidase and TNF that can directly demonstrate systemic inflammation could not be used. The fact that the study is a retrospective registry study is the second restriction. Finally, the fact that echocardiographic examinations are not elaborated and do not include mortality related conditions such as TAPSE, right ventriculitis parameters can be shown as a restriction.

Compliance with Ethical Standards

The study was not funded. Authors declare no conflicts of interest. The present study was approved by the local ethic committee.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol has been approved by the local ethics committee.

Informed Consent: Totally, 194 patients, that signed informed consent, between January 2015 and December 2019 have been included in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.S., F.P., M.C.G., Concept: V.Ö.B., Design: V.Ö.B., Data Collection or Processing: V.Ö.B., Analysis or Interpretation: V.Ö.B., Literature Search: V.Ö.B., Writing: V.Ö.B., A.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
2. Aukrust P, Ueland T, Lien E, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83:376-382.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.

4. Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol.* 2018;233:9237-9246.
5. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, et al. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation.* 2015;131:1486-1494.
6. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793-2867.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237.
8. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107:433-438.
9. Ertem AG, Yayla C, Acar B, et al. Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J.* 2018;12:580-586.
10. Villanueva DLE, Tiongson MD, Ramos JD, et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) as a predictor of mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2020;19:55.
11. Demir V, Samet Y, Akboga MK. Association of lymphocyte-monocyte ratio and monocyte-to-high-density lipoprotein ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Biomark Med.* 2017;11:657-663.
12. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404-1413.
13. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2:440-446.
14. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest.* 1994;105:897-904.
15. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1201-1206.
16. Engström G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:217-222.
17. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, et al. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol.* 1999;84:252-257.
18. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1440-1445.
19. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation.* 1989;79:549-556.
20. Tousoulis D, Antoniadou C, Koumallos N, et al. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17:225-233.
21. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem.* 2010;56:944-951.
22. Curi R, de Siqueira Mendes R, de Campos Crispin LA, et al. A past and present overview of macrophage metabolism and functional outcomes. *Clin Sci (Lond).* 2017;131:1329-1342.
23. Açıköz SK, Açıköz E, Şensoy B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2016;23:505-512.
24. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, et al. Circulating CD14+ and CD14highCD16- classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery. *Atherosclerosis.* 2016;255:171-178.
25. Ossoli A, Remaley AT, Vaisman B, et al. Plasma-derived and synthetic high-density lipoprotein inhibit tissue factor in endothelial cells and monocytes. *Biochem J.* 2016;473:211-219.
26. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82:1730-1736.
27. Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, et al. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2007;20:784-791.
28. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3378-3384.
29. Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, et al. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest.* 1977;60:999-1007.
30. Yucel H, Zorlu A, Kaya H, et al. Elevated Neutrophil/Lymphocyte Ratio is Associated with Appropriate Shock After ICD Implantation. *J Clin Anal Med.* 2016;7:772-776.
31. Gratchev A, Sobenin I, Orekhov A, et al. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology.* 2012;217:476-482.
32. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016;25:1077-1086.
33. Balta S, Celik T, Ozturk C, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2016;34:1542-1547.
34. Çiçek G, Kundi H, Bozbay M, et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coron Artery Dis.* 2016;27:176-184.
35. Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: monocyte count - to- HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:186.
36. Balta S, Demirel Z, Aparci M, et al. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *J Clin Pathol.* 2016;69:88-89.
37. Silva N, Bettencourt P, Guimarães JT. The lymphocyte-to-monocyte ratio: an added value for death prediction in heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:1033-1040.
38. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglus M, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2014;114:972-978.
39. Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One.* 2013;8:67688.
40. Ye GL, Chen Q, Chen X, et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Sci Rep.* 2019;9:10639.

Nötral Oral Kontrast Maddelerin Performansının Değerlendirilmesi: Bilgisayarlı Tomografi Enterografi Çalışması

Evaluation of the Performance of Neutral Oral Contrast Materials: A Computered Tomography Enterography Study

Aslıhan Onay Çolak¹, Barış Bakır²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada iki nötral oral kontrast maddenin, polietilen glikol (PEG) ve laktuloz çözeltisinin, performanslarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Laktuloz çözeltisi veya PEG kullanan ardışık 54 hastanın bilgisayarlı tomografi enterografi (BT-E) verileri retrospektif olarak değerlendirildi ve 2 radyoloğun karşılıklı anlaşması ile ölçümler yapıldı. Ayrıca, hastaların talimatlara uyumuyla ilgili teknisyen notları ve oral kontrast maddeyle ilgili rahatsızlıkları hakkında hastalar tarafından doldurulan bir anketi içeren radyolojik kayıtlar da araştırıldı. İnce barsak distansiyonu ve hasta toleransı açısından laktuloz çözeltisi ve PEG grubu karşılaştırıldı. Laktuloz çözeltisi ve PEG grupları arasındaki ilişki, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student's t-test, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Laktuloz çözeltisi grubu ve PEG grubu arasında, hasta toleransı açısından ilişki ise ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Duodenal segmentlerde laktuloz çözeltisi grubu tarafından sağlanan barsak distansiyonu PEG grubundan daha üstündü ($p<0,001$). Oral kontrast maddeler arasında, jejunum ve ileumda anlamlı fark saptanmadı ($p=0,747$ ve $p=0,662$). Laktuloz çözeltisi, PEG ile karşılaştırıldığında daha iyi tolere edildi (olabilirlik oranı=7,38 ve $p=0,025$).

Sonuç: Laktuloz çözeltisi, duodenal distansiyondaki başarısı ve daha iyi tolere edilmesi nedeniyle BT-E çalışmalarında tercih edilen oral kontrast maddedir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı Tomografi Enterografi, Polietilen Glikol, Laktuloz

Abstract

Objectives: We aimed to compare the performances of two neutral oral contrast agents, polyethylene glycol (PEG) and lactulose solution.

Materials and Methods: The computed tomography enterography (CT-E) data of 54 consecutive patients that either used lactulose solution or PEG were retrospectively analyzed and measurements were made by the mutual agreement of 2 radiologists. The radiological records of patients were also evaluated by including technician's notes regarding patient compliance with instructions and a questionnaire to be filled out by the patients about oral contrast agent related discomfort. The intestinal distension and patient's tolerance were compared between the lactulose solution and PEG groups. The relationship between the lactulose solution and PEG groups was analyzed using the Student's t-test for continuous variables with normal distribution, and the Mann-Whitney U test for continuous variables without normal distribution. The relationship between the lactulose group and the PEG group in terms of patient tolerance was evaluated using the chi-square test.

Results: The intestinal distention provided by the lactulose group in the duodenal segments was superior to that of the PEG group ($p<0.001$). We observed no significant difference in the jejunum and ileum between two oral contrast agents ($p=0.747$ and $p=0.662$). Lactulose was better tolerated when compared to PEG (likelihood ratio=7.38, $p=0.025$).

Conclusion: Lactulose is the preferred oral contrast agent for CT-E studies due to its achievement in duodenal distension and its better tolerance.

Key Words: Computerized Tomography Enterography, Polyethylene Glycol, Lactulose

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aslıhan Onay Çolak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 535 237 88 71 E-posta: aslionay@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4213-9126

Geliş Tarihi/Received: 25.04.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 03.06.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Bilgisayarlı tomografi enterografi (BT-E), manyetik rezonans enterografi (MR-E), floroskopik enteroklizis, BT enteroklizis, MR enteroklizis ve kapsül endoskopi ince barsak patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Floroskopik enteroklizis ve BT enteroklizisin ince barsak patolojilerinin değerlendirilmesinde tanısal duyarlılığı yüksektir. Bununla birlikte, bu inceleme yöntemlerinin dezavantajı düşük hasta konforuyla birlikte olmalarıdır (1-3). Kapsül endoskopi yöntemi ise luminal patolojileri mükemmel değerlendirmekle birlikte barsak pasajını engelleyen strüktür varlığında ve ince barsak patolojisinin lokalize edilmesinde kullanımı sınırlıdır (1,4). Crohn hastalığı, ince barsak tümörleri, okült gastrointestinal kanama, parsiyel ince barsak obstrüksiyonu ve çölyak hastalığı gibi bir çok ince barsak patolojisinin değerlendirilmesinde BT-E ve MR-E incelemeleri kullanılmaktadır (5). MR-E incelemesinin avantajları yüksek doku kontrastına sahip olması ve radyasyon kullanılmamasıdır. Ancak, MR-E zaman alan ve pahalı bir tetkiktir. BT-E incelemesi ise kısa çekim süreleri ve ucuz oluşu ile ince barsak patolojilerinin değerlendirilmesi için kolay ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemidir.

BT-E'nin başarısı ince barsakların distansiyonuna bağlıdır. İnce barsak distansiyonunun yetersiz olması barsak duvarındaki kalınlık artışının ve mural kontrastlanmanın yanlış yorumlanmasına, intraluminal lezyonların gözden kaçırılmasına sebep olabilir. İnce barsak duvarından daha düşük yoğunluklu nötral oral kontrast madde kullanımıyla mural ve mukozal kontrastlanmayı yüksek doğrulukla değerlendirmek mümkündür. BT-E incelemelerinde çeşitli nötral oral kontrast maddeler kullanılmaktadır. Bu oral kontrast maddeler; su, polietilen glikol (PEG), metilsellüloz-su birleşimi, psyllium lifleri, mannitol, laktuloz ve sorbitol ile birlikte %0,1 baryum çözeltisi (Volumen) içermektedir (2,5-10).

Kullanışlı bir nötral oral kontrast maddeden ince barsak anslarında yeterli distansiyon oluşturmasının yanında kullanıldığı ülke şartlarına göre kolay erişilebilir olması, yan etkilerinin az olması ve ucuz olması da beklenmektedir. Bir çok ülkede BT-E incelemesinde standart olarak kullanılan Volumen ülkemizde kolay ulaşılabilir bir oral kontrast madde değildir (11). BT-E incelemesinde kullanılan nötral oral kontrast maddeleri kıyaslayan bir çok çalışma bulunmaktadır. Ancak, bu çalışmaların çoğunda duodenum segmentlerinin distansiyon derecesi incelemeye dahil edilmemiştir. Oysa ki, duodenal patolojilerin özellikle mural ve ektramural komponentlerinin değerlendirilmesinde BT-E önemli bilgiler sunmaktadır.

Bu çalışmada, nispeten düşük yan etkileri olan, ülkemizde kolay erişilebilir ve uygun fiyatlı nötral oral kontrast maddeyi belirlemek hedeflenmiştir. Bu amaçla, iki nötral oral kontrast

madde duodenal segmentleri de içerecek şekilde ince barsak distansiyonu ve hasta konforu yönünden karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

BT-E incelemeleri merkezimizde laktuloz çözeltisi (osmolak 667 Mg/mL çözelti) ve PEG çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Hastanemizde, BT-E çekimi öncesi PEG ve laktuloz çözeltisi tüketimi benzer şekilde tarif edilmekle birlikte farklı hacimlerde tüketilmektedir (laktuloz çözeltisi 1500 ml, PEG çözeltisi 2000 ml tüketilmektedir). Her hasta laktuloz ve su karışımı çözeltisinin 1500 mL'sini, PEG çözeltisinin 2000 mL'sini 20 dakika aralıklarla üçe bölerek toplam 60 dakikada içmektedir. Merkezimizde BT-E incelemesi oral kontrast madde tüketiminden sonra yaklaşık 20 dakika içinde gerçekleşmektedir. BT-E çekiminden hemen sonra tüm hastalara kendilerine verilen oral kontrast maddenin tamamını önerilen süre ve dozda içip içmedikleri sorulmuş, bilgileri kaydedilmiştir. Bunun yanı sıra, oral kontrast madde kullanımıyla ilgili rahatsızlıklarını 4 puanlı ölçek kullanılarak derecelendirmesi istenmiştir (3=rahatsızlık yok; 2= hafif derecede rahatsızlık; 1=orta derecede rahatsızlık; 0=ciddi rahatsızlık). Nötral oral kontrast maddeyi tarif edildiği süre ve miktarda uygulamayan ve hissettikleri rahatsızlığı derecelendirmek istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu retrospektif çalışmaya başlangıçta her iki gruptan rastgele seçilen 32 hasta dahil edilmiştir. Ancak, laktuloz çözeltisi grubunda 2 hasta, PEG grubundan 7 hasta kayıtlarında belirtilen sürelerde istenilen miktarda oral kontrast madde içemedikleri için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya laktuloz çözeltisi grubundan 30, PEG grubundan 24 olmak üzere merkezimizde çekimi gerçekleştirilen toplam 54 hasta dahil edilmiştir. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 25, tarih: 16/10/2020).

BT Enterografi Çekimi

Tüm BT-E çekimleri 64 kanallı spiral BT çekim cihazı kullanılarak elde olunmuştur. BT-E çekimleri aksiyal planda diafragmadan simfiz pubise kadar gerçekleştirilmiş takiben sagittal ve koronal reformat görüntüleri elde edilmiştir. BT-E çekimi 100 ml ioversol enjeksiyonunu takiben enterik fazda (60. saniye) elde olunmuştur.

BT Enterografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi

BT-E görüntüleri retrospektif olarak gastrointestinal sistem radyolojisinde 10 ve 5 yıl deneyimi bulunan 2 uzman radyolog tarafından karşılıklı anlaşmayla değerlendirildi. Her iki radyolog değerlendirme sırasında hastaların klinik bulguları, ön tanısı, laboratuvar bulguları ve hangi oral kontrast maddeyi kullandığını bilmemekteydi. Gastrointestinal sistem duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere 3 segmente bölünerek değerlendirildi.

Her bir gastrointestinal segmentin en dar ve en geniş olduğu kesimden çapları ölçüldü. Çap ölçümleri iç duvardan iç duvara gerçekleştirildi. Bunun yanı sıra, tüm ince barsak anslarının distansiyonu radyologlar tarafından öznel olarak 4 puanlı ölçek kullanılarak derecelendirildi (0=tamamen kollabe; 1=yetersiz distansiyon; 2=orta dereceli distansiyon, 3=iyi dereceli distansiyon).

İstatistiksel Analiz

Tüm sürekli değişkenler (yaş, ince barsak segmentlerinin maksimum ve minimum çapları) median (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise persentil değerleriyle verildi. Her iki grup için sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermediği Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Laktuloz çözeltisi ve PEG grupları arasındaki ilişki, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için student t-test, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Her iki grup arasında, ince barsak anslarının subjektif genel distansiyon derecesi Freeman-Halton test kullanılarak karşılaştırıldı. Laktuloz çözeltisi grubu ve PEG grubu arasında, hasta toleransı açısından ilişki ise ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Laktuloz çözeltisi grubu 15 kadın, 15 erkek ortalama 44,3 yaşında (medyan; 46, yaş aralığı; 19-68) 30 hastadan oluşmaktaydı. PEG grubu 10 kadın, 14 erkek ortalama 44,7 yaşında

Tablo 1: Çalışma popülasyonunun demografik verileri

	PEG	Laktuloz çözeltisi
Hasta sayısı	24	30
Cinsiyet	10 K, 14 E	15 K, 15 E
Yaş (ortalama)	44,4	44,7

PEG: Polietilen glikol

(median; 44, yaş aralığı; 20-66) 24 hastadan oluşmaktaydı. Her iki grup için demografik değerler Tablo 1'de özetlenmiştir. Nötral oral kontrast madde grupları arasında yaş (t=0,105, p=0,917) ve cinsiyet ($\chi^2=0,372$, p=0,542) dağılımı benzerdi.

Maksimum ince barsak distansiyonu laktuloz çözeltisi grubunda duodenumda; ortalama 24 mm (maksimum-minimum aralığı; 36-13,5 mm), jejunumda; ortalama 22,5 mm (maksimum-minimum aralığı; 47-8 mm) ve ileumda ortalama 24 mm (maksimum-minimum aralığı; 42-14 mm) ölçülmüştür. Maksimum ince barsak distansiyonu PEG grubunda duodenumda ortalama 17 mm (maksimum-minimum aralığı; 37-7 mm), jejunumda ortalama 22 mm (maksimum-minimum aralığı; 31-10 mm) ve ileumda ortalama 23 mm (maksimum-minimum aralığı; 42-8 mm) ölçülmüştür. Subjektif derecelendirmede, her iki oral kontrast madde grubunda tamamen kollabe ince barsak ansları izlenmedi. Laktuloz çözeltisi grubunun %90'ı, PEG grubunun %70'inde genel ince barsak distansiyonunun öznel değerlendirilmesinde iyi derecede distansiyon kaydedilmiştir. İnce barsak distansiyonu derecesiyle ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo 2 ve Tablo 3'te sunulmuştur. Mann-Whitney U test sonuçlarına göre, duodenal segmentten ölçülen maksimum ve minimum çap değerleri kıyaslandığında laktuloz çözeltisi ve PEG grubu arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut olup laktuloz çözeltisi grubunda maksimum ve minimum duodenum çapları, PEG grubundan yüksek bulunmuştur (p<0,001). Şekil 1'de laktuloz çözeltisi ve PEG grubu için duodenumdan yapılan ölçümler örnek olgular üzerinden gösterilmiştir. Jejunal ve ileal segmentlerden ölçülen maksimum ve minimum çap değerleri kıyaslandığında laktuloz çözeltisi ve PEG grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,747 ve p=0,662). Şekil 2, 3 ve 4'te PEG ve laktuloz çözeltisi grubu arasındaki ilişki grafik verileri sunulmuştur. Her iki grup arasında, ince barsak anslarının öznel ölçütlerle belirlenen genel distansiyon derecesi anlamlı fark göstermemektedir (p=0,147).

Tablo 2: İnce barsak segmentlerinden ölçülen ortalama maksimum ve minimum çap değerleri

Nötral OKM	Duodenum		Jejunum		İleum	
	Maksimum	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	Minimum
PEG	17 mm	4 mm	22 mm	6 mm	23 mm	7 mm
Laktuloz çözeltisi	24 mm	7 mm	22,5 mm	6 mm	24 mm	7 mm

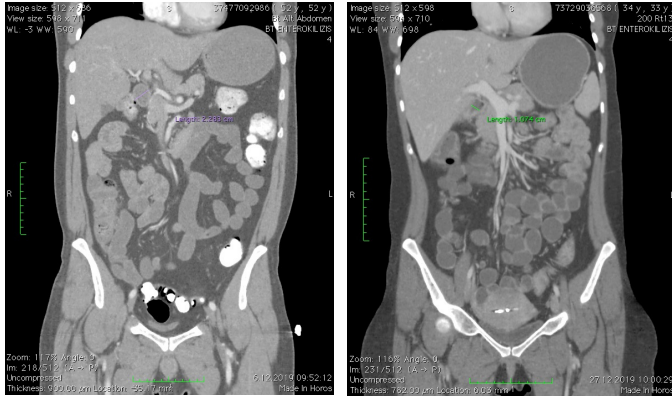
OKM: Oral kontrast madde, PEG: Polietilen glikol

Tablo 3: İnce barsak segmentlerinin subjektif görsel derecelendirme sonuçları

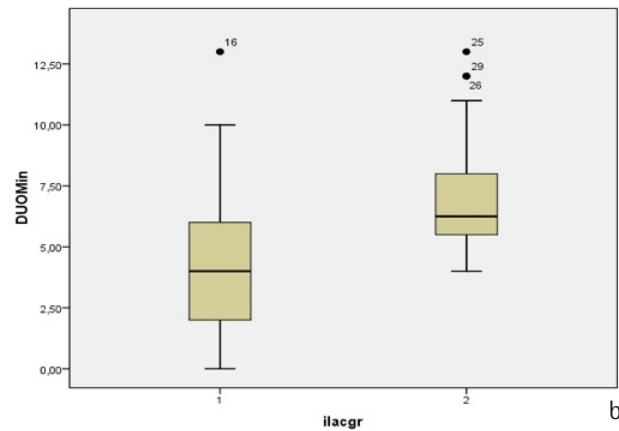
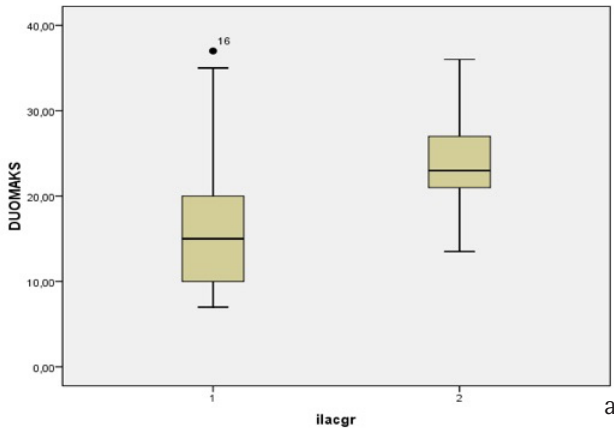
Görsel subjektif derece	PEG	Laktuloz
Tamamen kollabe ince barsak segmentleri	%0	%0
İnce barsak segmentlerinde yetersiz distansiyon	%8,3	%0
İnce barsak segmentlerinde orta derecede distansiyon	%20,8	%10
İnce barsak segmentlerinde iyi derecede distansiyon	%70,8	%90

PEG: Polietilen glikol

PEG grubundan 7 hasta, laktuloz çözeltisi grubundan 2 hasta BT-E incelemesi öncesi verilen oral kontrast maddeyi önerilen hacim ve sürede tamamlayamamış ve verilerin standardizasyonu amacıyla istatistiksel analizlerin dışında bırakılmıştır. PEG grubunda bulunan hastaların %25'i orta şiddette, %54'ü hafif



Şekil 1a, b: Laktuloz çözeltisi (a) ve polietilen glikol (b) kullanılarak gerçekleştirilmiş bilgisayarlı tomografi enterografi incelemesi. Koronal görüntüde duodenum çap ölçümleri izlenmektedir. Laktuloz çözeltisiyle polietilen glikole kıyasla daha iyi bir duodenal distansiyon elde edilmiştir.

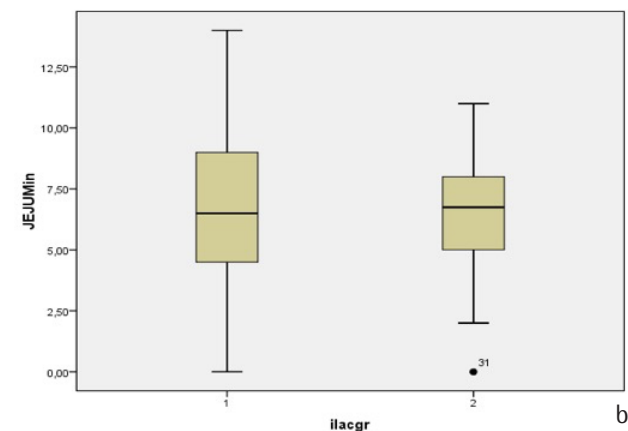
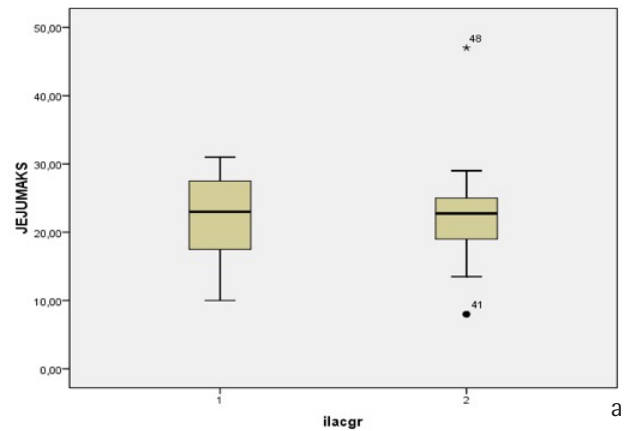


Şekil 2a, b: Grafikte maksimum (a) ve minimum (b) duodenum çapının laktuloz çözeltisi grubunda, polietilen grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu izleniyor.

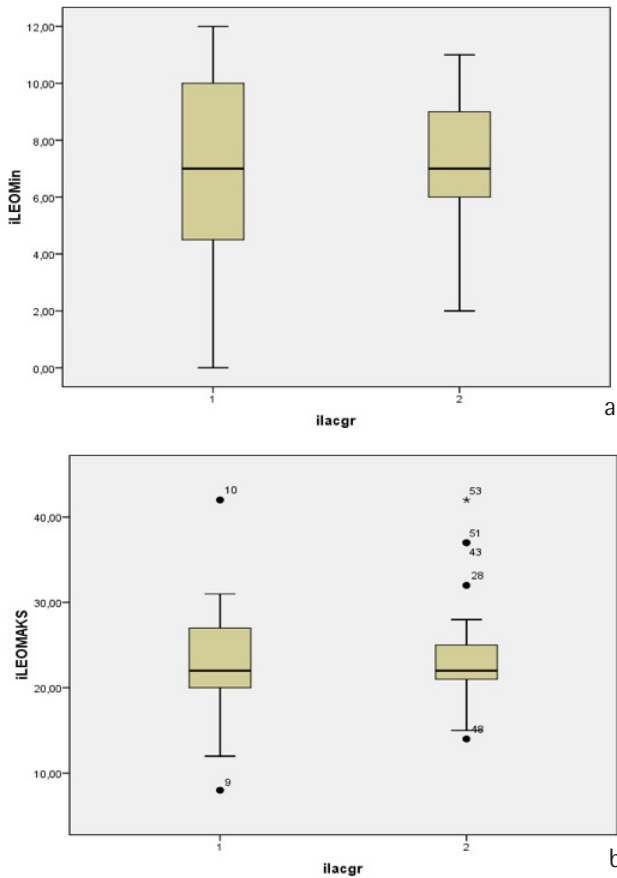
şiddette rahatsızlık yaşadığını ifade etmiş olup hastaların %20'si rahatsızlık yaşamadığını söylemiştir. Laktuloz çözeltisi grubunda ise hastaların %13'ü orta, %30'u hafif şiddette rahatsızlık yaşamış, hastaların %56'sı ise rahatsızlık yaşamadığını belirtmiştir. Nötr oral kontrast maddelere hasta toleransı değerlendirildiğinde, laktuloz çözeltisi grubu ve PEG grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır (olabilirlik oranı=7,38, p=0,025). Laktuloz çözeltisi grubunda bulunan hastalarda, PEG grubuna kıyasla ilaca bağlı rahatsızlıklar daha az ve daha hafif şiddettedir.

Tartışma

BT-E ince barsak patolojilerinin değerlendirilmesinde yaygın kullanılan, tanılabilirliği yüksek, kolay uygulanabilir bir inceleme tekniğidir. BT-E incelemesinin başarısı ince barsak anslarının distansiyonuna bağlıdır (12). Bu nedenle, ince barsak anslarında uygun distansiyonu sağlayacak, hastalar tarafından iyi tolere edilen, kolay ulaşılabilir ve yan etkisi az oral kontrast maddenin belirlenmesi önem kazanmıştır. Bu çalışmada, sözü edilen özelliklere sahip nötr oral kontrast maddenin belirlenmesi için laktuloz çözeltisi ve PEG kıyaslanmıştır. BT-E



Şekil 3a, b: Grafikte maksimum (a) ve minimum (b) jejunum çaplarında laktuloz çözeltisi ve polietilen glikol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark izleniyor.



Şekil 4a, b: Grafikte maksimum (a) ve minimum (b) ileum çaplarında laktuloz çözeltisi ve polietilen glikol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiyor.

çekiminde, nötral oral kontrast madde olarak laktuloz çözeltisi kullanılması hastalar tarafından daha iyi tolere edilmekte, laktuloz çözeltisiyle duodenum segmentlerinde daha iyi barsak distansiyonu sağlanmaktadır.

BT-E incelemelerinde kullanılan nötral oral kontrast maddeleri karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Nötral oral kontrast madde olarak süt kullanımının, su kullanımından daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (7). Su tek başına kullanıldığında hızlı bir şekilde yeniden emilmesi nedeniyle ince barsaklarda yetersiz distansiyona neden olmaktadır. Buna ek olarak, D'Ippolito ve ark. (6) PEG'nin su ve süt ile karşılaştırıldığında ince barsak distansiyonunu çok daha iyi sağladığını ancak hasta toleransının su ve sütle kıyaslandığında düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca, laktuloz çözeltisinin ve mannitolun, BT-E incelemesinde nötral oral kontrast madde olarak kullanımının su ve sütle kıyasla daha başarılı ince barsak distansiyonuyla birlikte olduğu ortaya koyulmuştur (8). Leduc ve ark. (9) ise su, metilmusil, PEG ve laktuloz içeren bileşikler karşılaştırdıkları bir çalışmada laktuloz çözeltisinin diğer tüm oral kontrast maddelere kıyasla ince barsak

distansiyonunda daha üstün olduğunu iddia etmiştir. Ancak, bu çalışmada ince barsak ansları anatomik segmentlere ayrılmadan incelenmiş olup batin 4 kadrana bölünerek değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Her bir kadrana için ince barsak anslarının en geniş olduğu çap ölçülmüş daha sonra ölçülen çaplar 2 cm'nin üstü ve altı olarak derecelendirilmiş, çok varyasyonlu analiz gerçekleştirilmiştir. Genel ince barsak distansiyonu ise 4 kadrandan yapılan ölçümlerin toplanmasıyla değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ince barsak ansları anatomik olarak gruplandırılmıştır. İnce barsak patolojileri duodenum, jejunum ve ileum gibi anatomik segmentlerin bazılarını daha çok etkileme eğilimi göstermektedir. İnce barsak hastalıklarının sınıflaması batin kadranslarından daha çok anatomik ince barsak segmentleri göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. Bu nedenle, ince barsak distansiyonunun anatomik segmentlere ayrılarak değerlendirilmesinin daha doğru olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, laktuloz çözeltisi ve PEG ince barsak distansiyonu yönünden karşılaştırılmış, jejunum ve ileum distansiyonu için her iki nötral oral kontrast madde arasında ince barsak anslarının maksimum ve minimum çapları göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Subjektif değerlendirmede, ince barsak anslarının genel distansiyon dereceleri de her iki nötral oral kontrast madde için benzerdir. Bizim verilerimize göre, duodenum segmentleri için laktuloz çözeltisi, PEG ile kıyaslandığında daha iyi ince barsak distansiyonuna sebep olmaktadır. Leduc ve ark. (9) çalışmasında duodenum segmentleri incelenmemiştir. Çalışmamız, duodenum segmentlerinde laktuloz çözeltisinin PEG'den daha başarılı sonuçlar verdiğini gösteren ilk çalışmadır.

Duodenum patolojilerinin değerlendirilmesinde ilk tercih edilen inceleme yöntemi video endoskopidir. Bununla birlikte, duodenal malrotasyon, divertikül, intususepsiyon, duodenit, Crohn hastalığı ve çölyak hastalık gibi enflamatuvar barsak hastalıklarının duodenum tutulumu ve duodenal tümörlerin saptanmasında ve endoluminal, mural, ve ektramural hastalık uzanımının değerlendirilmesinde kesitsel enterografi incelemeleri başarılı sonuçlar ortaya koymuştur (13). Luminal ve ekstraluminal ince barsak patolojilerinin saptanmasında BT-E ve MR-E benzer tanısal doğruluğa sahiptir (14). Farklı nötral oral kontrast maddelerin karşılaştırıldığı BT-E çalışmalarında duodenum segmentleri için iyi distansiyon oluşturan oral kontrast madde az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Evrimler ve ark. (15) laktuloz çözeltisi ile hidroksipropilmetilselüloz, laktuloz, keçi boynuzu ve sorbitolu su ile karıştırarak kendi oluşturdukları oral kontrast maddeyi kıyaslamış duodenum segmentlerinde barsak distansiyonu yönünden fark olmadığını, ileal barsak anslarında ise kendi oluşturdukları çözeltinin daha iyi dereceli ince barsak distansiyonuna sebep olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, duodenum segmentleri için laktuloz çözeltisinin PEG'ye kıyasla daha iyi barsak distansiyonu oluşturduğunu ortaya koyduk. Duodenal patolojilerin mural

ve ektramural yönden değerlendirilmesinde endikasyonu olan BT-E incelemesi için nötral oral kontrast madde olarak laktuloz çözeltisini önermekteyiz.

BT-E incelemesinde optimum ince barsak distansiyonu için kullanılan nötral oral kontrast maddenin önerilen hacimde tüketilebiliyor olması gerekmektedir. Bu noktada, hasta toleransı önem kazanmaktadır. Oral kontrast maddenin tadı, içilmesi gereken miktar, içimi sırasında bulantı, kusma gibi bulgulara sebep olup olmadığı hasta toleransını etkiler. Laktuloz çözeltisi ve PEG her ikisi de sistemik dolaşıma katılmadıkları için sistemik yan etkileri olmayan, kronik konstüpsiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu iki ilacın etkinliğini ve yan etkilerini kıyaslayan çalışmalar PEG'in kronik konstüpsiyon tedavisinde laktuloz çözeltisinden daha etkin olduğunu ve yan etkilerinin daha az olduğunu ortaya koymaktadır (16,17). Bununla birlikte, BT-E incelemesi için hasta toleransı açısından bu iki ilacı karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Leduc ve ark. (9) laktuloz çözeltisi ve PEG'nin BT-E incelemesi için ince barsak distansiyonu yönünden karşılaştırdığı daha önce yayınlanan bir çalışmalarında hasta toleransı ile ilgili gözlemsel verilerini tartışmış PEG'nin hastalar tarafından daha zor tolere edildiğini savunmuştur. Ancak, bu çalışmada hastalar oral kontrast madde toleransı ile ilgili sorgulanmamış olup sözü edilen bulgular yazarların gözleme dayalı fikirleridir. Çalışmamızın bulguları laktuloz çözeltisinin PEG'ye kıyasla daha az hastada rahatsızlık hissine sebep olduğunu ve laktuloz çözeltisi tüketimi sırasında ortaya çıkan rahatsızlıkların PEG ile kıyaslandığında daha hafif olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, Leduc ve ark. (9) gözlemleriyle uyumludur. Ayrıca, BT-E öncesi iyi bir ince barsak distansiyonuna ulaşmak için PEG'den 2000 mL içilmesi gerekirken laktuloz çözeltisinin 1500 mL'si yeterli olmuştur. Laktuloz çözeltisinin daha düşük hacimlerinin yeterli olması bir başka avantajdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli sınırlaması retrospektif tasarlanmış olmasıdır. Çalışmamızda BT-E çekiminden hemen sonra gerçekleştirilen ankette hastaların içtiği oral kontrast madde miktarı ve tüketim süreleri sorgulanmış olup tarife uymayan hastalar inceleme dışı bırakılmıştır. Bu sayede çalışmaya dahil edilen hastalarda standart sağlanmıştır. Ancak, inceleme için yeterli miktarda ve önerilen sürede oral kontrast madde içemeyen hastaların çalışma dışı bırakılması aynı zamanda hastaların rastgele olmasını engellemiş olabilir. Hasta toleransının değerlendirildiği çalışmamızda incelemeyi tarife uygun tamamlayamayan hataların çalışma dışında kalmaları olumsuz bir durumdur. Bununla birlikte, çalışmayı tamamlayamayan hasta sayısı PEG grubunda 7, laktuloz çözeltisi grubunda 2 olup bu veri bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri olan laktuloz çözeltisinin daha iyi tolere edildiği bilgisini desteklemektedir. Hasta sayısının görece az olması da bu çalışmanın bir başka kısıtlılığıdır. Ancak, görece az hasta sayılarına rağmen

çalışmamızda istatistiksel anlamlı bulgular ve önemli sonuçlar ortaya konulmuştur.

Sonuç

Laktuloz çözeltisi, BT-E incelemesi için nötral oral kontrast madde olarak hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedir. Ayrıca, laktuloz çözeltisi BT-E incelemesinde duodenum segmentlerinde daha iyi dereceli distansiyon sağlanmaktadır. Biz bu çalışmanın bulguları ışığında, BT-E incelemesi özellikle de duodenal patolojilerin araştırılmasına yönelik gerçekleştiriliyorsa nötral oral kontrast madde olarak laktuloz çözeltisinin kullanılmasını öneriyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 25, tarih: 16/10/2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.B., Konsept: B.B., A.O.Ç., Dizayn: B.B., A.O.Ç., Veri Toplama veya İşleme: B.B., A.O.Ç., Analiz veya Yorumlama: B.B., A.O.Ç., Literatür Arama: A.O.Ç., Yazan: A.O.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Markova I, Kluchova K, Zboril R, et al. Small bowel imaging - still a radiologic approach? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010;154:123-132.
2. Ilangovan R, Burling D, George A, et al. CT enterography: review of technique and practical tips. Br J Radiol. 2012;85:876-886.
3. Paparo F, Garlaschi A, Biscaldi E, et al. Computed tomography of the bowel: a prospective comparison study between four techniques. Eur J Radiol. 2013;82:1-10.
4. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, et al. Small bowel capsule endoscopy in 2007: indications, risks and limitations. World J Gastroenterol. 2007;13:6140-6149.
5. Huprich JE, Fletcher JG. CT enterography: principles, technique and utility in Crohn's disease. Eur J Radiol. 2009;69:393-397.
6. D'Ippolito G, Braga FA, Resende MC, et al. Computed tomography enterography: a comparison of different neutral oral contrast agents. Radiol Bras. 2012;45:139-143.
7. Lim BK, Bux SI, Rahmat K, et al. Evaluation of bowel distension and mural visualisation using neutral oral contrast agents for multidetector-row computed tomography. Singapore Med J. 2012;53:732-736.
8. Wang YR, Yu XL, Peng ZY. Evaluation of different small bowel contrast agents by multi - detector row CT. Int J Clin Exp Med. 2015;8:16175-16182.

9. Leduc F, De A, Rebello R, et al. A Comparative Study of Four Oral Contrast Agents for Small Bowel Distension with Computed Tomography Enterography. *Can Assoc Radiol J.* 2015;66:140-144.
10. Wong J, Roger M, Moore H. Performance of two neutral oral contrast agents in CT enterography. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015;59:34-38.
11. Megibow AJ, Babb JS, Hecht EM, et al. Evaluation of bowel distention and bowel wall appearance by using neutral oral contrast agent for multi-detector row CT. *Radiology.* 2006;238:87-95.
12. Ilangovan R, Burling D, George A, et al. CT enterography: review of technique and practical tips. *Br J Radiol.* 2012;85:876-886.
13. Cronin CG, Lohan DG, DeLappe E, et al. Duodenal abnormalities at MR small-bowel follow-through. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1082-1092.
14. Amitai MM, Raviv-Zilka L, Hertz M, et al. Main Imaging Features of Crohn's Disease: Agreement between MR-Enterography and CT-Enterography. *Isr Med Assoc J.* 2015;17:293-297.
15. Evrimler Ş, Ocakoğlu G, Algin O. The efficacy of new oral contrast mixture for computed tomography enterography. *Pol J Radiol.* 2019;84:403-412.
16. Voskuijl W, de Lorijn F, Verwijs W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut.* 2004;53:1590-1594.
17. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract.* 2010;64:944-955.

Deneysel Parsiyel Hepatektomi Modelinde Yorucu Egzersizin Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi

Effect of Exhaustive Exercise on Liver Regeneration in an Experimental Partial Hepatectomy Model

Elvan Onur Kırımker¹, Süleyman Utku Çelik², Seyit Mehmet Sadık Ersöz¹, Mehmet Kaan Karayalçın¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada amacımız yorucu egzersizin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini parsiyel hepatektomi yapılan bir hayvan modeli üzerinde incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ağırlıkları 225-275 g olan 24 Wistar albino sıçan dahil edildi. Deney grubuna (n=12) %70 hepatektomiden sonra iki defa yorucu egzersiz yaptırılırken; kontrol grubuna (n=12) herhangi bir egzersiz yaptırılmadı. Ardından deneklerin hepsinde parsiyel hepatektominin 72 saat sonrasında remnant karaciğerin rezeksiyonu gerçekleştirildi. Gruplar rejenerasyon indeksi, histopatolojik incelemede gözlenen rejeneratif değişiklikler, Ki-67 boyanma yoğunlukları ve mitoz sayısı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar, parsiyel hepatektomi ile elde edilen örneklerde yapılan incelemede rejeneratif değişiklikler benzer bulundu. Ki-67 boyanma yoğunluğu ve mitoz sayıları yönünden de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Egzersiz sonrasında sıçanların rejenerasyon indeksleri deney grubunda $1,93 \pm 0,34$; kontrol grubunda ise $2,42 \pm 0,21$ olarak hesaplandı ($p=0,001$). Gruplar arasında total hepatektomi sonrasında ölçülen rejeneratif değişiklik puanları ($p=0,842$) ve Ki-67 boyanma yoğunlukları ($p=0,200$) bakımından istatistiksel fark saptanmadı. Ancak mitoz sayıları, kontrol grubuna göre deney grubunda daha düşük olarak hesaplandı (11,5'e karşı 26,0; $p=0,010$).

Sonuç: Bu sonuçlar ışığında yorucu egzersizin modelinde oluşturulan karaciğer rejenerasyonu hızını mitoz sayısı ve kütle artışı parametreleri bakımından olumsuz etkilediği, rejeneratif değişiklikler ve Ki-67 boyanması bakımından ise anlamlı olarak etkilemediği belirlendi. Konuyla ilgili daha detaylı plazma incelemeleri ve immünohistokimyasal analizler yapılarak daha nesnel ve daha geniş kapsamlı ve keskin sonuçlar sağlamak için ve farklı egzersiz yöntemleriyle egzersizin etkilerini ortaya koymak için konuyla ilgili daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Karaciğer, Rejenerasyon

Abstract

Objectives: To investigate the results of exhaustive exercise on hepatocyte hyperplasia in an animal experiment consisting of partial hepatectomy.

Materials and Methods: The experimental study was conducted with 24 Wistar Albino rats weighing between 225 and 275. Whereas exhaustive exercise was performed twice after 70% hepatectomy in the experimental group (n=12); the control group (n=12) did not perform an exercise. Then, rats underwent total hepatectomy 72 hours after partial hepatectomy. Groups were compared in terms of regeneration index, regenerative changes in hepatocytes, mitosis, and Ki-67 staining levels.

Results: The groups were similar at baseline (at the time of 70% liver resection) regarding regenerative changes, mitosis count, and Ki-67. Regeneration index after exercise were 2.02 ± 0.40 in the experimental group; and 2.42 ± 0.21 in the control group ($p=0.007$). There was no difference

*Bu makale, yazarlardan Elvan Onur Kırımker'in "Sıçan modelinde yorucu egzersizin karaciğer rejenerasyonuna etkisi" başlıklı uzmanlık tezinden türetilmiştir (Yök tez merkezi no:306342)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Elvan Onur Kırımker,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 731 80 75 E-posta: kırımker@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9890-9540

Geliş Tarihi/Received: 29.09.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 10.12.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



between the groups in terms of regenerative scores ($p=0.842$) and Ki-67 staining ($p=0.200$) measured after total hepatectomy. However, mitosis was lower in the experimental group than the control group (11.5 vs. 26.0; $p=0.010$).

Conclusion: It was showed that effect of exhaustive exercise on liver regeneration is negative according to mitosis count and liver mass increase but did not affect histologic changes of regeneration and Ki-67 staining. Blood tests and detailed immunohistochemical studies may reveal mechanisms of effect of exercise on liver cell hyperplasia and its potential clinical benefits.

Key Words: Exercise, Liver, Regeneration

Giriş

Karaciğer, detoksifikasyon, bilirubin ekskresyonu, kan şekeri düzenlenmesi, glikojen sentezi, pıhtılaşma faktörlerinin ve albüminin de içinde olduğu birçok proteinin sentezi gibi farklı işlevlerin gerçekleştirildiği aynı zamanda bu işlevlerin birbiriyle bağlantısının da sağlandığı vücudun en büyük organıdır (1,2). Ancak karaciğerin fonksiyonel hacminin eksilmelerle sonuçlanan klinik tablolar vardır. Bu tablolar arasında fulminan hepatitler, karaciğer rezeksiyon ve zehirlenmeler sayılabilir (3). Canlı vericili karaciğer naklinin hemen sonrasında da hem alıcıda hem de vericide tam bir karaciğer yoktur. Sağlıklı bir bireyde karaciğerin fonksiyonel kapasitesini düşüren bu durumlardan sonra karaciğer eski hacmine yakın büyüklükte ve eski fonksiyonu düzeyinde vücut ihtiyaçlarını karşılamak için hacmini artırır (4). Söz konusu hacim artışı karaciğerdeki hücrelerin bölünmesiyle gerçekleşir (1). Günümüzde karaciğer yetmezliğinde karaciğer fonksiyonlarının kronik olarak yerini alacak hemodiyaliz benzeri bir cihaz yoktur ve dekompanze karaciğer yetmezliğinin tek kalıcı tedavisi karaciğer naklidir. Gelişen anestezi teknikleri ve hemodinaminin invaziv monitörizasyonu, gelişen cerrahi enstrümanlar, karaciğer cerrahisi alanında gelişmiş deneyim ve bilgi birikimi günümüzde majör ve radikal karaciğer rezeksiyonlarının yapılabilmesini mümkün kılmıştır. Fakat, bu durumlarda da rezidü karaciğer dokusunun yeterli fonksiyon gösterememesi söz konusu olabilmektedir (4,5).

İnsanlarda fonksiyonel karaciğer kütesinin eksilmesi sonrasında karaciğerin rejenerasyon yetisi uzun zamandır bilinmektedir. Karaciğer fonksiyonlarını akut veya kronik süreçte bozan yukarıda sıralanan klinik durumlar karaciğer rejenerasyonu ile ilgili olarak araştırmacıların ilgisini artırmıştır. Günümüzde, ağırlıkla kabul gören bakış açısı karaciğerin rejenerasyonunun birçok farklı odaktan tetiklenen karmaşık bir süreç olduğudur. Rejenerasyonla ilgili süreçler moleküler ve hücresel seviyede kısmen ortaya konmuştur. Bu süreçlerin içerisinde öncelikle Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), interlökin-6 (IL-6), Epidermal büyüme faktörü (EGF), Hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisi gözlenmiştir (4).

Karaciğer rejenerasyonu üzerinde çeşitli hormon ve ilaçların etkisi incelenmiştir (6,7). Ancak karaciğer rejenerasyonu üzerinde, tıbbi açıdan da çeşitli faydaları gösterilen egzersizin etkisini inceleyen çalışma sayısı azdır. Akut ya da sürekli egzersiz

sonucunda dokularda ve kanda düzeyleri artan mediatörler arasında karaciğer rejenerasyonuna da etkili olduğu gösterilmiş olanları mevcuttur (1). Bu ilişki potansiyel olarak karaciğerin rejenerasyonu egzersizin üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürür. Fakat rejenerasyona olumsuz etkisi olabilecek ve bilinmeyen ve egzersizle artan diğer faktörlerin egzersizin net etkisini rejenerasyon hızını düşürme veya rejenerasyonu durma noktasına getirmesi de olası bir senaryodur. Bu deneysel çalışmada egzersizin karaciğer rejenerasyonu üzerinde potansiyel etkilerini belirlemeyi hedefledik. Bunun için kontrollü bir sıçan deneyinde hipotezimizi test ettik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (karar numarası: 2010-99-358) Ankara Üniversitesi Deneysel Hayvanlar ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada vücut ağırlıkları 215-275 gram arasında değişen 25 adet Wistar Albino soyuna ait erkek sıçan kullanıldı. Cerrahi işlem, anestezi uygulaması ve hayvan bakım yöntemleri Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesi ve Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışma Grupları

Hipotezin test edilmesi amacıyla bir sıçan deney modeli seçildi ve sıçanlardan biri pilot deney maksadıyla kullanıldı. Bu deneğe %70 hepatektomi yapıldı ve takip eden iki günde yorucu egzersiz yaptırıldı. %70 hepatektomiden 3 gün sonra tamamlayıcı hepatektomi gerçekleştirildi. Böylelikle pilot deney yoluyla araştırmacılar hepatektomi deney modeli deneyimlerini, fiziki imkanların sınırlarını, sıçanın fiziki ve davranışsal olarak deneylere ve koşu bandına uyumunu gözlemlediler. Ardından, sıçanlar her grupta 12 sıçan olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı:

- Deney grubundaki 12 deneğe: %70 karaciğer rezeksiyonu yapıldı ve postoperatif 24. ve 48. saatlerde yorucu egzersiz yaptırıldı.

Egzersizleri takip eden günde yani postoperatif 72. saatte tamamlayıcı karaciğer rezeksiyonu yapıldı.

- Kontrol grubundaki 12 deneğe ise %70 karaciğer rezeksiyonunu takiben doğrudan postoperatif 72. saatte tamamlayıcı karaciğer rezeksiyonu yapıldı.

Deneklerin Bakımı

Sıçanlar çalışma süresince 12 saat aydınlık/karanlık periyotlarında, 21°C oda sıcaklığında ve 30x40x70 santimetre boyutlarındaki kafeslerde; kafeslerin her birinde en fazla altı sıçan barınacak şekilde yerleştirildi ve beslenmelerinde standart sıçan yemi ile içme suyu kullanıldı.

Anestezi İşlemi ve Cerrahi Prosedür

Peroperatif analjezi 20 mg/kg petidin hidroklorürün (Aldolan®, Liba Laboratuvarları, Türkiye) ameliyattan hemen önce deneklerin deri altına uygulanmasıyla sağlandı. Operasyon anestezi için 20 mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer, Türkiye) ile 80 mg/kg ketamin (Ketalar®, Pfizer Ltd., UK) ile karışımı deneklere intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanların ameliyatlarından sonra, ağrısız egzersiz yapabilmeleri ve yapacakları egzersizlere uyumlarını sağlamak amacıyla parsiyel ve tamamlayıcı karaciğer rezeksiyonu arasındaki 3 günlük arada sıçanların içme sularına 7,5 mg/kg/gün dozda ibuprofen (İbufen®, Abbott İlaç, Türkiye) katıldı.

Cerrahi Teknik

Sıçanlara %70 karaciğer rezeksiyonu için tarif edilen anestezinin etkisi gözlemlendikten sonra karın kılları alındı ve %10 povidon iyodür (Batticon®, Adeka, Türkiye) ile cilt antisepsisi yapıldı. Denekler ameliyat tablasına supin pozisyonda tespit edilerek delikli steril kumaşla örtüldü. Altı cm'lik orta hat kesisi bisturi ile yapılarak deri ve linea alba kesilerek karın boşluğuna ulaşıldı. Diyafragma, kaudat lob ve mideden karaciğerin sol lateral lobu ile median lobu serbestlendi. Bu iki lobun ortak pedikülü bir adet 4/0 ipek bağlama ile bağlanarak ve bağlamanın hemen distalinin divizyonu ile bu iki lob çıkartıldı ve ardından tartıldı (8). Varsa aktif kanamalar durduruldu ve kanama açısından kontroller yapıldı. Deri ve linea alba ayrı ayrı olarak 3/0 ipek sürekli dikiş kullanılarak onarıldı ve ameliyat bitirildi.

Total hepatektomiler ya da diğer bir deyişle tamamlayıcı karaciğer rezeksiyonları %70 karaciğer rezeksiyonunun 72 saat sonrasında ilk cerrahi işlem ile aynı analjezi, anestezi ve hijyen şartlarında gerçekleştirildi. Önceki operasyonun dikişleri alındı ve yine orta hattan karın boşluğuna girildi. Rezidü karaciğer lobları ön ve arka kaudat loblar ile üst ve alt sağ lob idi. Rezidü karaciğer kütlesi makas yardımıyla mide, diyafram ve dalaktan ayrıldı. Karaciğer pedikülü 4/0 ipek ipe bağlanarak karaciğer tarafı kesildi. Loblar anterio traksiyon altında vena kavadan kesilerek ayrıldı. Karın dışına çıkarılıp tartıldı.

Ameliyatlar saat 10:00 ile 14:00 arasında gerçekleştirildi.

Egzersiz Protokolü

Deney protokolündeki yorucu egzersiz modeli Gandra ve ark'nın (9) daha önceki çalışmasından alıntılanarak uygulandı. Sıçanlar, sıçan deneyleri için tasarlanmış dört kulvardan oluşan koşu bandı üzerinde (Sıçan koşu bandı, Ankara Üniversitesi

Mühendislik Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi, Türkiye) %10 eğitimde bandın hızı aşamalı olarak artırılarak önce 5 dakika 5 m/dk hızda, sonrasında 5 dakika 10 m/dk hızda, takiben 5 dakika 15 m/dk hızda, ardından 35 dakika 20 m/dk hızda ve bundan sonra da her dakika 1 m/dk artan hızlarda yoruluncaya kadar koşturuldular. Deney grubundaki sıçanlara %70 karaciğer rezeksiyonunun ertesini günü ve 48 saat sonra olmak üzere iki kez yukarıda tarif edilen şekilde yorucu egzersiz yaptırıldı. Egzersizler 10:00 - 14:00 saatleri arasında yaptırıldı.

Sıçanların koşmasını teşvik maksadıyla koşu bandının gerisinde kalan alana düşük voltajlı elektrik verildi. Yorulma, deneklerin dakikada beş kez koşu bandına yetişemeyip geri alana düşmesi ile belirlendi.

Sakrifikasyon

Denekler, tamamlayıcı karaciğer rezeksiyonu sonrasında anestezi altında iken intraabdominal büyük damarları kesilerek ve kanatılarak sakrifiye edildi.

Ölçümler ve Patolojik Değerlendirme

Deneklerin ağırlıkları ameliyatlar öncesinde ölçüldü. %70 karaciğer rezeksiyonu materyallerinin ağırlıkları oranlanarak aynı karaciğerin bırakılan kısmının ağırlığı yaklaşık olarak hesaplandı ($KK_{post-hep} = KK_{pars} / 70 \times 30$). Elde edilen sayı vücut ağırlığına bölünerek %70 karaciğer rezeksiyonu sonrasında her gram vücut ağırlığına düşen karaciğer kütlesi her sıçan için hesaplandı (Parsiyel indeksi= $KK_{post-hep} / VA_{ilk}$). Buna ilave olarak tamamlayıcı hepatektomi sonrasında çıkan hepatektomi spesimenleri de deneklerin vücut ağırlıklarına bölündü. Böylece rejenerasyon sonrasında gram vücut ağırlığına düşen karaciğer kütlesi her sıçan için hesaplandı (Total indeksi= KK_{total} / VA_{son}). Ayrıca her sıçan için total indeksi parsiyel indeksine bölündü ve ağırlığa göre düzeltilmiş rejenerasyon indeksi hesaplandı (10).

$KK_{post-hep} = \%70$ parsiyel hepatektomi sonrası tahmini kalan karaciğer kütlesi; $KK_{pars} =$ parsiyel hepatektomi ile çıkarılan karaciğer kütlesi; $VA_{ilk} = \%70$ parsiyel hepatektomi sonrası ölçülen sıçan ağırlığı; $KK_{total} =$ total (tamamlayıcı) hepatektomi sonrası rejenerasyon olan karaciğer volümü; $VA_{son} =$ total (tamamlayıcı) hepatektomi öncesi ölçülen sıçan ağırlığı.

%70 karaciğer rezeksiyonu ve tamamlayıcı karaciğer rezeksiyonu spesimenleri ameliyatlardan hemen sonra %10 formol içine kondu. Ki-67 ve hematoksilen-eosin ile boyamalar yapıldı. Işık mikroskobu altında mitoz sayıları belirlendi. Hepatositlerdeki mitoz sayısı belirlenmesi mitozların büyük büyütmede (400x) on tane alanda sayılmasıyla belirlendi (11). Işık mikroskobunda proliferasyona ait hücre nükleuslarında büyüme ile nükleol belirginleşmesi gibi hücresel seviyede değişiklikler de gözlemlendi ve 0 ile 4 arasında puanlar verildi (12). Puanlama; rejeneratif farklılık olmaması 0 puan, hepatositlerin %25'inden azında rejeneratif farklılık olması 1 puan, hepatositlerin %25-50'sinde rejeneratif farklılık olması 2

puan, hepatositlerin %50-75'inde rejeneratif değişiklik olması 3 puan ve hepatositlerin %75'inden fazlasında rejeneratif farklılık olması 4 puan olacak şekilde yapıldı.

Hücre bölünmesine bağlı rejenerasyon gerçekleşmesi nedeniyle proliferasyon hızlarının immünohistokimyasal boyamalarla incelenmesi planlandı. Ki-67 boyanma şiddeti proliferasyonda ölçüt olarak belirlendi. İmmünohistokimyasal incelemede hepatektomi piyeslerinde mikroskobun 400 kat büyütmesinde rastlantısal olarak seçilmiş, Ki-67 ile boyanmış hücreler büyük damar veya kanal yapısı içermeyen 10 alanda sayıldı. Yüz hepatosit başına düşen Ki-67 pozitif hücreler tüm materyallerde hesaplandı (13).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi ve değişkenlerin arasındaki ilişkilerin incelenmesinde SPSS versiyon 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL) istatistik programı kullanıldı. Elde edilen rejenerasyon indeks puanlarının yanı sıra hem parsiyel hepatektomi hem de total hepatektomi sırasında elde edilen rejeneratif değişiklik puanları, Ki-67 boyanma miktarları ve mitoz sayıları gruplar arasında karşılaştırılarak incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik veriler, ortalama \pm standart sapma, non parametrik veriler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulurken; kategorik veriler yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Deney ve kontrol grubundaki sıçanlar çalışmanın başında ağırlıkları ölçüldü. Deney grubunun ortalama vücut kütlesi $238,75 \pm 18,46$ g hesaplanırken; kontrol grubunun ortalama

vücut kütlesi $245,83 \pm 14,44$ g bulundu. Gruplar arasında ortalama vücut kütleleri açısından anlamlı fark olmadığı belirlendi. ($p=0,306$). Deney grubuna dahil edilen sıçanlar koşu bandında her egzersizde ortalama olarak 54 dakika 22 saniye (24-62 dakika) koşabildiler.

İlk olarak hepatektominin rejenerasyon üzerine yarattığı değişikliği ortaya koymak için parsiyel hepatektomi materyali ile total hepatektomi materyallerindeki ölçümler karşılaştırıldı. Hem deney grubunda hem de kontrol grubunda rejeneratif hücresel değişiklik düzeyleri, Ki-67 boyanma miktarları ve mitoz sayıları beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak gözlemlendi. Yani iki grupta da parsiyel hepatektomi sonrasında belirgin düzeyde bir rejenerasyon mevcut idi.

%70 parsiyel hepatektomi sonrasında deney grubunda gram vücut ağırlığına düşen karaciğer ağırlığı yani parsiyel indeksi $0,015$ g karaciğer/g vücut ağırlığı ($0,011-0,022$) olarak ölçüldürken; bu değer kontrol grubunda $0,014$ g karaciğer/g vücut ağırlığı ($0,012-0,017$) olarak hesaplandı ($p=0,898$). Total hepatektomi sonrası ölçülen gram vücut ağırlığı başına düşen karaciğer ağırlığı yani total indeksi deney grubunda $0,029$ g karaciğer/g vücut ağırlığı ($0,022-0,034$) bulunurken; kontrol grubunda $0,034$ g karaciğer/g vücut ağırlığı ($0,031-0,038$) bulundu ($p=0,652$). Hem parsiyel hepatektomi sırasında hem de total hepatektomi sırasında hesaplanan indeksler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Karaciğer ağırlığına göre hesaplanan rejenerasyon indeksinin ortalaması $1,93 \pm 0,34$ olarak deney grubunda gözlemlendi. Kontrol grubunun rejenerasyon indeksi deney grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek idi ($2,42 \pm 0,21$) ($p=0,001$) (Tablo 1).

Histokimyasal incelemede hepatositlerdeki rejeneratif farklılıklar incelendiğinde deney ve kontrol gruplarından elde

Tablo 1: Sıçanların parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyon düzeylerinin değerlendirilmesi

Ölçümler	Deney grubu	Kontrol grubu	p
Vücut kütlesi (ilk), g	$238,75 \pm 18,46$	$245,83 \pm 14,44$	0,306
Parsiyel indeksi*	0,015 (0,011-0,022)	0,014 (0,012-0,017)	0,898
Total indeksi*	0,029 (0,022-0,034)	0,034 (0,031-0,038)	0,652
Rejenerasyon indeksi	$1,93 \pm 0,34$	$2,42 \pm 0,21$	0,001
Parsiyel hepatektomi			
Rejenerasyon puanı (0-4)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,671
Mitoz sayısı	0 (0-1)	0,5 (0-2)	0,078
Ki-67 oranı	%0,5 (0-3)	%0,5 (0-1)	0,326
Total hepatektomi			
Rejenerasyon puanı (0-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,842
Mitoz sayısı	11,5 (5-27)	26,0 (8-42)	0,010
Ki-67 oranı	%28,5 (0,5-60)	%39 (30-50)	0,200

*gram vücut kütlesi başına düşen karaciğer kütlesi

edilen %70 hepatektomi materyallerinin ortanca rejenerasyon puanları sırayla 0 (0-2) ile 0 (0-2) olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığı görüldü ($p=0,671$). Aynı incelemede deney ve kontrol gruplarının total (tamamlayıcı) hepatektomi materyallerindeki ortanca rejenerasyon puanları sırasıyla benzer şekilde 2 (1-3) ve 2 (1-3) olarak hesaplandı ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,842$).

Gruplar ayrıca eozin ve hematoksilin ile boyalı preparatlarda mitoz sayıları açısından ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Deney ve kontrol gruplarının %70 hepatektomi materyallerinde gözlemlenen mitoz miktarları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi ($p=0,078$). Total hepatektomi materyallerindeki mitoz sayıları ise kontrol grubunda 11,5 (5-27), deney grubunda 26 (8-42) olarak hesaplandı ve kontrol grubundaki mitoz sayısının deney grubundakine göre istatistiksel olarak belirgin ölçüde fazla olduğu görüldü ($p=0,010$).

İmmünohistokimyasal incelemede Ki-67 ile boyanmaya göre; deney grubundaki parsiyel hepatektomi materyalinin Ki-67 boyanma yüzdesi %0,5 (0-3) olurken; kontrol grubundaki Ki-67 boyanma yüzdesi %0,5 (0-1) oldu. Total hepatektomi materyallerinin Ki-67 boyanma yüzdeleri karşılaştırıldığında ise deney grubunun boyanma oranı %28,5 (0,5-60) iken; kontrol grubunun Ki-67 boyanma oranı %39 (30-50) bulundu. Sonuç olarak hem parsiyel hepatektomi materyali hem de total hepatektomi materyallerinden elde edilen Ki-67 değerleri bağlamında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,326$ ve $p=0,200$) (Şekil 1).

Tartışma

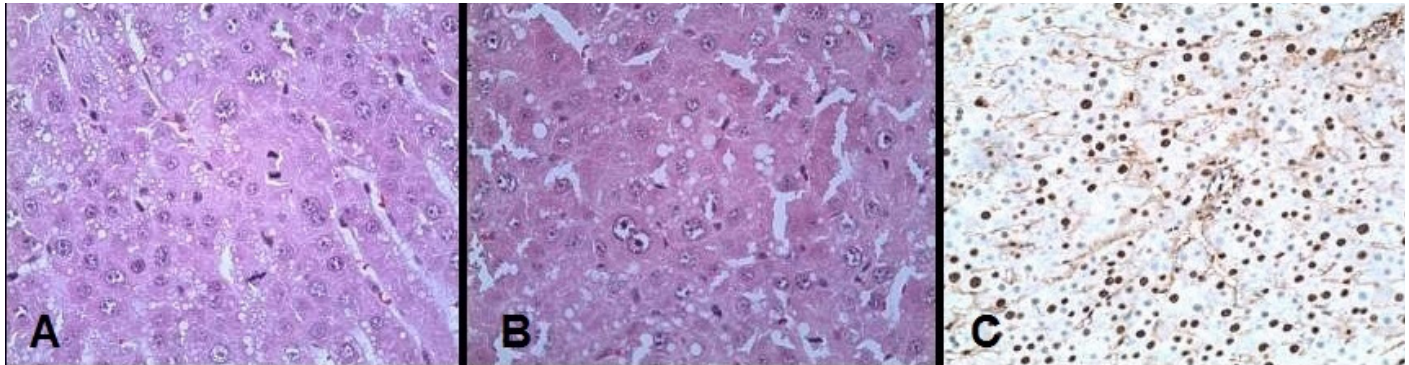
İnsan bedeninde rejenerasyon kapasitesine sahip tek organ karaciğerdir (2). Esasen, rezeke edilmiş bir karaciğer lobu tekrar oluşmamaktadır. Fakat remnant lobun hiperplazisi sayesinde organizmaya yeterli olacak kadar fonksiyonel hacmi yeniden kazanır (14). Diğer dokularda görülen onarımda, çıkarılan

dokunun yerini orijinal dokudan farklı olarak fibrozis dokusu ile tamamlarken kaybolan işlevsel hacim ise orijinal dokuya ait olan hücre tipiyle yerine konur ve mikromimari de korunur (15). Karaciğerde fonksiyonel parankim kaybı farklı şekilde ortaya çıkabilir. Bu nedenlerin başında cerrahi rezeksiyon, viral enfeksiyon, metabolik hastalık, toksik etkenler veya vasküler nedenler olabilmektedir.

Karaciğerin rejenerasyon özelliğini deneysel olarak ilk kez Higgins ve ark. (8) 1931 yılında göstermiştir. Günümüzde de sıçanlarda karaciğerin %70'i güvenli bir şekilde benzer tekniklerle çıkarılabilmektedir (8). Rejenerasyon süreci sitokinler, büyüme faktörleri ve metabolik yolların birbirleriyle çok ilişkili olduğu komplike bir süreçtir (1,5). Moolten ve Bucher (16) dolaşımda hepatektomi sonrası rejenerasyonu artıran büyüme faktörleri bulunduğunu ilk kez hepatektomi geçiren sıçanlar ile normal karaciğerli sıçanların dolaşımlarını birleştirerek normal karaciğerde hepatosit replikasyonunu olduğunu bildirmişlerdir. Rejenerasyon süreci parankimal kayıp sonrası dakikalar içinde başlayıp sıçanlarda günlerce, insanlarda ise aylarca sürmektedir. Taub (1), 2000'li yılların başında yayınladığı bir makalede karaciğerin proliferatif yanıtını gösteren NF- κ B, STAT3 ve AP1 gibi özel transkripsiyon faktörlerinin parsiyel hepatektomi sonrası kalan dokuda dakikalar içinde aktifleştiğini bildirmiş; ayrıca büyüme faktörlerinden HGF, EGF ve TGF ile sitokinlerden IL-6 ve TNF- α 'nın rejenerasyon süreci için gerekli olduğunu söylemiştir.

Günümüzde mevcut çalışmalarla, birçok ilaç, hormon veya deneysel ürünün karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisi incelenmiştir ve incelenmeye de devam edecektir (6,7). Ancak karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonunu arttıran, yağ asidi sentezini azaltan, mitokondriyal ve hepatoselüler hasarı önleyen egzersizin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır (17).

Egzersizle birlikte plazmada adrenalin, prolaktin, büyüme hormonu ve kortizol yükselmesi gerçekleşeceği gibi plazmada enflamatuvar belirteçler de yükselmektedir (18,19). Ek olarak



Şekil 1: Hepatositlerde gözlenen belirgin mitotik aktivite artışı (Hematoksilen Eozin, $\times 200$) (A), hepatositlerde nükleer büyüme ve belirgin nükleol ile karakterli rejeneratif değişiklikler (B) (Hematoksilen Eozin, $\times 200$), Ki-67 immünohistokimya boyası ile hepatositlerde yaygın nükleer boyanma (Ki-67, $\times 200$) (C)

kas kasılmaları hücresele düzeyde immün değışimlere de yol açmaktadır (20). İskelet kasının çalışmasıyla IL-6 salgıladığı gösterilmiş olup bu IL-6 artışı, egzersiz yoğunluğu ile yakından bağlantılıdır (19-21). Ayrıca yorucu egzersizlerin IL-8 artışına da yol açtığı gösterilmiştir (18,22). Czarkowska-Paczek ve ark. (23), gönüllü insanlar üzerinde yaptıkları ölçümlerde yorucu egzersizin hemen sonrasında plazmadaki TGFβ1, VEGF ve PDGF seviyelerinde anlamlı miktarda yükselmeler gözlemlemişlerdir. Rowsey ve ark.'nın (24) bir çalışmasında ise 8 hafta egzersiz yapan sıçan grubunun karaciğer ve kalplerinin egzersiz yapmayan gruba göre daha büyük olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada yorucu egzersizlerin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sıçanlardaki karaciğer rejenerasyonunun insanlardakine göre çok daha kısa sürede gerçekleşiyor olması nedeni ile çalışmada yorucu tipte egzersiz kullanılmıştır. Ayrıca yorucu egzersiz ile bu rejenerasyon sürecinde en yüksek miktarda sitokin ve büyüme faktörü salınımının indüklenmesi hedeflenmiştir. Çalışmada karaciğer rejenerasyonu egzersiz sonrasında dört parametre ile ölçülmüştür. Bu parametrelerden vücut ağırlığı başına düşen karaciğer ağırlığı rezeksiyon tekniğinden etkilenebilecek ve hatta ölçüm hatalarına daha açık olabilecek bir parametredir. Oysa hepatositlerdeki rejeneratif değışikliklerin izlenmesi, mitoz miktarı ve Ki-67 ile immünohistokimyasal inceleme kör olarak değerlendirmeye imkan tanıyan ve total hepatektominin cerrahi teknik başarısından etkilenmeyen; bu nedenle de daha objektif olarak değerlendirebileceğimiz parametrelerdir (13). Örneğin posterior kaudat lobun total hepatektomi sırasında midenin arkasında kalmış olması sebebiyle rezekte edilememiş olması veya karaciğer yaş ağırlığı tartıldığında geniş sinüzoidal ve venöz yapılarıdaki kanın farklı miktarlarda boşalması gibi durumlar karaciğer rejenerasyonunu doğru şekilde yansıtabilecek veri sağlayamayabilir.

Sonuçları incelediğimizde rejenerasyon indekslerinin anlamlı ölçüde egzersiz yapmayan grubun hepatosit rejenerasyonu lehine farklı olduğunu (2,42'ye karşı 1,93; p=0,001) ve egzersiz yapmayan grupta mitoz miktarının büyük oranda artmış olduğunu (26,0'a karşı 11,5; p=0,010) görmekteyiz. Ki-67 boyanma düzeylerinde fark olmaması ve rejeneratif değışiklikler rejenerasyonun egzersizle inhibisyonunun sınırlı seviyede olduğunu düşündürmektedir. Her ne kadar egzersizin hedef organa ulaşan sitokin ve büyüme hormonu gibi maddelerde artışa yol açarak rejenerasyonu tetikleyebileceği düşünülse de egzersiz sırasında karaciğer rejenerasyonunu inhibe eden TGF-β gibi habercilerin plazma ve doku seviyelerindeki artış rejenerasyonun inhibe olmasına yol açıyor olabilir. Ek olarak karaciğer perfüzyonu da egzersiz yaparken azalmaktadır. Radak ve ark. (25) bir çalışmalarında yorucu egzersizin böbrek ve karaciğer dokularında oksidatif yıkıma sebep olduğunu ortaya koymuşlardır. Linecker ve ark.'nın (26) 2020 yılında "Annals of

Surgery" dergisinde yayınladıkları çalışma ise egzersizin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışmalardan biridir. Bu çalışmada araştırmacılar, egzersizin steatoz, iskemik tolerans ve rejeneratif kapasite üzerindeki etkilerini yağlı karaciğere sahip farelerde değerlendirmişler ve orta derecede bir egzersizin yağlı karaciğerin metabolik, iskemik ve rejeneratif bozukluklarını etkin bir şekilde önlediği sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca egzersizin bu etkisini adenozein monofosfat aktive edici protein kinaz aktivasyonu ile sağladığını ortaya koymuşlardır. Görüldüğü gibi egzersizin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ek olarak çalışmalar, çeşitli yönlerden, egzersizin karaciğer üzerine belirgin bir etkisi olduğunu gösterirken; bu etkilerin rejenerasyonu hangi yönde etkileyeceği ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda dört parametre ile yapılmış ölçümlerde ortaya çıkan sonuçlar doğrultusunda yorucu egzersizin karaciğer rejenerasyonuna olumlu nicel bir etkisinin olmadığı yönündedir. Bu sonucun egzersiz düzeyinin yüksekliğinin olası bir etkisi olabileceği de açıktır. Ancak düşük/orta düzey egzersiz yaptırılan bir kontrol grubunun olmayışı bu hipotezi test etmemizi engellemektedir. Konu ile ilgili olarak egzersizin toplam etkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca egzersizle karaciğer rejenerasyonunu inhibe eden habercilerin ilişkisinin net olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Benzer çalışmalarda standardize edilmiş egzersiz modelleri kullanılarak karaciğer proliferasyonu, hücre nükleer antijeni, gerçek zamanlı (real-time) polimeraz zincir reaksiyonu ve gen ekspresyon analizleriyle değerlendirilerek egzersiz ile karaciğer rejenerasyonu arasındaki ilişkinin açığa kavuşması sağlanabilir.

Sonuç

Oluşturulan deneysel hayvan modeli, yorucu egzersizin sıçanlarda karaciğer rejenerasyon artışını mitoz miktarı ve ağırlık artışı açısından olumsuz etkilediğini, rejeneratif değışimler ve Ki-67 boyanması açısından ise etkilemediğini ortaya koymuştur. Ancak çalışmaların sınırlı olduğu bu alanda daha objektif ve klinik uygulamalara yansıtılabilecek netlikte sonuçlara ulaşmak için konuyla ilgili daha detaylı plazma incelemeleri ve immünohistokimyasal analizler yapılarak daha geniş boyutlu ve farklı egzersiz düzeyleri ile dizayn edilmiş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar numarası: 2010-99-358).

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazar Katkıları

Konsept/Dizayn: S.E., K.K., Veri Toplama: E.O.K., S.U.Ç., Veri Analizi/Yorumlama: E.O.K., S.U.Ç., S.E., K.K., Literatür Arama: E.O.K., S.U.Ç., K.K., İçeriğin Eleştirel İncelemesi: S.E., K.K., Son Onay ve Sorumluluk: E.O.K., S.U.Ç., S.E., K.K., Malzeme ve Teknik Destek: E.O.K., S.U.Ç., Süpervizyon: S.E., K.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5:836-847.
2. Preziosi ME, Monga SP. Update on the Mechanisms of Liver Regeneration. *Semin Liver Dis.* 2017;37:141-151.
3. Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology.* 2014;60:2099-2108.
4. Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, et al. Liver regeneration. *J Am Coll Surg.* 2003;197:634-659.
5. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology.* 2006;43:45-53.
6. Mastellos DC, Deangelis RA, Lambris JD. Inducing and characterizing liver regeneration in mice: Reliable models, essential "readouts" and critical perspectives. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2013;3:141-170.
7. Andersen KJ, Knudsen AR, Kannerup AS, et al. The natural history of liver regeneration in rats: description of an animal model for liver regeneration studies. *Int J Surg.* 2013;11:903-908.
8. Higgins GM, Anderson RM, Higgins G, et al. Experimental pathology of the liver: Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *AMA Arch pathol.* 1931;12:186-202.
9. Gandra PG, Valente RH, Perales J, et al. Proteomic analysis of rat skeletal muscle submitted to one bout of incremental exercise. *Scand J Med Sci Sports.* 2012;22:207-216.
10. Sasanuma H, Mortensen FV, Knudsen AR, et al. Increased liver regeneration rate and decreased liver function after synchronous liver and colon resection in rats. *Ann Surg Innov Res.* 2009;3:16.
11. Marshak A, Walker AC. MITOSIS IN REGENERATING LIVER. *Science.* 1945;101:94-95.
12. Tannuri AC, Tannuri U, Coelho MC, et al. Experimental models of hepatectomy and liver regeneration using newborn and weaning rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62:757-762.
13. Gerlach C, Sakkab DY, Scholzen T, et al. Ki-67 expression during rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology.* 1997;26:573-578.
14. Marongiu F, Marongiu M, Contini A, et al. Hyperplasia vs hypertrophy in tissue regeneration after extensive liver resection. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1764-1770.
15. Klaas M, Kangur T, Viil J, et al. The alterations in the extracellular matrix composition guide the repair of damaged liver tissue. *Sci Rep.* 2016;6:27398.
16. Moolten FL, Bucher NL. Regeneration of rat liver: transfer of humoral agent by cross circulation. *Science.* 1967;158:272-274.
17. van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, et al. The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene Expr.* 2018;18:89-101.
18. Nieman DC. Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep.* 2003;2:239-242.
19. Terra R, da Silva SAG, Pinto VS, et al. Effect of exercise on immune system: response, adaptation and cell signaling. *Rev Bras Med Esporte.* 2012;18:208-214.
20. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88:1379-1406.
21. Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:265-271.
22. Nieman DC, Davis JM, Henson DA, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J Appl Physiol (1985).* 2003;94:1917-1925.
23. Czarkowska-Paczek B, Bartłomiejczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-beta and VEGF are increased after strenuous physical exercise. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:189-197.
24. Rowsey PJ, Metzger BL, Carlson J, et al. Long-term exercise training selectively alters serum cytokines involved in fever. *Biol Res Nurs.* 2009;10:374-380.
25. Radák Z, Asano K, Inoue M, et al. Superoxide dismutase derivative prevents oxidative damage in liver and kidney of rats induced by exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;72:189-194.
26. Linecker M, Frick L, Kron P, et al. Exercise Improves Outcomes of Surgery on Fatty Liver in Mice: A Novel Effect Mediated by the AMPK Pathway. *Ann Surg.* 2020;271:347-355.

Yoğun Bakım Ünitesine Travmaya Bağlı Kabuller: Majör Travma İçin Tek Merkez Deneyimi

Trauma-related Admissions to Intensive Care Unit: Single Center Experience for Major Trauma

© Süheyla Karadağ Erkoç, © Pinar Karabak, © Volkan Baytaş, © Ali Abbas Yılmaz, © Mustafa Kemal Bayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Majör travma, komplikasyonlar ve mortalite artması ile birlikte yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmenin ana nedenleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı, YBÜ'ye kabul edilen majör travma hastalarında gözlenen komplikasyonların ve hasta özelliklerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2015 ile 2018 yılları arasında YBÜ'ye kabul edilen "hasarlanma şiddet skoru" (ISS)>15 olan majör travma hastalarının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, yaralanma tipi, komplikasyon oranları, 30 günlük mortalite oranları, YBÜ ve hastanede kalış süresini içeren demografik ve klinik veriler belirlendi. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) skoru, ISS, travma ve hasarlanma şiddeti skoru (TRISS), revize travma skoru (RTS) ve Glasgow koma skalası (GCS) hesaplandı. Hastalarda mortalite ve komplikasyonlara neden olan risk faktörleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışma dönemi içerisinde yoğun bakım ünitemize, yaşları 15-88 yıl arasında (ortalama $42,6 \pm 19,2$ yıl) değişen 61 hasta [19 (%31,1) erkek ve 42 (%68,9) kadın] kabul edilmiştir. Künt travma oranı (%86,8) penetran hasarlanma oranına (%13,1) göre daha yüksekti. Travma hastalarının %67,2'sinde komplikasyon geliştiği ve bunların görülme sıklıklarına göre sırasıyla akut böbrek hasarı (ABH, %45), pnömoni (%34,4), ağır sepsis veya septik şok (%32,8) ve pulmoner emboli (PE, %9,8) olduğu saptandı. Mortalite oranları, YBÜ ve hastanede kalış sürelerinde komplikasyon gözlenenlerde komplikasyon gözlenmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre komplikasyon gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü yoktu ($p > 0,05$). Otuz günlük ölüm oranı %27,8 idi. Mortalite için risk faktörleri; tek değişkenli Cox regresyon analizi ile yaş, APACHE II, RTS, GCS, ISS, TRISS, ABH, PE ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile yaş, RTS, GCS, ABH, PE olarak bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: Majör travma hem kendisi ile ilişkili hem de yoğun bakım tedavisi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar nedeni ile önemli bir mortalite nedenidir. ABH ve PE'nin mortaliteyi artıran komplikasyonlar olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Majör Travma, Yoğun Bakım Ünitesi, Mortalite, Komplikasyonlar

Abstract

Objectives: Major trauma is one of the main reasons for admission to the intensive care unit (ICU) with the increase in complications and mortality. The aim of this study is to investigate the complications and characteristics of major trauma patients admitted to ICU.

Materials and Methods: In this study, we retrospectively analyzed major trauma patients with an "injury severity score" (ISS)>15 who were admitted to ICU between 2015 and 2018. Demographic and clinical data including age, sex, type of injury, rates of complications and 30-day mortality, length of stay (LOS) in ICU and hospital were determined. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score, ISS, trauma revised injury severity score (TRISS), revised trauma score (RTS) and Glasgow coma scale (GCS) score were calculated. Risk factors causing mortality and complications in patients were investigated.

Results: Sixty-one patients [19 (31.1%) males and 42 (68.9%) females] aged between 15 and 88 years (mean 42.6 ± 19.2 years) were admitted to our intensive care unit during the study period. Blunt trauma rate (86.8%) was higher than the penetrating injury rate (13.1%). Complications developed

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süheyla Karadağ Erkoç,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 506 399 48 39 E-posta: suheylakaradag@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5086-5916

Geliş Tarihi/Received: 14.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



in 67.2% of trauma patients, and acute kidney injury (AKI, 45%), pneumonia (34.4%), severe sepsis or septic shock (32.8%) and pulmonary embolism (PE, 9.8%) were detected respectively according to their prevalence. Mortality rates and LOS in ICU and hospital were higher in patients with complications than in those without complications ($p<0.05$). There were no statistically significant risk factors for the development of complications according to univariate logistic regression analysis ($p>0.05$). The 30-day mortality rate was 27.8%. Risk factors for mortality were determined as age, APACHE II, RTS, GCS, ISS, TRISS, AKI, PTE by univariate Cox regression analysis and age, RTS, GCS, AKI, PE by multivariate Cox regression analysis ($p<0.05$).

Conclusion: Major trauma is an important cause of mortality due to both itself and complications occurring during ICU treatment. AKI and PE were observed to be complications that increased mortality.

Key Words: Major Trauma, Intensive Care Unit, Mortality, Complications

Giriş

Travma, dünyada ölüm ve engelliliğin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (1). Trafik kazaları, düşmeler ve saldırılar sonucunda gözlenen yaralanmalar en yaygın travma nedenleridir (1,2). Genç ve yaşlı hastalarda travmanın nedeni bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılıklar gösterebilir (3). Etiyolojik faktörler değişkenlik göstermesine rağmen, majör travma hem genç hem de yaşlı hastalarda sağkalımı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Majör travma genellikle çok sayıda sistemi etkilediği için bu hastaların başvuru sırasında çoklu disiplinler bir yaklaşımla değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan skorlama sistemlerinde, genellikle hasarlanma bölgesi ve şiddeti, hastanın solunum sayısı, sistolik kan basıncı, Glasgow koma skalası ve/veya yaş değişkenleri dikkate alınmaktadır. Erken dönemde travma şiddetinin belirlenmesi triyaj yapılmasına, medikal ve cerrahi tedavilerin yönetilmesine olanak sağlar. Travma sonrası dönemde ise özellikle majör travma hastalarında çok sayıda organ sistemi etkilendiği için komplikasyonlar sıklıkla gözlenmektedir ve bu hastaların önemli bir bölümünün yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi edilmesi gerekmektedir.

YBÜ'ye kabul edilen travma hastalarında komplikasyon ve mortalite oranları, kabul edilmeyen hastalara göre daha yüksek olarak gözlenmektedir. Komplikasyonlar ileri yaşta, yandaş hastalıkları ve daha şiddetli hasarlanması olan hastalarda daha sık görülebilir (4). Bununla birlikte, yaralanma bölgesi de komplikasyonların gelişmesinde etkili olabilir. Genç yaştaki erkek hastalarda, santral sinir sistemi (SSS) hasarının olması komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (5). Hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde, komplikasyonların ve mortalitenin öngörülmesi ve etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada, majör travma ile YBÜ'ye kabul edilen hastaların özelliklerinin, gelişen komplikasyonların ve mortaliteye etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (Tarih: 11.03.2019 ve karar no: 05-392-19)

alındıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı YBÜ'ye, 2015 ile 2018 yılları arasında kabul edilen 61 majör travma hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. YBÜ'ye kabul sırasında hasarlanma şiddeti skorunun (ISS) >15 olması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi. Hastalara ait veriler, hastanenin elektronik veri tabanından ve YBÜ hasta takip formlarından elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), travma nedeni, yaralanma bölgesi, komplikasyonlar, mekanik ventilasyon (MV) süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süresi (HKS) ile 30 günlük mortalite oranları değerlendirildi. YBÜ'deki majör travma hastalarında sepsis ve septik şok, çoklu organ yetmezliği (ÇOY), pnömoni, pulmoner emboli (PE) ve akut böbrek hasarı (ABH) gibi gözlenen komplikasyonların varlığı ve sıklığı araştırıldı. "Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi" (KDIGO) tanım ve sınıflamasına göre serum kreatinin düzeylerindeki değişim ABH'yi belirlemek için değerlendirildi. YBÜ'ye kabul günündeki, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) skoru ve bu skora göre hesaplanmış beklenen mortalite oranı, hasarlanma şiddeti skoru (ISS), travma ve yaralanma şiddeti skoru (TRISS), revize travma skoru (RTS) ve Glasgow koma skoru (GCS) değerleri belirlendi. Komplikasyon gelişmesine neden olabilen risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Mortaliteyi öngörmede demografik özelliklerin, skorların ve komplikasyonların belirleyici olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde, SPSS 11.5 istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler, ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler ise yüzde (%) değer olarak belirlendi. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmaması, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student's t-testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi uygulandı. İki nitel değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek için ki-kare ve Fisher Exact testleri uygulandı. Sağkalıma etki eden faktörleri tanımlamak için Cox orantılı hazard (risk) modeli kullanılarak çok değişkenli analizler gerçekleştirildi. Tek değişkenli Cox orantılı hazard (risk) analizinde anlamlı olan değişkenler ($p<0,05$) çok değişkenli Cox orantılı hazard analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

YBÜ'ye kabul edilen yaşları 15-88 yıl (ortalama $42,6 \pm 19,2$ yıl) arasında değişen, 19'u (%31,1) erkek ve 42'si (%68,9) kadın olan 61 majör travma hastasına ait demografik veriler, eşlik eden yandaş hastalıklar, yaralanma nedeni, yaralanma bölgesi ve yoğun bakıma kabul edildikten sonra gelişen komplikasyonlar Tablo 1'de yer almaktadır. Hastalarda yandaş hastalıklar arasında en sık olarak hipertansiyonun (HT) ($n=13$, %21,3), daha az sıklıkta ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı ($n=5$, %8,2), astım ($n=4$, %6,5), diabetes mellitus ($n=3$, %4,9)

Tablo 1: Demografik veriler, travma özellikleri ve komplikasyonlar

Cinsiyet (n, %)	
Kadın	42 (%68,9)
Erkek	19 (%31,1)
Yaş (yıl)	$42,6 \pm 19,2$ [40 (15-88)]
Vücut kitle indeksi	$26 \pm 4,7$ [26 (17-39)]
Yandaş hastalık; (n, %)	
Hipertansiyon	13 (%21,3)
KOAH	5 (%8,2)
Astım	4 (%6,5)
DM	3 (%4,9)
Kardiyovasküler hastalık	3 (%4,9)
Diğer	6 (%9,8)
Travma tipi; (n, %)	
Trafik kazası	40 (%65,6)
Yüksekten düşme	10 (%16,4)
İş kazası	3 (%4,9)
Penetran yaralanma	8 (%13,1)
Yaralanma bölgesi; n (%)	
Baş/boyun	36 (%59)
Toraks	42 (%68,9)
Üst ekstremité	23 (%37,7)
Alt ekstremité	37 (%60,7)
Abdominal	26 (%42,6)
Komplikasyonlar n (%)	$n=41$ (%67,2)
Akut böbrek hasarı	27 (%45)
Pnömoni	21 (%34,4)
Sepsis/septik şok	20 (%32,8)
Pulmoner emboli	6 (%9,8)
Üriner sistem enfeksiyonu	5 (%8,2)
Kanama	5 (%8,2)
Çoklu organ yetmezliği	3 (%4,9)
Diğer	6 (%9,8)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus

ve kardiyovasküler hastalıkların ($n=3$, %4,9) yer aldığı gözlemlendi. Hastalardaki travmanın genellikle trafik kazası ($n=40$, %65,6), düşme ($n=10$, %16,4) ve iş kazası ($n=3$, %4,9) nedeni ile kasıtsız olarak geliştiği ($n=53$; %86,8) belirlendi. Hastaların 8'inde (%13,1) ise ateşli silah ($n=7$; %11,5) ve kesici/delici alet ($n=1$; %1,6) ile penetran hasarlanmanın geliştiği saptandı. Hastalarda gözlenen hasarlanmanın yerleşim yerlerinin dağılımının toraks ($n=42$, %68,9), alt ekstremité ($n=37$, %60,7), baş/boyun ($n=36$, %59), abdominal ($n=26$, %42,6) ve üst ekstremité ($n=23$, %37,7) şeklinde olduğu saptandı. Travma hastalarının 41'inde (%67,2) gözlenen sıklıklarına göre sırasıyla ABH ($n=27$, %45), pnömoni ($n=21$, %34,4), sepsis ($n=20$, %32,8) ve PE ($n=6$, %9,8) komplikasyonlarının yer aldığı belirlendi. ABH gelişen hastaların KDIGO kriterlerine göre sınıflandırılmasında evre-1'de 12 (%44,4), evre-2'de 5 (%25,9) ve evre-3'te 10 (%37) hastanın yer aldığı gözlemlendi.

Tüm hastaların (komplikasyon gelişen ve gelişmeyen) APACHE II, ISS, TRISS, RTS ve GCS, APACHE II skoruna göre beklenen mortalite oranı, MV süresi, YBÜ ve hastanede kalış süreleri ve 30 günlük mortalite oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Komplikasyon gelişen hastalarda APACHE II skoru ve bu skora göre hesaplanan mortalite oranının, MV süresi, YBÜ ve hastanede kalış sürelerinin ve 30 günlük mortalite oranının komplikasyon gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Tek değişkenli regresyon analizi ile demografik veriler, eşlik eden yandaş hastalıklar, APACHE II, ISS, TRISS, RTS ve GCS'nin komplikasyon gelişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, hiçbir değişkenin (Tablo 3) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tek değişkenli Cox regresyon analizi ile yaş, APECHE II, ISS, TRISS, RTS, GKS, beklenen mortalite oranı, ABH ve PE'nin (Tablo 4) mortalite üzerine etki eden risk faktörleri arasında anlamlı olarak yer aldığı bulunmuştur ($p<0,05$). Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile çalışmamızda irdelenen değişkenler arasında yaş, RTS, GCS, ABH ve PE'nin sağkalıma etki eden faktörler olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Diğer değişkenlerin varlığında mortalite riskinin, yaşın bir birim atması ile 1,069, GCS'nin ≤ 8 olmasının >8 olmasına göre 78.052, ABH varlığında 24.860 ve PE bulunması ile 26.915 kat arttığı, RTS'nin bir birim artmasının ise mortalite riskini 0,080 kat azalttığı gözlenmiştir.

Tartışma

Travma hastalarının izlem ve tedavisi yaş, cinsiyet, gelir düzeyi veya coğrafi bölgeden bağımsız olarak önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır (1). Majör travması olan hastalarda çok sayıda organ hasarı ve buna bağlı komplikasyonlar gelişebileceği için hastaların bir bölümünün YBÜ'de izlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, YBÜ'ye kabul edildikten sonra da bu hastaların yaklaşık olarak dörtte birinde hastane komplikasyonlarının geliştiği ve beraberinde mortalitenin arttığı gözlenmiştir (4). Komplikasyonların gelişmesi,

Tablo 2: Tüm hastaların, komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda APECHE II ve travma skorları ve hasta sonuçları (ortalama \pm SS, medyan, %)

	Tüm hastalar (n=61)	Komplikasyon gözlenen hastalar (n=41)	Komplikasyon gözlenmeyen hastalar (n=20)	p
APACHE II skoru	15,82 \pm 9,47 [13 (4-38)]	17,37 \pm 9,21 [16 (4-36)]	12,65 \pm 9,42 [9 (4-38)]	0,03
ISS	48,77 \pm 18,45 [45 (17-75)]	49,36 \pm 18,61 [45 (17-75)]	47,55 \pm 18,54 [45 (19-75)]	0,74
TRISS	79,8 \pm 21,71 [84,9 (10,7-99,4)]	79,45 \pm 21,3 [84,9 (24,4-98,6)]	80,54 \pm 23,08 [87 (10,7-99,4)]	0,54
RTS	7,48 \pm 0,84 [7,84 (4-8)]	7,43 \pm 0,9 [7,84 (4-8)]	7,57 0,72 [7,84 (5-7,84)]	0,49
GCS	13,42 \pm 3,04 [15 (3-15)]	13,09 \pm 3,29 [15 (3-15)]	14,1 \pm 2,38 [15 (5-15)]	0,13
APACHE II'ye göre öngörülen mortalite	25,52 \pm 21,55 [15 (4-85)]	28,96 \pm 20,86 [25 (4-78)]	18,46 \pm 21,75 [8 (4-85)]	0,01
MV süresi (gün)	15 \pm 32,12 [4 (1-180)] (n=47)	19,43 \pm 36,27 [5 (1-180)] (n=35)	2,08 \pm 2,02 [1 (1-8)] (n=12)	0,001
YBÜ'de kalış süresi (gün)	16,29 \pm 28,57 [7 (2-180)]	21,95 \pm 33,474 [11 (2-180)]	4,7 \pm 3,02 [4 (2-14)]	0,000
Hastanede kalış süresi (gün)	27,75 \pm 33,06 [17 (2-200)]	33,54 \pm 37,75 [25 (3-200)]	15,9 \pm 15,24 [10 (2-60)]	0,02
30 günlük mortalite, n (%)	17 (%27,8)	15 (%36,6)	2 (%10)	0,03

APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme, SS: Standart sapma, ISS: Hasarlanma şiddet skoru , TRISS: Travma ve hasarlanma şiddeti skoru, RTS: Revize travma skoru, GCS: Glasgow koma skalası, MV: Mekanik ventilasyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 3: Komplikasyon gelişmesine etki eden faktörler için tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler (Referans)	β	SE	p	OR Alt sınır	OR için %95 GA Üst sınır		
Cinsiyet (Kadın)	Erkek	0,442	0,612	0,471	1,556	0,468	5,167
Yaş		0,014	0,015	0,346	1,014	0,985	1,044
Vücut kitle indeksi		-0,030	0,058	0,608	0,971	0,866	1,088
APACHE II skoru		0,060	0,034	0,074	1,062	0,994	1,135
ISS		0,455	0,769	0,554	1,576	0,976	1,035
TRISS		-0,002	0,013	0,853	0,998	0,973	1,023
RTS		-0,216	0,365	0,554	0,806	0,394	1,648
GCS (>8)	≤ 8	0,720	1,153	0,532	2,054	0,214	19,685
Hipertansiyon (Yok)	Var	0,118	0,674	0,861	1,125	0,300	4,219
Diyabet (Var)	Yok	0,026	1,256	0,984	1,026	0,087	12,040
Astım (Yok)	Var	0,720	1,153	0,532	2,054	0,214	19,685
KOAH (Yok)	Var	0,720	1,153	0,532	2,054	0,214	19,685
KVS hastalığı (Yok)	Var	0,405	1,188	0,733	1,500	0,146	15,405

β : Beta katsayısı, SE: Ortalamanın standart hatası, OR: Olasılık değeri, GA: Güven aralığı

APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme, ISS: Hasarlanma şiddet skoru , TRISS: Travma ve hasarlanma şiddeti skoru, RTS: Revize travma skoru, GCS: Glasgow koma skalası, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KVS: Kardiyovasküler sistem

Tablo 4: Mortaliteye etki eden faktörler için tek değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	Sağkalım			Güven aralığı		p
	β	SE	Hazard oranı	Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	0,026	0,013	1,027	1,002	1,052	0,043
VKİ	0,038	0,052	1,039	0,938	1,151	0,465
APACHE II skoru	0,121	0,029	1,128	1,067	1,193	<0,001
RTS	-0,687	0,174	0,503	0,358	0,708	<0,001
GCS	>8 (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	≤ 8	1,331	0,659	3,784	1,039	13,775
ISS	0,038	0,015	1,039	1,009	1,070	0,010
TRISS	-0,030	0,008	0,970	0,954	0,986	<0,001
APACHE II'ye göre öngörülen mortalite oranı (%)	0,043	0,010	1,044	1,024	1,065	<0,001
Komplikasyon	Yok (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Var	0,957	0,760	2,603	0,587	11,545
Komplikasyon sayısı	0,275	0,174	1,317	0,937	1,851	0,113
Pnömoni	Var (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Yok	0,464	0,535	1,591	0,558	4,537
Sepsis	Yok (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Var	0,735	0,505	2,085	0,776	5,607
ABH	Yok (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Var	2,527	0,755	12,513	2,849	54,960
PE	Yok (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Var	1,328	0,581	3,773	1,207	11,790
ÜSE	Var (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Yok	0,952	1,039	2,590	0,338	19,834
Kanama	Var (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Yok	0,549	1,032	1,731	0,229	13,081
ÇOY	Var (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Yok	1,210	0,641	3,354	0,955	11,777

β : Beta katsayısı, SE: Ortalamanın standart hatası

VKİ: Vücut kitle indeksi, APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme, RTS: Revize travma skoru, GCS: Glasgow koma skalası, ISS: Hasarlanma şiddet skoru, TRISS: Travma ve hasarlanma şiddeti skoru, ABH: Akut böbrek hasarı, PE: Pulmoner emboli, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, ÇOY: Çoklu organ yetmezliği

Tablo 5: Mortaliteye etki eden faktörler için çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	Sağkalım			Güven aralığı		p
	β	SE	Hazard oranı	Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	0,066	0,019	1,069	1,029	1,110	0,001
RTS	-2,527	0,712	0,080	0,020	0,323	<0,001
GCS	>8 (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	≤ 8	4,357	2,096	78,052	1,282	4751,984
ABH	Yok (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Var	3,213	0,968	24,860	3,732	165,604
PE	Yok (Referans)	-	1 (Referans)	-	-	-
	Var	3,293	0,912	26,915	4,506	160,784

β : Beta katsayısı, SE: Ortalamanın standart hatası

RTS: Revize travma skoru, GCS: Glasgow koma skalası, ABH: Akut böbrek hasarı, PE: Pulmoner emboli

hastanede kalış süresini arttırmada önemli rol oynamaktadır (5-7). HKS'nin uzamasının öngörülmesinde komplikasyonların en önemli belirleyici olduğu, bunun yanı sıra ISS, şok, ateşli silah yaralanmaları, beyin hasarlanması, YBÜ'ye kabul edilme ve yandaş hastalıkların ise öngöründe daha az öneme sahip olarak bulunduğu belirtilmiştir (6). Çalışmamızda, komplikasyon gözlenen hastalarda MV süresi, YBÜ ve hastanede kalış sürelerinin daha uzun olmasının yanı sıra, mortalite oranlarının da daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sağlık alanındaki gelişmeler, ciddi yaralanmaları olan hastalara daha fazla tıbbi destek sağlanması ile sağkalımın yanı sıra komplikasyon gelişme oranlarının artmasına ve HKS'nin uzamasına neden olabilir (5). Travma hastalarında bakım kalitesini iyileştirmek için sadece mortaliteye değil, aynı zamanda komplikasyonları azaltan bakım süreçlerine odaklanılması, HKS'yi kısaltılarak travma merkezlerinde önemli maliyet azalmasına neden olabilir (6).

YBÜ'ye kabul edilen travma hastalarının epidemiyolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmada, en sık gözlenen komplikasyonlar arasında pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) yer aldığı; ABH, kardiyak arrest, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, derin ven trombozu, PE ve sepsisin de içinde yer aldığı komplikasyonların ise daha az sıklıkta gözlemlendiği saptanmıştır (4). Komplikasyonların tipi, şiddeti ve organ sistemleri üzerindeki etkisi HKS ve mortalite üzerinde farklı sonuçlara neden olabilir. Cerrahi enfeksiyonlar, sepsis ve pnömoni gibi enfeksiyöz komplikasyonlar hastanede kalış süresini uzatırken, organ sistemlerini etkileyen kardiyovasküler olaylar, böbrek yetersizliği, ARDS ve sepsis gibi komplikasyonlar daha fazla oranda mortaliteyi artırabilir (7). Acil travma cerrahisi geçiren hastalarda mortalite riskinin, majör komplikasyonların (ÇOY, sepsis, ARDS, pnömoni, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak arrest, yaygın damar içi pıhtılaşma) ortaya çıkmasıyla belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda, en sık gözlenen komplikasyonun ABH olduğu ve komplikasyonlar arasında mortalite için risk faktörü olarak ABH ve PE'nin yer aldığı belirlenmiştir. ABH'nin prevalansı, hasarlanma ve kanamanın ciddiyetine göre 3 kat kadar değişkenlik gösterebilir ve hemorajik şok ile başvuran hastalarda %42,5 oranında gözlenebilir (9). YBÜ'ye kabul edilen travma hastalarında, PE düşük oranlarda (%3,2) gözlenebilir ve klinik olarak asemptomatik hastalarda sistematik taramanın olmaması bu sonuçta etkili olabilir (10). Günümüzde travma hastalarında PE insidansının azalmasına, erken dönemde mobilizasyonun sağlanması, mekanik kompresyon cihazlarının ve antikoagülan ilaçların kullanımı ile profilaksi yapılması önemli katkı sağlamaktadır. Akut travma veya elektif ortopedi prosedürü için cerrahi geçiren hastalarda, PE'nin klinik özellikleri olanlarda bilgisayarlı tomografi-pulmoner anjiyogram uygulanması ile PE insidansının %0,47 olduğu ve bu hastaların sadece %76'sına tromboprofilaksi uygulandığı ve en yaygın görülen risk faktörleri arasında hipertansiyon, obezite

ve kardiyovasküler hastalıkların yer aldığı saptanmıştır (11). Bununla birlikte, majör travmadan sonra hastaların %44'ünde unfraksiyone heparin profilaksisi uygulanmasına rağmen, PE'nin tüm ölümlerin %11,9'unu oluşturduğu gözlenmiştir. Hasarlanmanın şiddeti, yandaş hastalıklar ve VKİ mortaliteye neden olan PE için önemli risk faktörleri olarak belirlenirken, hasarlanma bölgesinin PE için önemli bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (12). Çalışmamızda ise yaş, ABH, hasarlanma şiddeti ve ciddi kafa travmasını içeren risk faktörlerinin varlığında PE'nin mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. PE insidansını, eşlik eden yandaş hastalıklar ve obezite arttırabilir, ancak mortaliteye etkisi diğer komplikasyonlar ve travmanın özelliklerine bağlı olarak değişken olabilir.

Travma hastalarında komplikasyonların mortalite üzerine etkileri göz önüne alındığında, etiyolojik faktörlerin ortaya konulması, önleyici stratejilerin ve tedavilerin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Resüsitasyon yapılan travma hastalarında erken dönemde komplikasyonlara bağlı gelişen mortalitenin öngörülmesinde, plazma laktat düzeylerinin sık olarak değerlendirilmesi yol göstericidir (13). Bununla birlikte, tek başına asit-baz dengesindeki değişikliklerin 72 saat içinde gözlenen komplikasyonların öngörülmesinde yararlı olduğu ve geç komplikasyonların öngörülmesinde etkili olmadığı belirlenmiştir (14). Koagülasyon bozuklukları hem kanamaya bağlı erken mortaliteyi hem de travmatik beyin hasarı, sepsis, trombotik olaylar ve organ yetmezliği ile ilişkili geç mortaliteyi arttırmaktadır (15). Ciddi travması olan hastalarda tek bir fizyolojik sistemin değerlerinin kullanılmasına göre koagülasyon bozukluğu, kanama, asit-baz dengesi değişiklikleri ve yumuşak doku hasarını da içerecek şekilde farklı fizyolojik sistemlerin birlikte değerlendirilmesi, erken ve geç komplikasyonların daha iyi düzeyde öngörülmesini sağlayabilir (14). Travma şiddetini değerlendirmeyi amaçlayan skorlama sistemleri de hem sağkalımı öngörmede hem de ilk değerlendirmede yol göstericidir. Majör travma hastalarının tanımlanmasında kullanılan ISS, travma sırasında etkilenen anatomik bölgelerde, hasarlanma şiddetinin belirlenmesine yardımcı olur. RTS ve TRISS ise ISS ile birlikte hastanın fizyolojik özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu skorlama sistemleri arasında TRISS, geriatric travma olgularında mortalitenin öngörülmesinde en güçlü belirleyici olarak bulunmuştur. Fizyolojik ve anatomik parametrelerin birlikte kullanılmasının, sonuçların belirlenmesinde daha etkili olabileceği gösterilmiştir (16). Travma hastalarında ISS'nin yeterliliği tek başına değerlendirildiğinde, fizyolojik risk faktörü bulunmayan ve ISS \geq 16 olan hastalarda mortalite oranının düşük olduğu, fizyolojik risk faktörü sayısının artmasıyla mortalitenin neredeyse doğrusal bir artış gösterdiği belirlenmiştir (17). Travma ekibinin harekete geçmesinin gerekliliğinin, sadece ISS \geq 16 olarak tanımlanması hayat kurtarıcı girişimlere gereksinimi veya anormal vital fonksiyonları olan önemli sayıda hastanın dikkate alınmasını önleyebilir (18). Majör travmayı belirlemede kullanılan

standart tanımlamalara (ISS>15 ve RTS<7,84) göre majör travmanın yeni bir göstergesi olan travma girişi gereksinimi ölçütlerinin, komplikasyonlar ve HKS ile güçlü bir ilişkisinin olduğu, rezervlerin tükenmesinin belirlenmesinde daha etkin rol aldığı belirtilmiştir (19). Bu nedenle, travma hastalarının tek bir parametre ile değil, fizyolojik ve anatomik değişkenlerin de içinde yer aldığı ve yapılan girişimlerin dikkate alındığı protokoller doğrultusunda düzenli aralıklarla değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Hastaların YBÜ'ye kabul edilmeleri sonuçların değişmesine neden olabilir ve YBÜ'de gelişebilecek komplikasyonları, mortaliteyi ve travma şiddetini öngörmek için daha çok sayıda fizyolojik değişkeni içeren farklı skorlama sistemleri bulunmaktadır. Bu sistemlerin prognozu belirlemedeki etkinliği farklı çalışmalarda karşılaştırılmış ve çoklu travması olan YBÜ'de tedavi edilen hastalarda, hastane içi mortalitenin öngörülmesinde skorlama sistemleri yeterli düzeyde belirleyici olmasına rağmen, SAPS III'ün (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru) APACHE IV skoruna göre daha duyarlı ve ayırt edici olduğu belirtilmiştir (20). Travma hastalarında mortalitenin öngörülmesinde TRISS ve APACHE III skorlarının karşılaştırıldığı çalışmada, her iki skor mortaliteyi öngörmeye aynı doğruluğa sahip olmasına rağmen, TRISS modelinin daha kolay hesaplanması, travma özelliklerini dikkate alması ve hasta bakım kalitesinden bağımsız olması nedeniyle daha uygulanabilir olduğu düşünülmüştür (21). YBÜ'nde 48 saatten fazla kalması gereken, kritik hastalarda APACHE II skorunun, TRISS ve ISS'na göre mortaliteyi tahmin etmede en iyi öngörücü olduğu ve bunun nedeninin fizyolojik ve biyokimyasal verilere APACHE II'de daha fazla yer verilmesi olabileceği bildirilmiştir (22). Çalışmamızda, APACHE II, ISS, RTS, TRISS ve GCS (≤ 8) skorlarının mortaliteyi öngörmeye etkili bulunmasında, çalışmaya alınan hastaların hem YBÜ gereksinimine ihtiyacı olması hem de çoklu travmaya sahip olmaları rol almış olabilir.

Komplikasyonların gelişmesinde yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar, yaralanma bölgesi ve şiddeti gibi değiştirilemeyen etiyolojik risk faktörlerinin de etkisi olabilir (4,5). Erkeklerde, komplikasyonların kadınlara göre daha sık gözlemlendiği ve travmatik SSS hasarının bulunmasının komplikasyonlar için önemli bir öngörücü olduğu bildirilmiştir (5). İleri yaşta olunmasının mortalite, son-organ yetmezliği ve trombo-embolik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, 45 yaşın üzerinde olunmasının, ölüm riskinin yanı sıra bası yarası ve böbrek yetersizliği için önemli bir kırılma noktası olduğu belirtilmiştir (23). Çalışmamızda, yaş ve yandaş hastalıkların gözlenmesinin komplikasyonların gelişimi için risk faktörü oluşturmadığı, ancak mortalite için yaşın bir risk faktörü olduğu saptandı. Bununla birlikte, yaşlı travma hastalarında sonuçların belirlenmesinde yaş, tek başına bir ölçüt değildir ve yaralanma şiddeti, eşlik eden yandaş hastalıklar ve ilaçlar gibi

değişkenler de önemli role sahiptir (24). Travması olan veya ortopedik cerrahi girişim geçiren hastalarda iki veya daha fazla yandaş hastalığın bulunması, mortalite insidansını önemli ölçüde arttırmaktadır (11). Yandaş hastalığın şiddetinin artmasının, yaşlı ve ISS<16 olan künt travma hastalarında daha yüksek hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (25). Yandaş hastalıklar ve yaşlanma ile gözlenen fizyopatolojik değişiklikler nedeniyle bu hastaların yönetimi güç olacaktır. Majör travması olan ve ilk tedavileri travma merkezinde başlatılan hastaların travma merkezi olmayan yerlerde yönetilenlere göre yaşları daha ileri olmasına rağmen, mortalite oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir (26). Genç hastalarda tedavi merkezinin türünün mortaliteyi etkilemediği, 60 yaş üzerindeki hastaların travma merkezinde yönetilmeleri ile mortalite oranlarının daha düşük olduğu gözlenmiş ve özellikle yaşlı hastaların travma merkezlerinde tedavi edilmesi önerilmiştir (27).

Sonuç

Çalışmamıza alınan travma hastalarında, yaş, travma ve kafa travması şiddetinin artması ve beraberinde ABH ve PE risk faktörlerinin bulunması, mortaliteyi arttırmıştır. Majör travması olan hastalarda, yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra hem hastaya ait risk faktörlerinin hem de komplikasyonların mortaliteyi birlikte artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Mortaliteyi öngörmek ve komplikasyonların önleyici tedaviler ile azaltılmasını sağlamak için hastaların, klinik ve laboratuvar verilerini de içeren modeller doğrultusunda değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (Tarih: 11.03.2019 ve karar no: 05-392-19).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K.B., S.K.E., V.B., Konsept: S.K.E., M.K.B., Dizayn: M.K.B., A.A.Y., Veri Toplama veya İşleme: P.K., S.K.E., Analiz veya Yorumlama: S.K.E., M.K.B., A.A.Y., Literatür Arama: S.K.E., V.B., P.K., Yazan: S.K.E., M.K.B., A.A.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. Am J Public Health. 2000;90:523-526.

2. Domingues CA, Coimbra R, Poggetti RS, et al. New Trauma and Injury Severity Score (TRISS) adjustments for survival prediction. *World J Emerg Surg.* 2018;13:12.
3. Kehoe A, Smith JE, Edwards A, et al. The changing face of major trauma in the UK. *Emerg Med J.* 2015;32:911-915.
4. Prin M, Li G. Complications and in-hospital mortality in trauma patients treated in intensive care units in the United States, 2013. *Inj Epidemiol.* 2016;3:18.
5. Mondello S, Cantrell A, Italiano D, et al. Complications of trauma patients admitted to the ICU in level I academic trauma centers in the United States. *Biomed Res Int.* 2014;2014:473419.
6. Shafi S, Barnes S, Nicewander D, et al. Health care reform at trauma centers—mortality, complications, and length of stay. *J Trauma.* 2010;69:1367-1371.
7. Ingraham AM, Xiong W, Hemmila MR, et al. The attributable mortality and length of stay of trauma-related complications: a matched cohort study. *Ann Surg.* 2010;252:358-362.
8. Busse JW, Bhandari M, Devereaux PJ. The impact of time of admission on major complications and mortality in patients undergoing emergency trauma surgery. *Acta Orthop Scand.* 2004;75:333-338.
9. Harrois A, Soyer B, Gauss T, et al. Prevalence and risk factors for acute kidney injury among trauma patients: a multicenter cohort study. *Crit Care.* 2018;22:344.
10. Bahloul M, Chaari A, Dammak H, et al. Post-traumatic pulmonary embolism in the intensive care unit. *Ann Thorac Med.* 2011;6:199-206.
11. Gudipati S, Fragkakis EM, Ciriello V, et al. A cohort study on the incidence and outcome of pulmonary embolism in trauma and orthopedic patients. *BMC Med.* 2014;12:39.
12. Ho KM, Burrell M, Rao S, et al. Incidence and risk factors for fatal pulmonary embolism after major trauma: a nested cohort study. *Br J Anaesth.* 2010;105:596-602.
13. Dezman ZDW, Comer AC, Smith GS, et al. Repeat lactate level predicts mortality better than rate of clearance. *Am J Emerg Med.* 2018;36:2005-2009.
14. Halvachizadeh S, Baradaran L, Cinelli P, et al. How to detect a polytrauma patient at risk of complications: A validation and database analysis of four published scales. *PLoS One.* 2020;15:0228082.
15. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Targeting resuscitation to normalization of coagulating status: Hyper and hypocoagulability after severe injury are both associated with increased mortality. *Am J Surg.* 2017;214:1041-1045.
16. Yousefzadeh-Chabok S, Hosseinpour M, Kouchakinejad-Eramsadati L, et al. Comparison of Revised Trauma Score, Injury Severity Score and Trauma and Injury Severity Score for mortality prediction in elderly trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22:536-540.
17. Paffrath T, Lefering R, Flohé S; Trauma Register DGU. How to define severely injured patients? -- an Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury.* 2014;45:64-69.
18. Waydhas C, Bieler D, Hamsen U, et al. ISS alone, is not sufficient to correctly assign patients post hoc to trauma team requirement. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020 Jun 16.
19. Roden-Foreman JW, Rapier NR, Foreman ML, et al. Rethinking the definition of major trauma: The need for trauma intervention outperforms Injury Severity Score and Revised Trauma Score in 38 adult and pediatric trauma centers. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;87:658-665.
20. Korkmaz Toker M, Gülleroğlu A, Karabay AG, ve ark. SAPS III or APACHE IV: Which score to choose for acute trauma patients in intensive care unit? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25:247-252.
21. Darbandsar Mazandarani P, Heydari K, Hatamabadi H, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Score compared to Trauma-Injury Severity Score (TRISS) in Predicting Mortality of Trauma Patients (Tehran). 2016;4:88-91.
22. Dossset LA, Redhage LA, Sawyer RG, et al. Revisiting the validity of APACHE II in the trauma ICU: improved risk stratification in critically injured adults. *Injury.* 2009;40:993-998.
23. Adams SD, Cotton BA, McGuire MF, et al. Unique pattern of complications in elderly trauma patients at a Level I trauma center. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:112-118.
24. Kirshenbom D, Ben-Zaken Z, Albilya N, et al. Older Age, Comorbid Illnesses, and Injury Severity Affect Immediate Outcome in Elderly Trauma Patients. *J Emerg Trauma Shock.* 2017;10:146-150.
25. Wang CY, Chen YC, Chien TH, et al. Impact of comorbidities on the prognoses of trauma patients: Analysis of a hospital-based trauma registry database. *PLoS One.* 2018;13:0194749.
26. Lai CH, Chen KH, Wang CH, et al. Comparison of mortality among severe trauma patients treated in a trauma centre versus a non-trauma centre. *Hong Kong J Emergency Med.* 2017;24:18-24.
27. Harnod D, Chen R-J, Chang WH, et al. Mortality factors in major trauma patients: nation-wide population-based research in Taiwan. *Int J Gerontol.* 2014;8:18-21.

Conversion to Hip Arthroplasty After Cut-out Complication of Proximal Femoral Nailing (PFN) in Pertrochanteric Fractures

Pertrokanterik Kırıklarda Proksimal Femoral Çivilemede (PFÇ) "Cut-out" Komplikasyonu Sonrası Kalça Artroplastisine Geçiş

Abdullah Merter, Kerem Başarır, Hakan Kocaoğlu, Mustafa Onur Karaca, Emre Anıl Özbek, Mahmut Kalem

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: A failed intertrochanteric fixation often leads to functional disability and pain. The most commonly observed complication is "cut-out", which frequently requires hip arthroplasty in the subsequent period. In this study, we aimed to compare the results of total hip arthroplasty (THA) and hemiarthroplasty (HA) after cut-out complication of proximal femoral nailing (PFN).

Materials and Methods: Forty patients who were treated with THA (20 patients) and HA (20 patients) due to cut-out complication following PFN were included in our retrospective study. Age, gender, classification of the pertrochanteric fracture (AO/OTA classification), time to arthroplasty surgery, operative time, total blood loss, and complications were reviewed. The clinical results were evaluated by the ambulatory status, Harris hip score (HHS) and visual analog scale (VAS) score at the second year follow-up.

Results: The amount of blood loss and the operative time were significantly higher in the THA group ($p=0.001$). Post-operative second year VAS score and HHS were similar in both groups ($p=0.989$ and $p=0.820$, respectively). There was no significant difference between the two groups in terms of complications rate ($p=0.294$).

Conclusion: Converting to hip arthroplasty is a successful choice in the treatment of cut-out complications following PFN. Both THA and HA groups had similar clinical results, with the HA group being more advantageous regarding cost, operative time, amount of blood loss, and rate of infection. However, the only valid option for those with acetabular defects during cut-out is THA.

Key Words: Cut-out, Pertrochanteric Fracture, Intertrochanteric Fracture, Proximal Femoral Nailing, Intramedullary Nailing, Hip Arthroplasty

Öz

Amaç: İntertrokanterik fiksasyon cerrahisinin başarısız sonuçlanması sıklıkla ağrı ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır. En sık görülen komplikasyon "cut-out" olup, sıklıkla artroplasti ile tedavi edilir. Bu çalışmada, proksimal femur çivileme (PFÇ) cerrahisi sonrası "cut-out" komplikasyonu gelişen olgularda uygulanmış olan total kalça artroplastisi (TKA) ve parsiyel kalça artroplastisi (PKA) sonuçlarını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, PFÇ sonrası "cut-out" gelişen 40 hasta (20 hasta-TKA, 20 hasta PKA) dahil edildi. Gruplar yaş, cinsiyet, var olan pertrokanterik kırık tipi (AO/OTA sınıflaması ile), artroplastie geçiş zamanı, ameliyat süresi, toplam kan kaybı ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı. Klinik sonuçlar hastaların ikinci yıldaki hareket edebilme kabiliyetleri, Harris kalça skoru (HKS) ve görsel analog ölçeği (VAS) skoru kullanılarak elde edildi.

Bulgular: TKA grubunda ameliyat süresi ve toplam kan kaybı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ($p=0,001$). Grupların ikinci yıldaki HKS ve VAS skorları benzerdi ($p=0,989$ ve $0,820$). Artroplasti sonrası gelişen komplikasyonlar açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,294$).

Sonuç: PFÇ sonrasında oluşan "cut-out" komplikasyon tedavisinde artroplastie geçiş başarılı sonuçlar veren bir tedavi seçimidir. Hem TKA hem de PKA grupları benzer klinik sonuçlara sahip olup, PKA maliyeti ameliyat süresi, kan kaybı ve postoperatif enfeksiyon yönünden daha avantajlı görülmektedir. Ancak, asetabulum defekti mevcut olan hastalarda tek geçerli tedavi yöntemi ise TKA'dır.

Anahtar Kelimeler: Cut-out, Pertrokanterik Kırık, İntertrokanterik Kırık, Proksimal Femur Çivileme, İntamedüller Çivileme, Kalça Artroplastisi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Abdullah Merter,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
Phone: +90 555 307 92 32 E-mail: dr.merter@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6796-3176
Received/Geliş Tarihi: 18.11.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 03.12.2020



©Copyright 2021 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.

Introduction

With the increasing age of the population, the incidence of proximal femur fractures is also rising. The incidence of proximal femur fractures amounts to 0.11% per year between the age of 65 and 74, whereas, it reaches 1.32% over the age of 85 (1). Closed reduction and internal fixation with proximal femoral nailing (PFN) is the most selected treatment method due to short hospital stays, early mobilization, less blood loss, and infection rate (2). In the literature, the complication rates of PFN are heterogeneous and range between 0.6% and 14.7% (3,4). The most commonly reported complication in internal fixation is "cut-out", defined as "the collapse of the neck-shaft angle into varus, leading to extrusion of the screw from the superior of the femoral head" (5). Several factors such as unstable fracture type (basicervical and complex fractures), non-anatomical reduction, non-optimal lag screw positioning, elderly patients, poor bone quality, implant design, and the choice of caput-collum-diaphysis nail angle have been associated with this complication (6). Converting to hip arthroplasty (total or hemi) is usually preferred after cut-out complications in selected patients with poor bone quality, advanced bone loss, or articular cartilage wear (7).

In this study, our aim was to compare total hip arthroplasty (THA) and hemiarthroplasty (HA) in terms of clinical and radiological outcomes and complications in the treatment of cut-out complication of PFN. To the best of our knowledge, there is no study in the literature that compares the hip arthroplasty types for treatment of cut-out complication of PFN.

Materials and Methods

Approval of the local ethics committee of our institute was obtained for the study. Patients who underwent PFN due to pertrochanteric fracture were screened retrospectively from the hospital database and those who underwent hip arthroplasty as a result of the cut-out complication in PFN during the follow-up period were included in the study. Patients with femoral cut-through complications, who had a follow-up period of less than two years, who underwent re-fracture treatment, and those with a confirmed infection prior to hip arthroplasty were excluded.

The remaining 40 patients who met the inclusion criteria were included in the study and grouped as those who underwent THA (20 patients) or HA (20 patients). Age, gender, type of the pertrochanteric fracture [using the AO/OTA (The AO foundation/Orthopaedic trauma association) classification], time to conversion, operative time, total blood loss, type of the trochanteric union (fibrous or osseous union), and complications (acetabular fracture, dislocation, infection) in each patient were reviewed. In addition, the clinical results were evaluated by the ambulatory status, Harris Hip score (HHS), and visual analog scale (VAS) at the second year follow-up.

Statistical Analysis

IBM SPSS v.20.0 software was used for statistical analyses. Descriptive statistics were expressed as average, standard deviation (\pm), median, minimum and maximum. Whereas, categorical data were expressed as the number of cases and percentage (%). Student's t-test was used in comparison of the age data in different gender groups. The relationship between the categorical variables were analyzed using Pearson's chi-squared test. Student's t-test was used in the comparison of the continuous data that showed normal distribution, the Mann-Whitney U test in those that did not, and the Kruskal-Wallis test in cases where there were more than two groups. Results with a p-value<0.05 were considered statistically significant.

Results

Mean age was 79.4 years (range: 74 to 85 years) in the THA group and 80.6 years (range: 75 to 88 years) in the HA group. Demographic data of the groups, fracture type according to the AO classification, and time to conversion are shown in Table 1. The average time to implant failure was 11.1 ± 2.5 weeks. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, gender, fracture type (AO/OTA classification), and time to conversion.

The average operative time was 121.5 minutes in the THA group and 101 minutes in the HA group, and showed a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$). The amount of average blood loss during surgery was 1420 cc in the THA group and 835 cc in the HA group, again exhibiting a significant difference ($p < 0.001$).

Table 1: Demographics, fracture type and time to conversion of patients

	Group THA (n=20)	Group HA (n=20)	p-value
Age	79.4 \pm 3.45	80.6 \pm 3.49	0.282
Gender	6M, 14F	6M, 14F	1.000
AO type	AO 31A1-6 pts AO 31A2-14 pts	AO 31A1-9 pts AO 31A2-11 pts	0.327
Time to conversion (week)	11.85 \pm 1.87	10.5 \pm 2.94	0.093

THA: Total hip arthroplasty, HA: Hemiarthroplasty, M: Male, F: Female

Prior to salvage hip arthroplasty, all patients had moderate or severe pain in the hip, and were unable to walk or had minimal walking ability. At the second year follow-up, the mean HHS was 74.4 (range: 66 to 94) in the THA group and 73.0 (range: 60 to 86) in the HA group, while the average VAS in the THA and HA groups was same 3.65 (range: 2 to 6) and 3.65 (range: 2 to 5) respectively ($p=0.989$). The majority of the pain was in the greater trochanter region (Table 2).

Union in the trochanteric region was evaluated as osseous and fibrous. Osseous union was observed in 25 patients and fibrous union in 15. There was no statistically significant difference between the groups regarding trochanteric union type ($p=0.327$).

In terms of complications, intraoperative acetabulum fractures were observed in three patients and postoperative infection in four in the THA group, while early dislocation was detected in four patients in the HA group. Again, no statistically significant difference was found between the groups with regard to complication rate ($p=0.294$).

No patient was limited to bed or chair. Thirty patients were able to walk outdoors with one-arm support and ten were able to walk indoors only with the use of a walker or a cane. Radiological evaluation showed no loosening or heterotopic ossification. The surgical approach (posterolateral) and the femoral stem used (fully porous-coated femoral stem) were the same in all patients.

Discussion

Failed intertrochanteric fixation often leads to functional disability and pain. In young adults, refixation with implant exchange may be possible because of better bone quality and general medical condition (8). However in elderly patients, preexisting osteoporosis and screw holes may make implant fixation impossible.

Several studies have shown that the prevalence of cut-out with the use of different compression hip screws and intramedullary nails ranges from 0 to 16.5% (9,10). In our department, the prevalence of cut-out complication was reported as 3.5% (40 cases in 1,142 patients).

There are many treatment options such as blade exchange, cement augmentation with blade exchange or hip arthroplasty used in the management of treatment after cut-out complication (11). In elderly patients, early ambulation and self-care ability should be the most important goal in the treatment plan because of high comorbidities (Figure 1).

Hip arthroplasty can provide postoperative immediate weight-bearing, early rehabilitation, functionally recovery, better life quality, and better self-care ability (11). There are mainly two treatment options in failed intertrochanteric fracture fixations via arthroplasty; total or hemi-arthroplasty. Hip arthroplasty can be performed with cement or cementless. The use of a cemented prosthesis provides immediate weight-bearing, however, this technique has important disadvantages such as cement leakage and embolization (12). When a cementless prosthesis is used, the preexisting screw holes may create a stress-raising effect, and the loss of metaphyseal bone stock and abductor mechanism, medialization of the femoral shaft, and osteoporosis may render the use of primary metaphyseal locking prosthesis impossible (13). In our cases, fully porous-coated cementless femoral stems, at least with a length of two times of the distance of the diameter of the femoral shaft from the distal locking screw, were used. We believe that is the reason why we did not encounter any subsidence, loosening, or periprosthetic fracture on the femoral side.

The greater trochanter is either not solidly healed or can be fragmented again during hip arthroplasty, thus affecting the abduction function, which in turn leads to an increased dislocation rate and can adversely affect the ambulatory function after hip arthroplasty (14). In 25 cases, we used a cable

Table 2: Comparison of results between groups

	Group THA (n=20)	Group HA (n=20)	p-value
Surgical time (min)	121.5±15.9	101±15.8	<0.001
Total blood loss (cc)	1420±221.4	835±120.4	<0.001
VAS (2 nd year follow-up)	3.65±1.1	3.65±0.8	0.989
HHS (2 nd year follow-up)	74.4±6.8	73±7.9	0.820
Trochanteric union (n)			
Osseous union	11	14	0.327
Fibrous union	9	6	
Complications			0.294
Acetabular fracture	3	0	0.231
Dislocation	0	4	0.106
Infection	4	0	0.106

THA: Total hip arthroplasty, HA: Hemiarthroplasty, Min: Minimum

with the trochanteric plate and achieved osseous union of the greater trochanter. In other cases, only non-absorbable sutures were used, and although osseous union was not obtained at the second year follow-up, fibrous union without proximal migration of the greater trochanter was achieved.

The complication rates of salvage hip arthroplasty due to failed trochanteric and subtrochanteric fracture fixation surgery are higher than primary hip arthroplasty surgery performed to the same fracture types. Bonneville et al. (15) recently reported a reoperation rate of 3% in a prospective study of 106 patients followed for at least six months after primary arthroplasty due to trochanteric fracture. However, Enocson et al. (16) reported a reoperation rate of 16% in the treatment of patients with failed internal fixation of trochanteric and subtrochanteric fractures. In their study, reoperations were performed due to a periprosthetic fracture (42%), deep prosthetic infection (35%) and dislocation (23%). In another study conducted on 13 patients who underwent arthroplasty after a failed internal fixation of intertrochanteric fracture, Mehlhoff et al. (17) reported that five patients had good or excellent results, while another five had a dislocation or instability (38%). Brunner et al. (11) stated that THA was the only valid salvage procedure in PFN cut-out complications, although it has a higher complication rate than primary arthroplasty.

In our study, dislocation occurred in four patients in the HA group (20%), while no dislocation was observed in the THA group. However, intraoperative acetabulum fractures in three patients

(15%) and postoperative infection in four patients (20%) in the THA group were detected. Infection in these four cases occurred as a growth from the cultures taken during the revision and in the form of a prolonged wound drainage; all treated with IV antibiotics. Patients with acetabular fractures were treated using plate screws and cages. HA patients with dislocations were treated by converting to cage-supported revision THA. Thus, the reoperation rate was 20% in the HA group, whereas no patient in the THA group was reoperated. In our opinion, the reason for the dislocations after HA, which is considered to be more stable, was the posterosuperior wall defect in the acetabulum that occurred during the cut-out complication, and could not be detected preoperatively or intraoperatively. We were able to detect this defect preoperatively in some of our THA cases (Figure 2). Therefore, the authors suggest that a better preoperative evaluation of the acetabulum and intraoperative confirmation of the continuity of the acetabulum are essential in the treatment of cut-out complications.

Converting to hip arthroplasty in PFN cut-out complications seems to be the most valid treatment method. Both THA and HA produce clinically similar results, with HA being more advantageous regarding cost, operative time, amount of blood loss, and rate of infection (Figure 3). However, THA remains the only viable option in cases with preoperative or intraoperative acetabular defects. Besides, when a cut-out complication treatment is performed in such a patient population with advanced osteoporosis, preparations should be carried out with a comprehensive implant set (cage, acetabular plates, and screws).

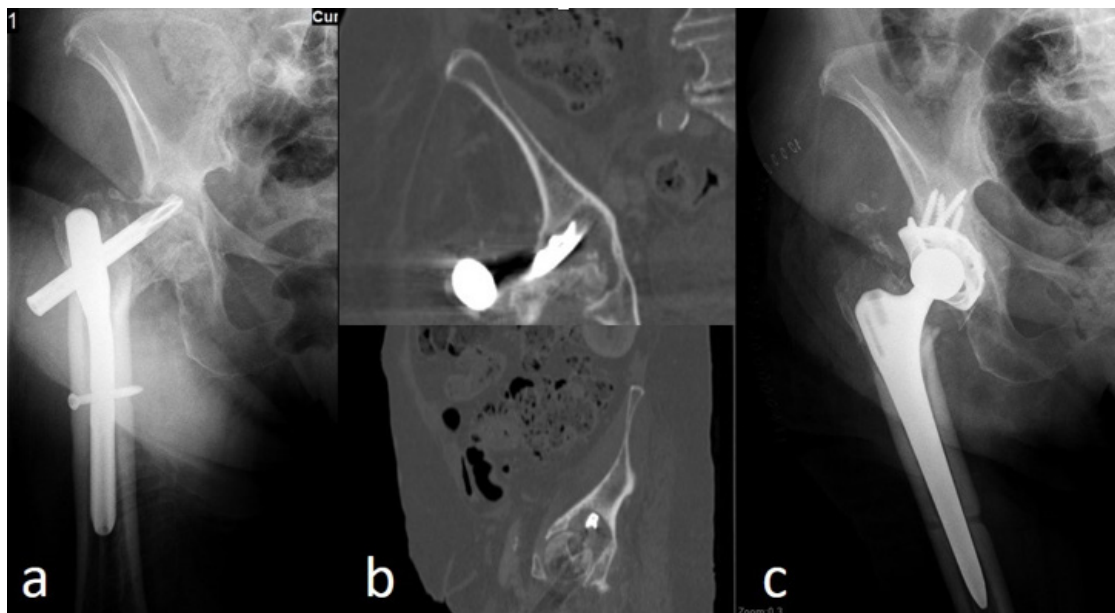


Figure 1: Eighty-two y F. a) Cut-out complication at postoperative 6th week following PFN procedure. b) Coronal and sagittal image of computed tomography showed the defect created by the blade of nail in the acetabulum superior wall. c) Image after THA conversion. Defect was filled bone graft derived from residual femoral head

F: Female, PFN: Proximal femoral nailing, THA: Total hip arthroplasty

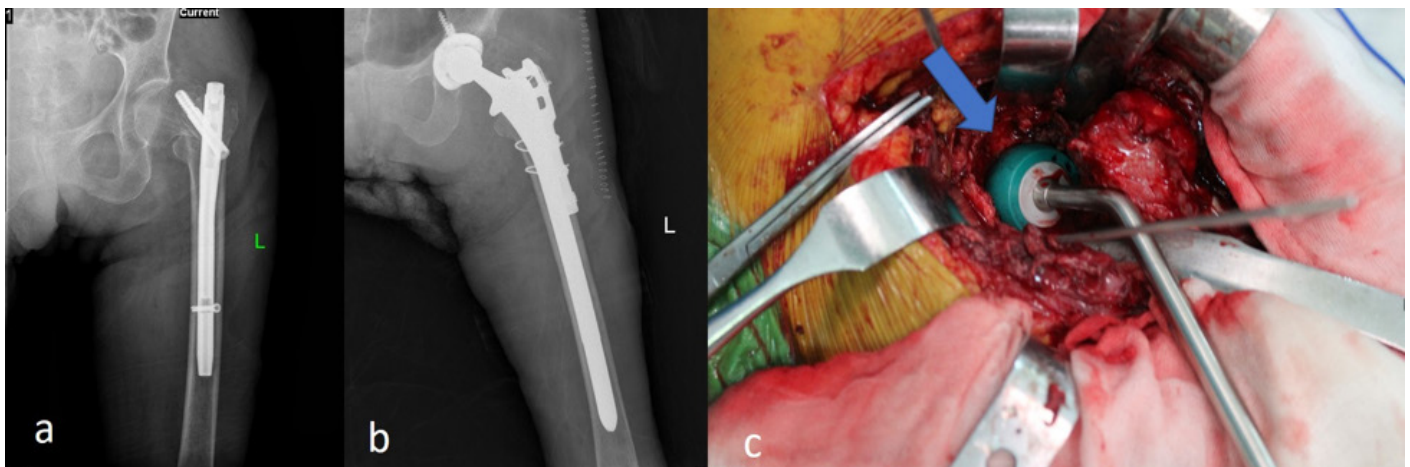


Figure 2: Eighty y F. a) Cut-out complication at postoperatively 5th week following PFN procedure. b) Converting total hip arthroplasty with trochanteric plate and cables. c) Defect in the superior wall of the acetabulum is seen during THA procedure

F: Female, PFN: Proximal femoral nailing, THA: Total hip arthroplasty

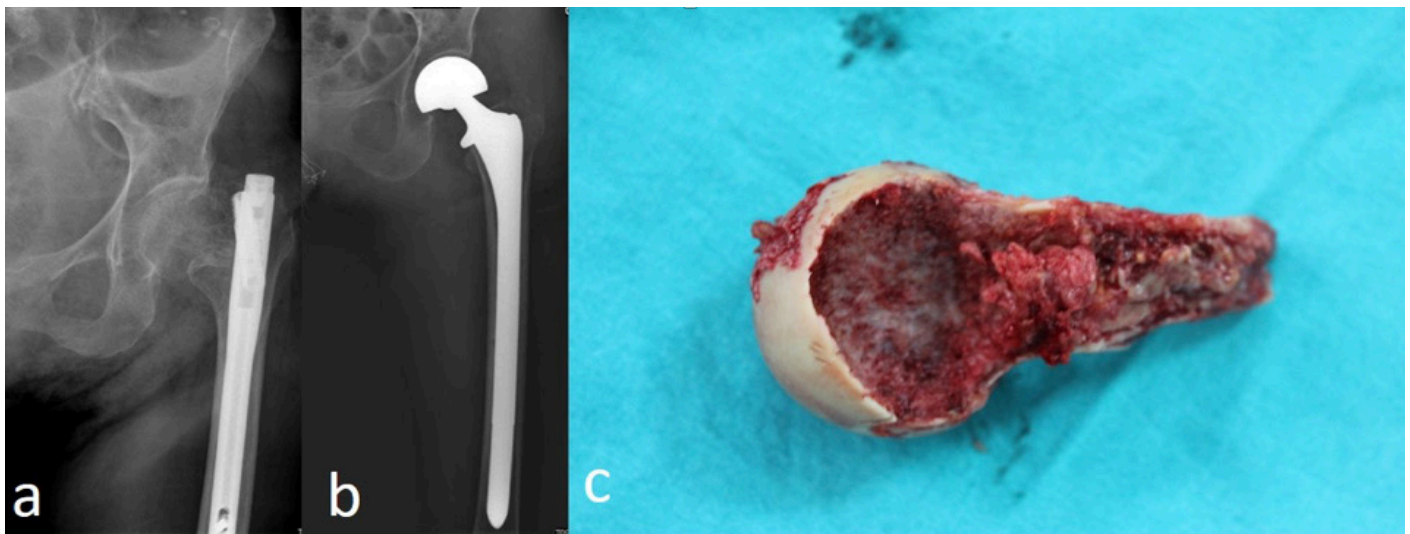


Figure 3: Seventy-eight y F. a) Cut-out complication at postoperative 4th week following PFN procedure. b) Image after HA conversion. c) The image of fragmentation of the femoral head after resection of femoral head

F: Female, PFN: Proximal femoral nailing, THA: Total hip arthroplasty

Conclusion

In the case of treatment of failure of trochanteric fracture with arthroplasty, we strongly advise a careful evaluation of the acetabulum both preoperatively and intraoperatively. In addition, preparations for the surgery should be made considering the possible scenarios of a total hip replacement or an acetabular revision.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Human Research Ethics Committee of Ankara University (İ9-594-20).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.M., K.B., M.K., H.K., Concept: A.M., M.O.K., E.A.O., Design: A.M., M.O.K., E.A.O., Data Collection or Processing: A.M., Analysis or Interpretation: A.M., Literature Search: A.M., Writing: A.M.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Lohmann R, Frerichmann U, Stöckle U, et al. Proximale Femurfrakturen im Alter. Auswertung von Krankenkassendaten von über 23 Mio. Versicherten--Teil 1 [Proximal femoral fractures in the elderly. Analysis of data from health insurance providers on more than 23 million insured persons--part 1]. *Unfallchirurg*. 2007;110:603-609.
- Frei HC, Hotz T, Cadosch D, et al. Central head perforation, or "cut through," caused by the helical blade of the proximal femoral nail antirotation. *J Orthop Trauma*. 2012;26:102-107.
- Lenich A, Mayr E, Rüter A, et al. First results with the trochanter fixation nail (TFN): a report on 120 cases. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006;126:706-712.
- Simmermacher RK, Bosch AM, Van der Werken C. The AO/ASIF-proximal femoral nail (PFN): a new device for the treatment of unstable proximal femoral fractures. *Injury*. 1999;30:327-332.
- Wu CC, Shih CH, Chen WJ, et al. Treatment of cutout of a lag screw of a dynamic hip screw in an intertrochanteric fracture. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;117:193-196.
- Bojan AJ, Beigel C, Taglang G, et al. Critical factors in cut-out complication after Gamma Nail treatment of proximal femoral fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:1.
- Haidukewych GJ, Berry DJ. Hip arthroplasty for salvage of failed treatment of intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:899-904.
- Baker HR. Ununited Intertrochanteric Fractures of the Femur. *Clin Orthop*. 1960;18:209-220.
- Nordin S, Zulkifli O, Faisham WI. Mechanical failure of Dynamic Hip Screw (DHS) fixation in intertrochanteric fracture of the femur. *Med J Malaysia*. 2001;56:12-17.
- Utrilla AL, Reig JS, Muñoz FM, et al. Trochanteric gamma nail and compression hip screw for trochanteric fractures: a randomized, prospective, comparative study in 210 elderly patients with a new design of the gamma nail. *J Orthop Trauma*. 2005;19:229-233.
- Brunner A, Büttler M, Lehmann U, et al. What is the optimal salvage procedure for cut-out after surgical fixation of trochanteric fractures with the PFNA or TFN?: A multicentre study. *Injury*. 2016;47:432-438.
- Chen YT, Chen WM, Lee KS, et al. Diaphyseal locking hip arthroplasty for treatment of failed fixation of intertrochanteric hip fractures. *J Arthroplasty*. 2008;23:241-246.
- Mariani EM, Rand JA. Nonunion of intertrochanteric fractures of the femur following open reduction and internal fixation. Results of second attempts to gain union. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;218:81-89.
- Fernandez DL, Capo JT, Gonzalez-Hernandez E, et al. Nonunion of greater trochanter following total hip arthroplasty: Treated by an articulated hook plate and bone grafting. *Indian J Orthop*. 2017;51:273-279.
- Bonnevialle P, Saragaglia D, Ehlinger M, et al. Trochanteric locking nail versus arthroplasty in unstable intertrochanteric fracture in patients aged over 75 years. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011;97:95-100.
- Enocson A, Mattisson L, Ottosson C, et al. Hip arthroplasty after failed fixation of trochanteric and subtrochanteric fractures. *Acta Orthop*. 2012;83:493-498.
- Mehlhoff T, Landon GC, Tullos HS. Total hip arthroplasty following failed internal fixation of hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;269:32-37.

Orthopaedics and Traumatology in COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemisinde Ortopedi ve Travmatoloji

© Mustafa Onur Karaca, © Mahmut Kalem, © Mustafa Özyıldırım, © Kerem Başarır, © Mehmet Armangil, © Hakan Kocaoğlu, © Abdullah Merter, © Ramazan Akmeşe, © Emre Anıl Özbek, © Bülent Erdemli, © Hüseyin Yusuf Yıldız, © Hakan Kınık

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: We aimed to convey our pandemic observations and experience as orthopedics and traumatology clinic in the period from the formal declaration of the first case in Turkey to the descending trend of the number of active cases.

Materials and Methods: The first Coronavirus disease-2019 (COVID-19) case in Turkey was seen on March 11 and all elective surgeries were postponed as of March 17th. The number of active cases entered a downward trend with the number of patients recovering daily exceeding the number of new cases daily on April 24. The numbers and categories of surgeries performed in our clinic between March 17 and April 24, 2020 were examined and analyzed by comparing to the same period of 2019.

Results: A total of 105 surgical operations were performed in our clinic between March 17 and April 24, 2020. Of these operations, 33.3% were trauma, 25.7% were hand and finger injury, and 14.3% were orthopedic oncology cases. During the same period of 2019, a total of 436 operations were performed, of which 19.3% were trauma, 16.5% were arthroscopy, 12.6% were arthroplasty, 11.9% were hand and finger injuries, and 8.9% were oncological surgery cases. It was seen that the number of surgeries decreased by 76% during the pandemic.

Conclusion: The COVID-19 pandemic has profoundly affected daily life and work practice in the field of orthopedics and traumatology. It is important to create an administrative organizational chart during crisis periods like a pandemic and to implement the measures to be taken immediately.

Key Words: COVID-19, Elective Orthopedic Surgery, Emergent and Urgent Orthopedic Surgeries, Personal Protective Equipment, PCR

Öz

Amaç: Türkiye'de ilk olgunun resmi olarak ilan edilmesinden aktif olgu sayısının iniş trendine geçmesine kadarki süreçte, ortopedi ve travmatoloji kliniği olarak pandemi gözlem ve tecrübelerimizin aktarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Türkiye'de ilk Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olgusu 11 Mart tarihinde görülmüş, 17 Mart itibarıyla tüm elektif ameliyatlara ertelenmiştir. 24 Nisan 2020 tarihinde günlük iyileşen hasta sayısının günlük yeni olgu sayısını geçmesiyle birlikte, aktif olgu sayısı iniş trendine geçmiştir. 17 Mart - 24 Nisan 2020 tarihleri arasında kliniğimizde uygulanan ameliyat sayıları ve kategorileri incelenmiş, 2019 yılının aynı periyodu ile mukayese edilerek analiz edilmiştir. Pandemi sürecinde hastanemizde ve bölümümüzde alınan önlemler incelenmiştir. Elektif olguların iptal edilmesiyle birlikte oluşan yeni ameliyathane düzeni ve öncelik algoritmaları değerlendirilmiştir. Pandemi sürecinde preoperatif ve postoperatif olarak servisimizde COVID-19 tanısı alan hastaların tedavi yönetimi incelenmiştir.

Bulgular: 17 Mart - 24 Nisan 2020 tarihleri arasında kliniğimizde toplam 105 ameliyat uygulanmıştır. Bu ameliyatlardan %33,3'ü travma, %25,7'si el ve parmak yaralanması, %14,3'ü ise ortopedik onkoloji olgularıdır. 2019 yılının aynı periyodunda 436 ameliyat uygulanmış olup bunların %19,3'ü travma, %16,5'i artroskopi, %12,6'sı artroplasti, %11,9'u el ve parmak yaralanmaları, %8,9'u onkolojik cerrahi olgularıdır. Pandemi sürecinde ameliyat sayısının %76 oranında düştüğü görülmektedir.

Sonuç: COVID-19 pandemisi ortopedi ve travmatoloji camiasının günlük hayatını ve çalışma pratiğini derinden etkilemiştir. Pandemi gibi kriz dönemlerinde yönetsel organizasyon şemasının oluşturulması ve vakit kaybetmeden alınacak önlemlerin uygulanması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Elektif Ortopedik Cerrahi, Acil Ortopedik Cerrahi, Kişisel Koruyucu Ekipman, PCR

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mustafa Özyıldırım,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 508 23 21 E-mail: mozyildiran@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2187-9267
Received/Geliş Tarihi: 22.10.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 27.12.2020



©Copyright 2021 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.

Introduction

The first case of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection was reported in Wuhan, China in December 2019, and named as Coronavirus disease-2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO) (1,2). The outbreak of COVID-19 was announced by the WHO as a pandemic on March 11 (3). The first case of COVID-19 in Turkey was officially reported by the Ministry of Health on March 11. As of March 17, elective surgical procedures were postponed throughout Turkey with the writing by the Directorate General of Health Services of the Ministry of Health titled "Postponement of Elective Procedures and Other Measures to be taken". On March 20, hospitals with 3rd step adult intensive care beds and all private hospitals were declared to be "pandemic hospitals" (4). A rapid increase was seen in the number of cases throughout Turkey since March 11, when the first case appeared, and the number of cases reached 104,912 on April 24 (4). The number of active cases entered a downward trend with the number of patients recovering daily exceeding the number of new cases daily on April 24, 2020 (Figure 1).

In this article, we aim to convey our pandemic experience and observations as the department of orthopedics and traumatology in the period from March 11, when the first cases seen in Turkey, until April 24.

Materials and Methods

The numbers and categories of surgeries performed in our clinic between March 17 and April 24, 2020 were examined and analyzed by being compared with the same period of 2019. The measures taken in our hospital during the pandemic process were examined. The new operating room layout and priority algorithms that were formed with the cancellation of elective cases were evaluated. The treatment management of patients diagnosed with COVID-19 in our service preoperatively and postoperatively during the pandemic process was examined.

The study protocol received Institutional Review Board approval (No: İ7-428-20).

Results

COVID-19 Measures in Faculty of Medicine

After the hospitals of our university were declared as a "pandemic hospital", a "pandemic action plan commission" was established and administrative plans were made for COVID-19 (5). In the first stage, elective medical and interventional procedures were postponed. With this practice, it was aimed to prevent the individuals who applied to the hospital for elective procedures from being affected by the epidemic.

Necessary spatial arrangements were made in the emergency ward and outpatient clinics so that patients admitted to the hospital with the suspicion of COVID-19 could be evaluated separately from other patients. Departments and intensive care units were planned, where possible cases would be hospitalized. Our hospital consists of 15 floors and in the first stage, 1st, 2nd, and 4th floors were planned as COVID wards. The 3rd floor was kept ready to be converted into the intensive care unit when needed. Most of the patients in other departments were discharged and the evacuated patient rooms were kept ready for use when needed. The rooms were converted into single rooms.

Physicians in all departments of the hospital were assigned to work in the established COVID wards and outpatient clinics in the order determined by the hospital management voluntarily. In-hospital training meetings were held by the infection control committee. The hospital staff was informed about the use of personal protective equipment (standart mask, N95 mask, gloves, glasses, surgical apron, jumpsuit).

During the pandemic, visitor access was restricted to protect the health of patients and their relatives. The training of the trainee and intern physicians in the hospital was interrupted and the distance education model was introduced during this process.

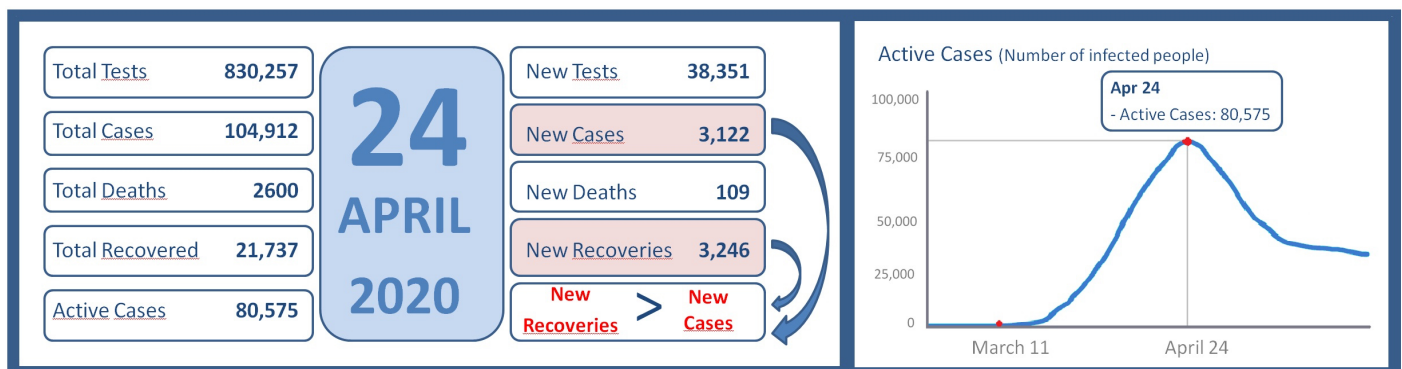


Figure 1: Turkey coronavirus case chart. The data is obtained from the official website of the Ministry of Health (3) and tabulated by the authors.

COVID-19 Measures in the Orthopedics and Traumatology Department

Elective surgical operations were postponed and the patients whose treatments were completed were discharged immediately. The orthopedics and traumatology department consisted of 3 blocks. There were 13 single-bed rooms, 6 2-bed rooms, 4 3-bed rooms and 5 4-bed rooms in the department, and 57 patient beds in total. During the pandemic, all rooms were converted into single rooms in line with the recommendations of the infection control committee and the bed capacity was reduced to 28. The rooms of the patients, who were discharged after their treatments were completed, were left empty for use in case of a possible need.

Department doctors, nurses, and staff participated in the training organized by the infection control committee. Sufficient personal protective equipment was provided for use in the department.

Like other department physicians, orthopedics and traumatology residents were subject to rotation in COVID services and returned to the orthopedics and traumatology department after two weeks of isolation.

During the pandemic, assistant training classes and weekly councils were interrupted, and assistant courses and case presentations were held via distance learning.

COVID Measures and Applications in the Operating Room

Spatial arrangements were made in the operating room and separate operation rooms with negative pressure were determined, in which COVID positive patients would be operated. Waiting times in the premedication unit were reduced and patients were less likely to contact each other before surgery. The training for the operating room staff, nurses, anesthesia technicians, and anesthesia team were given by the infection committee.

Preoperatively, all patients were evaluated for COVID with the symptoms of high fever, cough, and shortness of breath, inquiry of contact history, and detailed physical examination. The patients were evaluated in terms of COVID in the emergency department and the hospitalization ward and evaluated preoperatively by anesthesiologists. All patients were preoperatively referred to the department of infectious diseases with suspicion of COVID, and a polymerase chain reaction (PCR) test was performed by taking a nasopharyngeal/oropharyngeal swab sample. The patients were classified as positive, suspicious, or negative for COVID following the examinations performed. Under this classification, algorithms for personal protective equipment to be used during surgery were created (Figure 2). In emergency cases where it could not be waited for the PCR

results, patients were considered COVID positive and taken to operation.

During transportation from the ward to the operating room, the patient is put on a medical mask. To reduce contact, the patient is brought to the room after all preparations are completed in the operating room. The anesthesiologist completes the preparation of the anesthesia device before the patient is brought in the room, and the nurse prepares the surgery sets. During the anesthesia procedure, no one other than the anesthesia team is in the room, and the door of the room is kept closed during the procedure. Depending on the type of procedure to be performed and the general condition of the patient, spinal anesthesia, or peripheral nerve blocks are preferred. If the patient is to be intubated, the anesthesia team uses protective glasses and an N95 mask. Similar precautions are also considered when the patient is awakened and during transport to the ward.

Emergent and Urgent Orthopaedic Surgeries

In the pandemic period, elective surgical procedures were delayed to later dates. By reducing the number of hospital admissions, it was aimed to reduce the spread of infection. In addition, with this application, it was aimed to prevent medical material and equipment problems that might occur during the

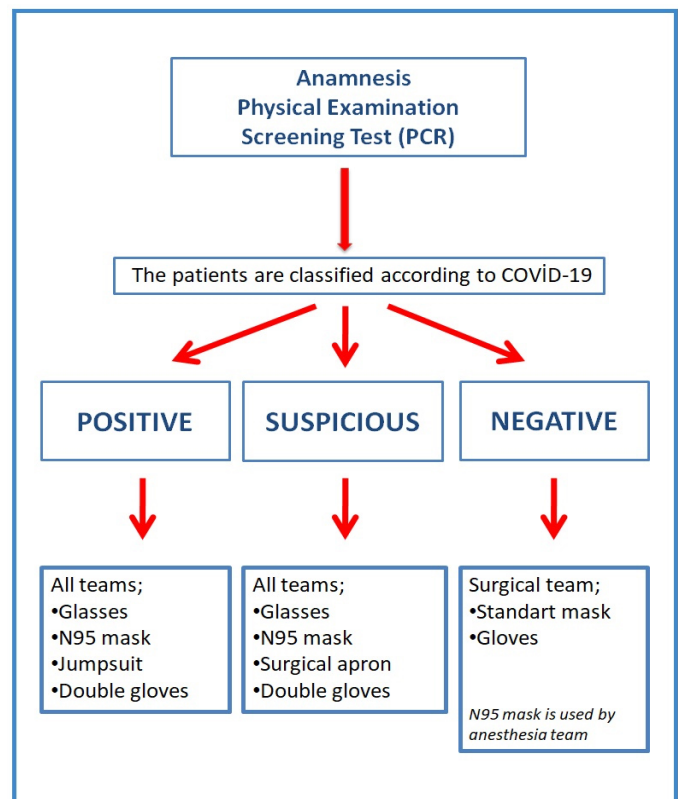


Figure 2: Personal protective equipment to be used in the operating room

PCR: Polymerase chain reaction, COVID-19: Coronavirus disease-2019

pandemic process. Since March 17, 2020, elective cases across Turkey were postponed to a later date but which operations were "elective" was not described clearly. The classification we used in our clinic regarding the urgency of orthopedic surgical procedures was summarized in Table 1.

Cases such as replantation, compartment syndrome, septic arthritis, joint and prosthetic dislocation, open fracture, pelvic fractures in which hemodynamic stability was impaired were considered as "emergent" surgical cases. In emergent cases, patients were accepted as possible COVID positive cases and operated without waiting for the results of preoperative screening tests for COVID. In the postoperative period, patients were evaluated for COVID and screening tests were performed.

Closed fractures, hand and finger injuries where circulation is preserved, prosthesis infection, and oncological cases were accepted as "urgent" surgical cases. Urgent cases were preoperatively evaluated for COVID by being referred to the department of infectious diseases. The patients were classified as positive/suspicious/negative in terms of COVID by routine evaluation consisting of anamnesis, physical examination, and PCR test. The operations of positive and suspicious patients were carried out under the operating room layout using the necessary personal protective equipment.

Procedures such as arthroscopic surgeries (shoulder, wrist, knee, hip), scoliosis surgery, and primary arthroplasty were accepted as "elective cases" and postponed to later dates. Apart from the hemiarthroplasty procedures for the femoral neck fracture, primary arthroplasty surgery was not performed due to arthritis.

Analysis of Orthopedic Surgeries between March 17 and April 24

A total of 105 surgeries were performed in our clinic between the dates of March 17, 2020, when elective cases were postponed, and April 24, 2020, when the number of active cases entered a downward trend (Figure 3). Of these surgical operations, 33.3% were for trauma, 25.7% for hand and finger injuries, and 14.3% for orthopedic oncology cases. In this period, elective procedures such as arthroscopy, primary arthroplasty, scoliosis surgery were not performed in our clinic. During the same period of 2019, a total of 436 surgeries were performed, of which 19.3% were for trauma, 16.5% for arthroscopy, 12.6% for arthroplasty, 11.9% for hand and finger injuries, and 8.9% for oncological surgery cases (Table 2). It was seen that the number of surgeries decreased by 76% during the pandemic process. The cancellation of elective cases was the most important factor in this decline. A decrease was also observed in the number of trauma cases, and lockdown restrictions applied due to the pandemic might be effective in this case.

When the numbers of patients referred to our department from adult and child emergency departments were examined, it was seen that a total of 174 patients were sent for consultation between 17 March 2020 and 24 April 2020, with 105 patients from the adult emergency department, and 69 patients from the pediatric emergency department. During the same period of 2019, a total of 451 patients, 235 from the adult emergency department, and 216 from the pediatric emergency department were sent for consultation (Table 3). A decrease of 61.5% was seen in the total number of patients referred to our department

Table 1: Classification of urgency of orthopaedic cases during the COVID-19 pandemic

Emergent cases	These surgical procedures must be performed immediately without waiting for the PCR result.
	Replantation
	Compartment syndrome
	Septic arthritis
	Dislocation
	Open fracture
Urgent cases	Major trauma with hemodynamic instability
	These surgical procedures can not be postponed to a later date after the pandemic. The PCR result is waited before the surgery.
	Closed fracture
	Hand and finger injuries with preserved circulation
	Oncological cases
Elective cases	Prosthesis infection
	These surgical procedures can wait until the pandemic period ends
	Arthroscopy
	Arthroplasty
	Scoliosis surgery

COVID-19: Coronavirus disease-2019, PCR: Polymerase chain reaction

	<u>Number of Cases</u>	
TRAUMA:		
Femur neck fracture	6	} <i>Trauma : 35 (33,3%)</i>
Intertrochanteric fracture	5	
Trimalleolar fracture	5	
Supracondylar humerus fracture	5	
Tibia diaphyseal fracture	3	
Subtrochanteric fracture	2	
Periprosthetic fracture of the femur	2	
Both bone forearm fracture	2	
Tibial plateau fracture	1	
Proximal humerus fracture	1	
Syndesmosis injury	1	
Distal radius fracture	1	
Calcaneus fracture	1	
HAND AND FINGER INJURIES		
Zone 2 flexor injury	6	} <i>Hand and Finger Injuries : 27 (25,7%)</i>
Zone 5 flexor injury	3	
Phalanx fracture	5	
Metacarpal fracture	4	
Finger amputation; replantation	3	
Finger amputation; stump repairment	3	
Nail bed injury	2	
Zone 2 extensor injury	1	
ORTHOPAEDIC ONCOLOGY		
Pathological femoral shaft fracture	2	} <i>Oncology : 15 (14.3%)</i>
Distal femur osteosarcoma	2	
Distal femur osteochondroma	1	
Ewing sarcoma (iliac crest, distal femur, scapula)	3	
Malign mesenchymal tumor (pelvis, sacrum, thigh, suprascapular region)	4	
Pelvic chondrosarcoma	1	
Closed biopsy	1	
Open biopsy	1	
OTHERS		
Debridement	14	} <i>Others: 28 (26,7%)</i>
Septic arthritis	3	
Diabetic foot, amputation	3	
Vertebral compression fracture	1	
Spinal stenosis	1	
Revisions of external fixators (ilizarov, LRS)	3	
Removal of the epiphysiodesis plate	1	
Skin graft application	1	
Extensor foot injury, extensor tendon repair	1	
+		
Total Number of Cases:		105

Figure 3: Analysis of the operations performed in our clinic between March 17, 2020 and April 24, 2020

Table 2: Analysis of operations performed in the periods of March 17 - April 24, 2019 and March 17 - April 24, 2020

	March 17 - April 24 2019	March 17 - April 24 2020
Trauma	84 (19,3%)	35 (33,3%)
Arthroscopy	72 (16,5%)	0
Arthroplasty	55 (12,6%)	0
Hand and finger injuries	52 (11,9%)	27 (25,7%)
Oncology	39 (8,9%)	15 (14,3%)
Other	134 (30,7%)	28 (26,7%)
Total	436	105

Table 3: Number of patients referred for consultation from the emergency departments to the orthopedics and traumatology department in the periods of March 17 - April 24, 2019 and March 17 - April 24, 2020

	March 17 - April 24 2019	March 17 - April 24 2020
Adult emergency	235	105
Pediatric emergency	216	69
Total	451	174

from the emergency departments. It is thought that there is a decrease in trauma cases that will cause emergency admission due to lockdown restrictions applied because of the pandemic.

COVID-19 Case Management in Orthopedics and Traumatology Department

Of the 105 surgeries performed between March 17 and April 24, 2020, 7 were accepted as "emergent" surgery and the patients were operated on by being accepted possible COVID positive without waiting for the PCR results. Of these cases, 3 were finger replantation, 3 were septic arthritis, and 1 was open tibia fracture. After the operation, the results of screening tests were followed, and isolation was applied to the patients and their relatives in the orthopedic service during this time. The PCR results of the said patients were negative and no COVID symptoms were observed during the follow-up period in the department.

In the period between March 17 and April 24, 2020, two of the patients who were admitted to the orthopedics department with the operation plan from the emergency department were found to be COVID positive during the screening test. Both patients were asymptomatic and there were no findings such as high fever, cough, and dyspnea. The patients were transferred to the COVID service and continued to be followed there. One of the two patients had a trimalleolar fracture and a short leg splint was applied. Before the operation, edema was expected to decrease, and elevation and cold application were recommended. Since the effect of NSAIDs on COVID pathogenesis could not be established precisely, the infection committee did not want NSAID to be used as the antiedema treatment (6). The patient, whose edema regressed late, was operated on the 10th day of hospital admission with attention to personal protective

measures. An operation was planned for the other patient due to metacarpal fracture and the patient was transferred to the COVID service when the PCR result was positive. The patient was operated on the 7th day of hospital admission because the control PCR tests seen after the treatment were negative twice with an interval of 24 hours.

COVID was detected in two patients who were operated by us before March 11, when the first cases seen in Turkey, and could not be discharged because their treatments were not completed. Neither patient has a history of contact. During their follow-up in the department, a screening test was performed upon detecting high body temperature, and when the result was positive, patients were referred to infectious diseases for consultation and transferred to the COVID service. In the screening, the companions of both patients were COVID positive and it was highly likely that the patients were infected with COVID through the companions.

Screening tests were carried out on healthcare personnel in contact with COVID-positive patients. PCR was found positive in only one nurse during the screenings, and the nurse was hospitalized and treated by the infection committee. Post-treatment control tests were negative, and the nurse returned to her duty after two weeks of isolation at home.

Study Limitations

The main limitation of this study is that the time period was short. We conveyed our observations and experiences about early period of pandemic. A study which has a longer time period may better explain the effect of the pandemic on orthopedic practices.

Conclusion

In the 6-week period from the official declaration of the first case in Turkey up to the descending trend of the number of active cases, we, as the orthopedics and traumatology clinic, conveyed our observations and experiences to shed light on studies in the future. The COVID-19 pandemic deeply influenced the daily life and working practice of the orthopedics and traumatology community, as in the rest of the world. In this process, orthopedists, like other physicians, have gained valuable experiences that they will always remember in their professional lives. It is important to create a management organizational chart during crisis periods such as pandemic and to implement the measures to be taken immediately. It is important to manage the process from a single center, create job descriptions within the hospital according to changing conditions, and involve the staff in the process by informing them.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol received Institutional Review Board approval (No: İ7-428-20).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.O.K., M.K., K.B., M.A., H.K., A.M., R.A., E.A.Ö., B.E., H.Y.Y., H.K., Concept: M.O. K., M.Ö.,

Design: M.O.K., M.Ö., Data Collection or Processing: M.O.K., M.Ö., Analysis or Interpretation: M.O.K., M.Ö., Literature Search: M.Ö., Writing: M.O.K., M.K., M.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733.
2. Guo X, Wang J, Hu D, et al. Survey of COVID-19 disease among orthopaedic surgeons in Wuhan, People's Republic of China. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102:847-854 doi: 10.2106/JBJS.20.00417.
3. Catrin S, Zaid A, Niamh O. et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int. J. Surg.* 2020;77:217 doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
4. The official website of the Republic of Turkey Ministry of Health, <https://COVID19.saglik.gov.tr/> [accessed 6 October 2020]
5. Ankara University Faculty of Medicine Action Plan for Pandemic COVID-19 (SARS CoV-2). 2020 <http://hastane.ankara.edu.tr/COVID-19-pandemi-eylem-plani/> [accessed 6 October 2020]
6. Little P. Non-steroidal Anti-inflammatory drugs and COVID-19. 2020 March 27. *BMJ* 2020;368:m1185 doi: 10.1136/bmj.m1185.

Forgotten Effect of Hydroxychloroquine in the Sjogren's Syndrome: Ototoxicity

Sjögren Sendromu'nda Hidroksiklorokin Unutulan Etkisi: Ototoksisite

Yüce İslamoğlu, Muharrem Gerçeker

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Sjogren's syndrome is a chronic, autoimmune and inflammatory disease. Sensorineural hearing loss is reported in ear involvement but the cause of this hearing loss is not known yet. Hydroxychloroquine has been long known to have ototoxic effects and it is often used in Sjogren treatment. In our study, we tried to explain the correlation of hearing loss in Sjogren with hydroxychloroquine use.

Materials and Methods: A prospective control study was designed and Sjogren syndrome patients were divided into two. Group 1 consist of 20 patients with drug usage. Group 2 consist of 15 patients without drug usage. Pure tone audiometric examination was done to all patients. Results were analyzed.

Results: There was not any statistically significant difference between the groups for either ear at 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz and 2000 Hz in the audiograph ($p>0.05$). There was a statistically significant difference at 4000 Hz in the left ear and 8000 Hz in the right ear and at 10,000 Hz in both ears ($p<0.05$). There was not any statistical significance at 4000 Hz in the right ear and at 8000 Hz in the left ear ($p>0.05$).

Conclusion: Sensorineural hearing loss can occur particularly at high frequencies in the Sjogren's syndrome. This can be related to the duration of the disease or maybe it can occur due to hydroxychloroquine that is commonly used in treatment and known to be ototoxic. In our study, it was found that this drug had an impact on hearing loss. As the drug can accelerate the hearing loss that is already anticipated, it can also be completely responsible for the hearing loss by itself.

Key Words: Hydroxychloroquine, Ototoxicity, Sjogren

Öz

Amaç: Sjögren sendromu kronik, otoimmün ve enflamatuvar bir hastalıktır. Sensörinöral işitme kaybı kulak tutulumu olarak bilinir, ancak sebebi henüz bilinmemektedir. Hidroksiklorokin uzun süredir Sjögren tedavisinde kullanılmaktadır ve ototoksik etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda Sjögren'deki işitme kaybının hidroksiklorokin kullanımı ile korelasyonu açıklanmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif bir çalışma planlandı ve Sjögren sendromlu hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1, 20 hastadan oluşmaktaydı ve bunlar ilaç tedavisi altında olan hastalardı. Grup 2, 15 hastadan oluşmaktaydı ve henüz hidroksiklorokin kullanmaya başlamamış hastalardan oluşmaktaydı. Tüm hastalara pure tone odyometri incelemesi yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Odyografide her iki kulak için 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz'de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Sol kulakta 4000 Hz'de ve sağ kulakta 8000 Hz'de ve her iki kulakta 10.000 Hz'de anlamlı fark elde edildi ($p>0,05$). Sağda 4000 Hz'de ve solda 8000 Hz'de anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Sjögren sendromunda özellikle yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı görülebilir. İşitme kaybı hastalığın süresi ile ilişkili olabileceği gibi tedavisinde sıklıkla kullanılan ototoksik olduğu bilinen hidroksiklorokin sebebi ile olabilir. Çalışmamızda da ilacın bu hastalıkta işitme üzerinde etkisi olduğu tespit edilmiştir. Tedavide kullanılan ilaç işitme kaybını hızlandırıyor olabilir ya da işitme kaybının tek sebebi de olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiklorokin, Ototoksisite, Sjögren

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Yüce İslamoğlu,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey
Phone: +90 543 504 24 98 E-mail: yuceislamoglu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1294-7088
Received/Geliş Tarihi: 16.11.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 22.11.2020



©Copyright 2021 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.

Introduction

Sjogren's syndrome is a chronic, autoimmune and inflammatory disease that involves salivary and lacrimal glands leading to dryness in mouth and eye with focal lymphocytic infiltration in these glands. It can occur alone (primary Sjogren's syndrome) or arise in the presence of another autoimmune disease (secondary Sjogren's syndrome). It is usually seen during the fourth and fifth decades of life and its prevalence ranges from 0.5% to 4.8%, with a female/male ratio of 9/1. It is known that it can involve other organs as well besides lacrimal and salivary glands. Although sensorineural hearing loss is reported in ear involvement, the cause of this hearing loss is not known yet (1-6).

Hydroxychloroquine is the most commonly used and preferred drug for treatment of dry eyes and mouth. It has been long known that this drug has ototoxic effects and there are studies supporting this in literature (7-13).

Our purpose in this study is to compare pure tone audiometric findings in patients with Sjogren's syndrome who are newly diagnosed and have not yet started on hydroxychloroquine with those who use hydroxychloroquine, and to evaluate the results, and to be able to establish the place of audiological examinations in early diagnosis of hydroxychloroquine ototoxicity.

Materials And Methods

Fifteen patients with a diagnosis of Sjogren's syndrome who did not receive hydroxychloroquine and twenty patients who received hydroxychloroquine in our tertiary center were included in this study. Audiometric examination was performed to all patients. Prior to the tests, all patients underwent a complete ear nose throat, head and neck examination, those who met the inclusion criteria were included in the study after obtaining an informed consent form. Ethical approval was obtained from Ankara University Medical School Ethical committee (number: 2014-12-21).

Patients with a history of previous otologic surgery, patients who were diagnosed as and followed for hearing loss, patients with a history of other ototoxic drug use, patients who has history of family hearing loss, history of trauma, patients who were under 18 years of age and patients with active infection were excluded.

The study was approved by the ethics committee of our institution and conducted in accordance with ethics principles stated in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Audiological Measurements

Pure tone audiometric measurements were performed with AD629 Interacoustics (Denmark, 2012) equipment in sound proof cabins where noise level does not exceed 30 decibel (dB). Measurements were done to cover the 250-10000 Hertz (Hz) frequencies. All audiometric data were evaluated according to standards of the American Academy of Otolaryngology Head Neck Surgery Hearing and Balance Committee.

Statistical Analysis

Data analysis was done using the "IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21 software package (SPSS Inc;Chicago,IL,USA). Definitive statistics were presented as mean \pm standard deviation for normal distributed variables, median (min-max) for non-normal distributed variables and nominal variables were shown as case number and percentage (%).

When the number of groups was two, the significance of the difference between the groups was analyzed with t-test, significance of median values was analyzed with the Mann-Whitney U test. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Two groups were formed in this study. Group 1 consisted of 20 patients with a diagnosis of Sjogren's syndrome and who received hydroxychloroquine. Group 2 consisted of 15 patients with the diagnosis of Sjogren's syndrome who did not start to receive hydroxychloroquine.

The average age in group 1 was 51.8, whereas 42.6 in group 2. There were 18 female and 2 male patients in group 1. There were 10 female and 5 male patients in group 2. There is not any significant difference between the groups in terms of Male/female ratio ($p > 0.05$). Demographic characteristics are shown in Table 1.

In group 1 all patients had complaint about mouth and eye dryness but after using hydroxychloroquine these symptoms decreased. One patient had severe joint involvement. In group 2 eleven patients had dryness in mouth and five patients have dryness in eyes. None of the patients had joint involvement.

Drug dosage was generally 2x200 miligrams (mg) in group 1 patients. Therefore, in order to standardize patient's drug intake,

Table 1: Demographic characteristics of the patients

	Group 1	Group 2
Persons	20	15
Females	18	10
Males	2	5
Average age	57.1	42.9

dosage calculation was done by multiplying daily 200 mg tablet with total year of drug use. Tablet/year was interpreted as the unit. According to this calculation, the average drug dosage was 7.8 tablets/year. That means the group 1 patients used drug 2*200 daily for 7.8 years averagely.

Tinnitus was present in 55% of the patients in group 1. Tinnitus was present in 6.7% of the patients in group 2. There was a statistically significant difference between the groups ($p>0.01$). In group 1, 15% of the patients complained of vertigo, while there was not any patients with vertigo in group 2.

There was not any statistically significant difference between the groups for either ear at 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz and 2000 Hz in audiogram ($p>0.05$). There was statistically significant difference at 4000 Hz in the left ear and 8000 Hz in the right ear and at 10,000 Hz in both ears in the audiogram ($p<0.05$). There was not any statistical significance at 4000 Hz in the right ear and at 8000 Hz in the left ear ($p>0.05$). Comparison of pure tone audiometric results based on Hz in group 1 are shown in Table 2. Comparison of pure tone audiometric results based on Hz in group 2 are shown in Table 3.

Discussion

Sjogren's syndrome is a chronic inflammatory disorder that leads to eye and mouth dryness and belongs to the autoimmune inner ear diseases group. It is believed that its first otologic sign is hearing loss. Sensorineural hearing loss, tinnitus and vertigo can be seen in autoimmune inner ear disease. Although its pathogenesis has not been clarified yet, inner ear immune complex vasculitis or autoantibody formation associated with antigenic epitopes are suggested as hypothesis (14,15).

In a study, 22.5% of 40 female patients with the Sjogren's syndrome suffered from sensorineural hearing loss. In another study, 30 patients with the Sjogren's syndrome were compared to 40 healthy individuals in terms of hearing loss. Sensorineural hearing loss was found in 48% of the patients with the Sjogren's syndrome (15,16).

Several studies reported that hearing loss in patients with the Sjogren's syndrome is related to the duration of the disease and it was pointed out that development of hearing loss is more likely when the duration of the disease is longer (16). Based on this information, it can be stated that in our study, too, hearing capability of the newly diagnosed patients is better than those who had been diagnosed earlier. However, it is not possible that duration of disease alone has an impact on hearing loss. There are studies supporting this, too (17). It is natural for hearing loss to develop as time passes due to aging. Besides, ototoxic drugs used in treatment of this disease can have this impact or they can facilitate development of hearing loss.

Hydroxychloroquine, one of the most commonly used drugs in the Sjogren's syndrome is known to induce ototoxicity and retinopathy (18).

Hydroxychloroquine retinopathy is seen in 0.1 to 0.5% of cases. Hydroxychloroquine retinopathy is rather uncommon. It is known that the risk increases in direct proportion to duration of drug use and cumulative dosage.

Although periodic ophthalmologic examination is recommended for retinal toxicity, changes on hearing that is induced by chloroquine and its ototoxic characteristics were not noticed and emphasized for a long time (18).

Cochleovestibular ototoxicity can occur following acute and chronic use as well as with high dosages. Studies suggest that chloroquine had an impact on melanocytes and fixated them; and because of its melanocyte content, it also affected stria vascularis that secretes endolymph and provides endolymphatic electrical potential; damaged cochlear sensorineural hairy cells, diminished the number of neurons in spiral ganglion, lowered the number of basilar membrane supportive cells, and induced atrophy in stria vascularis (7-10). This finding establishes the need for the early and periodic audiologic examinations during the treatment of the Sjogren's syndrome.

Ototoxicity of this drug, also used in the treatment of other diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid

Table 2: Comparison of pure tone audiometric results based on Hz in group 1 are shown in Table 2

	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz	10,000 Hz
Group 1 right ear	18.75 dB	17.5 dB	16.5 dB	17 dB	19.25 dB	30.5 dB	34 dB
Group 1 left ear	18.5 dB	16.25 dB	15.5 dB	16.75 dB	22 dB	28 dB	32.75 dB

Table 3: Comparison of pure tone audiometric results based on Hz in group 2 are shown in Table 3

	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz	10,000 Hz
Group 2 right ear	16 dB	14 dB	12 dB	14 dB	14 dB	18 dB	20 dB
Group 2 left ear	16 dB	14 dB	12 dB	14 dB	14 dB	20 dB	19.33 dB

arthritis, idiopathic pulmonary hemosiderosis, occurs following long term use (10,19,20). Several studies reported that ototoxic effects of hydroxychloroquine arise following long term use. However, in one study, sudden bilateral sensorineural hearing loss was seen in an eleven-year-old female patient who was newly given hydroxychloroquine treatment for systemic lupus erythematosus; this suggested that hydroxychloroquine can cause ototoxicity independent from time of use (21).

Kabasakal et al. (22) reported that average time between onset findings and diagnosis of the Sjogren syndrome is 5.7 years. Therefore patients who have been diagnosed are exposed to autoimmune impacts without getting any treatment.

In our study, tinnitus complaints of the patients were also investigated. 55% of the patients in drug using group (group 1) and 6.7% (1 patient) of no-drug-using group (group 2) complained of tinnitus. Hydroxychloroquine can lead to tinnitus because it is a quinine-like drug (8). If tinnitus associated with the Sjogren's syndrome has a pathophysiology that develops over time, it is quite normal that tinnitus is more common in group 1. However, if the time between aforementioned onset findings and diagnosis can prolong as much as 5.7 years, it is strongly suggested that drug has an impact on tinnitus development since it occurs in only 6.7% of the newly diagnosed patients. When tinnitus was statistically compared between group 1 and group 2, significant results were found ($p<0.05$).

The main goal in audiological monitorization of ototoxicity is to detect the hearing loss before speech frequencies are lost. Thus, measures can be taken in order to prevent advance of hearing loss or slow it down. In certain cases where ototoxicity is unpreventable, monitorization is crucial for hearing rehabilitation. Today, three basic methods are used to detect ototoxic effects.

1. Standard audiometry
2. High frequency audiometry
3. Otoacoustic emission

In our study, pure tone audiometry was performed in the range of 250-10,000 Hz. When a comparison was done between group 1 and group 2 in the pure tone audiometry test, a statistically significant difference was found in the right ear at 8000 Hz and 10,000 Hz. Similarly, when the left ear results were evaluated, a statistically significant difference was noted at 4000 Hz and 10,000 Hz. Hearing thresholds that are accepted as normal up to 2000 Hz were obtained in both groups; whereas at frequencies of 4000 Hz and above hearing thresholds started to rise to above 20 dB in group 1.

Statistical Analysis

Analysis revealed that these results were significant. Although a statistical significance could not be obtained in

left ear at 8000 Hz between the groups, the average hearing threshold was determined as 28 dB. In group 2, however, average hearing threshold in left ear at 8000 Hz was 20 dB. Although statistically insignificant, this difference has a clinical meaning, because 0-20 dB is considered as a normal hearing threshold, and the concept of hearing loss comes into question at thresholds above 20 dB and above.

In literature, previous studies also reported that hearing loss is detected at frequencies 4000 Hz and above in the Sjogren's syndrome (15-17). In our study, on the other hand, patients newly diagnosed with the Sjogren's syndrome were compared with those who had been previously diagnosed. According to our findings, hearing loss could not be detected in patients with newly diagnosed Sjogren's syndrome. In patients who had previous diagnosis, sensorineural hearing loss was detected at high frequencies. Depending on this finding, it can be suggested that hearing loss associated with the disease can be related to duration of exposure to this disorder. There are studies that support this in the literature, however, another possible cause of hearing loss can be drug containing active substance of hydroxychloroquine that is often used in treatment of this disease. As duration of the disease increases, exposure to drug also increase.

The average age in group 1 is 57.1. It is 42.9 in group 2. Since age range was 40-60 years in both groups, the age factor was limitation of our study. There is not any statistically significant difference between two groups in terms of male/female ratio. Groups were similar in regard to other diseases and medical history of patients did not reveal any factor except for Sjogren's syndrome and use of hydroxychloroquine that could affect hearing. Hydroxychloroquine was generally prescribed as 200 mg tablets and twice daily. In order to bring a certain standardization, a tablet dosage/year formula was developed in our study. A patient who received the drug 2x200 mg for ten years was standardized as 20 tablets/year. A patient who received the drug 1x200 mg for ten years was standardized as 10 tablets/year. When a calculation was done for each patient, the average time for drug use was 7.8 tablets/year. In other group, none of the patients used this medication. Therefore, it was observed that as exposure to drug increased, hearing loss also increased. Patients who had the most severe hearing loss were those who were more exposed to drug use. According to this, it can be concluded that use of hydroxychloroquine has an enhancing impact on hearing loss in the Sjogren's disease.

Exposure time to drug is different between the two groups and if an unknown mechanism of ototoxicity in this disease gets worse depending on time, then hearing loss could have occurred due to this. It is known that duration of disease is reported to be longer because of late diagnosis in some studies in literature (22,23). Therefore, if hearing loss develops depending on time,

hearing loss can be seen in newly diagnosed patients. In our series, hearing threshold was detected in 2 patients at only 10,000 Hz 30 dB and 40 dB in the newly diagnosed patients group. Normal thresholds were obtained at other frequencies. However, considering the number of cases in our patient group, it is difficult to reach a definitive conclusion, thus further studies with larger patient groups are needed.

Conclusion

It is apparent that studies with larger groups are needed in order to understand whether hearing loss develops depending on time or not, and to detect hearing loss that can be associated with drug use. However, it is still challenging to understand the cause of hearing loss by this approach. Follow up of newly diagnosed patients who are planned to receive hydroxychloroquine treatment and those with a new diagnosis and no planned hydroxychloroquine treatment and analysis of the results can perhaps answer this question. Besides, anatomic and histologic examination of inner ears of these patients can clarify this issue. However, conducting such a study requires a long time and can bring up serious ethical problems, however, an animal model study that would be developed using this idea can contribute to literature.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from Ankara University Medical School Ethical Committee (number: 2014-12-21).

Informed Consent: Taken from all of the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.G., Y.I., Concept: M.G., Y.I., Design: M.G., Data Collection or Processing: Y.I., Analysis or Interpretation: M.G., Y.I., Literature Search: M.G., Y.I., Writing: Y.I., M.G.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Harris ED. Approaches to the treatment of Sjögren Syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993; s. 1027-1037.
- Colin G, Derrick A, Cohen D, et al. Clinical Rheumatology 4th Ed. New York: Churchill Livingstone.; 1986. s. 222.
- Gálvez J, Sáiz E, López P, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine*. 2009;76:44-49.
- Whaley K, Alspaugh MA. Sjogren's syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company.; 1993; s. 999-1013.
- Franquet T, Giménez A, Monill JM, et al. Primary Sjögren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:655-658. doi: 10.2214/ajr.169.3.9275871. PMID: 9275871.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-558.
- Gerceker M, Muz SE. Ototoxicity ve vestibulotoxicity. In: Gerceker M. eds. Textbook Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; Ankara. 2013; s. 185-203.
- Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1809-1810.
- Sykes H. The ototoxicity of chloroquine sulphate in the guinea pig. *Br J Audiol*. 1984;18:59-69.
- Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:472-474.
- Mathews J, Kumar BN. Autoimmune Sensorineural Hearing Loss. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28:479-488.
- Tucci M, Quatraro C, Silvestris F. Sjögren's syndrome: an autoimmune disorder with otolaryngological involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25:139-144.
- Montoya-Aranda IM, Peñaloza-López YR, Gutiérrez-Tinajero DJ. Síndrome de Sjögren comportamiento clínico y audiológico en función de la edad [Sjögren's syndrome: Audiological and clinical behaviour in terms of age]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61:332-337.
- Ziavra N, Politi EN, Kastanioudakis I, et al. Hearing loss in Sjögren's syndrome patients. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:725-728.
- Tumiati B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;126:450-453.
- Ziavra N, Politi EN, Kastanioudakis I, et al. Hearing loss in Sjögren's syndrome patients. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:725-728.
- Hatzopoulos S, Amoroso C, Aimoni C, et al. Hearing loss evaluation of Sjögren's syndrome using distortion product otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;(548):20-25.
- Ding HJ, Denniston AK, Rao VK, et al. Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:957-967.
- Coutinho MB, Duarte I. Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;62:53-57.
- Seçkin U, Ozoran K, İkinciogullari A, et al. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19:203-204.
- Lim SC, Tang SP. Hydroxychloroquine-induced ototoxicity in a child with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2011;14:1-2.
- Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:379-383.
- Çefle A, Yazıcı A, Turgut T. Primer Sjögren sendromu olan 25 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2010;8:22-26. <https://docplayer.biz.tr/12932979-Tip-arastirmalari-dergisi-2010-8-1-22-26-primer-sjogren-sendromu-olan-25-hastanin-klinik-ve-laboratuvar-bulgularinin-degerlendirilmesi.html>.

Evaluation of Middle Ear and Mastoid Cells of COVID-19 Patients

COVID-19 Hastalarının Orta Kulak ve Mastoid Hücrelerinin Değerlendirilmesi

© Yüce İslamoğlu¹, © Müge Ayhan², © Sami Bercin³, © Ayşe Kaya Kalem⁴, © Bircan Kayaaslan⁴, © Rahmet Güner⁴

¹Ankara City Hospital, Clinic of Otolaryngology, Ankara, Turkey

²Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

³Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Ankara, Turkey

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is isolated as the cause of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Middle ear and mastoid air cells are covered with the airway mucosa. In COVID-19, an involvement occurs in the airway mucosa; however, although the involvement of eustachian tube covered with this mucosa, middle ear, and mastoid is not known, there can be an intervention. The aim of the study is to investigate the findings of temporal tomography and evaluate the middle ear and mastoid in COVID-19.

Materials and Methods: A retrospective observational study was planned. Patients with a positive polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2 and diagnosed with COVID-19 were included in the study. COVID-19 patients, who had temporal bone tomography scans (CT), were evaluated. One hundred twenty-nine COVID-19 patients with positive PCR, who also had temporal bone scans, were included in the study. A grading system was used to evaluate the effusion in the middle ear and mastoid cells. According to this grading system, left and right middle ear and mastoid were evaluated separately. In the grading system, the scores were evaluated as 0=no effusion, 1=partial effusion, and 2=100% effusion. The maximum score was accepted as 8. Bilateral tympanic membranes of all the patients were normal.

Results: Involvement was observed in three patients. Bilateral partial effusion and middle ear involvement were observed in two patients. In one patient, bilateral partial mastoid and unilateral partial middle ear involvement was detected. Temporal CTs of other patients were normal.

Conclusion: No specific finding was found regarding temporal bone involvement from the temporal CT. Three patients had effusion in the middle ear and mastoid. SARS-CoV-2 generally does not affect the temporal bone; however, it rarely causes effusion in the mastoid and middle ear.

Key Words: COVID-19, Temporal Bone, SARS-CoV-2, Mastoid, Middle Ear, Ear Effusion

Öz

Amaç: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2), koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalığının nedeni olarak izole edilmiştir. Orta kulak ve mastoid hücreler hava yolu mukozası ile örtülüdür. COVID-19'da hava yolu mukozasında tutulum meydana gelir, ancak bu mukoza ile örtülü östaki tüpü, orta kulak ve mastoid tutulumunun olduğu bilinmemekle birlikte etkilenme olabilir. Çalışmada amacımız COVID-19'daki temporal kemik tomografisini inceleyerek orta kulak ile mastoid bölümünün durumunu incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif gözlemsel bir çalışma planlandı. SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olup, COVID-19 tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. COVID-19 hastalarından temporal tomografisi (BT) olanlar değerlendirildi. Çalışmaya temporal BT'si olan 129 PCR pozitif COVID-19 hasta dahil edildi. Orta kulak ve mastoid hücrelerdeki efüzyonu değerlendirmek için bir evreleme sistemi kullanıldı. Bu evreleme sistemine göre sağ ve sol orta kulak ile mastoid ayrı ayrı değerlendirildi. Sıfır puan=efüzyon yok, 1 puan=parsiyel efüzyon ve 2 puan=%100 efüzyon olarak değerlendirildi. Maksimum skor 8 olarak değerlendirildi. Hastaların iki taraflı kulak zarı normaldi.

Bulgular: Üç hastada tutulum izlendi. İki hastada bilateral parsiyel efüzyon ve orta kulak tutulumu izlendi. Bir hastada ise bilateral parsiyel mastoid ve tek taraflı parsiyel orta kulak tutulumu izlendi. Diğer hastaların temporal BT'leri normaldi.

Sonuç: Temporal kemik tutulumuna ait temporal tomografide spesifik bir bulgu saptanmadı. Üç hastada orta kulak ve mastoidde efüzyon saptandı. SARS-CoV-2 genellikle temporal kemiği etkilememektedir, ancak nadir olarak mastoid ve orta kulakta efüzyona neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Temporal Kemik, SARS-CoV-2, Mastoid, Ortak Kulak, Kulak Efüzyonu

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Yüce İslamoğlu,

Ankara City Hospital, Clinic of Otolaryngology, Ankara, Turkey

Phone: +90 543 504 24 98 E-mail: yuceislamoglu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1294-7088

Received/Geliş Tarihi: 29.11.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 04.01.2021

©Copyright 2021 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

A novel coronavirus, called as severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), was identified as the cause of an acute respiratory disease in Wuhan, China. The number of cases had increased, and the disease spread all around the worldwide. World Health Organization (WHO) named this new disease as coronavirus disease-2019 (COVID-19). COVID-19 was declared as a pandemic by WHO in March 2020.

The frequently observed symptoms are fever, cough, and as a result of pneumonia, difficulty in breathing but there is a lot of obscurities regarding the disease. The disease generally settles in the lungs; however, the nose and nasopharynx are shown to be the reservoirs for high concentrations of the SARS-CoV-2 (1,2).

Middle ear and mastoid air cell system are covered by respiratory mucosa. In COVID-19, an involvement occurs in the airway mucosa, however, although the involvement of eustachian tube covered with this mucosa, middle ear, and mastoid is not known, there can be an intervention (3,4).

Rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus as respiratory viruses have been implicated as potential agents of acute otitis media. Acute otitis media is an inflammatory process of the middle ear associated with an effusion. Middle ear and mastoid air cell inflammation result effusion, and the effusion can be detected via computed tomography (CT) (5-7).

Viral infections can cause congenital or acquired, unilateral or bilateral hearing loss. They can directly damage inner ear structures, can stimulate inflammatory responses, cause inner ear damage, or can result in secondary bacterial or fungal infection that leads to hearing loss. In general, the viruses cause sensorineural hearing loss, but conductive and mixed hearing loss can also be seen. In a study, it was shown that cochlear hair cells can get damaged in COVID-19; however, the mechanism is unclear (8-11).

There is limited information about the effect of SARS-CoV-2 virus on ear, such as does the virus effect mastoid cells and middle ear like other coronaviruses, does it cause otitis media or effusion, or is there any radiological finding in mastoid or middle ear or cochlea?

In the present study, the temporal scan of the COVID-19 positive patients is investigated.

Materials and Methods

The study was a retrospective observational study. The study group consisted of 129 patients. The patients with COVID-19 infection via a positive polymerase chain reaction (PCR) test were evaluated. One hundred twenty-nine subjects were included in the study, who were decided by the pandemic infection control

committee due to the accompanying symptoms. Temporal bone scan was applied for all the patients. This scan did not add any extra radiation or cause any extra time in the tomography. Ethical approval was obtained from Ankara City Hospital No.1 Clinical Research Board with number EI-20-726.

The patients with a history of chronic otitis media, ear surgery, other active infections besides COVID-19, hearing loss, smoking, or vertigo were excluded from the study. A grading system for evaluating the effusion in middle ear and mastoid was used to evaluate the images (12).

These scores were applied for left or right mastoid cells and left or right middle ear separately and in a validating grading system, the scores were defined as 0=no effusion, 1=partial effusion, 2= and 2=100% effusion. Maximum total score was 8.

The patients were divided in two groups according to the chest CT findings. Group 1 (78 patients) had typical radiological signs for COVID-19 and group 2 (51 patients) had negative signs of COVID-19. Groups were compared for grading scores.

Statistical Analysis

Data were analyzed by using the SPSS version 21.0 software program (Statistical Package for Social Sciences v.21, IBM, Chicago, IL). Paired simple t-test was used for the comparison of group 1 and group 2 in terms of grading score. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 129 hospitalized patients who were confirmed PCR positive for COVID-19 and had a temporal CT scans were included to this study.

The mean age was 43.3 (standard deviation ± 18.51 ; min-max 19-83 years). Of 129 patients, 78 (60.5%) were male and 51 (39.5%) were female. Patients were divided into two groups according to their chest CT findings. Group 1 had specific chest CT findings and included 78 patients, group 2 had no findings in chest CT and included 51 patients. There was no difference in the female/male proportion between groups ($p=0.611$). There was no difference between the groups regarding comorbid diseases except obesity. Group 1 had a statistically high obesity (Table 1). There was no difference between the groups for the onset symptoms of disease except postnasal drip (Table 2). Postnasal drip was significantly high in group 2.

All patients had normal tympanic membrane. Bilateral partial middle ear and mastoid cavity involvement were observed in the temporal bone scan of two patients. The score of these patients was 4. One patient had bilateral partial mastoid and unilateral middle ear involvement. The score of the patient was 3.

One patient, who had a score of 4, was in group 1 and other two patients were in group 2. Other patients had normal

temporal bone CT images. Findings of the temporal bone scans were compared according to the grading system between the groups and there was no significant difference between the groups ($p=0.258$) (Table 3).

Discussion

SARS-CoV-2 virus is found in high concentrations in the nose and nasopharynx. Nasopharynx has a close relationship with mastoid cells and middle ear. Airway mucosa is involved in COVID-19. Middle ear, eustachian tube, and mastoid cells are covered by airway mucosa that is involved in COVID-19. Due to these findings, ear might be contaminated, but further evidence is required (1,13,14).

It is known that coronaviruses have a role in acute otitis media and upper respiratory tract infections. Effusion is often seen in acute otitis media and upper respiratory tract infections. This effusion can be seen in the radiological examination of the middle ear and mastoid cells. There is limited information about the middle ear involvement of SARS-CoV-2. Virus involvement

might cause otitis media similar to other coronaviruses and this can be observed in radiological scan (6,14,15). Recently, a cadaver study was published, and it was seen that SARS-CoV-2 virus was isolated from the middle ear and mastoid of the cadavers with COVID-19 (16).

The evaluation of the hearing loss pathogenesis of COVID-19 draws attention and needs further studies and more evidence. Middle ear and mastoid cavity may be an important route of infection. Virus may affect the middle ear, inner ear, or mastoid cells and cause hearing loss which may be detected by temporal bone scan. However, there is no study regarding the temporal bone scan of COVID-19.

In the present study, middle ear and mastoid condition was evaluated by using temporal bone tomography scans of COVID-19 patients. The current study is the first study investigating middle ear and mastoid from the temporal CT's in COVID-19.

No specific involvement was found from the temporal CTs. Two patients had bilateral partial effusion in middle ear

Table 1: Additional diseases of the study population

	Group 1 (Positive CT) n=78	Group 2 (Negative CT) n=51	p
Additional disease			
Diabetes mellitus	14	5	0.202*
Hypertension	14	9	0.965*
Coronary artery disease	3	3	0.581*
Malignancy	4	0	0.155*
Obesity	24	6	0.012*
Chronic heart failure	4	0	0.152*

*Student t-test, CT: Computed tomography

Table 2: Symptoms of the study population

	Group 1 (Positive CT) n=78	Group 2 (Negative CT) n=51	p
Symptoms			
Fever	26	19	0.648*
Cough	36	19	0.316*
Postnasal drip	15	18	0.041*
Rhinorrhea	3	6	0.084*
Myalgia	43	27	0.807*

*Student t-test, CT: Computed tomography

Table 3: Comparison of the temporal grading of the study population

	Group 1 (Positive CT) n=78	Group 2 (Negative CT) n=51	p
Temporal CT findings	Mean	Mean	
Temporal grading	0.051	0.13	0.258*

*Student t-test, CT: Computed tomography

and mastoid and one patient had bilateral mastoid cells, and unilateral middle ear effusion. Other patients had normal and healthy temporal CT scans.

Limitations of the study are the retrospective design, limited number of patients in the study groups, and the lack of the hearing tests of the patients. The reason that COVID-19 is very contagious, a prospective study, which performs the temporal bone tomography scan together with a hearing test for all the patients, could not be designed.

Conclusion

There were three patients with the signs of effusion in mastoid air cells or middle ear. There was no specific sign in the temporal CTs. We found that SARS-CoV-2 rarely affects the ear but further studies with larger population groups, detailed hearing tests, cochlear and inner ear evaluations will be useful for the evaluation of the etiology of hearing loss in COVID-19 and ear involvement.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from Ankara City Hospital No.1 Clinical Research Board with number EI-20-726.

Informed Consent: The study was a retrospective observational study.

Peer-reviewed: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Y.İ., M.A., S.B., Concept: S.B., R.G., B.K., Design: Y.İ., M.A., S.B., R.G., Data Collection or Processing: Y.İ., M.A., A.K.K., B.K., Analysis or Interpretation: Y.İ., M.A., A.K.K., B.K., Literature Search: Y.İ., M.A., S.B., A.K.K., B.K., R.G., Writing: Y.İ., M.A., S.B., R.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1177-1179.
2. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564-1567.
3. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, et al. Safety Recommendations for Evaluation and Surgery of the Head and Neck During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146:579-584.
4. Chen JX, Workman AD, Chari DA, et al. Demonstration and Mitigation of Aerosol and Particle Dispersion During Mastoidectomy Relevant to the COVID-19 Era. *Otol Neurotol.* 2020;41:1230-1239.
5. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med.* 1999;340:260-264.
6. Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J, et al. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics.* 1998;102:291-295.
7. Brennan TE, Saadia-Redleaf MI. Occult middle ear and mastoid fluid in acute otitis externa. *Laryngoscope.* 2012;122:2067-2070.
8. Adler SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:1105-1106.
9. Al Muhaimed H, Zakzouk SM. Hearing loss and herpes simplex. *J Trop Pediatr.* 1997;43:20-24.
10. Chandrasekhar SS, Connelly PE, Brahmabhatt SS, et al. Otolologic and audiology evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Otolaryngol.* 2000;21:1-9.
11. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102483.
12. Huyett P, Raz Y, Hirsch BE, et al. Radiographic Mastoid and Middle Ear Effusions in Intensive Care Unit Subjects. *Respir Care.* 2017;62:350-356.
13. Cetinkaya EA. COVID-19 Pandemic and Otolologic Surgery. *J Craniofac Surg.* 28 May 2020.
14. Saadi RA, Bann DV, Patel VA, et al. A Commentary on Safety Precautions for Otolologic Surgery during the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162:797-799.
15. Chen N, Hou Q, Cui Z, et al. Effect of otitis media with effusion and its clinical intervention on the development of mastoid in children. *Acta Otolaryngol.* 2014;134:481-484.
16. Frazier KM, Hooper JE, Mostafa HH, et al. SARS-CoV-2 Virus Isolated From the Mastoid and Middle Ear: Implications for COVID-19 Precautions During Ear Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146:964-966.

Tiroid Kanseri Tanısında ACR-TIRADS Skorlama Sistemi ile Bethesda Sınıflama Sisteminin Birlikte Kullanımının Önemi

The Importance of Using ACR-TIRADS Scoring System and Bethesda Classification System Together in the Diagnosis of Thyroid Cancer

© Serhan Yılmaz, © Hakan Bölükbaşı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Tiroid kanseri (TK) olgularında Bethesda sistemi ile ACR-TIRADS skorlarının birlikte kullanımının önemini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Multinodüler guatr ve TK ön tanılarıyla total tiroidektomi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hasta yaşı, cinsiyeti gibi demografik veriler ve nodül büyüklüğü kayıt altına alındı. Hastaların preoperatif Bethesda kategorilerine göre ACR-TIRADS skorları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 241 hasta dahil edildi. Ortalama yaş $46,68 \pm 12,62$ yıl ve kadın/erkek oranı 205/36 idi. Nodül boyutu ortalama $24,33 \pm 15,7$ mm olarak tespit edildi. Bethesda 1 kategorisinde olan 6 hastanın 2'si (%33,3) TR4, 1 hasta (%16,7) TR5 olarak raporlandı. Bethesda 2 kategorisindeki 46 hastanın 13'ü (%28,3) TR4, 2 hasta (%4,3) TR5 olarak raporlandı. Bethesda 3-4 kategorisindeki 49 hastanın 17'si (%34,6) TR4, 1'i (%2,0) TR5 olarak raporlandı. Bethesda 5 kategorisinde olan 16 hastanın 11'i (%68,8) TR4, 1'i (%6,3) TR5 olarak raporlandı. Bethesda 6 kategorisindeki 124 hastanın 61'i (%49,2) TR4, 13'ü (%10,5) TR5 olarak raporlandı.

Sonuç: ACR-TIRADS raporlama sistemini kullanmanın temel amacı tiroid nodüllerinin malign potansiyelini belirlemek ve benign biyopsi sonuçları gelen olgularda tedavi stratejisini belirlemeye yardımcı olmaktır. Bu çalışmanın sonuçları, tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisinde yardımcı olacak iki yöntemin birlikte kullanımını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, Bethesda, ACR-TIRADS

Abstract

Objectives: We aimed to emphasize the importance of using the Bethesda system and ACR-TIRADS scores together in thyroid cancer (TC) cases.

Materials and Methods: Patients who underwent total thyroidectomy with a pre-diagnosis of multinodular goiter and TC were retrospectively analyzed. Demographic data such as patient age and gender and nodule size were recorded. The ACR-TIRADS scores of the patients were evaluated according to the preoperative Bethesda categories.

Results: A total of 241 patients were included. The mean age was 46.68 ± 12.62 years and the female/male ratio was 205/36. The mean nodule size was 24.33 ± 15.7 mm. Of the 6 patients in the Bethesda 1 category, 2 (33.3%) were reported as TR4 and 1 (16.7%) as TR5. Of the 46 patients in the Bethesda 2 category, 13 (28.3%) were reported as TR4, and 2 (4.3%) as TR5. Of the 49 patients in the Bethesda 3-4 category, 17 (34.6%) were reported as TR4, and 1 (2.0%) as TR5. Of the 16 patients in the Bethesda 5 category, 11 (68.8%) were reported as TR4 and 1 (6.3%) as TR5. Sixty-one (49.2%) of 124 patients in Bethesda 6 category were reported as TR4 and 13 (10.5%) as TR5.

Conclusion: The main purpose of using the ACR-TIRADS reporting system is to determine the malignant potential of thyroid nodules and to help determine the treatment strategy in cases with benign biopsy results. The results of this study support the use of two methods to help in the diagnosis and treatment of thyroid nodules.

Key Words: Thyroid cancer, Bethesda, ACR-TIRADS

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serhan Yılmaz,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 648 31 24 E-posta: drserhanyilmaz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5612-5932

Geliş Tarihi/Received: 21.09.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Tiroid nodülleri (TN) oldukça yaygındır, yetişkinlerin %20 ila %76'sında görülür ve yaşla birlikte insidansı artar (1). TN'nin çoğu iyi huylu olmasına rağmen, yaklaşık %5'i malignite riski taşır (2). Son zamanlarda, tiroid kanseri (TK) insidansında dünya çapında istikrarlı bir artış mevcuttur, bu artışın frekansta gerçek bir artıştan ziyade gelişmiş teşhis metodlarıyla ilişkilendirilebilir (3). Erken teşhis edildiğinde ve patolojik olarak iyi ayırt edildiğinde, TK'leri rahatlıkla tedavi edilebilir ve prognozu mükemmel yakındır. Evre 1 TK tiplerinin çoğunun 5 yıllık gövrelî sağkalım oranı %100'e yaklaşmaktadır (4).

Ultrasonografi (USG) TN'nin değerlendirilmesinde laboratuvar tetkikleri ile birlikte ilk başvurulacak tetkiktir. USG, TK'nin tanı ve tedavisinde ilk teşhis ve tanıdan itibaren ameliyat öncesi planlamada ve ameliyat sonrası takipte rutin olarak kullanılmaktadır (1). USG solid ve kistik TN'nin arasında ayırım yapabilir ayrıca solid yapı, hipoekojenite, sınır düzensizliği, genişlikten daha uzun boy ve mikrokalsifikasyonların varlığı gibi özelliklere dayanarak benign ve malign nodüller arasındaki ayrımı kolaylaştırabilir (5). Amerikan Radyoloji Birliği'nin (ACR) son zamanlarda USG bulguları ile TN olan hastaların yönetimi için bir kılavuz yayınlamıştır (6). ACR-TIRADS (Tiroid görüntüleme rapor ve data sistemi) olarak bildirilen ve ultrasonografik karakteristikler ve nodül boyutuna göre TN'deki kanser riskini belirleyen ayrıca USG özelliklerine göre TN yönetimini [ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya ultrasonografik takip] tanımlayan 5 seviyeli bir sınıflandırma sistemidir (TR1 ila TR5 seviyeleri). Bu kılavuz klinisyenlerin İİAB'nin gerekli olup olmadığına karar vermesine yardımcı olmaktadır. Bu yaklaşım gereksiz tiroid biyopsilerinden kaçınılarak maliyet tasarrufu sağladığı gibi biyopsi sonucu benign gelen nodüllerde gözden kaçan maligniteleri işaret edebilir. Tiroid bezinin ince iğne aspirasyonunun, TN olan hastaların değerlendirilmesi için önemli ve yaygın olarak kabul edilen, uygun maliyetli, basit, güvenli ve doğru bir yöntem olduğu da kanıtlanmıştır (7). Tecrübeli ellerde solid nodüllerin aspirasyonlarının yüzde 90 ila 97'sinde yeterli örnekler elde edilebilir. İİAB'nin tiroid malignitesinin saptanmasında %95 civarında genel bir doğruluk oranına sahip olduğunu bildirilmektedir (8). İlk olarak 2008 yılında Bethesda tiroid sitopatolojisini sınıflandırma sistemi olarak bilinen, tiroid İİAB'lerinin yorumlanması için standartlaştırılmış bir terminoloji kullanarak bir atlas ve kılavuz yayınlama girişimi olmuştur (9,10). 2017 güncellemesi ile, Bethesda sistemi her tiroid İİAB raporunun 6 tanı kategorisinden biriyle raporlanmasıdır (11). Bununla birlikte, çoğu laboratuvardaki tiroid İİAB'lerinin yaklaşık %10'u teşhissiz veya yetersiz olabilmektedir (12). Diğer tüm testler gibi, İİAB'nin de sınırlamaları ve teşhis zorlukları vardır. Bu sınırlamalar, yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları ve açıkça benign veya malign olmayan belirsiz veya şüpheli

gruba giren İİAB sonuçlarını da içerebilir (7,8,13). İlk sitolojik sonuçlar benign olsa bile, şüpheli US özelliklerine sahip TN'de malignite riskinin %56,6 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (13).

Sitoloji sonuçlarının sınıflandırılmasında ve nodüllerin malignitesinden şüphelenilen USG özelliklerinin belirlenmesinde oluşturulan kılavuzlar TN'nin takip ve tedavilerinin daha doğru bir şekilde yönetilmesi sağlamıştır.

Çalışmamızda histopatolojik olarak tanı konulan TK olgularında Bethesda sistemi ile yeni bir sınıflandırma sistemi olan ACR-TIRADS skorlarının birlikte kullanımının önemini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2015 - Mayıs 2020 tarihleri arasında 3. basamak bir Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'ne başvuran ve multinodüler guatr ve TK ön tanılarıyla total tiroidektomi yapılan ve histopatolojik olarak TK tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (KAEK/2020.08.171). Veriler hastane otomasyon sisteminden (PANATES) alındı ve analiz edildi. On sekiz yaş üzeri tüm hastalar çalışmaya dahil edildi, nüks olgular ve eşlik eden paratiroid hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hasta yaşı, cinsiyeti gibi demografik veriler ve nodül büyüklüğü ile ilgili veriler kayıt altına alındı. Hastaların preoperatif USG eşliğinde İİAB sitoloji sonuçları ve USG raporları değerlendirildi.

USG lineer yüksek frekanslı prob (5-14 MHz) kullanılarak uzman radyologlar tarafından yapıldı ve gri tonlama ve renkli doppler incelemeleri kullanıldı. USG raporları geriye dönük olarak incelendi ve ACR-TIRADS sınıflamasına göre kategorize edildi. Radyoloji raporunda ACR-TIRADS skorlaması elde edilemeyecek tanımlayıcı bir raporu olmayan olgular çalışmadan çıkarıldı. ACR-TIRADS'ye göre nodülün yapısı için 0 ila 2 puan; ekojenite, şekil ve kenar boşluğu için her biri 0 ila 3 puan; ve ekojenik odak kategorisinden 0 ila 3 puan (geçerli olanların tümünü seçerek) arasında puan verildi. Daha sonra özetleyici bir ACR-TIRADS seviyesi sağlamak için TR1 (iyi huylu, normal tiroid dokusu), 0 puan; TR2 (şüpheli değil), 2 puan; TR3 (hafif şüpheli), 3 puan; TR4 (orta derecede şüpheli), 4 ila 6 puan; ve TR5 (çok şüpheli), ≥ 7 puan olacak şekilde sınıflandırma yapıldı. TR3 kategorisi, nodül boyutu (TR3; $<25\text{mm}$ ve TR3; $\geq 25\text{mm}$) açısından iki alt gruba ayrıldı.

USG eşliğinde tiroid İİAB, radyologlar tarafından 23 ila 27 gauge iğneler kullanılarak yaklaşık 2 ila 4 geçişle gerçekleştirildi. İİAB'den elde edilen materyaller cam slaytlar üzerine yayıldı ve sitoloji örnekleri patoloji departmanına gönderildi ve sonuçlar sitopatologlar tarafından resmi bir rapor şeklinde bildirildi. Her olgu için dört slayt smear yapıldı ve hemen yaklaşık %95

etil alkol içinde yaklaşık 30 dakika sabitlendi. Tüm slaytlar papanicolaou boyası ile boyandı. Tiroidin sitolojik tanısı, "Bethesda tiroid sitopatolojisi raporlama sistem" (TBSRTC) 2017 kılavuzlarına göre sınıflandırıldı. Her rapor altı tanı kategorisine göre değerlendirildi. Buna göre 1, tanısız olmayan veya yetersiz; 2, iyi huylu; 3, belirsiz önemi olmayan a tipi/önemi belirsiz foliküler lezyon; 4, foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm için şüpheli; 5, malignite şüphesi ve 6, malignite olarak değerlendirildi. Birden fazla nodül durumunda, bir nodül malign ve diğeri benign olsa bile, olgu sitolojide malign olarak bildirildi ve malign olarak sınıflandırıldı. Bir hastada 2 farklı tanı veren birden fazla İİAB örneği varsa daha yüksek malign potansiyeli olan tanı kabul edildi. Bethesda 1-2-3-4 kategorideki multinodüler guatrli olgularda kategorilerine en az 2 kez İİAB neticesi sonrası operasyon kararı alındı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Tüm analizler, Windows için Sosyal Bilimler İstatistik Paketi 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 241 hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı $46,68 \pm 12,62$ yıl ve kadın/erkek oranı 205/36 idi. Hastalarda nodül boyutu ortalama $24,33 \pm 15,7$ mm olarak tespit edildi. Demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

İİAB neticelerine göre Bethesda kategorileri değerlendirildiğinde; Bethesda 1: 6 (%2,5), Bethesda 2: 46 (%19,1), Bethesda 3: 34 (%14,1), Bethesda 4: 15 (%6,2), Bethesda 5: 16 (%6,6) ve Bethesda 6: 124 (%51,5) hasta olduğu izlendi. Benzer şekilde ACR-TIRADS Sınıflarında ise TR1: 13 (%5,4), TR2: 87 (%36,1), TR3; <25 mm: 9 (%3,7), TR3; ≥ 25 mm: 11 (%4,5), TR4: 104 (%43,2) ve TR5: 17 (%7,1) hasta olduğu gözlemlendi.

Hastalarda histolojik alt tip olarak $n=201/0,83,4$ papiller karsinom, $n=25/0,10,4$ foliküler karsinom ve $n=15/0,6,2$ medüller karsinom tespit edildi (Tablo 2). Bethesda kategorilerine karşılık gelen ACR-TIRADS sınıfları Tablo 3'te verilmiştir.

Bethesda 1 kategorisinde olan 6 hastanın 2'sinde (%33,3) nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 1 hastada (%16,7) ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 2 kategorisindeki 46 hastanın 13'ünde (%28,3) nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 2 hastada (%4,3) ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 3-4 kategorisindeki 49 hastanın 17'sinde (%34,6) nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 1'inde (%2,0) ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 5 kategorisinde olan 16 hastanın 11'inde (%68,8) nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 1'i (%6,3) ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 6 kategorisindeki 124 hastanın 61'inde (%49,2) nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 13'ü (%10,5) çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır.

Tartışma

TN toplumda çok sık görülmektedir ayrıca son yıllarda tiroid kanserlerinin insidansında da belirgin artış vardır. Hem TN hem de TK'nin kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (14). Bizim çalışmamızda da kadın/erkek oranı 205/36 olarak tespit ettik.

Tiroid USG, İİAB ile birlikte TN'si olan hastaların değerlendirilmesinde ve cerrahi adaylarının saptanmasında

Tablo 1: Demografik veriler

	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm SS*
Yaş	19	79	$46,68 \pm 12,62$
Cinsiyet			
Kadın (n/%)	205 (%85,1)		
Erkek (n/%)	36 (%14,9)		
Nodül boyutu (mm)	6	89	$24,33 \pm 15,7$

*Standart sapma

Tablo 2: Histolojik alt tipler

Histoloji	n/%
Papiller kanser	201/0,83,4
Foliküler kanser	25/0,10,4
Medüller kanser	15/0,6,2

Tablo 3: Bethesda kategorilerinin ACR-TIRADS karşılıkları

Bethesda	ACR-TIRADS (n/%)					
	TR1	TR2	TR3; <25 mm	TR3; ≥ 25 mm	TR4	TR5
1 (n=6)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	0	0	2 (%33,3)	1 (%16,7)
2 (n=46)	4 (%8,7)	22 (%47,8)	3 (%6,5)	2 (%4,3)	13 (%28,3)	2 (%4,3)
3 (n=34)	4 (%11,8)	13 (%38,2)	0	4 (%11,8)	12 (%35,3)	1 (%2,9)
4 (n=15)	1 (%6,7)	8 (%53,3)	0	1 (%6,7)	5 (%33,3)	0
5 (n=16)	1 (%6,3)	3 (%18,8)	0	1 (%6,7)	11 (%68,8)	1 (%6,3)
6 (n=124)	2 (%1,6)	39 (%31,5)	6 (%4,8)	3 (%2,4)	61 (%49,2)	13 (%10,5)

önemli bir rol oynamaktadır (15,16). İİAB ile TK'nin preoperatif tespiti %83 duyarlılık (aralık, %65-%98), özgüllük %92 (aralık, %72-%100), pozitif tahmin değeri %75 (aralık, %50-%96), yanlış negatif oranı %5 (aralık, %1-%11) ve yanlış pozitif oranı %5 (aralık, %0-7) olarak tanımlanmıştır (17). ACR-TIRADS skorlaması, TN'lerde malignite riskinin belirlenmesinde önemli bir yaklaşım ortaya koymuştur (18).

TIRADS'nin tanımlanması ve bu sınıflandırma sisteminin Amerikan Radyoloji Birliği tarafından onaylanması ile raporlarda standardizasyon ile (19) doğru bir klinikopatolojik korelasyon sağlamıştır. Daha önceki çalışmalardan da görüleceği gibi (19,20,21), güçlü bir klinikopatolojik korelasyon, malignite riskini ortaya koymada bize rehberlik edecek ve dolayısıyla ACR-TIRADS'nin benign olarak tanımladığı lezyonları veya belirsiz sitoloji sonuçlarının yönetiminde bize rehberlik edecektir. Endokrinologlar, cerrahlar ve radyologlar ACR-TIRADS sınıflandırma sisteminin yararlarını öğrendiklerinde klinik uygulamalarında rahatlıkla kullanabileceklerdir (22,23). ACR-TIRADS 2-5 kategorisinde bildirilen malignite oranları, Horvath ve ark. (24) tarafından sırasıyla TR2 %0, TR %3 14,1, TR4 %45 ve TR5 %89,6 ve Park ve ark. (25) tarafından sırasıyla TR2 %9,6, TR3 %31,1, TR4 %76,8 ve TR5 %100 olarak rapor edilmiştir. Kwak ve ark. (5) TR 2, 3, 4a, 4b, 4c ve 5 için malignite riskini TR2 %0,1, TR3 %1,7, TR4a %3,3, TR4b %9,2, TR4c %44,4-72,4 ve TR5 %87,5 olarak bildirmişlerdir (5).

TN'lerinin İİAB tanı için diğer tanı yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılık ve prediktif değere sahiptir. TN'lerinin iyi huylu nodüller olarak sınıflandırılmasında, gereksiz cerrahinin azaltılmasında veya ameliyat gerektiren malign nodüllerin sınıflandırılmasında hızlı, uygun maliyetli ve çok yararlı bir yöntemdir (26,27). Bethesda sistemi (TBSRTC) 2007 yılında tiroid sitolojisinin raporlanmasında kullanılan terminolojiyi standartlaştırmak amacıyla uygulamaya konmuştur. Bethesda sisteminde tiroid sitolojisi raporlaması için altı kategoride vardır ve her kategori bir kriter listesi ile desteklenmektedir (27). Bethesda sisteminde her kategori için malignite riski atar. Kategori 1 %1-4, kategori 2 %0-3, kategori 3 %5-15, kategori 4 %15-30, kategori 5 %60-75 ve kategori 6 %97-99% (28) malignite riski %3'ü geçmemesi gereken kategori 2'de (benign) rastlantısal maligniteli olguları dışlamak için hem radyolojik hem de patolojik korelasyon da dahil olmak üzere ileri değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Benign sitolojik kategori ile ilişkili malignite riskinin %1-10 olduğunu bildiren 2015 Amerikan Tiroid Birliği Rehberi'nde de aynı durum vurgulanmıştır (29). Bizim çalışmamızda Bethesda 1 kategorisinde olan 6 hastanın 2'sinde (%33,3) nodül USG bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 1 hastada ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 1 kategorisinde malignite riskinin oldukça düşük olmasına rağmen bizim hasta serimizde %50 hastada ACR-TIRADS sınıflamasının operasyon

kararında oldukça etkili ve sonuçlar açısından da oldukça faydalı olduğu görüldü.

Bethesda 2 kategorisindeki 46 hastanın 13'ünde nodül USG bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 2 hastada ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 2 grubunda malignite riskinin %0-3 aralığındadır. Çalışmamızda hastaların %32,6'sında ACR-TIRADS ın maligniteyi işaret ettiğini tespit ettik.

Bethesda 3-4 kategorisindeki 49 hastanın 17'sinde nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 1'inde ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 3 de malignite riski %5-15 dir. Bethesda 4 de %15-30'dur. Çalışmamızda bu hastaların %34,6'sında ACR-TIRADS sınıflaması maligniteyi işaret etmiştir.

Bethesda 5 kategorisinde olan 16 hastanın 11'inde nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 1'i ise çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 5 de malignite oranları %60-75 dir. Çalışmamızda bu hasta grubunda ACR-TIRADS'a göre %75 oranında malignite bulguları vardır.

Bethesda 6 kategorisindeki 124 hastanın 61'inde nodül ultrason bulgularına göre orta derecede şüpheli (TR4), 13'ü çok şüpheli (TR5) olarak raporlanmıştır. Bethesda 6 da malignite oranı %90-97'dir. Çalışmamızda bu grup hastada TIRADS'a göre %59,6 oranında malignite şüphesi mevcuttur. Bethesda 1-2-3 grubundaki maksimum malignite riskinin %15 civarında olduğu göz önüne alınacak olursa bizim hasta grubumuzda 1-2-3 de toplam 86 hasta vardır ve bu hastaların 37'sinde (%43,2) ACR-TIRADS maligniteyi işaret etmiştir.

Sonuç

Çalışmamız kısıtlı hasta sayısı ile retrospektif olması ve USG raporlarının geriye dönük olarak incelenerek yeniden ACR-TIRADS'a göre kategorize edilmesine rağmen özellikle, Bethesda'ya göre benign grup olarak kabul edilen 1-2-3 kategorilerinde yer alan multinodüler guatr hastalarında aslında tedavi stratejisine ciddi şekilde yön verdiği tespit ettik. ACR-TIRADS raporlama sistemini kullanmanın temel amacı TN'lerinin malign potansiyelini belirlemek ve benign biyopsi sonuçları gelen olgularda da tedavi stratejisini belirlemeye yardımcı olmasıdır. Bu çalışmanın sonuçları, klinisyenlere TN'lerinin tanı ve tedavisinde yardımcı olacak 2 yöntemin birleşimini desteklemektedir. Bu nedenle tiroid ultrasonu yapan radyologların, klinisyenlerin ve cerrahların ultrason raporlarını ACR-TIRADS ile ilişkilendirmeleri ve sonuçlarını da takip etmeleri gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından KAEK/2020.08.171 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı bilgilendirilmiş onay alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Y., H.B., Konsept: S.Y., Dizayn: H.B., Veri Toplama veya İşleme: S.Y., Analiz veya Yorumlama: S.Y., Literatür Arama: S.Y., H.B., Yazan: S.Y., H.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:287-291.
- Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121:197-202.
- Wei X, Li Y, Zhang S, et al. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck.* 2016;38:309-315.
- Thyroid cancer survival by type and stage. In: thyroid cancer. Accessed March 3, 2014.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260:892-899.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TIRADS Committee. *J Am Coll Radiol.* JACR. 2017;14:587-595.
- Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med.* 1982;73:381-384.
- Mundas B, Mcallister I, Carson J, et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology in diagnosis of thyroid swellings. *Internet J Endocrinol* 2006.
- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:425-437.
- Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* New York: Springer; 2010.
- Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. *Acta Cytol.* 2016;60:399-405.
- Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:658-665.
- Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, et al. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2009;19:1923-1931.
- Oyar O. *Boyun Ultrasonografisi.* İzmir: Güven-Nobel Tıp Kitabevleri.; 2000. s. 161-168.
- Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid.* 2000;10:235-241.
- Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:24-28.
- Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313:926-935.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:587-595.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1748-1751.
- Yoon JH, Lee HS, Kim EK, et al. Thyroid Nodules: Nondiagnostic Cytologic Results according to Thyroid Imaging Reporting and Data System before and after Application of the Bethesda System. *Radiology.* 2015;276:579-587.
- Chng CL, Kurawinski TR, Beale T. Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:711-716.
- Chandramohan A, Khurana A, Pushpa BT, et al. Is TIRADS a practical and accurate system for use in daily clinical practice? *Indian J Radiol Imaging.* 2016;26:145-152.
- Srinivas MN, Amogh VN, Gautam MS, et al. A Prospective Study to Evaluate the Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System in Differentiation between Benign and Malignant Thyroid Lesions. *J Clin Imaging Sci.* 2016;6:5.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1748-1751.
- Park JY, Lee HJ, Jang HW, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19:1257-1264.
- Sarkis LM, Norlen O, Aniss A, et al. The Australian experience with the Bethesda classification system for thyroid fine needle aspiration biopsies. *Pathology.* 2014;46:592-595.
- Melo-Urbe MA, Sanabria Á, Romero-Rojas A, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in Colombia: Correlation with histopathological diagnoses in oncology and non-oncology institutions. *J Cytol.* 2015;32:12-16.
- Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, et al. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal.* 2018;15:4.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.