

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 60

Sayı / Issue: 4

Aralık / December 2021

Sayfa / Pages: 305-430

Editör / Editor

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / *Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye*

Editör Yardımcıları / Co-Editors

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / *Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye*

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / *Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye*

Yusuf ÖZBEL - Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye*

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / *Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye*

Yiğit UYANIKGİL - Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye*

Pervin KORKMAZ EKREN - Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / *Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye*

İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / *Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye*

Ahmet Özgür YENİEL - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / *Dept. of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye*

Biyostatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - *Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Turkey*

Juzar ALI - *LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States*

J Patrick BARBET - *University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France*

Ali BAŞÇI - *Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, İzmir, Turkey*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - *University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland*

Theodore G. TROUPIS - *National and Kapodistrian University of Athens, Dept. of Anatomy Faculty of Medicine, Athens, Greece*

Jose A. KARAM - *MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States*

Eduardo Weruaga PRIETO - *Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neuroreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain*

Metin ÖZDEMİRLİ - *Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States*

Hasan TEKGÜL - *Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, İzmir, Turkey*

Tarık TIHAN - *University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States*

Utku YAVUZ - *Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany*

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679

Basım / Press


Ege Üniversitesi Rektörlüđü Basımevi Müdürlüğü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

30.12.2021

Yıllık abone creti 100 TL, tek sayı bedeli 25 TL'dir.
The annual subscription fee is 100 TL, the single issue fee is 25 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com.tr or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web
adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak
erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be
obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the
manuscript on the web site.*

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

RESEARCH ARTICLES

Factors affecting survival in liver metastasis of colorectal cancer*Kolorektal kanserin karaciğer metastazında sağ kalımı etkileyen faktörler*

Osman Bozbıyık

Ahmet Çoker

305

Kök hücreler kanser hücrelerinin mikro çevresindeki sitokin yanıtlarını etkiler: Meme kanseri ve dental pulpa kök hücreleri arasındaki etkileşim*Stem cells affect cytokine responses in the microenvironment of tumor cells: Interaction between breast cancer and dental pulp stem cells*

Sayra Dilmaç

Mustafa Gökhan Ertosun

Eda Açıkgoz

Gamze Tanrıöver

314

Clinical and radiographic evaluation of femoral shaft fractures in a pediatric population treated with titanium elastic nails*Titanyum elastik çivi ile tedavi edilmiş pediatrik popülasyondaki femur shaft kırıklarının klinik ve radyografik olarak değerlendirilmesi*

Ceyhun Çağlar

Fahri Emre

324

Cell-Free supernatants of lactobacilli inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus* and carbapenem-resistant *Klebsiella* strains*Laktobasillerden elde edilen hücresiz süzüntülerin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli *Enterococcus* ve karbapeneme dirençli *Klebsiella* suşlarını inhibisyonu*

Fatma Kalaycı Yüksek

Defne Gümüş

Derya Bayırlı Turan

Yaşar Nakipoğlu

Rıza Adaleti

A. Mine Küçüker

332

Investigation of the computerized tomography histogram analysis in distinction of distal ureteral stone and pelvic phlebolith*Distal üreter taşı ile flebolit ayırımında bilgisayarlı tomografi histogram analizinin yerinin araştırılması*

İbrahim Çağrı Tural

Nursel Yurttutan

Murat Baykara

Betül Kızıldağ

340

Plevral sıvı kolesterol düzeyinin eksüda ve transüda ayırımındaki rolü*Role of pleural fluid cholesterol level in discrimination of transudates and exudates*

Sinem Ermin

Hazal Kayıkcı

Özgür Batum

Ufuk Yılmaz

347

Günübirlik anestezi uygulamalarımız ve gelişen komplikasyonlar*Our practices of outpatient anesthesia and complications*

Cengiz Şahutoğlu

Nursen Karaca

Semra Karaman

Nüzhet Seden Kocabaş

Işık Alper

Meltem Uyar

Fatma Zekiye Aşkar

354

Do physical therapy modalities have additional benefit over exercise therapy in the management of ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial

Ankilozan spondilit tedavisinde fizik tedavi yöntemlerinin egzersize ek olarak olumlu etkileri var mıdır? Randomize kontrollü çalışma

Ulku Donmez Cihat Ozturk Ece Cinar Hayriye Kocanaogullari
Sercan Gucenmez Simin Hepguler 365

Yaşlı bireylerin kronik ağrıyla baş etme durumları ve etkileyen faktörlerin incelenmesi

Examination of elderly people's coping with chronic pain and affecting factors

Emine Karaman Kadriye Sayın Kasar Hülya Kankaya 375

Rutin kan testleriyle COVID-19 tanı tahmininde makine öğrenmesi yöntemleriyle bir mobil uygulama geliştirilmesi

Development of mobile application by using machine learning methods for the prediction of COVID-19 diagnosis with routine blood tests

Mert Demirarslan Aslı Suner 384

The Importance of neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and thrombocyte-lymphocyte ratio in addition to abnormal laboratory parameters in COVID-19 pneumonia

Anormal laboratuvar parametrelerine ilave olarak, nötrofil-lenfosit, monosit-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranlarının COVID-19 pnömonisindeki önemi

Nermin Keni Begendi Fatma Kaçar Mikail Dağ Arzu Tarakçı
Şule Özdemir Armağan Fatih Saçkan Muhammet Cemal Kızırlarslanoğlu 394

Acil serviste tıbbi sosyal hizmet müdahalesi gereksinimi olan hastaların retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of patients who need social service interview in emergency department

Sercan Yalçınlı Funda Karbek Akarca Berna Yerdelen 402

Oosit toplama sırasındaki folikül yıkamanın fertilite prezervasyonu siklusları sonuçlarına etkisi, retrospektif çalışma

The effect of follicle flushing during oocyte retrieval on fertility preservation cycle outcomes, retrospective study

Volkan Emirdar Ferruh Acet 407

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde korona virüs aşısı olan kişilerin korona virüs aşısı hakkında bilgi düzeylerinin ve erişkin aşılaması durumlarının değerlendirilmesi

Evaluation of knowledge levels and other adult vaccines situations who vaccinated for coronavirus vaccine in Ege University Faculty of Medicine Hospital

Dilşah Başkol Deniz Akyol Selin Ece Taşbakan
Hüsnü Pullukçu Meltem Işıkgöz Taşbakan 412

OLGU SUNUMLARI

CASE REPORTS

Millard-Gubler Sendromlu bir olguda şaşılık ve okuloласти cerrahisi

Strabismus and oculoplastic surgery in a case with Millard-Gubler Syndrome

Derya Özkan

Osman Bulut Ocak

Hilal Zeynep Ceylan

Birsen Gökyiğit

Muhittin Taşkapılı

418

A rare cause of hypercalcemia: two cases of parathyroid adenoma

Hiperkalseminin nadir bir nedeni: paratiroid adenomu olan iki olgu

Merve Nur Hepokur

Meltem Özkök

Meltem Çağlar Oskaylı

İbrahim Ali Özemir

Aşan Önder

423

GÖRÜNTÜ SUNUMLARI

IMAGE PRESENTATIONS

A rare pediatric case with radiological findings: pelvic cystic schwannoma

Radyolojik bulgularıyla nadir bir pediatrik olgu: pelvik kistik şivannom

Ahmet Kasım Karabulut

Gonca Koc

Emre Divarçı

Javid Naghiyev

Recep Savas

427

Erişkin bir hastada pulmoner sekestrasyon

Pulmonary sequestration in an adult patient

Cihat Pınarcı

Selen Bayraktaroğlu

Özge Can

430

Factors affecting survival in liver metastasis of colorectal cancer

Kolorektal kanserin karaciğer metastazında sağ kalımı etkileyen faktörler

Osman Bozbıyık Ahmet Çoker

Ege University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Izmir, Turkey

ABSTRACT

Aim: Colorectal cancer is among the most common malignancies and liver metastasis is developed in 50% of the patients. Hepatic resection is the most effective treatment in liver metastasis of colorectal cancer. The present study aimed to determine the factors that affect survival in patients who underwent hepatic resection in liver metastasis of colorectal cancer.

Materials and Methods: The data on patients who underwent hepatic resection due to liver metastasis of colorectal cancer in Ege University, Faculty of Medicine, General Surgery Department were retrospectively analyzed. Survival data were collected with the review of patient follow-up files. The effects of the factors pertaining to the patients on survival were determined.

Results: The mean age of the 62 participating patients was 58.08 ± 10.92 years. Total survival rate was 50.4 months (CI: 41.2-59.7). The factors that statistically significantly reduced the survival rate were determined as follows: Patient age > 65 (<65 years: 56.4 ± 5.5 months / ≥ 65 years: 29.3 ± 4.8 months, $p = 0.007$), presence of more than four lymph node metastases in the primary tumor (N0: 56.1 ± 7.9 months / N1: 56.5 ± 6.5 months / N2: 18.0 ± 3.0 , $p = 0.001$), presence of bilobular liver metastasis (Uni-lobular: 53.4 ± 5.0 months / bilobular: 24.0 ± 4.4 months, $p = 0.026$), and liver resection margin closer than 2 mm (<2 mm: 28.4 ± 7.7 months / 2-9 mm: 61.1 ± 7 , 6 months, ≥ 10 mm: 46.3 ± 5.9 months, $p = 0.003$). No statistically significant differences were determined in survival based on gender, location of the primary tumor, the invasion depth of the primary tumor, the time between colorectal and liver surgery, the carcinoembryonic antigen level, the metastasis diameter, the number of metastases and the extent of surgical resection.

Conclusion: In patients who underwent surgical resection for liver metastasis of colorectal cancer, age older than sixty-five years, the presence of more than four lymph nodes in the colon resection material, bilobular liver metastasis, and a surgical margin closer than 2 mm were poor prognostic factors.

Keywords: Colon cancer, liver metastasis, rectal cancer, survival analysis.

ÖZ

Amaç: Kolorektal kanser en sık görülen malignitelerden biridir ve hastaların %50'sinde karaciğer metastazı gelişir. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında hepatic rezeksiyon en etkili tedavi yöntemidir. Bu çalışmanın amacı kolorektal kanserlerin karaciğer metastazında hepatic rezeksiyon uygulanan hastalarda sağ kalımı etkileyen faktörlerin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeniyle hepatic rezeksiyon uygulanmış olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların takip dosyaları incelenerek sağ kalım verileri elde edildi. Hastalara ait faktörlerin sağ kalıma etkisi değerlendirildi.

Corresponding author: Osman Bozbıyık
Ege University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Izmir, Turkey
E-mail: bozbıyiko@gmail.com
Application date: 14.01.2021 Accepted: 19.02.2021

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 62 hastanın yaş ortalaması 58,08±10,92 idi. Genel sağ kalım ortalaması 50,4 ay (CI: 41,2-59,7) olarak saptandı. Hasta yaşının 65'ten büyük olması (<65 yıl:56,4±5,5 ay / ≥65 yıl:29,3±4,8 ay, p=0,007), primer tümörde dörtten fazla lenf nodu metastazı olması (N0:56,1±7,9 ay/ N1:56,5±6,5 ay/ N2:18,0±3,0, p=0,001), bilober karaciğer metastazı varlığı (Unilober: 53,4±5,0 ay/ bilober: 24,0±4,4 ay, p=0,026) ve karaciğer rezeksiyon sınırının 2 mm'den yakın olması (<2 mm: 28,4±7,7 ay/ 2-9 mm:61,1±7,6ay, ≥10mm: 46,3±5,9ay, p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağ kalımı azaltan faktörler olarak saptandı. Cinsiyet, primer tümörün yerleşimi, primer tümörün invazyon derinliği, kolorektal ve karaciğer cerrahisi arasındaki süre, karsinoembriyonik antijen düzeyi, metastazın çapı, metastaz sayısı ve cerrahi rezeksiyonun genişliği ile sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Sonuç: Kolorektal kanserin karaciğer metastazına yönelik cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda, 65 yaşından büyük olmak, kolon rezeksiyon materyalinde dörtten fazla lenf nodu olması, bilober karaciğer metastazı ve cerrahi sınırın 2 mm'den yakın olması kötü prognostik faktörlerdir.

Anahtar Sözcükler: Kolon kanseri, karaciğer metastazı, rektum kanseri, sağ kalım analizi.

INTRODUCTION

Colorectal cancer is the third most common cancer in the world with 1.8 million new diagnoses per year and is the second most common cause of cancer mortality (1). Liver metastasis is observed in 50-60% of colorectal cancer cases during the lifetime (2). The most common metastasis site in colorectal cancers is the liver. Treatment of liver metastases has improved significantly in colorectal cancer during recent years. The resection of liver metastases has significantly improved the survival rate and the chance of cure in colorectal cancer (3, 4). These rates improved due to significant improvements in chemotherapeutical agents. Targeted treatments also promise effective results (5). Currently, surgical resection could be performed at higher rates in liver metastases of colorectal cancers through gradual hepatic resections, ablation methods, resection of other isolated organ metastases and neoadjuvant treatment (6).

Several studies demonstrated that potential cure could be possible in patients whose liver metastases could be resect. Advances in both surgical and systemic treatments improved the prognosis of liver metastasis in colorectal cancer during recent years (4, 7). However, the controversy on the timing, type of liver resection, and extent of surgery, and optimal chemotherapy continues without any consensus in the literature. The present study aimed to analyze the factors that affect survival in patients who underwent surgical liver metastasis resection in colorectal cancer.

MATERIALS and METHODS

Adult patients who underwent liver metastasis resection due to colorectal cancer at Ege

University, Faculty of Medicine, General Surgery Department between 2003 and 2009 were included in the study. The retrospective patient data were collected from patient files. Patients' general surgery and oncology follow-up files were examined and the patient status, relapse and survival data at the final follow-up were obtained. Only adult colorectal cancer patients who underwent surgical resection of liver metastasis were included in the study. Patients who underwent microwave ablation, chemoembolization or radiofrequency ablation of the liver metastasis were excluded. Patients with non-colorectal cancer liver metastases were also excluded. In the study, hepatic resection indications were determined as availability of curative resection of primary colorectal cancer, a metastasis limited to only the liver, and availability of adequate liver tissue after resection. The variables, which were investigated for their effect on survival were: age, gender, location of the primary tumor, invasion depth of the primary tumor, lymph node status, time between colorectal and hepatic surgeries, preoperative carcinoembryonic antigen (CEA), diameter of the metastasis, number of metastases, location of metastasis (uni-lobular / bilobular), the extent of surgical resection and the surgical margin.

SPSS Statistics for Windows, version 13.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) software was used in statistical analysis. Survival curves were plotted with the Kaplan-Meier method. The analysis of factors that could affect the survival rate was conducted with the Cox-Mental Log-Rank Test. A p value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Sixty-two colorectal cancer patients with liver metastases who underwent metastasis resection were included in the study. The mean patient age was 58.08 ± 10.92 , and the median patient age was 58 (24-81). Thirty-four (54.8%) patients were male and 28 (45.2%) were female. The primary tumor was rectal adenocarcinoma in 26 (41.9%) patients and colon adenocarcinoma in 36 (51.8%) patients. The mean primary tumor diameter was 4.6 (2.0-9.0) cm. The invasion depth of the primary tumor and lymph node metastasis could be determined in 46 patients and could not be determined in 16 patients. Based on the TNM classification, one patient was T1, one patient was T2, 21 patients were T3, and 23 patients were T4. Lymph node status was determined as follows: 14 patients were N0, 21 patients were N1, and 11 patients were N2. The time between primary tumor and liver metastasis interventions was classified into three groups. Thus, primary tumor surgery and liver metastasis surgery was performed in the same operation in nine patients, there was less than one year between the two surgeries in 27 patients, and there was more than one year between the two surgeries in 26 patients.

In six participating patients, it was determined liver metastases were not adequate for resection at the time of initial diagnosis, but resection was suitable after chemotherapy. While the CEA serum level was below the 5 ng/ml reference value in our hospital in 22 patients, and it was above this value in 32 patients before the liver surgery, and CEA serum level was not determined in eight patients. The mean diameter of the largest liver metastasis was 3.9 (1.1-9.0) cm. While the diameter of the largest liver metastasis was less than 5 cm in 44 (71.0%) patients, it was greater than 5 cm in 18 (29.0%)

patients. Solitary liver metastases were observed in 36 (58.1%) patients, there were two metastases in 15 (24.2%), three in eight (12.9%), and four in three (4.8%) patients. Liver metastases were uni-lobular in 54 (87.1%) patients, and bilobular in eight (12.9%) patients. Segmentectomy or smaller resections were performed in 29 (46.8%) patients, and larger resections were performed in 33 (53.2%) patients (Table-1). Histologically, the tumor was closer than 2 mm to the surgical margin in 14 (22.6%) patients. In 26 (41.9%) patients, the tumor was more than 2 mm distant but closer than 1 cm to the surgical margin, and in 22 (35.5%) patients, the tumor was farther than 1 cm to the surgical margin.

The mean survival of the whole group was 50.4 months (CI: 41.2-59.7). The median survival was 49 months, and the shortest survival was 0.5 months. Mortality developed in the early postoperative period in two patients. The first patient died on postoperative 15th day due to liver failure, and the other patient died on the 2nd month due to pneumonia.

It was determined that poor prognosis factors included an age older than 65 during liver metastasis surgery, the presence of more than four lymph nodes within the colon resection material, presence of bilobular liver metastasis, and a surgical margin closer than 2 mm (Figure-1). No statistically significant difference was determined between the survival length based on gender, location of the primary tumor, the invasion depth of the primary tumor, the time between colorectal and liver surgery, the preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) level, the metastasis diameter, the number of metastases, and the extent of surgical resection (Table-2).

Table-1. Surgical methods in hepatic resection.

		Frequency (n:62)	Rate (%)
Major resection	Right hepatectomy	18	29.0
	Right hepatectomy + metastasectomy	2	3.2
	Right posterior sectoralectomy	1	1.6
	Left hepatectomy	8	12.9
	Left lateral sectoralectomy	1	1.6
	Left lateral sectoralectomy + metastasectomy	3	4.8
Minor resection	Segmentectomy	11	17.7
	Metastasectomy	18	29.0

Table-2. The impact of patient variables on survival.

		Frequency (n:62)	1-year survival	5-year survival	Mean survival (month)	Standard deviation	p
Age	<65	46 (% 74.2)	% 89.1	% 45.1	56.4±5.5	45.6-67.2	0.007
	≥65	16 (% 25.8)	% 68.8	% 0	29.3±4.8	19.7-38.9	
Gender	Female	28 (% 45.2)	% 85.7	% 53.9	52.8±6.1	40.8-64.9	0.225
	Male	34 (% 54.8)	% 82.4	% 22.1	46.1±6.1	34.1-52.0	
Primary focus	Colon	36 (% 58.1)	% 86.1	% 43.5	56.3±6.2	44.1-68.4	0.077
	Rectum	26 (% 41.9)	% 80.8	% 24.4	39.1±5.9	27.3-50.8	
Invasion depth	T3	21 (% 33.8)	% 76.2	% 31.4	41.3±6.7	28.2-54.5	0.545
	T4	23 (% 37.1)	% 95.7	% 21.0	43.1±4.0	33.8-70.1	
Lymph Node	N0	14 (% 22.6)	% 100	% 44.1	56.1±7.9	40.6-71.7	0.96 0.001
	N1	21 (% 33.9)	% 90.5	% 42.5	56.5±6.5	43.7-69.2	
	N2	11 (% 17.7)	% 63.6	% 0	18.0±3.0	12. 0-23.9	
Surgical interval	Concurrent	9 (% 14.5)	% 88.9	% 33.3	52.4±10.6	31.6-73.2	0.56 0.79
	<1 year	27 (% 43.5)	% 81.5	% 33.8	46.4±6.7	33.1-59.6	
	≥1 year	26 (% 41.9)	% 84.6	% 37.3	48.6±6.4	36.0-61.3	
CEA level	≤5 ng/ml	22 (% 35.4)	% 81.8	% 38.3	50.8±7.1	36.8-64.8	0.407
	>5 ng/ml	32 (% 51.6)	% 84.4	% 30.6	41.8±4.9	32.1-51,6	
CEA level	≤200ng/ml	50 (% 80.6)	% 77.9	%33.7	46.8±4.3	38.3-55.3	0.497
	>200ng/ml	4 (% 6.4)	% 50.0	%25.0	26.5±13.5	0.1-52.9	
Metastasis diameter	< 5cm	44 (% 70.9)	% 86.4	% 36.1	52.5±5.5	41.7-63.4	0,520
	≥5 cm	18 (% 29.0)	% 77.8	% 34.3	42.4±7.7	27.2-57.7	
Location	Uni-lobular	54 (%87.1)	% 83.3	% 39.6	53.4±5.0	43.4-63.3	0,026
	Bilobular	8 (%12.9)	% 87.5	% 0	24.0±4.4	15.4-32.6	
Resection Width *	Minor	29 (%46.8)	% 89.7	% 45.8	54.7±7.1	40.6-68.8	0.428
	Major	33 (%53.2)	% 78.8	% 29.0	44.6±5.4	33.9-55.3	
Surgical margin	<2 mm	14 (%22.6)	% 57.1	% 12.9	28.4±7.7	13.1-43.7	0.003 0.290
	2-9 mm	26 (%41.9)	% 96.2	% 48.5	61.1±7.6	46.0-76.2	
	≥1 cm	22 (%35.5)	% 86.4	% 36.0	46.3±5.9	34.6-58.1	

Minor resection: Segmentectomy or metastasectomy, Major resection: A hepatectomy larger than segmentectomy.

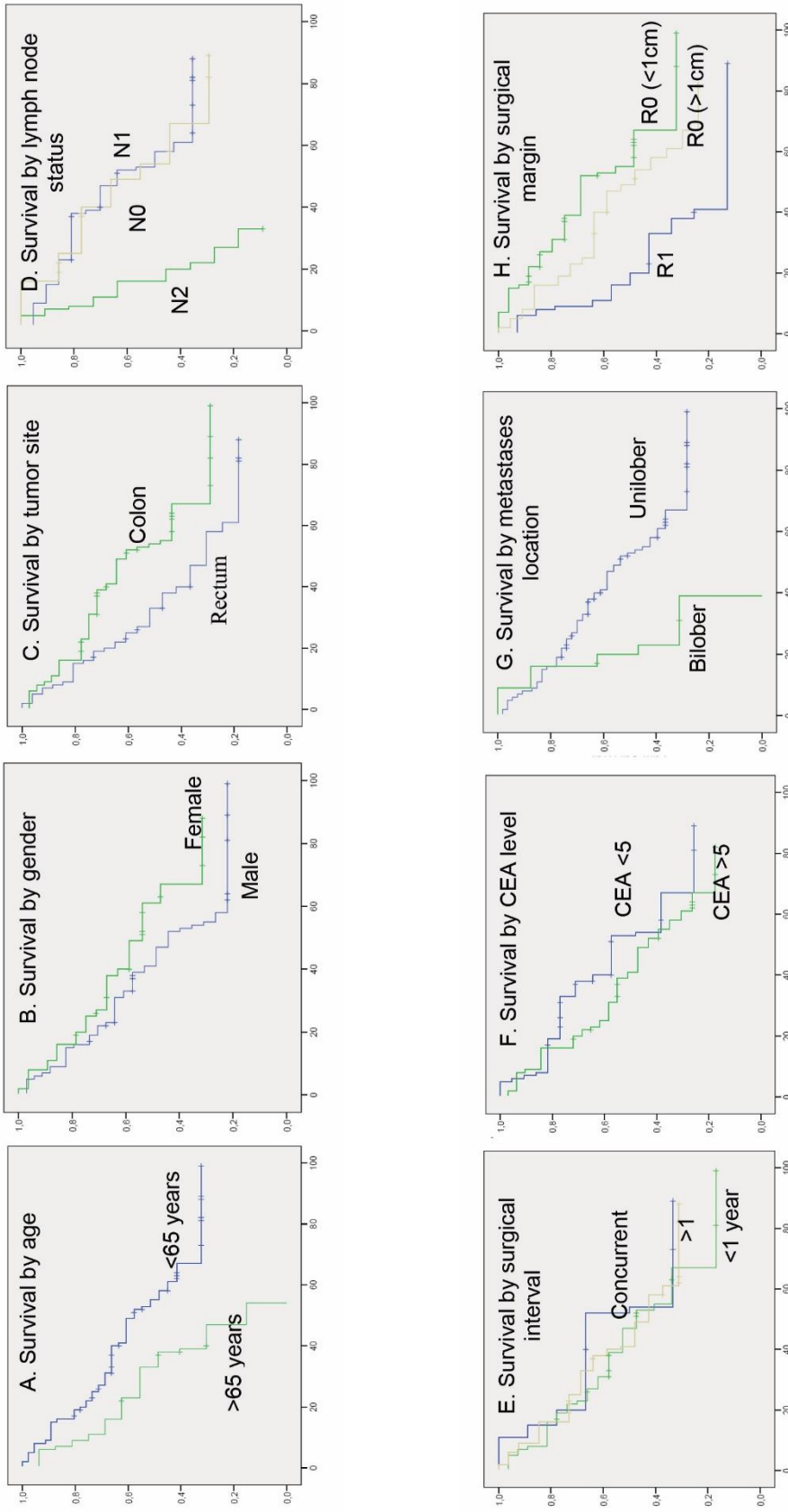


Figure-1. Survival curves

DISCUSSION

Currently, surgical resection is the gold standard treatment in adequate colorectal cancer cases with liver metastasis. Despite advances in chemotherapy, resection is still the only treatment that could lead to cure (4, 5). In 1940, Richard B. Cattell resected liver metastasis of colorectal cancer for the first time (8). However, due to high mortality rates, resection of metastases remained a controversial issue until the 1980s. In 1984, Wagner et al. reported that a significant increase in survival was achieved with surgical resection in colorectal cancer liver metastases (9). After this report, interest in the subject has gradually increased. The resection indications in colorectal liver metastases were limited to less than four metastases, lack of extrahepatic disease, and 1 cm surgical margin for a long time (10). Today, the indications are expanded, and resection conditions include a negative surgical margin, preservation of at least two segments including vascular and biliary structures, and a more than 20% remaining healthy liver parenchyma (7).

Factors that affect survival in liver metastasis of colorectal cancer were investigated by various teams to develop prognostic scoring systems. Nordlinger et al. were the first group to develop a prognostic scoring system. In the analysis they conducted on 1568 patients in 85 clinics in France with an average follow-up period of 19 months, the factors that affected the prognosis were reported as over 60 years of age, excess serosa in the primary tumor, lymph node metastasis in the primary tumor, development of liver metastasis during the initial two years, larger than 5 cm liver metastasis diameter, more than four liver metastases, and shorter than 1 cm surgical margin (11). The scoring system developed by Fong et al. in the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center is the best-known prognostic score system. In their study, seven prognostic factors were identified. These prognostic factors were lymph node involvement in the primary tumor, development of liver metastasis within the first year, multiple liver metastases, greater than 5 cm largest liver metastasis diameter, above 200 ng/ml CEA, other involvement in addition to the liver, and presence of a tumor at the surgical margin (12).

In the present study, 62 colorectal cancer patients who underwent liver metastasis resection in Ege University Hospital were analyzed retrospectively for the factors that

affected survival. It was determined that an age over 65 was one of the risk factors that reduced survival. It is known that advanced age is associated with poor prognosis in colorectal cancer (13). In larger case series, it was demonstrated that an age of over 60 in patients who underwent liver metastasis surgery was associated with poor prognosis (11).

The most important factor that determines survival in colorectal cancer is the stage of the disease (14). In our series, no statistically significant difference was determined between the groups based on invasion depth (T) in the analysis conducted based on the tumor stage ($p=0.545$). The analysis of the lymph node metastasis (N) demonstrated that primary tumor involvement with more than four lymph nodes was a prognostic factor. Survival was statistically significantly lower in the N2 group when compared to the N0 and N1 groups ($p=0.000$, $p=0.003$). In liver metastases of colorectal cancer, Schindl et al. included Duke stage of the primary tumor, Fong and Rees included lymph node metastasis of the primary tumor in their prognostic score system (12,15,16). In another study, it was reported that lymph node metastasis of the primary tumor affected disease-free survival after liver resection (17).

Liver metastasis is detected in 20-30% of colorectal cancers during the diagnosis (18). Synchronous liver metastasis has been evaluated as a poor prognostic factor in several studies. Nordlinger included the detection of liver metastasis during the first 2 years, Fong during the first 1 year, Iwatsuki and Zakaria during the first 30 months as indicators of poor prognosis in their respective prognostic score systems (11, 12, 19, 20). There is no consensus on this issue in the literature. According to certain studies, synchronous or metachronous liver metastasis or the time between the two surgeries did not have an effect on prognosis (21). In the present study, there were no significant differences between the survival lengths of 9 patients who underwent liver metastasis surgery in the same operation, of 27 patients where there was less than a year between the two surgeries, and of 26 patients where there was more than one year between the two surgeries.

Several studies reported that pre-resection serum tumor markers, especially the CEA level, were a prognostic factor in liver metastasis of colorectal cancer. In most studies, a CEA threshold value of

higher than 5 ng/ml (60 ng/ml, 100 ng/ml, 200 ng/ml) was accepted as a prognostic factor (12, 16, 17 and 22). In the present study, it was determined that a CEA of 5 ng/ml or above had no impact on survival ($p= 0.400$). There were only four patients whose CEA levels were above 200 ng/ml before liver metastasis surgery, and no significant difference was determined in survival ($p=0.49$). Although there was a significant difference between the survival in the groups, but the difference was not statistically significant difference due to the small number of patients with above 200 ng/ml CEA levels.

In the present study, bilobular liver metastasis was determined as one of the factors that reduced survival. The correlations between liver metastasis diameter, multiple and bilobular location and poor prognosis were shown in several studies. Nordlinger (11) included greater than 5 cm metastasis diameter and the presence of more than four metastases, Fong (12) included greater than 5 cm metastasis diameter and the presence of more than one metastasis, Schindl (15) included the presence of more than three metastases, Zakaria (16) included greater than 8 cm metastasis, Rees (19) included greater than 5 cm metastasis diameter and the presence of more than one metastasis, Iwatsuki (20) included greater than 8 cm metastasis diameter, the presence of more than two metastases, and bilobular metastasis among the poor prognosis factors. There was no statistically significant difference between more than 5 cm metastasis diameter, the number of metastases, and survival in the present study. However, it was determined that bilobular metastasis was a poor prognosis factor.

Unlike other factors that affect the prognosis, surgery is a parameter that could be partially determined by the surgeon. Despite the lack of adequate evidence, it has been generally accepted that the distance between the surgical margin and the tumor should be 1 cm or more in the liver metastasis of colorectal cancer for many years (23). In the series published by Ekberg, it was argued that the surgical margin should be over 1 cm and resection should not be conducted in cases where a 1 cm surgical margin cannot be obtained (10). Certain other series also supported this approach (24, 25). However, currently, the 1 cm rule is debated (26). Kukudo and Nuzzo demonstrated that the 2 mm and 5

mm surgical margins and the 1 cm surgical margin had similar results (27, 28). Certain recent studies argued that R0 resection when there is no tumor at the surgical margin was sufficient regardless of the distance to the surgical margin, and the distance to the margin was insignificant (29, 30). In our series, it was determined that survival was shorter in patients where the surgical margin was closer than 2 mm. No statistically significant difference was determined between the survival length of patients with a distance of over 1 cm between the surgical margin and tumor and those where the same distance was less than 1 cm (1-9 mm). The present study findings supported that R0 resection with a 2 mm surgical margin was sufficient, and resection should be performed in cases without a 1 cm surgical margin.

The limitations of the current study included the single-center and retrospective design, limited number of patients, and the employment of only general survival as a prognostic factor. Despite these limitations, the fact that the study presented prospective data recorded by a reference hospital in Turkey where advanced hepatobiliary surgeries are conducted, availability of the survival status of all patients demonstrated that the present study perfectly reflected the represented population data.

CONCLUSION

The present study demonstrated that age of over 65, more than three lymph node involvement in the primary tumor, bilobular liver metastasis, and a surgical margin closer than 2 mm were poor prognosis factors in liver metastasis of colorectal cancer. It was determined that a distance of the tumor to the surgical margin lower than 1 cm did not affect survival in patients who did not have a tumor at the surgical margin. These findings supported that R0 resection was sufficient in liver metastasis of colorectal cancer, and hepatic resection should be conducted in cases where 1 cm surgical margin could not be achieved.

Conflict of Interest

The authors reported no conflict of interest.

Acknowledgements: We would like to thank Ömer Vedat Ünalp, Rasim Farajov, Levent Yeniay, Tayfun Yoldaş and Ethem Murat Sözbilen for their contribution to the data collection stage.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov 1; 68 (6): 394–424.
2. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. Vol. 22, *Current Opinion in Oncology. Curr Opin Oncol*; 2010. p. 364–73.
3. Ünal NG, Coşgun G, Korkut M, Özütemiz AÖ, Doğanavşargil B, Çakar B, et al. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi veri tabanındaki kolorektal kanserli olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Derg.* 2019 Dec 31; 58: 68–77.
4. Rashidian N, Alseidi A, Kirks RC. *Cancers Metastatic to the Liver.* Vol. 100, *Surgical Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2020. p. 551–63.
5. Varol U, Karaca B, Cakar B, Sezgin C, Karabulut B, Uslu R. Comparing time to disease progression of irinotecan and oxaliplatin-based chemotherapies in colorectal cancer patients with liver only metastasis. Vol. 36, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials.* Am J Clin Oncol; 2013. p. 388–91.
6. Cokmert S, Ellidokuz H, Demir L, Fuzun M, Astarcioglu I, Aslan D, et al. Survival outcomes of liver metastasectomy in colorectal cancer cases: A single-center analysis in Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014; 15 (13): 5195–200.
7. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *HPB.* 2013 Feb 1; 15 (2): 91–103.
8. Cattell R. Successful removal of a liver metastasis from carcinoma of the rectum. *Lahey Clin Bull.* 1940; (2): 7–11.
9. Wagner JS, Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg.* 1984; 199 (5): 502–8.
10. Ekberg H, Tranberg K -G, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986; 73 (9):727–31.
11. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer.* 1996 Apr 1; 77 (7): 1254–62.
12. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. In: *Annals of Surgery.* Ann Surg; 1999. p. 309–21.
13. Di Giorgio A, Tocchi A, Puntillo G, Botti G, Derme G, Basso L, et al. Age as a prognostic factor following excisional surgery for colorectal cancer. *Ann Ital Chir.* 1990;61(6):647–50.
14. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar; 67 (2): 93–9.
15. Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: Development and validation. *Arch Surg.* 2005 Feb; 140 (2): 183–9.
16. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: A multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008 Jan; 247 (1): 125–35.
17. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int.* 2009; 29 (1): 89–102.
18. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018 Jan 15; 18 (1): 78.
19. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Wallis Marsh J, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: A proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999 Sep; 189 (3): 291–9.
20. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: Value for risk scoring systems? Vol. 246, *Annals of Surgery.* Ann Surg; 2007. p. 183–91.

21. Silberhumer GR, Paty PB, Temple LK, Araujo RLC, Denton B, Gonen M, et al. Simultaneous resection for rectal cancer with synchronous liver metastasis is a safe procedure. *Am J Surg*. 2015 Jun 1; 209 (6): 935–42.
22. Nikfarjam M, Shereef S, Kimchi ET, Gusani NJ, Jiang Y, Avella DM, et al. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul; 16 (7): 1860–7.
23. Poultides GA, Schulick RD, Pawlik TM. Hepatic resection for colorectal metastases: The impact of surgical margin status on outcome. *HPB*. 2010; 12 (1): 43–9.
24. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott W V., et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*. 1998 Apr; 227 (4): 566–71.
25. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita P V., Akazawa K, et al. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep; 15 (9): 2472–81.
26. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2018 Jun 1; 267 (6): 1047–55.
27. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: Minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg*. 2002; 137 (7): 833–40.
28. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery*. 2008 Mar; 143 (3): 384–93.
29. Hamady ZZR, Lodge JPA, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: A propensity score case-match approach. *Ann Surg*. 2014 Mar; 259 (3): 543–8.
30. Pawlik TM, Vauthey JN. Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: Complete resection not millimeters defines outcome. Vol. 15, *Annals of Surgical Oncology*. *Ann Surg Oncol*; 2008. p. 677–9.

Kök hücreler kanser hücrelerinin mikroçevresindeki sitokin yanıtlarını etkiler: Meme kanseri ve dental pulpa kök hücreleri arasındaki etkileşim

Stem cells affect cytokine responses in the microenvironment of tumor cells: Interaction between breast cancer and dental pulp stem cells

Sayra Dilmaç Mustafa Gökhan Ertosun Eda Açıkgöz Gamze Tanrıöver
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tümör ve mikroçevresinde bulunan hücreler birbirleri ile yakından ilişkilidir ve sürekli etkileşim halindedirler. Bu hücreler arasındaki karşılıklı etkileşim, tümörün gelişmesi ve metastazında rol oynayan sitokin yanıtlarını şekillendirir. Kök hücreler ile bunların nişleri arasındaki etkileşimlerin de; tümör hücrelerine benzer şekilde karşılıklı olduğu bilinmektedir. Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta1 ve Büyüme/farklılaşma faktörü15, tümör mikroçevresi üzerinde çift yönlü etkileri olan sitokinlerdir. Çalışmamızda, tümör hücreleri ve kök hücrelerin karşılıklı etkileşimlerinin mikroçevrelerindeki sitokin yanıtlarına olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada ko-kültür deneyleri için Dental pulpa kök hücreleri ile MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri kullanılmıştır. MDA-MB-231 ve Dental Pulpa Kök Hücreleri hem bireysel hem de birlikte farklı kombinasyonlarla kültüre edildi ve koşullu medyumları toplandı. Toplanan koşullu medyumlarda Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta1 ve Büyüme/farklılaşma faktörü15 sitokin seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: MDA-MB-231 hücrelerinin koşullu medyumları ile inkübe edilen Dental pulpa kök hücre medyumunda Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta1 ve Büyüme/farklılaşma faktörü15 ekspresyonlarının arttığı ancak, tek tek hücre hatlarından alınan medyumlarda bu sitokin seviyelerinde fark olmadığı görüldü. Seçilen bu sitokin yanıtlarının artması tümör hücrelerinin metastaz potansiyellerini etkileyeceğinden önem içermektedir.

Sonuç: Tümör hücreleri ve kök hücreler arasındaki karşılıklı konuşma, tümör mikroçevresindeki sitokinlerin yanıtlarını değiştirir ve tümörün metastaz potansiyelini etkileyebilir. Dolayısıyla çalışmamız tümör mikroçevresinin, tümörün gelecek yanıtlarında önemini vurgulayan bir çalışma olma niteliğinde olup bu yönüyle literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Üçlü negatif meme kanseri, dental pulpa kök hücreleri, koşullu medyum, dönüştürücü büyüme faktörü beta1, büyüme/farklılaşma faktörü15.

ABSTRACT

Aim: Tumor and surrounding microenvironment cells are closely related and interact constantly. The mutual communication between these cells may affect some factors such as cytokines that involved in tumor progression and metastasis. In the interactions between stem cells and their niches; It is known to be reciprocal similar to tumor cells. Transforming Growth Factor Beta1 and Growth Differentiation Factor15 are cytokines which have dual effects on the tumor microenvironment. In our study, we aimed to investigate the effects of interaction of tumor cells and stem cells on cytokine responses in their microenvironment.

Sorumlu yazar: Gamze Tanrıöver
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
E-posta: gamzetanriover@akdeniz.edu.tr
Başvuru tarihi: 13.02.2021 Kabul tarihi: 26.02.2021

Materials and Methods: Dental pulp stem cells and MDA-MB-231 cells were used in co-culture experiments in this study. MDA-MB-231 and Dental Pulp Stem Cells were cultured both individually and together in different combinations and their conditional media were collected. Transforming Growth Factor Beta1 and Growth Differentiation Factor15 cytokine levels in conditional media were determined by using ELISA.

Results: Expression of Transforming Growth Factor Beta1 and Growth Differentiation Factor15 increased in Dental Pulp Stem Cell medium incubated with conditional media from MDA-MB-231 cells, but there was no difference in these cytokine levels in media taken from individual cell lines. Increasing these selected cytokine responses will affect the metastasis potential of tumor cells.

Conclusion: We observed that cross-talks between tumor cells and stem cells alters the responses of cytokines in the tumor microenvironment and affects tumor progression. Therefore, our study emphasizes the importance of the tumor microenvironment in tumor responses, and may contribute to the new perspectives in this respect.

Keywords: Triple negative breast cancer, dental pulp stem cells, conditional media, transforming growth factor beta1, growth differentiation factor15.

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda sık karşılaşılan kanser türlerinden biridir ve tüm dünyadaki kadın kanserlerinin %25'ini oluşturmaktadır (1, 2). Üçlü Negatif Meme Kanseri (ÜNMK), Östrojen (ÖR) ve progesteron (PR) hormonları ve HER2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) yüzey reseptörlerinin hiçbirini hücre yüzeyinde bulandırmayan meme kanseri alt tipi olarak tanımlanmaktadır. Tüm meme kanserlerinin %15 ila % 20'sini oluşturan ÜNMK, daha sık genç hastaları etkilemekte ve sıklıkla kötü prognoza sahip olarak bilinmektedir (3). Üçlü Negatif Meme Kanseri, hormon bağımlı tedavi seçeneklerine dirençli olması sebebiyle tedaviye en az yanıt veren meme kanseri tipidir (4).

Tümör mikroçevresi karmaşık bir popülasyondur. Tümör mikroçevresinde hücre dışı matriksin (HDM) yanı sıra miyofibroblastlar ve fibroblastlar, yağ hücreleri, immün hücreler, kan ve lenfatik damarlar gibi hücresel elemanlar yer almaktadır (5). Tümör hücreleri ve tümör mikroçevresi arasındaki iletişim tümör gelişiminde oldukça önemli bir unsurdur. *In vivo* tümör gelişiminde mikroçevrenin sağlıklı olmadığı durumlarda invazyon ve metastazın daha kolay şekilde gerçekleştiği bilinmektedir (6). Buna ek olarak tümör hücrelerinin mikroçevreleri ile olan ilişkileri henüz net olarak tanımlanamamış değildir.

Tümör gelişimi sırasında tümör mikroçevresinde kronik inflamasyon meydana gelmektedir. Bu durumda bu bölgede bulunan hücreler tarafından çeşitli sitokinler salgılanmaktadır (7, 8). Tümör mikroçevresindeki hücrelerden salgılanan bu sitokinler, tümöre karşı bir savunma

yaratabileceği gibi; tümörle ilerleyen immün yanıtta da destek olup tümör ilerlemesini teşvik edebilmektedirler (9). Örneğin; TGF β 1 (Dönüştürücü Büyüme Faktörü β 1); sitokin yanıtı oluşmasını sağlayarak regülatör T hücrelerinin (TReg) ve Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücrelerin (MDSC) aktive edilmesi gibi tümör gelişimi ve metastazında aktif olarak görev almaktadırlar (10).

TGF β süper ailesi, embriyonik gelişim sırasında ve yetişkinlerde çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan 60'dan fazla proteinden oluşan büyük bir ailedir. Özellikle, TGF β alt ailesinin memelilerde en iyi çalışılan izoformu olan TGF β 1'in hücre proliferasyonu, farklılaşması, adezyon, migrasyon, anjiyogenez, apoptoz ve immün yanıt üzerinde düzenleyici rolleri olduğu bilinmektedir (11). TGF β 1 genindeki polimorfizmin TGF'in serum seviyesinin artmasına sebep olduğu ve bu durumun da meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir (12, 13).

Büyüme/farklılaşma faktörü15 (GDF15), ya da diğer bilinen adıyla MIC-1 (Makrofaj İnhibitör Sitokin 1) TGF- β üst ailesinin bir üyesi olarak keşfedilmiştir (14). GDF15'in, servikal kanser, multipl miyelom ve kolon kanseri gibi kanserlerin gelişimi ile ilişkili olduğu (15-17); ayrıca kolon, prostat ve akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde de metastazı desteklediği bilinmektedir (15, 18). Son yıllarda GDF15'in meme kanseri hücrelerinde metastazla ilişkilendirildiği belirtilmektedir (19).

Kök hücreler; süresiz olarak kendini yenileme, tek hücreden türetilen klonal hücre popülasyonları

oluşturma ve çeşitli hücre tiplerine farklılaşma yetenekleri ile tanımlanmaktadır (20). Kök hücreler genel olarak "embriyonik kök hücreler" (EKH) veya "somatik kök hücreler" (SKH) olarak sınıflandırılabilir. SKH'ler, genellikle pluripotent özellikte olan nöral kök hücreler (NKH), mezenkimal kök hücreler (MKH), hematopoietik kök hücreler (HKH), endotel progenitör hücreler (EPKH)'den oluşan belirli bir soy ile bir diğer hücre tipine farklılaşabilen yetişkin kök hücreler olarak da bilinir (21). Kök hücreler salgıladıkları sitokin ve büyüme faktörleri ile birçok fonksiyonu düzenleyebilme yeteneğine sahiptirler. Örneğin Adiposit Kökenli Kök Hücreler (AKKH) insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü), IL-8 ve TGF β dâhil olmak üzere birçok faktör üretebilir ve epitelyal-mezenkimal geçişi (EMG) indükleyebilir, hücreleri invazyon ve metastaza teşvik ederler (22-27). Bununla birlikte, günümüzde, kök hücrelerin tümör-stromal etkileşiminin tümör mikroçevresine salgılanan faktörler tarafından nasıl yönlendirildiği belirsizliğini korumaktadır.

In vivo tümör gelişiminde tümör hücrelerinin mikroçevrede bulunan diğer hücrelerle etkileşimi kolay sağlanırken *in vitro* deney modellerinde bu şekilde bir etkileşim görülmemektedir. Çünkü *in vitro* kültür ortamlarında tümör hücreleri çoğunlukla tek başlarına büyütülerek deney modelleri tasarlanmaktadır. Biz çalışmamızda tümör hücrelerinin bulunduğu kültür tabaklarına ayrı bir hücre grubu ekleyerek sadece bu iki hücre tipi arasındaki etkileşimi değerlendirmeyi planladık. Çalışmamızda insan üçlü negatif meme kanseri hücre hattı olan MDA-MB-231 hücreleri ile mezenkimal kök hücre grubuna dâhil bir kök hücre tipi olan insan dental pulpa kök hücrelerini (DPKH) birlikte kültüre edilerek bu iki hücre arasındaki karşılıklı etkileşimin TGF β 1 ve GDF15 seviyelerinin değişimlerini nasıl etkileyeceğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

MDA-MB-231 ve DPKH Hücrelerinin Çoğaltılması

Çalışmamızda, ÜNMK hücre hattı olan MDA-MB-231 ve DPKH kullanılmıştır. Bu iki hücre hattı ile ko-kültür deneyleri için koşullu medyumlar ve normal hücre medyumları elde edildi.

MDA-MB-231 ve DPKH hücreleri %10'luk Föetal Bovin Serum (FBS) (Gibco; #10270, MA, USA) ve %1'lik Penisilin-Streptomycin (PS) (Thermo

Fisher, #15140122, MA, USA) ile desteklenmiş Dulbecco's modified eagle medyumunda (DMEM F-12) (Gibco; #11320-074, MA, USA), 37°C sıcaklık ve %5 CO₂ koşullarına sabitlenmiş inkübatörde çoğaltıldı. Hücreler %80 konfluensiye ulaştıktan sonra medyumları uzaklaştırıldı ve ardından hücrelerin kültür kabından ayrılması için Tripsin-EDTA (Gibco; 25200-056, MA, USA) ile muamele edildi.

Ko-kültür deneyleri için MDA-MB-231 ve DPKH hem ayrı ayrı hem de aynı anda 6 kuyucuklu kültür tabaklarına ekildi. Ayrıca, ayrı ayrı ekilen MDA-MB-231 ve DPKH'nin medyumları toplanıp birbirleriyle kültüre edilerek ortamdaki hücrelerin sitokin yanıtlarını nasıl değiştireceği de incelendi.

MDA-MB-231 ve DPKH'nin Ekilmesi ve Koşullu Medyumların Eldesi

Santrifüj edilip taze medyuma alınan hücreler sayılarak MDA-MB-231 ve DPKH'nin her birinden 50.000 hücre olacak şekilde 6 kuyucuklu kültür tabaklarına (Corning; #3516, NY, USA) aşağıda ifade edildiği biçimde ekildi (Şekil-1).

1 numaralı kuyucuğa: 50.000 adet MDA-MB-231 hücresi ekildi. 72. saatin sonunda MDA-MB-231 hücrelerinin medyumları toplandı.

2 numaralı kuyucuğa: 50.000 adet DPKH hücresi ekildi ve 72. saatin sonunda DPKH'nin medyumları toplandı.

3 numaralı kuyucuğa: 50.000 adet MDA-MB-231 hücresi ekildi, hemen ardından bu hücrelerin üzerlerine 50.000 adet DPKH ekildi. 72. saatin sonunda MDA-MB-231 ve DPKH'lerinin ortak koşullu medyumları toplandı.

4 numaralı kuyucuğa: 1. gün 50.000 adet MDA-MB-231 hücresi ekildi. 72. saatin sonunda hücrelerin üzerindeki medyum toplandı ve DPKH'nin üzerine eklendi.

5 numaralı kuyucuğa: 4 numaralı kuyucukta yapıldığı gibi 1. gün 50.000 adet DPKH ekildi. 72. saatin sonunda hücrelerin üzerindeki medyum toplandı ve MDA-MB-231 hücrelerinin üzerine eklendi. Aynı zamanda yan kuyucukta bulunan MDA-MB-231 hücrelerinin üzerinden alınan medyum da DPKH hücrelerinin üzerine eklendi.

4 ve 5 numaralı kuyucuklar medyum değişikliklerinden sonra yeni medyumları ile 72 saat inkübe edildi ve 72. saatin sonunda ortak koşullu medyumları toplandı. Toplanan koşullu medyumlar -20°C'de saklandı.

Koşullu Medyumlardaki Sitokin Seviyelerinin ELISA Metodu ile Belirlenmesi

Şekilde belirtildiği haliyle farklı koşullar oluşturularak toplanan MDA-MB-231 ve DPKH'ne ait medyumlarda multifonksiyonel bir sitokin olan TGFβ1 (Thermo Fisher; #BMS249/4, MA, USA) ve TGFβ ailesi üyesi inflamatuvar bir sitokin olan GDF15 (RayBioTech; #ELH-GDF15-001, GA, USA) seviyeleri ELISA yöntemi ile tespit edildi.

Yakalama antikoru ile kaplanmış olan kitleler, firmanın önerdiği şekilde hazırlanan bloklayıcı solüsyonu eklenerek 1 saat oda ısısında bekletildi. Ardından kuyucuklar yıkılarak ve kitle önerildiği şekilde hazırlanan standartlar ve koşullu medyum örnekleri 100µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi. 2 saat oda ısısında inkübe edildikten sonra kuyucuklar yıkandı ve tespit etme (detection) antikoru ile oda ısısında 1,5 saat inkübe edildi. Ardından yeniden yıkama yapıldı ve HRP-enzim çözeltisi eklenerek 30 dk oda ısısında inkübe edildi. Substrat solüsyonu hazırlanarak kuyucuklara eklendi ve oda ısısında 60 dk karanlıkta bekletildi. Kuyucuklara durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve ELISA okuyucu yardımıyla TGFβ1 için 450nm ve GDF15 için 45nm dalga boylarında okutuldu ve elde edilen değerler KC junior (Biotek Instruments; NY, USA) programı ile hesaplandı ve Graph Pad Prism (Graph Pad Software; CA, USA) programında da istatistiksel olarak değerlendirildi.

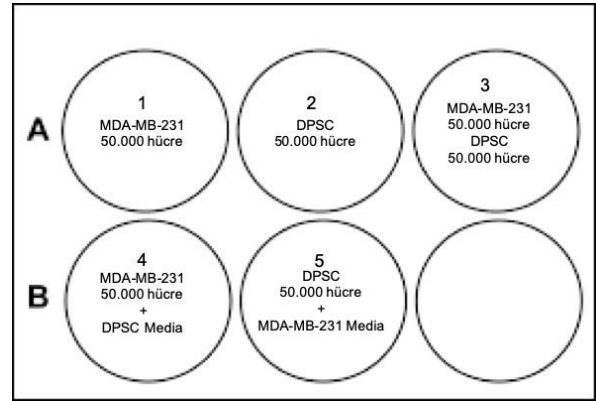
BULGULAR

TGFβ1 Sitokin Seviyesinin Hücrelere Göre Koşullu Medyumlardaki Değişimi

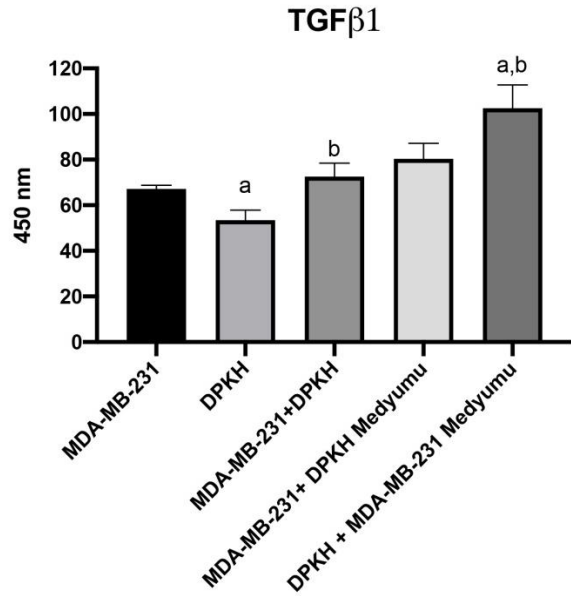
MDA-MB-231 ve DPKH'lerinin ayrı ayrı ve birlikte ekilmeleri; ayrıca MDA-MB-231 ve DPKH'lerinin koşullu medyumlarının birbirleri ile değiştirilmesinin ardından toplanan yeni koşullu medyumlarda TGFβ1 sitokin seviyesinin değişimi değerlendirildi. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, MDA-MB-231 hücrelerinin medyumunun DPKH üzerine eklenmesinin TGFβ1 sitokin salınımını anlamlı olarak arttırdığı görüldü (Şekil-2) (a; $p=0,0034$). Buna ek olarak, DPKH hücrelerinin üzerine MDA-MB-231 hücrelerinden elde edilen medyumun eklenmesinin, bu hücrelerin aynı anda ekilmesine kıyasla TGFβ1 seviyesini arttırdığı da görüldü (Şekil-2) (b; $p=0,02$).

Dental pulpa kök hücrelerinin medyumunun, MDA-MB-231 hücrelerinin üzerine eklenmesinin TGFβ1 seviyesini arttırdığı ancak bu artışın MDA-

MB-231'lerinin kendi medyumuna kıyasla anlamlı olmadığı görüldü (Şekil-2) ($p=0,3642$). Ayrıca, MDA-MB-231 hücreleri ve DPKH'lerinin kendi medyumlarında TGFβ1 sitokin salınımı, MDA-MB-231 ve DPKH'lerin aynı anda ekilmesinden elde edilen medyuma kıyasla değişmemektedir (Şekil-2).



Şekil-1. Hücrelerin kuyucuklara ekilme şeması.

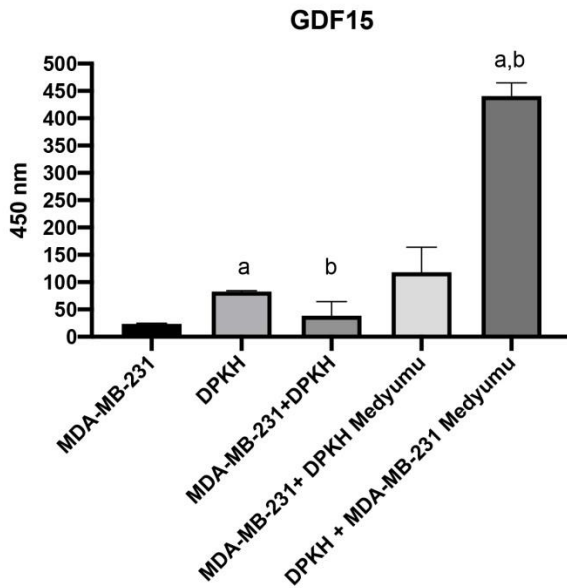


Şekil-2. MDA-MB-231 ve DPKH'lerinin kendi medyumlarında, birlikte kültüre edilmeleri (co-culture) durumundaki medyumda ve medyumlarının değiştirilmesi TGFβ1 sitokin salınımını gösteren grafik görülmektedir. Buna göre; kök hücreler (DPKH) üzerine eklenen tümör hücrelerinin (MDA-MB-231) medyumunun TGFβ1 sitokin salınımını anlamlı olarak etkilediği görülmektedir (a; $p=0,0034$; b; $p=0,02$).

GDF15 Sitokin Seviyesinin Hücelere Göre Koşullu Medyumlardaki Değişimi

MDA-MB-231 ve DPKH'lerinden elde edilen koşullu medyumlarda inflamatuvar sitokin GDF15 seviyesi değişimi incelendiğinde; MDA-MB-231 hücrelerinden elde edilen koşullu medyumunun DPKH'lerinin GDF15 salgılamasını yüksek düzeyde arttırdığı tespit edildi (Şekil-3) (a; $p=0,0002$). MDA-MB-231 hücrelerinin medyumunda, hücreler DPKH'leri ile kültüre edildiğinde GDF15 sitokin seviyesi belirgin derecede düşükken; DPKH'lerin üzerine eklendiğinde anlamlı olarak artması oldukça önemli bir bulgudur (Şekil-3) (b; $p=0,0001$). Bu durum, MDA-MB-231 hücrelerinin medyuma salgıladıkları faktörlerin DPKH'lerini etkileyerek GDF15 salınımını arttırdığını doğrulamaktadır.

Elde ettiğimiz sonuçlar; tümör hücrelerinin medyumlarına salgıladıkları faktörlerin çok önemli bir içeriğe sahip olduğunu ve tümörün gelişmesini tetiklediği bilgisinden yola çıkarak; ortamda bulunan kök hücreleri de benzer şekilde etkileyerek sitokin salınımını arttırdığını göstermektedir.



Şekil-3. MDA-MB-231 ve DPKH'lerinin kendi medyumlarında, birlikte kültüre edilmeleri (co-culture) durumundaki medyumda ve medyumlarının değiştirilmesi sonrasında GDF15 sitokin salınımını gösteren grafik görülmektedir. Buna göre MDA-MB-231 hücrelerinin medyumunun DPKH'leri üzerine eklenmesinin GDF15 sitokin salınımını anlamlı olarak etkilediği görülmektedir (a; $p=0,0002$; b; $p=0,0001$).

TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser tipi olarak bilinmektedir. Meme kanseri alt tiplerine göre farklılık göstermekte ve bu farklılıklar kanserin ilerleme seyrini etkilemektedir (28). Meme kanseri, heterojen hücrelerden oluşan bir hastalıktır. Meme kanserinin alt tipleri, hormon reseptörlerinin immünohistokimyasal ekspresyonuna ve HER2 yokluğu veya aşırı ekspresyonuna göre tanımlanmaktadır. Bu histopatolojik farklılaşma, tümör heterojenliğini doğrulayan ve bu alt tipleri tamamen farklı kanser tipleri olarak değerlendirme ve tedavi etme ihtiyacını doğurmaktadır (29).

Üçlü Negatif Meme Kanseri genellikle yüksek dereceli invaziv duktal karsinom şeklinde görülür ve genellikle uzak metastazlarla daha yüksek ve erken nüks oranına sahiptir. Diğer meme kanseri alt tiplerine kıyasla daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Tümör biyolojisini aydınlatmak için ÜNMK'leri ile yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, klinik sonuçlar ne yazık ki tatmin edici değildir (29). Bu nedenle bu alanda daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümörlerin sadece neoplastik hücrelerden oluşmadığı, farklılaşmış bir çevreye sahip olduğu bilinmektedir. Tümör mikroçevresi, tümörün gelişimi, büyümesi ve yayılması için kritik bir unsur ve tedaviye yardımcı bir yanıt parametresi olarak kabul edilmektedir (30, 31). Meme kanseri mikroçevresi, lokal (tümör içi), bölgesel (memede) ve uzak (metastatik) seviyelerde; her biri fibroblastlar, lökositler, adipositler, miyoepitelyal ve endotelial hücreler gibi çoklu hücre tiplerini kapsayan heterojen hücrelerden oluşan bir ortamdır. Ayrıca; hücre dışı matriks, çözünür faktörler (örneğin sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve enzimler) gibi bileşenleri de içermektedir (32). Epitelyal ve stromal hücreler arasındaki karşılıklı ilişki, meme bezinin normal gelişimi ve farklılaşması için önemlidir. Fizyolojik stroma, epitelyal polariteyi korur; kontrolsüz hücre büyümesini ve neoplastik dönüşümü engeller (33).

Tümör mikroçevresinde inflamasyon ile ilişkili hücreler bulunmaktadır, bunlar başlıca makrofajlar, dendritik hücreler, miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler, T hücreleri, mast hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerdir (34). Yapılan çalışmalar, immün sistemin tümörögenез üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkileri olduğunu ve inflamatuvar mikroçevrenin tümörler için önemli bir bileşen olarak rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (35-37). Bununla

birlikte, inflamasyonun tümör gelişimi ve diğer hastalıklardaki rolü, büyük ölçüde sitokinlerin salgılanmasına ve mikroçevredeki diğer hücrelerle kurdukları etkileşime bağlıdır (37).

Tümör mikroçevresinde oluşan inflamatuvar yanıt, makrofajlar, miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler ve mezenkimal kök hücreler gibi hücre tiplerinin bu alanda toplanmasını sağlamaktadır (38). Tümör hücreleri ve bunları çevreleyen stroma hücreleri arasındaki karşılıklı ilişki, tümör ilerlemesini teşvik eder ve invaziv tümör hücresi için uygun olan dinamik bir hücre dışı matriks oluşturur (39). MKH'ler, başlangıçta üç ana soya (osteoblastlar, kondrositler ve adipositler) farklılaşma kapasitesine sahip olduğu bilinen çok potansiyelli kök hücrelerdir (40). Genellikle üç soya farklılaşma kapasiteleri ve CD73, CD105 ve CD90 yüzey belirteçlerinin pozitifliği ile karakterizedir (41). Kemik iliği, yağ dokusu ve diş pulpasından elde edilebilirler (40, 42, 43). Ayrıca dolaşımda bulunurlar ve inflamatuvar bölgelere yöneltiler bilinmektedir (44).

Mezenkimal kök hücreler arasında, dental pulpa kök hücreleri benzersiz bir yetişkin kök hücre kaynağı olarak tanımlanmıştır (42). Dental pulpa kök hücreleri, kök hücre özelliklerini ve hücre yüzey fenotipini hücre kültürü şartlarında uzun süre korumaktadırlar (45). Literatürde DPKH'lerinden çeşitli büyüme faktörleri ve sitokin salgılandığı bildirilmiştir. Anjiyopietin, VEGF ve İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) dahil olmak üzere anjiyojenik faktörler, anjiyogenezi teşvik edebilen DPKH tarafından salgılanabilmektedir (46). Buna ek olarak; DPKH'lerinin Kemik Morfogenik Protein 2 (BMP2), VEGF, TGF- β 1 ve Fibroblast Büyüme Faktörü 2 (FGF-2) salgıladıkları da bilinmektedir (47). Mezenkimal kök hücrelerin tümör büyümesi ve metastaz sürecindeki düzenleyici rolü bilinmesine rağmen, DPKH'leri ve tümör hücresi arasındaki etkileşimleri henüz yeterince tanımlanmamıştır.

TGF-süper ailesi, hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Memelilerde TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3 ve TGF β 1 β 2 dahil olmak üzere en az dört TGF β alt tipi bulunmuştur; ancak, TGF β 1 en çok çalışılan sitokindir. TGF β 1'in tümör ilerlemesindeki rolünün, tümör aşamasına bağlı olarak çok yönlü olduğu gösterilmiştir. Bu sitokin, bir büyüme inhibitörü görevi görmektedir. Epitel hücre döngüsünün ilerlemesini engellediği ve apoptozu desteklediği gösterilmiştir ki, bunlar birlikte karsinom başlangıcı ve ilerlemesi sırasında tümör

baskılayıcı rolü olduğunu düşündürmektedir (48-50). Ayrıca, TGF β 1'in epitelyal-mezenkimal geçişi indüklemeye ve geliştirme yeteneği, TGF β 1'in tümör hücresinin migrasyonu ve invazyonunun indüklenmesi ile ilişkilendirilmesine yol açmaktadır (51). Bu nedenle, TGF β 1, malignan dönüşüm ve anjiyogeneze katılan bir metastaz indükleyicisi olarak da kabul edilmektedir (50, 52, 53).

TGF β 1, çeşitli dokularda kronik inflamasyonda çok önemli bir rol oynamaktadır ve epitelyal-mezenkimal geçiş ve hücre dışı matriksin değişimi ile ilişkilendirilmiştir (54). MDA-MB-231 hücrelerinde TGF β 1'in epitelyal-mezenkimal geçiş sürecini indüklediği ve metastazı tetiklediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (55-57). Elde ettiğimiz sonuçlara göre; MDA-MB-231 hücrelerinin DPKH'lerini etkileyerek TGF β 1 üretimi ve salınımını arttırdığı görülmüştür. Bu durum *in vivo* tümör ilerlemesinde, tümör mikroçevresinde bulunan tümör hücreleri tarafından etkilenecek şekilde metastatik süreci hızlandıran faktörlerin üretilmesini desteklediğini düşündürmektedir. TGF β 1'in, tümör ilerlemesinde önemli rolleri olan T hücreleri, NK hücreleri, nötrofiller, monositler ve makrofajların anti-tümör aktivitelerini baskılaması ve tümör ilerlemesini desteklemesi de TGF β 1'in tümör mikroçevresinde etkili bir sitokin olduğunu göstermektedir (58).

Tang Y. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kemik erimesi kaynaklı hasarın olduğu durumda TGF β 1'in ortamda artışının kemik mezenkimal kök hücrelerinin (KMKH) hasarlı bölgeye göç etme potansiyellerini arttırdığını göstermektedir. Ayrıca, kemik erimesi hasarı olan hücrelerin koşullu medyumlarında TGF β 1'in inhibe edilmesinin bu göçü önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar kemik hasarı durumunda artan TGF β 1 sitokin seviyesinin, KMKH'lerini hasarlı bölgeye göçünü indüklediği göstermektedir (59). Çalışmamızda MDA-MB-231 hücrelerinin, DPKH'lerini etkileyerek TGF β 1 sitokin seviyesini arttırdığı görülmektedir. Tümör hücrelerinin DPKH'lerinde TGF β 1 salgılanmasını indüklemesi inflamatuvar yanıtı artırarak tümör mikroçevresine kök hücrelerin göç etme potansiyelini de etkileyecek bir ortam oluşturabileceğini akla getirmektedir.

Makrofaj İnhibitör Sitokin 1, olarak da bilinen GDF15, TGF β ailesinin bir üyesidir (14, 60). GDF15'in hücre döngüsünü durdurduğu ve apoptozu yol açarak bir tümör baskılayıcı olarak

işlev gördüğünü bildirmesine rağmen (60-62), GDF15'in pro-tümörojenik bir işleve sahip olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (60, 61, 63, 64). Peake F. B. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile GDF15'in, MDA-MB-231 ve BT-474 hücrelerinde E-Kaderin (Epitelial Kaderin) ekspresyonunu arttırdığı, N-Kaderin (Nöronal Kaderin) ve Vimentin ekspresyonlarını da azaltarak epitelyal-mezenkimal geçişi ve tümör hücrelerinin invazyonunu tetiklediği gösterilmiştir (65). Çalışmamızda, MDA-MB-231 hücrelerinin, DPKH'lerini etkileyerek mikroçevreye yüksek seviyede GDF15 sitokin salgılanmasını sağlamaları, tümör hücrelerinin mikroçevreyi yeniden düzenleyerek invazyon ve migrasyon süreçlerini kolaylaştırmaya çalıştıklarını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda hem TGFβ1'in hem de GDF15'in tümör ilerlemesini destekleyen rolleri olduğu bilinmektedir. Ancak, bu sitokinlerin tümör mikroçevresinde artışının sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır. Yaptığımız çalışmada MDA-MB-231 hücrelerinin tümör mikroçevresini etkileyerek TGFβ1 ve GDF15 sitokin salınımlarını arttırdığı görülmektedir. Bu durumun da tümör hücrelerinin invaziv potansiyellerini artırarak metastazı kolaylaştırabileceği öngörülmektedir. Elde ettiğimiz veriler tümör mikroçevresinde sitokin seviyelerinin değişmesinin tümöre yardımcı bir mikroçevre yarattığını göstermektedir. Çalışmamızla DPKH'leri ile meme kanseri hücrelerinin birbirlerini etkileyerek

tümör mikroçevresinde değişikliğe yol açtıkları gösterildi. Bu önverilerin, tümör mikroçevresinin tümör ilerlemesi ve metastazdaki rollerinin tanımlanmasına yardımcı olacak yeni çalışmalara ışık tutacağı görülmüştür.

SONUÇ

Tümör mikroçevresinde bulunan hücrelerin tümör mikroçevresinin düzenlenmesindeki rollerinin araştırılmasını amaçlayan çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, tümör hücrelerinin DPKH'lerini etkileyerek tümör ilerlemesi ve metastaz ile ilişkilendirilen TGFβ1 ve GDF15 sitokin salınımını arttırdığını göstermektedir. Tümör mikroçevresinde artan TGFβ1 ve GDF15 seviyelerini de tümör hücrelerinin metastazlarını kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Elde ettiğimiz bulgular, tümör hücrelerinin tümörü ilerletmeye yönelik mikroçevre oluşturduklarını işaret etmekte ve bu fikre dayanarak bulgularımızın tümör mikroçevresindeki değişimlerin daha detaylı araştırılmasına dikkat çekerek yeni çalışmalara fikir oluşturacağı görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızı destekleyen Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi'ne destekleri için teşekkür ederiz (Proje No: TSG-2020-4971).

Çıkar çatışması: Çalışmada yer alan yazarlar çıkar çatışması olmadığını kabul etmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69 (1): 7-34.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136 (5): E359-86.
3. Camorani S, Fedele M, Zannetti A, Cerchia L. TNBC Challenge: Oligonucleotide Aptamers for New Imaging and Therapy Modalities. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11 (4).
4. Nedeljkovic M, Damjanovic A. Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer-How We Can Rise to the Challenge. *Cells.* 2019; 8 (9).
5. Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, Shi Y, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med.* 2015;13:45.
6. Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer.* 2017; 8 (5): 761-73.
7. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012; 21 (3): 309-22.
8. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med.* 1986; 315 (26): 1650-9.
9. Waldmann TA. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10 (12).

10. Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:503-29.
11. Massague J. How cells read TGF-beta signals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000;1(3):169-78.
12. Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1782 (4): 197-228.
13. Dunning AM, Ellis PD, McBride S, Kirschenlohr HL, Healey CS, Kemp PR, et al. A transforming growth factor-beta1 signal peptide variant increases secretion in vitro and is associated with increased incidence of invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2003; 63 (10): 2610-5.
14. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94 (21): 11514-9.
15. Mehta RS, Song M, Bezawada N, Wu K, Garcia-Albeniz X, Morikawa T, et al. A prospective study of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106 (4): dju016.
16. Li S, Ma YM, Zheng PS, Zhang P. GDF15 promotes the proliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1 and Erk1/2 through the receptor ErbB2. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37 (1): 80.
17. Corre J, Labat E, Espagnolle N, Hebraud B, Avet-Loiseau H, Roussel M, et al. Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma. *Cancer Res.* 2012; 72 (6): 1395-406.
18. Mehta RS, Chong DQ, Song M, Meyerhardt JA, Ng K, Nishihara R, et al. Association Between Plasma Levels of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 Before Diagnosis of Colorectal Cancer and Mortality. *Gastroenterology.* 2015; 149 (3): 614-22.
19. Wang T, Mao B, Cheng C, Zou Z, Gao J, Yang Y, et al. YAP promotes breast cancer metastasis by repressing growth differentiation factor-15. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(5 Pt A):1744-53.
20. Tran C, Damaser MS. Stem cells as drug delivery methods: application of stem cell secretome for regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 82-83: 1-11.
21. Zhang CL, Huang T, Wu BL, He WX, Liu D. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Oncotarget.* 2017; 8 (43): 75756-66.
22. Razmkhah M, Jaberipour M, Hosseini A, Safaei A, Khalatbari B, Ghaderi A. Expression profile of IL-8 and growth factors in breast cancer cells and adipose-derived stem cells (ASCs) isolated from breast carcinoma. *Cell Immunol.* 2010; 265 (1): 80-5.
23. Ning H, Lin G, Fandel T, Banie L, Lue TF, Lin CS. Insulin growth factor signaling mediates neuron-like differentiation of adipose-tissue-derived stem cells. *Differentiation.* 2008; 76 (5): 488-94.
24. Song YH, Gehmert S, Sadat S, Pinkernell K, Bai X, Matthias N, et al. VEGF is critical for spontaneous differentiation of stem cells into cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 354 (4): 999-1003.
25. Kim WS, Park SH, Ahn SJ, Kim HK, Park JS, Lee GY, et al. Whitening effect of adipose-derived stem cells: a critical role of TGF-beta 1. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31 (4): 606-10.
26. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res.* 2011; 71 (7): 2455-65.
27. Rowan BG, Gimble JM, Sheng M, Anbalagan M, Jones RK, Frazier TP, et al. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e89595.
28. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments. *Med Sci (Basel).* 2020; 8 (1).
29. Vagia E, Mahalingam D, Cristofanilli M. The Landscape of Targeted Therapies in TNBC. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (4).
30. Hu M, Yao J, Cai L, Bachman KE, van den Brule F, Velculescu V, et al. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. *Nat Genet.* 2005; 37 (8): 899-905.

31. Soysal SD, Tzankov A, Muenst SE. Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Pathobiology*. 2015; 82 (3-4): 142-52.
32. Coleman RE, Gregory W, Marshall H, Wilson C, Holen I. The metastatic microenvironment of breast cancer: clinical implications. *Breast*. 2013; 22 Suppl 2:S50-6.
33. Folgueira MA, Maistro S, Katayama ML, Roela RA, Mundim FG, Nanogaki S, et al. Markers of breast cancer stromal fibroblasts in the primary tumour site associated with lymph node metastasis: a systematic review including our case series. *Biosci Rep*. 2013; 33(6).
34. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol*. 2005; 6 (12):1182-90.
35. Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17 (9): 559-72.
36. Taniguchi K, Karin M. NF-kappaB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18 (5): 309-24.
37. Wang J, Li D, Cang H, Guo B. Crosstalk between cancer and immune cells: Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Cancer Med*. 2019; 8 (10): 4709-21.
38. Young MR, Wright MA. Myelopoiesis-associated immune suppressor cells in mice bearing metastatic Lewis lung carcinoma tumors: gamma interferon plus tumor necrosis factor alpha synergistically reduces immune suppressor and tumor growth-promoting activities of bone marrow cells and diminishes tumor recurrence and metastasis. *Cancer Res*. 1992; 52 (22): 6335-40.
39. Ridge SM, Sullivan FJ, Glynn SA. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer*. 2017;16 (1): 31.
40. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284 (5411): 143-7.
41. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8 (4): 315-7.
42. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97 (25): 13625-30.
43. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*. 1970; 3 (4): 393-403.
44. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007; 25 (11): 2739-49.
45. Sprio AE, Di Scipio F, Raimondo S, Salamone P, Pagliari F, Pagliari S, et al. Self-renewal and multipotency coexist in a long-term cultured adult rat dental pulp stem cell line: an exception to the rule? *Stem Cells Dev*. 2012;21(18):3278-88.
46. Hilkens P, Fanton Y, Martens W, Gervois P, Struys T, Politis C, et al. Pro-angiogenic impact of dental stem cells in vitro and in vivo. *Stem Cell Res*. 2014; 12 (3): 778-90.
47. Yalvac ME, Yarat A, Mercan D, Rizvanov AA, Palotas A, Sahin F. Characterization of the secretome of human tooth germ stem cells (hTGSCs) reveals neuro-protection by fine-tuning micro-environment. *Brain Behav Immun*. 2013; 32: 122-30.
48. Bachman KE, Park BH. Dual nature of TGF-beta signaling: tumor suppressor vs. tumor promoter. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17 (1): 49-54.
49. Janda E, Lehmann K, Killisch I, Jechlinger M, Herzig M, Downward J, et al. Ras and TGF[beta] cooperatively regulate epithelial cell plasticity and metastasis: dissection of Ras signaling pathways. *J Cell Biol*. 2002; 156 (2): 299-313.
50. Zarzynska JM. Two faces of TGF-beta1 in breast cancer. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:141747.
51. Massague J. TGFbeta signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012; 13 (10): 616-30.

52. Heldin CH, Landstrom M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol.* 2009; 21 (2): 166-76.
53. Miyazono K, Ehata S, Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor-beta in progression of cancer. *Ups J Med Sci.* 2012; 117 (2): 143-52.
54. Chen Q, Yang W, Wang X, Li X, Qi S, Zhang Y, et al. TGF-beta1 Induces EMT in Bovine Mammary Epithelial Cells Through the TGFbeta1/Smad Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 43 (1): 82-93.
55. Sengupta S, Jana S, Biswas S, Mandal PK, Bhattacharyya A. Cooperative involvement of NFAT and SnoN mediates transforming growth factor-beta (TGF-beta) induced EMT in metastatic breast cancer (MDA-MB 231) cells. *Clin Exp Metastasis.* 2013; 30 (8): 1019-31.
56. Park HJ, Kim MK, Choi KS, Jeong JW, Bae SK, Kim HJ, et al. Neuromedin B receptor antagonism inhibits migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2016; 49 (3): 934-42.
57. Sun Y, Zhou QM, Lu YY, Zhang H, Chen QL, Zhao M, et al. Resveratrol Inhibits the Migration and Metastasis of MDA-MB-231 Human Breast Cancer by Reversing TGF-beta1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Molecules.* 2019; 24 (6).
58. Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor-beta and the immune response: implications for anticancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (18 Pt 1): 5262-70.
59. Tang Y, Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, et al. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat Med.* 2009;15(7):757-65.
60. Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, Johnen H, Luo XW, Hunter M, et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. *Cancer Res.* 2006; 66 (10): 4983-6.
61. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013; 24 (4): 373-84.
62. Eling TE, Baek SJ, Shim M, Lee CH. NSAID activated gene (NAG-1), a modulator of tumorigenesis. *J Biochem Mol Biol.* 2006; 39 (6): 649-55.
63. Corre J, Hebraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med.* 2013; 2 (12):946-52.
64. Li C, Wang J, Kong J, Tang J, Wu Y, Xu E, et al. GDF15 promotes EMT and metastasis in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (1): 860-72.
65. Peake BF, Eze SM, Yang L, Castellino RC, Nahta R. Growth differentiation factor 15 mediates epithelial mesenchymal transition and invasion of breast cancers through IGF-1R-FoxM1 signaling. *Oncotarget.* 2017; 8 (55): 94393-406.

Clinical and radiographic evaluation of femoral shaft fractures in a pediatric population treated with titanium elastic nails

Titanyum elastik çivi ile tedavi edilmiş pediatrik popülasyondaki femur shaft kırıklarının klinik ve radyografik olarak değerlendirilmesi

Ceyhun Çağlar¹

Fahri Emre²

¹ Ankara City Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

² Gülhane Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: The main goal of study is to evaluate the clinical, functional and radiographic results of titanium elastic nail (TEN), which is among the most preferred methods in the treatment of pediatric femoral shaft fractures.

Materials and Methods: In this study, 33 patients, the ages of from 4 to 14 years and weighing less than 50 kg, who were diagnosed with femoral shaft fractures between January 2018 and December 2019 and operated on with the TEN method in our clinic, were evaluated retrospectively. The demographic information of the patients, injury mechanism, fracture pattern, duration of surgery, radiographic union time, degree of residual deformity in the coronal and sagittal planes after union, nonunion rate, leg length discrepancy and postoperative weight-bearing times were examined.

Results: Femoral shaft fractures were seen 2.3 times more often in boys than in girls. Patients are often injured as a result of high-energy trauma such as traffic accidents and falls from a height. According to radiographic measurements, mean residual deformity of 3.23 ± 2.46 degrees in the coronal plane and 4.56 ± 3.78 degrees in the sagittal plane was measured and a mean discrepancy of 1.36 ± 0.85 cm was found between the two legs. Radiographic union time was calculated as 10.41 ± 3.55 weeks on average.

Conclusion: If applied with the right indication and the right technique, the TEN method is extremely important and successful in the treatment of femoral shaft fractures in pediatric patients younger than 15 years old and weighing less than 50 kg.

Keywords: Femoral shaft fracture, Flynn criteria, radiographic measurement, titanium elastic nail.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmadaki amaç çocuk femur shaft kırıklarının tedavisinde sık tercih edilen yöntemlerden biri olan titanyum elastik çivinin klinik, fonksiyonel ve radyografik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2018-Aralık 2019 tarihlerinde femur shaft kırığı tanısı almış ve kliniğimizde titanyum elastik çivi yöntemiyle tedavi edilmiş, 4-14 yaş arası ve 50 kg altındaki 33 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, yaralanma mekanizması, kırık paterni, cerrahi süresi, radyografik kaynama süresi, kaynama sonrası koronal ve sagittal planlardaki rezidü deformite derecesi, kaynamama oranı, bacak boyu eşitsizliği ve ameliyat sonrası yük verme süreleri incelendi.

Corresponding author: Ceyhun Çağlar
Ankara City Hospital, Department of Orthopedics and
Traumatology, Ankara, Turkey
E-mail: ceyhun.caglar@hotmail.com
Application date: 05.01.2021 Accepted: 09.03.2021

Bulgular: Femur şaft kırığı erkek çocuklarında kız çocuklarına göre 2,3 kat fazla görülmüştür. Hastalar genellikle trafik kazası ve yüksekten düşme gibi yüksek enerjili travmalar sonucu yaralanmıştır. Radyografik ölçümlere göre koronal planda ortalama $3,23 \pm 2,46$ derece, sagittal planda ise $4,56 \pm 3,78$ derece rezidü deformite ölçülmüş olup, her iki bacak arasında ortalama $1,36 \pm 0,85$ cm eşitsizlik tespit edilmiştir. Radyografik kaynama süresi ise ortalama $10,41 \pm 3,55$ hafta olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Doğru endikasyonla ve doğru teknikle uygulandığı takdirde titanyum elastik çivi tedavisi, 15 yaşından küçük ve 50 kg'dan daha az pediatrik popülasyondaki femur şaft kırıklarının tedavisinde son derece önemli ve başarılı bir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: Femur şaft kırığı, Flynn kriterleri, radyografik ölçüm, titanyum elastik çivi.

INTRODUCTION

Femoral shaft fractures, including supracondylar and per trochanteric fractures, account for approximately 1.6% of all fractures in the pediatric population (1). They usually occur after high-energy trauma such as a fall from a height or a traffic accident. These fractures are approximately 2.6 times more common in the male population and have a bimodal distribution between 2 and 12 years (1).

Although several classification systems have been described for femoral shaft fractures, few of them focus on pediatric patients (2). Regardless of the classification system used, femoral shaft fractures present challenges for orthopedic surgeons due to the internal stability of the fracture and the possibility of displacement (3). The iliopsoas muscle pulls the proximal part into flexion and external rotation, while the gluteus medius muscle pulls it into abduction (4, 5). In addition, the quadriceps, hamstrings and adductor muscles play a role in the displacement and shortening of the femoral shaft. The combination of all these results in compressive forces in the medial cortex and tensile forces in the lateral cortex (2).

In the past, most pediatric femoral shaft fractures were treated with skeletal traction and a hip spica cast (6, 7). However, the biggest handicap of this method was that the patient stayed in the hospital for a long time. The treatment method has been changing over time in parallel with the development of many alternative osteosynthesis methods such as external fixators, sub muscular plates and intramedullary nails. Thanks to these methods, the success of the treatment has increased, and the costs of hospitalization have decreased (8, 9).

In recent years, titanium elastic nail (TEN), which is frequently preferred in the treatment of femoral shaft fractures in the pediatric population, have been shown to be most appropriate (10, 11). TEN is the most recommended method in the treatment of displaced femoral shaft fractures in children between 6-15 years and weighing less than 50 kg (12). It is widely accepted in the treatment of femoral shaft fractures, especially in the transverse and short oblique pattern (13). TEN has advantages such as being minimally invasive and offering a short hospital stay, early mobilization and low complication rates (13). In addition, there is no risk of developing femoral head osteonecrosis.

The aim of this study is to evaluate femoral shaft fractures in a pediatric population treated with TEN, considering the clinical and radiographic results.

MATERIALS and METHODS

First of all, approval was obtained from the ethics committee of our hospital for this study (ID: E2-20-44 Date: 30/12/2020). Forty-five patients who were admitted to the emergency department of our hospital between January 2018 and December 2019 and were treated with TEN for a diagnosis of femoral shaft fracture were evaluated retrospectively. The study's inclusion criteria were as follows: patients between 4-14 years, weighing less than 50 kg and diagnosed with a closed femoral shaft fracture and treated with TEN. Exclusion criteria were as follows: patients younger than 4 years and older than 14 years, patients weighing over 50 kg, those with open fractures or pathological fractures, those with additional fracture in the ipsilateral extremity, patients with congenital deformity and musculoskeletal dysplasia and those without regular clinical follow-up. Finally, the study

continued with 33 patients who met these criteria. The demographic information of the patients, injury mechanism, fracture pattern, duration of surgery, radiographic union time, degree of residual deformity in the coronal and sagittal planes after union, nonunion rate, leg length discrepancy (LLD), and postoperative weight-bearing times were recorded. In addition, patients were categorized according to the Flynn criteria. The parameters examined in the Flynn criteria are presented in (Table-1).

Surgical technique

All patients were operated on under general anesthesia. The fracture line was closed with traction and the reduction was confirmed by fluoroscopy. From the preoperative radiographs, the medullary canal diameter of the patients was measured; two TENs were selected to be 1/3 of the diameter of the medullary canal (Figure-1). Then, with the help of fluoroscopy, the distal femur physis was determined and bilateral mini-incision was made approximately 1 cm proximal to the physis line. After opening the entrance from the cortex to the medulla with the help of an awl, the TEN, placed laterally and medially, were advanced up to the greater trochanter and femoral neck, respectively and fracture fixation was completed. The operation was terminated after fracture alignment was confirmed by fluoroscopy.

Rehabilitation

All patients started knee and hip range of motion (ROM) exercises on the same day after surgery. All patients were discharged one day after surgery. According to the radiographic and clinical assessment, all patients were given partial weight-bearing between 4-6 weeks and full weight-bearing 8-10 weeks after the surgery.

Radiographic assessment

All patients underwent anteroposterior (AP) and lateral femoral radiography every two weeks for the first three months and monthly for three months to one year. Control radiographs were taken at regular intervals to determine residual deformity. Union criteria were determined radiographically with three of four cortex unions and absence of pain during weight-bearing.

Radiographic measurements were made in the clinic one year after surgery. The degree of

residual deformity in the coronal and sagittal planes was calculated by measuring the angles between the alignments of the proximal and distal parts to the fracture line. The LLD was found by measuring the difference between the line passing through each acetabular tear drops and the lines passing through the lesser trochanters parallel to this line on pelvis AP radiography.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) and minimum-maximum. The suitability of the data to normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test and it was seen that all data were suitable for normal distribution.

RESULTS

The patients had a mean follow-up period of 23.3 months and their demographic information is shown in (Table-2). Femur shaft fractures were seen 2.3 times more often in boys than girls. There were patients in all age groups between 4-14 years. The weight and height measurements of the patients showed a wide distribution. When evaluated according to body mass index (BMI), underweight and normal weight children were affected more by femoral shaft fractures than overweight and obese children.

Injury mechanisms and fracture pattern distributions of the patients are presented respectively (Figure-2 and 3). It was observed that the patients were predominantly exposed to high-energy traumas such as traffic accidents and falls from a height. When the fracture pattern was evaluated radiographically, oblique fractures were the most common, followed by transverse, spiral, and butterfly fractures.

Table-3 shows the surgical and radiographic evaluation of the patients. The mean duration of surgery was less than one hour. When AP and lateral radiographs were evaluated, the union of three of the four cortices was considered as radiographic union and the mean union time was found to be 10.41 ± 3.55 weeks (Figure-4 and 6). In addition, patients began to weight-bearing without pain approximately two weeks before the mean time of radiographic union. Although there was residual deformity in the coronal and sagittal planes after fracture union on the radiographs,

the average values in both planes were calculated below 5°. Although an average lengthening of 1.36 ± 0.85 cm was detected in the affected extremity after union compared to the healthy extremity, no clinical effects were observed in any patients. In addition, no rotational deformity was seen in any of patients with clinical signs, even though radiographic measurements were not performed.

When the results were evaluated according to the four parameters included in the Flynn criteria, 28 of 33 patients had excellent and 4 had satisfactory results, while only one patient had a poor result.

Infection occurred in one patient at the incision line in the early postoperative period. This patient was treated with wound debridement and antibiotic therapy without implant removal. In another patient, revision surgery was performed because of nonunion and loss of reduction in the fracture line. The TEN in the femur were removed, a thicker TEN was placed, and the fracture line was grafted with an autograft harvested from the iliac crest. In follow-up, complete radiographic union was achieved in this patient. There were no complications other than these.

Table-1. Functional results according to Flynn criteria.

	Excellent	Satisfactory	Poor
LLD (cm)	<1	<2	>2
Malalignment (°)	<5	5-10	>10
Pain	None	None	Present
Complication	None	Minor and resolved	Major and/or lasting morbidity

LLD: Leg length discrepancy, (°): Angle

Table-2. Demographic characteristics of the patients.

Parameters	Mean ± SD	Min-Max
Gender (n)		
Male	23	
Female	10	
Age (year)	8.23 ± 3.38	4-14
Weight (kg)	25.74 ± 12.26	9-48
Height (cm)	121.38 ± 17.85	88-162
Body mass index (kg/m ²)	17.25 ± 5.04	11.24-32.45

n: Number of patients, SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Table-3. Information on surgical and radiographic evaluation of patients.

Parameters	Mean ± SD	Min-Max
Surgery time (minute)	51.45 ± 18.92	27-71
Radiographic union time (week)	10.41 ± 3.55	7.4-19.7
Coronal plane residual deformity (°)	3.23 ± 2.46	0-8
Sagittal plane residual deformity (°)	4.56 ± 3.78	0-11
LLD (cm)	1.36 ± 0.85	0-2.8
Post-surgery weight bearing time (week)	8.47 ± 1.66	5.8-11.3

(°): Angle, LLD: Leg length discrepancy, SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

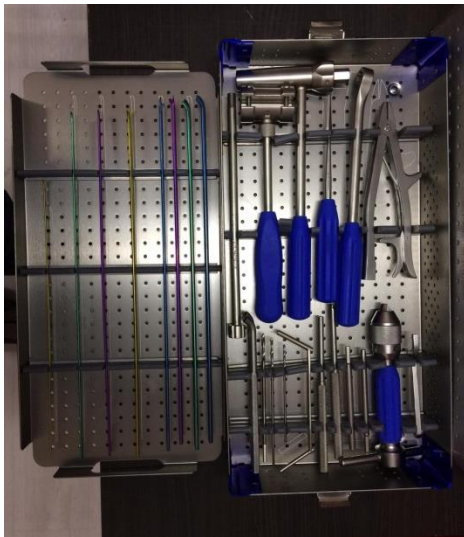


Figure-1. Titanium elastic nails used in the treatment of femoral shaft fractures in the pediatric population and surgical instruments used to apply these nails.

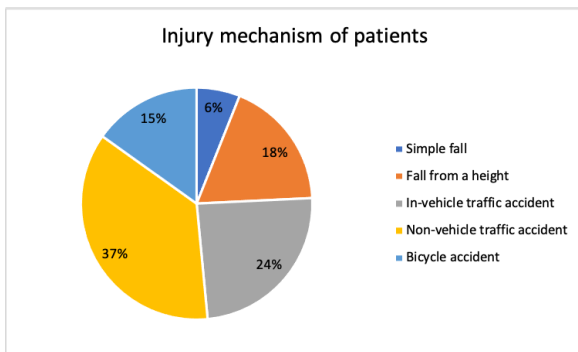


Figure-2. The distribution of the patients according to the injury mechanism is shown.

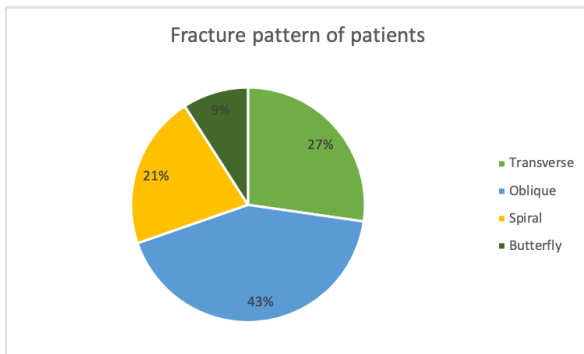


Figure-3. The distribution of the patients according to the fracture pattern is shown.



Figure-4. Fracture of the femoral shaft seen in the AP and lateral femoral radiographs of a 12-year-old female patient who was brought to the emergency room after a non-vehicle traffic accident.

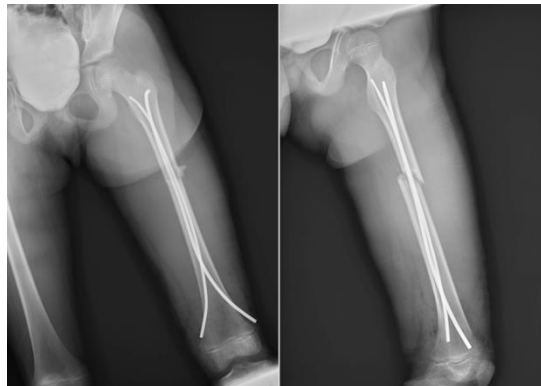


Figure-5. AP and lateral femur radiographs in the early postoperative period of the patient treated with titanium elastic nail.



Figure-6. In the AP and lateral femur radiographs taken at the 10th week of the postoperative follow-up of the same patient, complete union was obtained in the fracture line.

DISCUSSION

Surgical or conservative management of femoral shaft fractures in the pediatric population is still a topic of controversy among orthopedic surgeons. According to the literature, conservative treatment methods may cause union defect, joint stiffness, delayed functional recovery in older children, prolonged hospital stay and increased hospital costs (14). All of these complications increase the frequency of surgical treatment of femoral shaft fractures in the pediatric population.

In the surgical treatment of femoral shaft fractures in the pediatric population, TEN has surpassed other surgical techniques in recent years due to high rates of union, early mobilization, limited surgical dissection and short hospital stay (15). Clinical and biomechanical studies have shown that the TEN method applied for lower extremity fractures in children and adolescents is reliable, reproducible, effective in fracture union, minimally invasive and biomechanically stable (16, 17). Forty-two patients with femoral shaft fractures treated with TEN were followed and all fractures healed in an average of 88 days after the injury (18). According to another study, 31 femoral shaft fractures treated with TEN were followed regularly and all fractures healed within 12 weeks without delayed union (19). In our study, radiographic union was obtained in all patients except one in a mean of 10.41 weeks. Radiographic improvement was obtained after revision surgery in the sole case of nonunion and we think that the problem was insufficient fixation after the first surgery.

TEN is generally recommended for the treatment of displaced femoral shaft fractures in patients between 6-15 years and weighing less than 50 kg (20). In one study, a high complication rate was reported in children over 50 kg with displaced femoral shaft fractures treated with TEN (21). In another study, complications such as LLD and malunion were detected in children over 50 kg with displaced femur shaft fractures after the TEN technique (22). In our study, due to the complications that could have occurred, we did not apply TEN for any patient over the age of 14 or heavier than 49 kg and we thus remained within the recommended limits.

There are alternative techniques to TEN in the surgical treatment of femoral shaft fractures in

the pediatric population. In one study, 51 patients who were diagnosed with femoral shaft fractures and treated with TEN or locking compression plate were evaluated retrospectively and although equal results were obtained with both treatments, shorter operation time, less blood loss during surgery and shorter hospital stay were observed in these patients (13). In another study, it was reported that open reduction and plate fixation should be avoided in the treatment of pediatric femoral shaft fractures because excessive soft tissue dissection leads to displacement of the fracture line (3). In another study, 38 patients with femoral shaft fractures treated with TEN or bridge plating were evaluated; no significant difference was found between the two groups functionally or radiologically and acceptable results were obtained (23). In a similar study, 65 patients treated with TEN or sub muscular plating were retrospectively examined and although functionally and radiologically equivalent results were found, the duration of surgery, blood loss during surgery and hospital costs were significantly higher in the group treated with sub muscular plating (24). In our study, although we did not have a control group, we obtained satisfactory radiographic and functional results in 33 patients treated with TEN. Surgery times and radiographic union times were similar to those of previous studies. In addition, we obtained excellent or satisfactory results in 32 (97%) patients according to the Flynn criteria.

LLD or residual angulation seen in the coronal or sagittal plane after radiographic healing in femoral shaft fractures in the pediatric population is an important problem. Angulation of $>10^\circ$ in the coronal plane, $>15^\circ$ angulation in the sagittal plane, and LLD greater than 2.5 cm may lead to poor clinical results (22). In a previous study, 24 patients who were treated for femoral shaft fracture were evaluated retrospectively and although varus deformity developed in four patients and procurvatum deformity was seen in one patient after radiographic healing, no clinical effect was determined because all deformities were $<10^\circ$ (25). In a similar study, means of 5° varus and 5.4° procurvatum deformity were observed after radiographic recovery in the patient group treated with TEN, but these results did not reflect negatively on the clinical results

(23). In another study, 30 patients treated by the TEN method were evaluated retrospectively, and although an average of 3.2° varus, 0.53° valgus, and 2.4° procurvatum deformities and a mean of 0.71 cm LLD were detected, none of the patients were functionally affected (26). In our study, a residual deformity of less than 5° in the coronal and sagittal planes and an average LLD of 1.36 cm were obtained, but the patients did not experience functional loss. We think that obtaining good radiographic results affects the future clinical and functional results.

Our study has some limitations: it is a retrospective study and patients with femoral shaft fractures who were treated only with TEN were evaluated and we did not have a control group. Although all radiographic measurements were made by the same observer, there may have been a margin of error since the measurements were made manually. While evaluating the patients according to the Flynn

criteria, sufficiently objective data may not have been obtained because some criteria are based on patient statements. Finally, although we have a follow-up period of approximately two years, longer follow-up is needed in these patients as the growth continues.

CONCLUSION

The TEN method applied in the treatment of femoral shaft fractures in children younger than 15 years and weighing less than 50 kg is extremely successful. Its main advantages are its short duration of surgery and hospitalization, being an easily applicable and minimally invasive technique and extremely satisfactory functional and radiographic results. More patients and longer follow-up periods are needed to better evaluate the results of the TEN method.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Loder RT, O'Donnell PW, Feinberg JR. Epidemiology and mechanisms of femur fractures in children. *J Pediatr Orthop* 2006; 26 (5): 561–6.
2. Loizou CL, McNamara I, Ahmed K, Pryor GA, Parker MJ. Classification of subtrochanteric femoral fractures. *Injury* 2010; 41 (7): 739–45.
3. Jarvis J, Davidson D, Letts M. Management of subtrochanteric fractures in skeletally immature adolescents. *J Trauma* 2006; 60 (3): 613–9.
4. Pombo MW, Shilt JS. The definition and treatment of pediatric subtrochanteric femur fractures with titanium elastic nails. *J Pediatr Orthop* 2006; 26 (3): 364–70.
5. Ireland DC, Fisher RL. Subtrochanteric fractures of the femur in children. *Clin Orthop Relat Res* 1975; (110): 157–66.
6. Catena N, Sénès FM, Riganti S, Boero S. Diaphyseal femoral fractures below the age of six years: results of plaster application and long term followup. *Indian J Orthop* 2014; 48 (1): 30–4.
7. Flynn JM, Schwend RM, Flynn JM, Schwend RM. Management of pediatric femoral shaft fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12 (5): 347–59.
8. Kosuge D, Barry M. Changing trends in the management of children's fractures. *Bone Joint J* 2015;97-B (4): 442–8.
9. Flynn JM, Luedtke LM, Ganley TJ, Dawson J, Davidson RS, Dormans JP, et al. Comparison of titanium elastic nails with traction and a spica cast to treat femoral fractures in children. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86 (4): 770–7.
10. Bopst L, Reinberg O, Lutz N. Femur fracture in preschool children: experience with flexible intramedullary nailing in 72 children. *J Pediatr Orthop* 2007; 27 (3): 299–303.
11. Winquist RA, Hansen Jr ST, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66 (4): 529–39.

12. Andreacchio A, Alberghina F, Marengo L, Canavese F. Pediatric tibia and femur fractures in patients weighing more than 50 kg (110 lb): mini-review on current treatment options and outcome. *Musculoskelet Surg* 2019; 103 (1): 23–30.
13. Luo Y, Wang L, Zhao LH, Wang YC, Chen MJ, Wang S, et al. Elastic Stable Titanium Flexible Intramedullary Nails Versus Plates in Treating Low Grade Comminuted Femur Shaft Fractures in Children. *Orthop Surg* 2019; 11 (4): 664-70.
14. Memeo A, Panuccio E, D'Amato RD, Colombo M, Boero S, Andreacchio A, et al. Retrospective, multicenter evaluation of complications in the treatment of diaphyseal femur fractures in pediatric patients. *Injury* 2019;50 Suppl 4: S60-3.
15. Ho CA, Skaggs DL, Tang CW, Kay RM. Use of flexible intramedullary nails in pediatric femur fractures. *J Pediatr Orthop* 2006; 26 (4): 497–504.
16. Han B, Wang Z, Li Y, Xu Y, Cai H. Risk factors for refracture of the forearm in children treated with elastic stable intramedullary nailing. *Int Orthop* 2019; 43 (9): 2093-7.
17. Kamara A, Ji X, Liu T, Zhan Y, Li J, Wang E. A comparative biomechanical study on different fixation techniques in the management of transverse metaphyseal-diaphyseal junction fractures of the distal humerus in children. *Int Orthop* 2019; 43 (2): 411–6.
18. Buechsenschuetz KE, Mehlman CT, Shaw KJ, Crawford AH, Immerman EB. Femoral shaft fracture in children: traction and casting versus casting versus elastic stable intramedullary nailing. *J Trauma* 2002; 53 (5): 914–21.
19. Oh CW, Park BC, Kim PT, Kyung HS, Kim SJ, Ihn JC. Retrograde flexible intramedullary nailing in children's femoral fractures. *Int Orthop* 2002; 26 (1): 52–5.
20. Kocher MS, Sink EL, Blasler RD, Luhmann SJ, Mehlman CT, Scher DM, et al. Treatment of pediatric diaphyseal femur fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17 (11): 718–25.
21. Canavese F, Marengo L, Andreacchio A, Mansour M, Paonessa M, Rousset M, et al. Complications of elastic stable intramedullary nailing of femoral shaft fractures in children weighing fifty kilograms (one hundred and ten pounds) and more. *Int Orthop* 2016; 40 (12): 2627-34.
22. Sagan ML, Datta JC, Olney BW, Lansford TJ, McIlff TE. Residual deformity after treatment of pediatric femur fractures with flexible titanium nails. *J Pediatr Orthop* 2010; 30 (7): 638–43.
23. Dey S, Mishra K, Nagda TV, Dhamele J, Rathod C, Dey D. Titanium Elastic Nailing with Temporary External Fixator versus Bridge Plating in Comminuted Pediatric Femoral Shaft Fractures: A Comparative Study. *Indian J Orthop* 2018; 52 (5): 507-12.
24. Allen JD, Murr K, Albitar F, Jacobs C, Moghadamian ES, Muchow R. Titanium Elastic Nailing has Superior Value to Plate Fixation of Midshaft Femur Fractures in Children 5 to 11 Years. *J Pediatr Orthop* 2018; 38 (3): e111-7.
25. Alberghina F, Andreacchio A, Cravino M, Paonessa M, Canavese F. Extra-articular proximal femur fractures in children and adolescents treated by elastic stable intramedullary nailing. *Int Orthop* 2019; 43 (12): 2849-56.
26. Kayaokay K, Aktuglu K. Titanium elastic nailing in pediatric femoral diaphyseal fractures in the age group of 6-15 years mid-term and long-term outcomes. *Pak J Med Sci* 2018; 34 (6): 1529-33.

Cell-free supernatants of lactobacilli inhibit methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus* and carbapenem-resistant *Klebsiella* strains

Laktobasillerden elde edilen hücresiz süzüntülerin metisiline dirençli Staphylococcus aureus, vankomisine dirençli Enterococcus ve karbapeneme dirençli Klebsiella suşlarını inhibisyonu

Fatma Kalaycı Yüksek¹ Defne Gümüş¹ Derya Bayırlı Turan²
Yaşar Nakipoğlu³ Rıza Adaleti⁴ A. Mine Küçüker¹

¹ Istanbul Yeni Yüzyıl University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

² Istanbul Yeni Yüzyıl University, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Istanbul, Turkey

³ Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

⁴ Sağlık Bilimleri University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: Antibiotic resistance is a major health problem. Recently, probiotics are used in the field of alternative/supportive medicine. Thus, in this study, we aimed to evaluate the *in vitro* inhibitory effects of four different cell-free supernatants (CFSs) of lactobacilli species (*L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* and *L. rhamnosus*) on clinically isolated Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains, Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) strains, and Carbapenem-resistant *Klebsiella* (CRK) strains.

Materials and Methods: Lactobacillus strains were grown in de Man Rogosa Sharpe broth; after filtration, CFSs were diluted to obtain 25, 50, and 100% concentrations. Pathogen bacteria were grown in tryptic soy broth with and without CFSs in a micro-plate. The bacterial growths were measured using spectrophotometric method after four hours of incubation at 37°C. One-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons and Kruskal-Wallis test were used for statistical analyses.

Results: All tested CFSs at all concentrations were found to inhibit growth of MRSA, VRE, CRK strains; the results were found statistically significant ($p < 0.0001$). At 50% concentrations, all CFSs were found to be most effective on MRSA growth. The CFSs of *L. fermentum*, *L. acidophilus* and *L. plantarum* were found to be most inhibitory at 50% concentration on VRE growth. 50% diluted CFSs of *L. fermentum* and *L. plantarum* were found to be effective on growth of CRK. All results were found statistically significant ($p < 0.0001$).

Conclusion: In our study, our results support that CFSs of lactobacilli strains inhibit growth of multi-drug resistant bacteria. Their inhibitory effects were dependent on microorganisms and CFS concentrations.

Keywords: Lactobacilli, Cell free supernatant, MRSA, VRE, CRK, growth inhibition.

Corresponding author: Fatma Kalaycı Yüksek
Istanbul Yeni Yüzyıl University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey
E-mail: fatma.kalayci@yeniyuzuil.edu.tr

Application date: 23.01.2021 Accepted: 24.04.2021

ÖZ

Amaç: Antibiyotik direnci büyük bir sağlık sorunudur. Son yıllarda, probiyotikler alternatif/destekleyici tıp alanında sık kullanılmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda, dört farklı *Lactobacillus türünün* (*L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* ve *L. rhamnosus*) hücresiz süzüntülerinin (cell-free supernatant, CFS) etken olarak izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE) ve karbapeneme dirençli *Klebsiella* (KRK) suşlarının üremeleri üzerine inhibitör etkilerini *in vitro* saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: *Lactobacillus* suşları de Man Rogosa Sharpe sıvı besiyerinde üretilmiştir; hücresiz süzüntüler %25, 50 ve 100'lük konsantrasyonları elde etmek için sulandırılmıştır. Patojen bakteriler mikropoplaklarda, farklı konsantrasyonlarda CFS içeren ve içermeyen triptik soy buyyonda üretilmişlerdir. Üremeler, 37°C'deki dört saatlik inkübasyon sonunda spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. İstatistiksel analizler, one-way ANOVA kullanılarak, Dunnett'in çoklu karşılaştırma testi ve Kruskal-Wallis test ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: İncelenen tüm CFS konsantrasyonlarının MRSA, VRE ve KRK suşlarının üremelerini inhibe ettiği saptanmıştır; sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$). Tüm CFS'lerin %50'lik konsantrasyonlarının MRSA suşlarının üremesine en etkili konsantrasyon olduğu belirlenmiştir. *L. acidophilus*, *L. fermentum* ve *L. plantarum* CFS'lerinin %50'lik konsantrasyonlarının VRE suşlarının üremesine en etkili konsantrasyon olduğu bulunmuştur. *L. fermentum* ve *L. plantarum* CFS'lerinin %50'lik konsantrasyonlarının, KRK üremesini en etkili biçimde inhibe eden konsantrasyon olduğu saptanmıştır. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Sonuç: Çalışmamızda sonuçlarımız denenen tüm laktobasil CFS'lerinin çoğul antibiyotik dirençli bakterilerin üremesini inhibe ettiğini desteklemektedir. Bu inhibitör etkileri, mikroorganizmalara ve CFS'lerinin konsantrasyonlarına bağlı olarak değişkendir.

Anahtar Sözcükler: *Lactobacillus*, hücresiz süzüntü, MRSA, VRE, KRK, üreme inhibisyonu.

INTRODUCTION

Multi-drug resistance is a very big problem all over the world leading to treatment failures of nosocomial and community-acquired infections and responsible for high morbidity-, mortality rates, increasing of health charges. Resistance to various beta-lactam antibiotics generated by different mechanisms is prevalent in Gram-negative and Gram-positive bacteria (1, 2). In the last few years, it has been reported that the rates of colistin resistance in Gram-negative bacteria are increasing (3, 4). Besides, multi-drug resistant bacteria isolated from nosocomial infections such as vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) strains and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains become a concerning problem after horizontally transferring of vancomycin resistance from VRE to MRSA strains (5, 6).

In the last few decades, some alternative treatment and/or preventive strategies were investigated (1, 7, 8). Some previous studies suggested that probiotics can be used both for the protection from infections and as supplementary drugs for the treatment of infections especially caused by multi-drug resistant pathogens (9-15). Probiotics are characterized as living microorganisms that

provide to promote host health (16). *Lactobacillus* species are known as the major probiotic microorganisms that have protective roles against pathogens by competing, secretion some antimicrobial substances against them, and supporting the host immune system (17-20).

In our study, it was aimed to investigate the effects of cell-free supernatants (CFSs) obtained from different lactobacilli (*Lactobacillus fermentum* ATCC 9338, *Lactobacillus plantarum* ATCC 14917, *Lactobacillus acidophilus* ATCC 314 and *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103) on the growth of clinically isolated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) and Carbapenem-resistant *Klebsiella* strains (CRK).

MATERIALS and METHODS

Bacteria

In the present study, 30 MRSA strains, 30 CRK strains, 30 VRE strains were isolated from patients administered to Sağlık Bilimleri University, Faculty of Medicine, Haydarpaşa Numune Hospital, Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa Hospital and Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, respectively. MRSA and CRK strains were isolated from various clinical samples

(Table-1) and VRE strains were isolated from rectal swab samples.

The antimicrobial susceptibilities were determined by the disk diffusion method and automatized systems (VITEK-2) according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines.

L. rhamnosus ATCC 53103, *L. fermentum* ATCC 9338, *L. acidophilus* ATCC 314 and *L. plantarum* ATCC 14917 were investigated in the present study. These particular strains were chosen according to their widely usage in various products such as gums, fruit drinks, and medical tablets which are mainly available in both markets and pharmacies (21, 22).

Before the experiments, we stored all strains at -80°C .

Table-1. MRSA and CRK strains isolated from various clinical samples

Sample	MRSA	CRK
Blood culture	11	14
Ulcer swab	7	-
Tracheal aspiration	7	3
Sputum	1	1
Tissue biopsy	2	1
Abscesses / free abdominal fluid	1	2
Urine	1	9

Media and culture conditions

For the experiments, MRSA, VRE, and CRK strains were cultured in Tryptic Soy Broth (TSB) at 37°C in aerobic conditions for 24 hours. For

isolation of lactobacilli, de Man Rogosa Sharpe (MRS) broth was used, bacteria incubated under anaerobic conditions at 37°C for 48 hours.

The overnight cultures of lactobacilli were centrifuged at 4000 rpm for 30 minutes at 4°C then the supernatants were filtered by using a $0.2\ \mu\text{m}$ filter (23). In the experiments, diluted (25% and 50%) and non-diluted cell-free supernatants (CFSs) from each of the lactobacillus strains were used to determine the most effective inhibitory concentration.

The detection of growth alterations of MRSA, CRK, and VRE strains in the presence of cell-free Lactobacilli supernatants

The initial concentrations of bacteria were 10^7 CFU/mL. Bacteria were cultured into TSB alone (as control) and TSB added different CFSs of lactobacilli ($80\ \mu\text{l}$ TSB+ $20\ \mu\text{l}$ bacteria and $100\ \mu\text{l}$ CFS). We incubated all strains at 37°C for 4 hours and the growth was measured according to their absorbance values at 600 nm. The differences in optic density values obtained from control and experimental conditions were compared. All experiments were repeated twice.

Statistical analysis

Statistical analysis was determined using one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons test and Kruskal-Wallis test. Multiple comparisons were made at a level of $P < 0.05$.

RESULTS

In the present study, we found that all CFSs at all concentrations inhibited MRSA growth. (Figure-1a-1c) and the difference was statistically significant ($p < 0.0001$). All 50% diluted-CFSs have been found most effective on MRSA strains (Figure-1b).

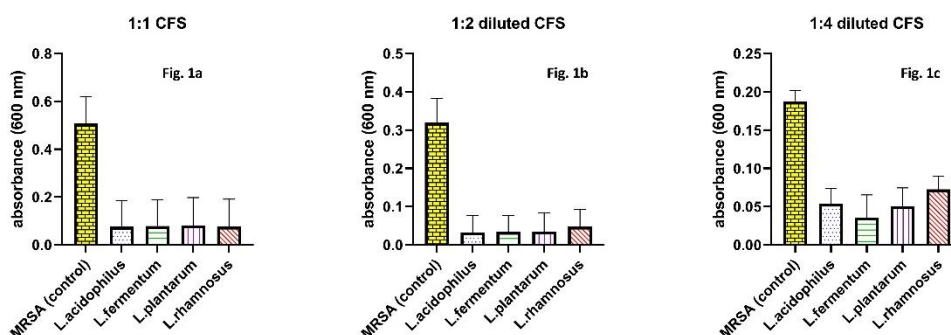


Figure-1. The effects of various lactobacilli CFSs on the growth of MRSA strains. The significance of growth inhibition was determined by comparing growth under control conditions (only MRSA growth, without CFS). The statistical analysis was done using one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons test. The significant differences were at $p < 0.0001$ level.

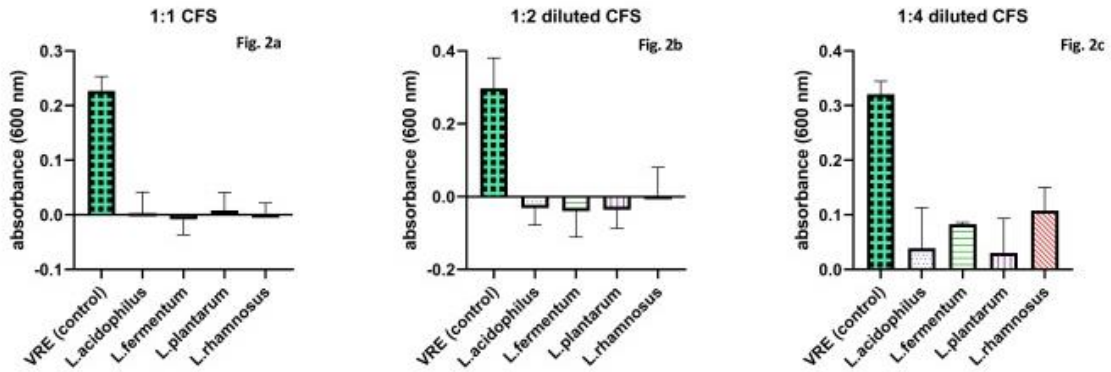


Figure-2. The effects of various lactobacilli CFSs on the growth of VRE strains. The significance of growth inhibition was determined by comparing growth under control conditions (only VRE growth, without CFS). The statistical analysis was done using one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons test. The significant differences were at $p < 0.0001$ level.

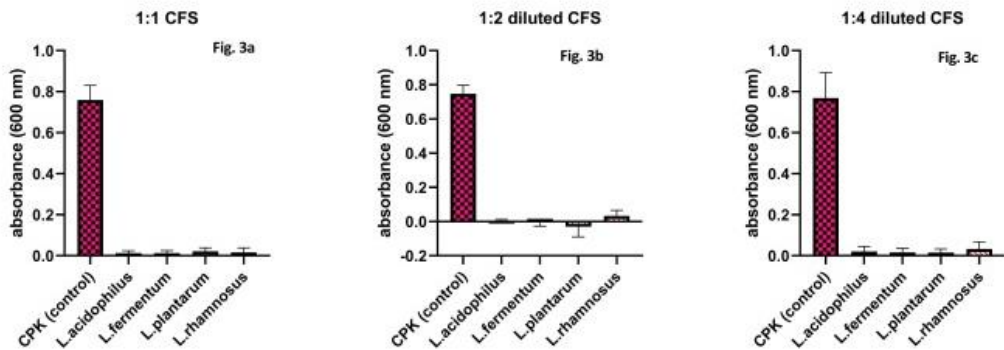


Figure-3. The effects of various different lactobacilli CFSs on the growth of CRK strains. The significance of growth inhibition was determined by comparing of growth under control conditions (only CRK growth, without CFS). The statistical analysis was done using one-way ANOVA followed by Kruskal-Wallis test. Significant difference at $p < 0.0001$ level.

All tested CFSs and their concentrations were also found to decrease the growth of VRE strains, and these results were statistically significant ($p < 0.0001$) when compared to control (Figure-2a-2c). *L. fermentum's* non-diluted-CFS has been found as the most effective antibacterial compound on VRE strains (Figure-2a). All CFSs, except CFS of *L. rhamnosus*, at 50% concentration were found to be the most inhibitory effect on VRE growth than other concentrations (Figure-2b).

All tested CFSs at all concentrations were found to reduce the growth of CRK strains (Figure-3a-3c). The growth reduction was found to be statistically significant ($p < 0.0001$) for all CFSs. 50% diluted-CFSs of *L. fermentum* and *L. plantarum* have been found as the most effective antibacterial compounds on CRK strains (Figure-3b).

DISCUSSION

It is well known that antibiotic resistance is a major and growing problem in the treatment of infectious diseases, thus alternative strategies are investigated. In our study, we evaluated the *in-vitro* inhibitory effects of various CFSs obtained from lactobacillus species on clinically multidrug-resistant MRSA, VRE, and CRK strains which are known as concerning resistance patterns all around the world.

It has been reported that lactobacilli can increase the phagocytosis of macrophages and prevent the colonization of pathogens by competing with other microorganisms and/or by providing hydrogen peroxide, lactic and organic acids, bacteriocins and bio-surfactants to modulate environmental conditions (24-28). In accordance with these effects, it is well known that lactobacilli are the most investigated probiotics; their

preventive and supportive effects against pathogens have been detected in experimental studies and clinical trials (9-15, 29-32). Previous studies have proven that lactobacilli and their CFSs have effects on growth, adhesion, invasion, biofilm formation, oxidative damage, bacterial cell membrane permeability and gene expression of microorganisms (24, 33-35). Moreover, some *in vivo* studies also supported these inhibitory effects of lactobacilli (15, 32).

In recent years, attention is directed to the inhibitory effects of probiotics on multi-drug resistant, problematical bacteria. Onbas et al. (2019) reported that CFS of *L. plantarum* strain inhibited the growth of different MRSA strains isolated from skin infections and they suggested that, a product of *L. plantarum* represents a proper strategy for bio-control against wound infections (32). In Malaysia, CFSs of six different *L. acidophilus* strains isolated from honey samples were shown to inhibit the growth of multi-drug resistant bacteria (*S. aureus*, *S. epidermidis* and *B. subtilis* strains) in a pH-dependent manner (9). Therefore, acidic pH of CFSs was found to be important for their antibacterial effects. Similarly, Bhola and Bhadekar (2019) showed that the mixed cell lysate of different lactobacilli strains inhibited the growth of multi-drug resistant *Staphylococcus* isolates at a rate of 85% (10). We found that CFSs of all lactobacilli strains we tested have inhibitory effect on growth of MRSA strains. Particularly, we found that the most effective inhibitory concentration was 50% for all CFSs. Thus, it seems that lactobacilli products have an important potential for the prevention of *S. aureus* growth.

There are also many studies reporting effects of CFSs obtained from various lactobacilli on problematical resistant Gram-positive bacteria other than MRSA (36-38). Naderi et al. (2014) indicated that *L. acidophilus*, *L. casei* and *L. rhamnosus* have no antagonistic effect against multi-drug resistant *Enterococcus* species which were isolated from urinary tract infections (14). In contrast to these results, Sun et al. (2009) concluded that *L. rhamnosus* decreased the growth of *E. faecalis* (39). Similarly, Thanh et al. (2010) have shown that the metabolites of different *L. plantarum* strains' combinations inhibited the growth of *S. Typhimurium*, *E. coli*, *L. monocytogenes* and VRE (40). This result is consistent with those obtained by Mahdi et al.

(2012), CFSs of *L. fermentum* obtained from vaginal swabs shown to have significant antibacterial activity on *E. faecalis* and *E. faecium* strains (41). In line with these studies, our findings indicated that all lactobacilli CFSs at all concentrations had an antibacterial effect on VRE strains. Moreover, when we used the non-diluted CFSs, we found that *L. fermentum* had the most antagonist effect than others. It is worthy to note that CFSs of *L. acidophilus*, *L. fermentum* and *L. plantarum*, at 50% concentrations were found to be most effective.

Similar findings were reported in studies on growth of gram-negative bacteria (11, 12, 14, 22, 25, 34, 35, 42). Chen et al. (2019) have shown that *L. paracasei*, *L. plantarum* and *L. rhamnosus* strains inhibit the growth of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains (11). Fedorova et al. (2017) have suggested that *L. rhamnosus*, *L. reuteri* and *Lactobacillus helveticus* had significant antagonistic activity against multiple antibiotic-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains (43). The study conducted by El Mokhtar et al. (2020) has shown that *L. acidophilus*'s CFS reduced the growth of ESBL producing *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* strains in a time-dependent manner. They also concluded that usage of CFS may become an effective strategy to overcome infections caused by these resistant bacteria (12). Raras et al. (2019) showed that the cell viability rate of *K. pneumoniae* strain isolated from a patient with severe pneumonia decreased to 29.77% in the presence of CFS of lactobacilli isolated from kefir (44). On the contrary to these results, Naderi et al. (2013) reported that *L. acidophilus*, *L. casei*, and *L. rhamnosus* have no antagonistic effect against multi-drug resistant *K. pneumoniae* and *Enterobacter* species isolated from urinary tract infections. They also found that only the growth of *E. coli* strains was inhibited in the presence of CFSs which are defined as resistant to 8 or 9 different antibiotics. *L. casei* was reported as the most effective probiotic (14). Inconsistent with Naderi, Saud et al. (2020) detected that CFSs of lactobacilli strains isolated from milk, were shown to have no inhibitory effects on multi-drug resistant *Klebsiella* and *Shigella* species; however it was shown that *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella Paratyphi*, *Salmonella Typhi*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter* strains were inhibited in the presence of CFSs (45). Gumus et al. (2020) have shown that the growth and biofilm formation of clinically isolated

Uropathogenic *E.coli* (UPECs) were inhibited in the presence of *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus* and *L. plantarum* CFSs (42). In the present study, we found that all CFSs and all concentrations have inhibitory effect on CRK. Furthermore, *L. fermentum* and *L. plantarum*'s CFSs at 50% dilutions were found to be the most effective against CRK.

CONCLUSION

Consistent with other studies, our results have shown that the inhibitory effects of CFSs of lactobacilli were found to vary depending on lactobacilli species, pathogens and concentration (11, 42).

With regard to our results, it is obvious that CFSs of *L.acidophilus*, *L.fermentum*, *L.plantarum* and *L.rhamnosus* inhibited the growth of MRSA, VRE, and CRK strains most effectively at 50% concentration. In accordance with previous studies, we expect, these findings will contribute for the development of alternative and preventive strategies for infectious diseases.

Conflict of interest

There is no conflict of interest to disclose.

Acknowledgment

Ethical approval has been obtained from Istanbul Yeni Yüzyıl University The Research Ethics Committee. Meeting Date: 11.01.2021 No: 01-562.

References

1. Wright GD & Sutherland AD. New strategies for combating multidrug-resistant bacteria. Trends Mol Med 2007; 13 (6): 260-7.
2. Van Duin D & Paterson DL. Multidrug-resistant bacteria in the community: trends and lessons learned. Infect Dis Clin 2016; 30 (2): 377-90.
3. Falagas ME & Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? Inter J Antimicrobial Agent 2007;29(6): 630-6.
4. Ah YM, Kim AJ & Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Inter J Antimicrobial Agent 2014; 44 (1): 8-15.
5. Cattoir V & Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? J Antimicro Chemother 2013; 68 (4): 731-42.
6. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT & Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Euro J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (1): 50-5.
7. Brunel AS & Guery B. Multidrug resistant (or antimicrobial-resistant) pathogens-alternatives to new antibiotics? Swiss Med Weekly 2017; 147.
8. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions—a review. Int J Med Microbiol 2010; 300: 57–62.
9. Aween MM, Hassan Z, Muhiadin BJ, Eljamel YA, Al-Mabrok ASW & Lani MN. Antibacterial activity of lactobacillus acidophilus strains isolated from honey marketed in malaysia against selected multiple antibiotic resistant (mar) gram-positive bacteria. J Food Sci 2012; 77 (7): M364-M371.
10. Bhola J & Bhadekar R. Invitro synergistic activity of lactic acid bacteria against multi-drug resistant staphylococci. BMC Compl Alter Med 2019; 19(1): 70.
11. Chen CC, Lai CC, Huang HL, Huang WY, Toh HS, Weng TC, ... & Tang HJ. Antimicrobial activity of Lactobacillus species against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Front Microbiol 2019;10: 789.
12. El-Mokhtar MA, Hassanein KM, Ahmed AS, Gad GF, Amin MM & Hassanein OF. Antagonistic Activities of Cell-Free Supernatants of Lactobacilli Against Extended-Spectrum β -Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Drug Resis 2020; 13: 543.
13. Manzoor A, Ul-Haq I, Baig S, Qazi JI & Serattic S. Efficacy of locally isolated lactic acid bacteria against antibiotic-resistant uropathogens. Jundishapur J Microbiol 2016; 9:(1).
14. Naderi A, Kasra-Kermanshahi R, Gharavi S, Fooladi AAI, Alitappeh MA & Saffarian P. Study of antagonistic effects of Lactobacillus strains as probiotics on multi drug resistant (MDR) bacteria isolated from urinary tract infections (UTIs). Iranian J Basic Med Sci 2014; 17(3): 201.
15. Li X, Song L, Zhu S, Xiao Y, Huang Y, Hua Y, ... & Ren Z. Two strains of lactobacilli effectively decrease the colonization of VRE in a mouse model. Front Cell Infect Microbiol 2019; 9:6.
16. FAO/WHO (2001) Joint FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. <http://www.fao.org/publications/card/en/c/7c102d95-2fd5-5b22-8faf-f0b2e68dfbb6/> Accessed 21 Jan 2021

17. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28(4): 405-40.
18. Lau LYJ & Chye FY. Antagonistic effects of *Lactobacillus plantarum* 0612 on the adhesion of selected foodborne enteropathogens in various colonic environments. *Food Cont* 2018; 91: 237-47.
19. Voravuthikunchai SP, Bilaso S & Supamala O. Antagonistic activity against pathogenic bacteria by human vaginal lactobacilli. *Anaerobe* 2006; 12 (5-6): 221-6.
20. Prabhurajeshwar C & Chandrakanth RK. Probiotic potential of Lactobacilli with antagonistic activity against pathogenic strains: An in vitro validation for the production of inhibitory substances. *Biomed Journal* 2017; 40 (5): 270-83.
21. Karska-Wysocki B, Bazo M, Smoragiewicz W. Antibacterial activity of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbiol Res* 2010; 165:674–86.
22. Nigam A, Kumar A, Madhusuda HV, Bhola N. In-vitro Screening of antibacterial activity of lactic acid bacteria against common enteric pathogens. *J Biomed Sci* 2012; 1:4.
23. Saha S, Tomaro-Duchesneau C, Malhotra M, Tabrizian M, Prakash S. Suppression of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* by probiotics: an in vitro study. *Dentistry* 2012; 2 (6):141–8.
24. Merghni A, Dallel I, Noumi E, Kadmi Y, Hentati H, Tobji S, Amor AB, Mastouri M. Antioxidant and antiproliferative potential of biosurfactants isolated from *Lactobacillus casei* and their anti-biofilm effect in oral *Staphylococcus aureus* strains. *Microb Pathog* 2017; 104:84–9.
25. Poppi LB, Rivaldi JD, Coutinho TS, Astolfi-Ferreira CS, Ferreira AJP, Mancilha IM. Effect of Lactobacillus sp. Isolates supernatant on *Escherichia coli* O157: H7 enhances the role of organic acids production as a factor for pathogen control. *Pesq Vet Bras* 2015; 35: 353–9.
26. Kim JU, Kim Y, Han KS, Oh S, Whang KY, Kim JN, Kim SH. Function of cell-bound and released exopolysaccharides produced by *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 9595. *J Microbiol Biotechnol* 2006; 16: 939–45.
27. Stecher B, Hardt WD. Mechanisms controlling pathogen colonization of the gut. *Curr Opin Microbiol* 2011; 14: 82–91.
28. Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (11):1567–76.
29. Reid G & Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microb Infect* 2002; 4 (3): 319-24.
30. Tsai CC, Hsieh HY, Chiu HH, Lai YY, Liu JH, Yu B & Tsen HY. Antagonistic activity against Salmonella infection in vitro and in vivo for two Lactobacillus strains from swine and poultry. *Inter J Food Microbiol* 2005; 102 (2): 185-94.
31. Doron S, Snyderman DR & Gorbach SL. Lactobacillus GG: bacteriology and clinical applications. *Gastroenterol Clin* 2005; 34 (3): 483-98.
32. Yüksek FK, Gümüş D, Gündoğan Gİ & Küçükler MA. Cell-Free Lactobacillus sp Supernatants Modulate *Staphylococcus aureus* Growth, Adhesion and Invasion to Human Osteoblast (HOB) Cells. *Curr Microbiol* 2020; 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02247-1>
33. Mundi A, Delcenserie V, Amiri-Jami M, Moorhead S & Griffiths MW. Cell-free preparations of *Lactobacillus acidophilus* strain La-5 and *Bifidobacterium longum* strain NCC2705 affect virulence gene expression in *Campylobacter jejuni*. *J Food Protec* 2013; 76 (10):1740-6.
34. de Klerk N, Maudsdotter L, Gebreegziabher H, Saroj SD, Eriksson B, Eriksson OS, ... & Jonsson AB. Lactobacilli reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression. *Infect Immun* 2016; 84 (5): 1526-35.
35. Onbas T, Osmanagaoglu O & Kiran F. Potential properties of *Lactobacillus plantarum* F-10 as a bio-control strategy for wound infections. *Probio Antimicrob Prote* 2019; 11 (4), 1110-23.
36. Zhang Z, Tao X, Shah NP & Wei H. Antagonistics against pathogenic Bacillus cereus in milk fermentation by *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 and its anti-adhesion effect on Caco-2 cells against pathogens. *J Dairy Sci* 2016; 99 (4): 2666-74.
37. Aguilar C, Vanegas C & Klotz B. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* in milk. *J Dairy Res* 2011; 78 (2): 136.

38. Tsai CC, Lai TM, Lin PP & Hsieh YM. Evaluation of lactic acid bacteria isolated from fermented plant products for antagonistic activity against urinary tract pathogen *Staphylococcus saprophyticus*. *Probio Antimicrob Prot* 2018; 10 (2): 210-7.
39. Sun J, Hu XL, Le GW & Shi YH. Lactobacilli prevent hydroxy radical production and inhibit *Escherichia coli* and *Enterococcus* growth in system mimicking colon fermentation. *Letters in Applied Microbiol* 2010; 50 (3): 264-9.
40. Thanh NT, Chwen LT, Foo HL, Hair-Bejo M & Kasim AB. Inhibitory activity of metabolites produced by strains of *Lactobacillus plantarum* isolated from Malaysian fermented food. *Int J Probio & Prebio* 2010; 5 (1): 37.
41. Mahdi LH & Husain SN. Antagonistic Effect of *Lactobacillus Fermentum* Supernatant Against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* In Vitro. *J Facult Med Baghdad* 2012; 54(2):154-7.
42. Gümüş D, Yüksek FK, Bilgin M, Camadan FD & Küçüker MA. In Vitro Effects of Various Probiotic Products on Growth and Biofilm Formation of Clinical UPEC Strains. *Acta Biol Maris* 2020; 3(1): 5-14.
43. Fedorova TV, Vasina DV, Begunova AV, Rozhkova IV, Raskoshnaya TA & Gabrielyan NI. Antagonistic Activity of Lactic Acid Bacteria *Lactobacillus* spp. against Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *App Biochem Microbiol* 2018; 54 (3): 277-87.
44. Raras TYM, Firdausy AF, Kinanti IR & Noorhamdani N. Anti-Biofilm Activity of Lactic Acid Bacteria Isolated from Kefir Against Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Pure Appl Microbiol* 2019; 13 (2): 983-92.
45. Saud B, Pandey P, Paudel G, Dhungana G & Shrestha V. In-vitro Antibacterial Activity of Probiotic against Human Multidrug Resistant Pathogens. *Arch Vet Sci Med* 2020; 3, 31-9.

Investigation of the computerized tomography histogram analysis in distinction of distal ureteral stone and pelvic phlebolith

Distal üreter taşı ile flebolit ayrımında bilgisayarlı tomografi histogram analizinin yerinin araştırılması

İbrahim Çağrı Tural¹ Nursel Yurttutan¹ Murat Baykara² Betül Kızıldağ¹

¹ Kahramanmaraş Sutcu Imam University, School of Medicine, Department of Radiology, Kahramanmaraş, Turkey

² Elazığ Fırat University, School of Medicine, Department of Radiology, Elazığ, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to investigate the efficacy of the region of interest (ROI) and histogram analysis method in cases where distal ureteral stone and phlebolith distinction cannot be made in abdominal computed tomography (CT) with the stone protocol.

Materials and Methods: A total of 100 adult patients (> 16 years old) with stones ≥ 3 seen in the distal third of the ureter on their tomography and 100 adult patients with pelvic phleboliths ≥ 3 were included in the study. For histogram analysis, the ROI measurement was conducted at the largest dimension with the most selectable edges using the hand-drawing tool.

Results: A total of 100 adult patients (> 16 years old) with stones ≥ 3 seen in the distal third of the ureter on their tomography and 100 adult patients with pelvic phleboliths ≥ 3 were included in the study. For histogram analysis, the ROI measurement was conducted at the largest dimension with the most selectable edges using the hand-drawing tool.

Conclusions: Histogram analysis can be used to differentiate between distal ureteral stone and pelvic phleboliths and may contribute to the diagnosis without additional examination.

Keywords: Distal ureteral stone, phleboliths, computed tomography, histogram analysis.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı; taş protokollü abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)'de, distal üreter taşı ile flebolit ayrımının yapılamadığı durumlarda, ilgi alanı (İA) ile histogram analizi yönteminin bu iki durumu ayırt edebilmekteki yerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Tomografilerinde distal üreter taşı bulunan 100 erişkin hasta (>16 yaş) ile pelvik fleboliti bulunan 100 erişkin hasta seçildi. Üreter distal 1/3 kesimde görülen ≥ 3 mm taş ve ≥ 3 mm pelvik fleboliti olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Histogram analizi için İA ölçümü el çizim aracı kullanılarak, sınırları en net seçilebilen kenarlardan en geniş boyutta ölçülerek Hounsfield Unit (HU) değeri elde edildi. İlgi alanı içindeki her bir piksel için ölçülen X-ışını atenuasyon değerlerinin istatistiksel hesaplamaları yapıldı.

Bulgular: Histogram analizinde hesaplanan 13 farklı parametre iki grup arasında karşılaştırıldı. Standart deviyasyon (SD), minimum, maksimum, varyans ve kurtosis değerleri istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulundu.

Sonuç: Histogram analizi distal üreter taşı ile pelvik flebolit ayrımında kullanılabilecek ek incelemeye gerek kalmadan tanıya katkı sağlayabilecek bir metot olabilir.

Anahtar Sözcükler: Distal üreter taşı, flebolit, bilgisayarlı tomografi (BT), histogram analizi.

Corresponding author: İbrahim Çağrı Tural
Kahramanmaraş Sutcu Imam University, School of Medicine,
Department of Radiology, Kahramanmaraş, Turkey
E-mail: turalcagri@gmail.com
Application date: 19.08.2020 Accepted: 28.04.2021

INTRODUCTION

Urinary system stone disease is the third most common urological disease after infection and prostate pathologies and is a common cause of acute lateral pain (1). In urinary system stone disease, non-contrast CT has high sensitivity and specificity in the diagnosis of ureter stones particularly (2, 3). However, in some conditions, it can be difficult to differentiate stones, especially in the distal ureter from pelvic phleboliths in this localization. Classic methods cannot always make this differentiation (3). As a result of two different studies investigating CT findings in the separation of pelvic phleboliths and distal ureter stones, they had contradictory results regarding the place of the radiolucent center in diagnosis. As a result of the study of Arac M et al. and Traubici J et al., a radiolucent center cannot be used to differentiate phleboliths from distal ureteral stones on unenhanced CT in patients with acute flank pain and suspected ureteral obstruction. Thin-slice CT revealed a round contour in 97% of phleboliths with 93% specificity. Central lucency is a characteristic finding of pelvic phleboliths on thin-slice CT. This finding can therefore be used in combination with roundness as a problem-solving tool in differentiating phleboliths from distal ureteral stones (4, 5).

In a study by Boridy I C et al. the tail sign has a sensitivity of 65% and a specificity of 100% in differentiating phleboliths from ureteral calculi. Although the tail finding is specific in distinguishing these two entities, it has been shown to have low sensitivity (6).

In another study by Heneghan J P et al., the rim sign was present in 105 of 136 ureteral calculi (77%) and 20 of 259 phleboliths (8%) and yielded a sensitivity of 77% and a specificity of 92% for distinguishing a ureteral calculus from a phlebolith (7).

The histogram is a series of numbers, often displayed as a bar graph, a distribution of numbers showing the specific grey value of the pixels within the structure. The distribution in an area or relationship involving grey-colored pixel levels allows objective evaluation and interpretation and can give an idea about the micro-environment of tissue. There are many studies regarding histogram analysis particularly in the diagnosis and follow-up of tumoral lesions, and other than in the field of oncology, especially of liver or lung fibrosis (8-11).

However, there are also limited studies in the literature that have used histogram analysis in the differentiation of stones and phleboliths. Lee et al achieved high diagnostic values in terms of shape and texture parameters with their artificial intelligence program with a limited number of patients. For the internal texture features, skewness and DHV (difference histogram variation) showed statistical differences between ureter stones and vascular calcifications ($p < 0.05$). The performance of the ANN (Artificial Neural Network) was evaluated by examining the area under the ROC curves (AUC, Az). The Az value was 0.85 for the shape parameters and 0.88 for the texture parameters (12).

Mannil et al. analyzed the ESWL success status and the texture analysis properties of the stones in their phantom studies. This phantom study demonstrates the proof-of-principle of TA (texture analysis) for CT images of urinary calculi for identifying patients being suitable for successful ESWL. The information provided by TA has the potential of altering disease management by triaging patients suffering from the symptomatic urinary stone disease to either SWL or URS, which must be proven in future in vivo studies (13).

The aim of the current study was to investigate whether or not CT histogram analysis can contribute to the differentiation of stones and phleboliths in a large series, when a hyperdense structure is localized in the distal ureter tract. In this study, the diagnosis of ureteral stone and phleboliths is to compare CT histogram parameters retrospectively in the patient groups that were decided radiologically and clinically by consensus. From the data to be obtained, it was to reveal which parameter has the potential to work when these two distinctions cannot be made clear.

MATERIALS and METHODS

Patient population

The study was approved by the Clinical Research Local Ethics Committee, which waived the need for written informed consent.

Retrospective screening of consecutive samples of the abdominal CT images of adult patients applied with the stone protocol with an initial diagnosis of urolithiasis according to the clinical and laboratory test findings on presentation with the complaint of lateral pain at the Emergency Department and different clinics of a tertiary level

hospital were made. A total of 100 adult patients (>16 years) were determined with distal ureter stone on tomography and 100 adult patients with pelvic phleboliths were selected. Patients with stones ≥ 3 mm seen in the ureter distal third and those with pelvic phleboliths >3mm were included in the study. Patients were excluded if abdominal CT was taken with oral or IV contrast material, if tube voltage other than 120 kVp was used, if age was <16 years, or if stones or phleboliths were <3mm. Patients for whom stone and phlebolith differentiation could not be made radiologically were excluded from the study.

Image acquisition

The CT examination of the patients was applied with TOSHIBA Aquilion ONE (Toshiba Medical Systems, Nasu, Japan) and TOSHIBA Alexion (Toshiba Medical Systems, Nasu, Japan) devices. The tomography images were taken at a common voltage of 120 kVp in both devices. For both devices, window width was set at 400 and window level at 40. The examination was made with the patient positioned supine on the tomography table with the arms above the head. After adjusting the gantry angle to zero, starting by taking the anterior-posterior topogram, the acquisition plan was formed by setting the area to include the region between the kidney upper pole (approximately T12 vertebra) and the base of the bladder (symphysis pubis) and the pilot image was taken. The distance between the T12 vertebra and the symphysis pubis was scanned on the scanogram. Slices 3mm in thickness were obtained and reconstructed to 1.5 mm. In both devices, the automatic exposure control system was used.

Image analysis

The images of the patients determined with retrospective screening were evaluated on a workstation (27-inch iMac, Apple Inc, Cupertino, 88 CA, USA). The measurements of stone size, phlebolith size, and histogram analysis were all performed on the workstation by the same radiologist (we used Osirix MD as software in this workstation). When necessary, sagittal and coronal reformatted images were formed with the program and examined. The diagnosis of ureter stone was made from direct visualization of the stone within the ureter and with supporting secondary findings such as hydronephrosis, hydroureter, tissue rim signs around the ureter, or increased linear-circular density in the peripheral fatty tissue.

Phlebolith diagnosis was made from the presence of adjacent vascular structures and a comet-tail sign. The comet-tail sign helps distinguish a ureteric calculus from a phlebolith and strongly favors the latter. The size measurements of the stones and phleboliths were made on the largest axis (axial, sagittal, or coronal) compared to the longest axis. Placement of the region of interest (ROI) for the histogram analysis was made by magnifying the image as much as possible, then manually drawing from the borders which could be most clearly selected at the largest size. The HU value of each pixel within the ROI was transferred to an XML file (eXtensible Markup Language) (Figure-1). The histogram analysis was calculated on the XML files using MATLAB vn 2009b software (MATrix LABoratory, Mathworks Inc, Natick, USA).

In the histogram analysis, the following parameters were examined: mean, standard deviation (SD), minimum, maximum, median, variance, entropy, uniformity, size L% (mean low values from the area remaining below SD), size M% (mean area remaining below SD), size U%, skewness and kurtosis. The level of diagnostic effect of these parameters in the differentiation of stones and phleboliths was determined by calculating the threshold values with ROC analysis.

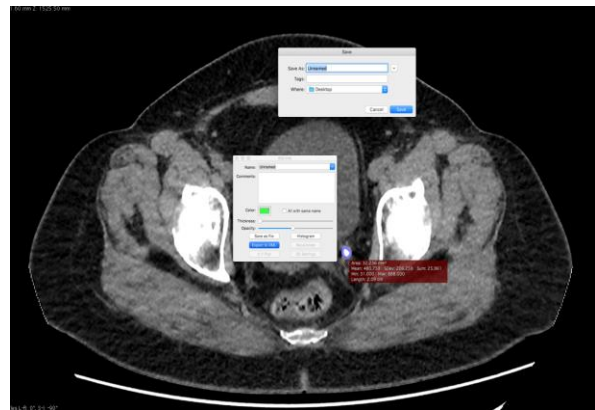


Figure-1. Insertion of ROI for histogram analysis on the workstation and then export to the XML file.

Statistical analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS vn. 22.0 software (Statistical Packages for the Social Sciences, SPSS version 22.0). Conformity of the data to normal distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test and variance homogeneity was tested with the Homogeneity of

Variance test- the Levene statistic. Normal distribution was seen with a value of $p > 0.05$ in the normality test tables. In the comparisons between the groups, the Independent t-test was used as data were normally distributed. Categorical variables were stated as number (n) and percentage (%) and numerical variables as mean \pm standard deviation (SD). A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. For the SD, minimum, maximum, variance, and kurtosis values in the histogram analysis, cutoff threshold values were estimated with the ROC curve (receiver operating characteristics) and the sensitivity and specificity values were determined. All the values were stated as mean \pm SD.

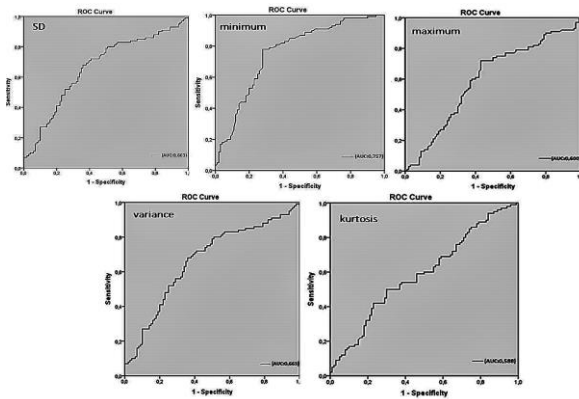


Figure-2. ROC curves of SD, minimum, maximum, variance, and kurtosis values.

RESULTS

The 200 patients included in the study comprised 72 (72%) males and 28 (28) females in the stone group and 58 (58%) males and 42 (42%) females in the phlebolith group. All patients were in the age range of 16-92 years. In the stone group, the mean age was 40.88 ± 17.83 years and in the phlebolith group, 49.58 ± 16.58 years. No statistically significant difference was determined between the groups in respect of age or gender ($p < 0.01$).

The 13 parameters examined in the histogram analysis are shown in (Table-1).

The parameters of SD, minimum, maximum, variance, and kurtosis values were determined to be statistically significant between the stone and phlebolith groups (Figure-2).

Table-1. Parameters calculated with histogram analysis.

Mean
Minimum
Maximum
Median
Standard deviation (SD)
Entropy (irregularity)
Uniformity
Variance
Size L% (% of pixels below -1 of SD)
Size M% (% of pixels between -1 and +1 SD)
Size U% (% of pixels above +1 of SD)
Skewness
Kurtosis

The standard deviation mean values were determined to be statistically significantly higher in the stone group (238.64 ± 64) than in the phlebolith group (298.74 ± 110.53) ($p < 0.001$). The minimum values in the histogram analysis were statistically significantly lower in the phlebolith group (-35.87 ± 88.14) than in the stone group (41.69 ± 71.35) ($p < 0.001$). The mean maximum values were determined to be statistically significantly higher in the phlebolith group (950.33 ± 318.27) than in the stone group (851.72 ± 338.84) ($p < 0.035$).

The variance mean values in the histogram analysis were statistically significantly higher in the phlebolith group (101343.60 ± 69182) than in the stone group (66372.59 ± 53613.35) ($p < 0.001$). The mean kurtosis results were determined to be statistically significantly higher in the stone group (1.99 ± 0.4) than in the phlebolith group (1.88 ± 0.2) ($p < 0.025$).

The area under the curve (AUC) of the SD value accepted as statistically significant ($p < 0.05$) in the histogram analysis evaluation was 0.663 in the ROC analysis. When the cutoff value of 241.86 was selected for SD, sensitivity was calculated as 70% and specificity as 61% in stone-phlebolith differentiation. The AUC of the minimum value was 0.757 in the ROC analysis. When the cutoff value was selected as 1, the sensitivity was calculated as 76% and specificity as 72% in the differentiation of stone-phlebolith. The AUC of the maximum value was 0.600. When the cutoff value was selected as 800.50, the sensitivity was calculated as 72% and

specificity as 57% in the differentiation of stone-phlebolith.

The AUC of the variance value was 0.663. When the cutoff value was selected as 58499.35, the sensitivity was calculated as 70% and specificity as 61% in the differentiation of stone-phlebolith. The AUC of the kurtosis value was 0.588. When the cutoff value was selected as 1.894, the sensitivity was calculated as 59% and specificity as 54% in the differentiation of stone-phlebolith.

DISCUSSION

Although non-contrast CT has extremely high sensitivity and specificity in the determination of ureter stones, it may be difficult to differentiate distal ureter stones in particular from pelvic phleboliths in this localization. The aim of this study was to evaluate the potential of histogram analysis to be able to make this differentiation in similar conditions. Of the 13 parameters examined, a statistically significant difference was determined between the two groups in respect of the SD, minimum, maximum, variance, and kurtosis values (Figure-2). In the ROC analysis, the minimum value was determined to have the highest level of diagnostic efficacy in the differentiation of stones and phleboliths.

In a 2007 study by Kilinc et al, CT was found to have a sensitivity of 96.4% and specificity of 100% in the diagnosis of ureter stones (2). In 1995, Smith et al. reported that non-contrast CT had a sensitivity of 97% and specificity of 96% in showing ureter stones. However, in the differentiation of urinary system stones from phleboliths, classic findings such as the tissue rim sign, linear-circular density in the perinephric fatty tissue, the comet-tail sign, and central lucency were shown not to make any contribution to the differentiation (3).

Histogram analysis is the examination with statistically-based programs of data expressing the appearance, structure, and organization of the parts of an object on an image. The histogram of a structure is the number of pixels in the structure showing a certain grey value. The distribution in an area or relationship involving grey-colored pixel levels allows objective evaluation and interpretation and can give an idea about the micro-environment of tissue. Parameters such as mean, variance, and standard deviation (SD) can be produced from the histogram formed from these obtained numbers (14). There are studies in current

literature related to the place of histogram analysis in the diagnosis and follow-up of treatment of tumoral lesions in particular.

SD measures the extent of the data set. In other words, it states whether or not the data components are gathered close to the mean, or scattered everywhere. A large SD indicates that values are spread over a larger area. As one of the histogram analysis parameters, the SD shows the extent of the structured content measured with the IA value. In the current study, a statistically significant difference was determined between the SD values of the two groups in the examinations made for stones and phleboliths ($p < 0.05$) (Figure-2).

Another parameter of the histogram analysis that emerged as statistically significant in this study was the minimum value. This expresses the smallest numerical value in the histogram distribution. The minimum value in the histogram analysis in this study was found to be statistically significant for stone-phlebolith differentiation ($p > 0.05$). When these values are examined, it can be seen that the stone SD remains in a narrower range and phlebolith SD is in a wider range. This indicates that the internal structure of phleboliths is more heterogenous, which is explained by higher mean values. The stone structure can be said to be more homogenous than that of phleboliths.

Statistically, variance is the arithmetic mean of the square of the deviations from the means of all the data values in the data set. The variance used in the current study as one of the parameters of histogram analysis shows the distribution of the values in the stones and phleboliths measured with ROI. It was a significant parameter for the differences in the microstructures of the distal ureter stones and pelvic phleboliths ($p < 0.05$). When these mean values were examined, the smaller values obtained for stones showed that the microstructures of the stones were more homogenous and the extent of distribution was narrower.

The maximum values in the current study were also a significant histogram analysis parameter ($p < 0.035$). The maximum parameter expresses the highest value in the histogram distribution. In other words, it is the highest numerical value in the histogram analysis. It shows the peak point of the distribution. The maximum values in the phlebolith cases were statistically significantly

higher than those of the stone cases ($p < 0.035$).

The meaning of the word kurtosis can be expressed as lowness. Kurtosis is a concept related to the lowness or sharpness of the graphic distribution of the variable values observed in the data. The kurtosis value of variables with normal distribution is statistically zero. If the kurtosis value of a variable is positive, the distribution has a sharp appearance, and if it is negative, the distribution is flat/low in appearance. The X-ray attenuation values and HU values of the stones and phleboliths obtained in this study with ROI were examined and the kurtosis parameter was found to be statistically significant in the histogram analysis ($p < 0.05$).

There were some limitations to this study, primarily that the numbers of patients in the stone and phlebolith groups were low. Second, the age ranges in the groups were different, which can be explained by the development of phleboliths being a process that increases with age. Thirdly, as this was a retrospective study, the diagnosis of the ureter stones could not be confirmed clinically in most. In some cases where the stone was removed in an out-of-hospital setting or was spontaneously expelled, this information was not in the hospital records system. Another limitation was that the measurements were taken

manually. Marking with an automatic or semi-automatic segmentation method allows the process to be repeatable. As the measurements were taken by a single radiologist, inter-observer and intra-observer agreement were not evaluated. In the data collection process of our study, a sufficient number of cases with both stone and phleboliths could not be reached, so they were not included in the study. This creates a limitation for our study. Studies comparing visual CT findings and histogram analysis results can be performed.

CONCLUSION

When clinical and radiological differentiation is not possible in patients with distal ureter stone and pelvic phlebolith localized in this tract, it seems to be possible to make this differentiation with histogram analysis, with computer software on a workstation without the need for additional imaging or radiation. The use of SD, minimum, maximum, variance, and kurtosis parameters for this purpose facilitates diagnosis. Therefore, the standard addition of automatic histogram analysis software on workstations seems to be necessary for routine radiology practice.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest

References

1. Scales CD Jr, Saigal CS, Hanley JM, Dick AW, Setodji CM, Litwin MS; NIDDK Urologic Diseases in America Project. The impact of unplanned postprocedure visits in the management of patients with urinary stones. *Surgery*. 2014 May; 155 (5): 769-75.
2. Kiliç I, Özmen CA, Akay H, Uyar A. Comparison of ultrasonography and non-contrast spiral computed tomography findings in the diagnosis of ureter stone disease. *Dicle Medical Journal* 2007, 34 (2) 82-7.
3. Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, et al. Acute flank pain: comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. *Radiology*. 1995 Mar; 194 (3): 789-94.
4. Traubici J, Neitlich JD, Smith RC. Distinguishing pelvic phleboliths from distal ureteral stones on routine unenhanced helical CT: is there a radiolucent center? *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jan; 172 (1): 13-7.
5. Arac M, Celik H, Oner AY, Gultekin S, Gumus T, Kosar S. Distinguishing pelvic phleboliths from distal ureteral calculi: thin-slice CT findings. *Eur Radiol*. 2005 Jan; 15 (1): 65-70.
6. Boridy IC, Nikolaidis P, Kawashima A, Goldman SM, Sandler CM. Ureterolithiasis: value of the tail sign in differentiating phleboliths from ureteral calculi at nonenhanced helical CT. *Radiology*. 1999 Jun; 211 (3): 619-21.
7. Heneghan JP, Dalrymple NC, Verga M, Rosenfield AT, Smith RC. Soft-tissue "rim" sign in the diagnosis of ureteral calculi with use of unenhanced helical CT. *Radiology*. 1997 Mar; 202 (3): 709-11.
8. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, Dizdarevic S, Miles K. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*. 2012 Apr; 22 (4): 796-802.
9. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics*. 2017 Sep-Oct; 37 (5): 1483-503.

10. Park HJ, Lee SM, Song JW, et al. Texture-Based Automated Quantitative Assessment of Regional Patterns on Initial CT in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Relationship to Decline in Forced Vital Capacity. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Nov; 207 (5): 976-83.
11. Dagainawala N, Li B, Buch K, et al. Using texture analyses of contrast enhanced CT to assess hepatic fibrosis. *Eur J Radiol*. 2016 Mar; 85 (3): 511-7.
12. Lee HJ, Kim KG, Hwang SI, et al. Differentiation of urinary stone and vascular calcifications on non-contrast CT images: an initial experience using computer aided diagnosis. *J Digit Imaging*. 2010 Jun; 23 (3): 268-76.
13. Mannil M, von Spiczak J, Hermanns T, Alkadhi H, Fankhauser CD. Prediction of successful shock wave lithotripsy with CT: a phantom study using texture analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Jun; 43 (6): 1432-8.
14. Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method: what do the measurements mean? *Cancer Imaging*. 2013 Sep 23; 13 (3): 400-6.

Plevral sıvı kolesterol düzeyinin eksüda ve transüda ayırımındaki rolü

Role of pleural fluid cholesterol level in discrimination of transudates and exudates

Sinem Ermin¹ Hazal Kayıkcı² Özgür Batum¹ Ufuk Yılmaz³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

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

³ Medicana International İzmir Hastanesi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Plevral sıvıların tanısında, transüda (T)–eksüda (E) ayırımının yapılması önemlidir. Bu çalışmanın amacı, *Light* kriterleri ile plevral sıvı kolesterol düzeyini içeren tekli, ikili ve üçlü testlerin, T-E ayırımındaki duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya plevral sıvı nedeniyle başvuran 145 hasta dâhil edildi. Plevral sıvı kolesterol düzeyi (PSKD) ≥ 45 mg/dL (tekli test); PSKD ≥ 45 mg/dL veya plevral sıvı LDH düzeyi $>$ kan normal LDH'sinin %45 (ikili test); plevral sıvı protein $> 2,9$ g/dL, PSKD ≥ 45 mg/dL, plevral sıvı LDH düzeyi $>$ kan normal LDH'sinin %45 (üçlü test) olarak tanımlandı. Kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi altın standart olarak değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 139 hastada, kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi olguların %81'inde eksüda; %19'unda transüda olarak belirlendi. Eksüdatif plevral sıvıyı saptamada, tekli testin kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile karşılaştırılmasında iki grup arasında sınırda anlamlılık saptandı ($p=0.05$). İkili ve üçlü test değerlendirmelerinde ise iki grup arasında istatistikî anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Tekli testin duyarlılığı %88,5, özgüllüğü %84,6; ikili ve üçlü testin ise duyarlılığı %100 olmasına karşın, özgüllükleri düşüktü (sırasıyla, %46,1 ve %42,3).

Sonuç: Hasta grubumuzdaki bulgular, eksüdatif plevral sıvının saptanmasında plevral sıvı kolesterol düzeyini içeren tekli, ikili veya üçlü testlerin, *Light* kriterlerinin yerine kullanılabilmesini desteklememiştir.

Anahtar Sözcükler: Plevral sıvı, kolesterol, eksüda.

(Bu çalışma, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 37. Yıllık Kongresinde (14-17 Ekim 2017, İzmir) sözlü sunum olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: *It is important in the diagnosis of pleural effusions is to make a discrimination between transudates (T) and exudates (E). The purpose of our study is to measure the sensitivity and specificity of Light's criteria and single, double and triple tests including pleural liquid cholesterol in discrimination of T-E.*

Materials and Methods: *This study included 145 patients. Pleural fluid cholesterol > 45 mg/dL (single test) or pleural fluid LDH greater than 45% upper limit of normal blood LDH was defined as exudates (double test). Pleural fluid protein > 2.9 g/dL or pleural fluid cholesterol > 45 mg/dL or pleural fluid LDH greater than 45% upper limit of normal blood LDH was defined as exudates (triple test). The expected type of pleural effusion to be appropriate for definitive diagnosis was considered as the gold standard.*

Sorumlu yazar: Sinem Ermin
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye
E-posta: sinemozsari@yahoo.com
Başvuru tarihi: 08.12.2020 Kabul tarihi: 17.05.2021

Results: When a total of 139 patients were grouped according to their definitive diagnosis, the expected type of pleural effusion was determined as exudative in 81% and transudative in 19%. In the detection of exudative pleural fluid, single test was compared with definitive diagnosis and borderline significance was found between the two groups ($p=0.05$). In the double and triple test assessments, there was a statistically significant difference between the two groups in both analyzes ($p<0.001$). The single test had a sensitivity of 88.5%, a specificity of 84.6%. Both the double and triple tests had a sensitivity of 100%, but their specificity rates were lower (respectively, 46.1% and 42.3%).

Conclusion: The results obtained in our study group did not support that single, double or triple test can be used in the detection of exudative pleural fluid instead of Light's criteria.

Keywords: Pleural effusion, cholesterol, exudate.

Our study was presented as an oral presentation at the 37. Annual Congress of Turkey Respiratory Society (14-17 October 2017, Izmir).

GİRİŞ

Plevral sıvılar, akciğer hastalıkları içinde sık karşılaşılan problemlerden biridir. Genel popülasyonda, her yıl içinde her 1000 kişinin 4'ünde plevral sıvı saptandığı kabul edilir (1). Plevral sıvıların tanısındaki ilk adım, sıvının transüda (T) veya eksüda (E) ayrımının yapılmasıdır. Bu ayırım sonucuna göre, nedensel ilişki kurularak plevral sıvıya sebep olan birincil sorunun tanısına ulaşılabilir. Fakat çoğu zaman eksüdatif plevral sıvılarda plevral sıvıya özgün tedavi gerekmektedir.

Günümüzde T ile E ayrımında *Light kriterleri* (plevral sıvı LDH düzeyi>serum LDH normal üst sınırının 2/3'ü, plevral sıvı/serum LDH>0,6, plevral sıvı/serum protein>0,5) en çok kullanılan parametrelerdir (2). T-E ayrımının yapılması tedavi algoritmasını belirlemektedir. T özelliğindeki plevral sıvılar kalp yetmezliği, siroz ya da böbrek yetmezliğine bağlı sıvılardır ve yaklaşım altta yatan hastalığın tedavisidir. E özelliğindeki sıvılar ise tüberküloz, pnömoni ya da maligniteye bağlı olabilir ve tedavi için ileri inceleme yapılması gerekmektedir (3).

Kolesterolün plevral sıvıda bulunduğu, uzun süreden beri bilinmesine rağmen plevral sıvıda kolesterol düzeyinin artış nedeni bilinmemektedir. Özellikle şiliform karakterdeki plevral sıvılar için, lökosit ve eritrositlerin ekstrasvazasyonu ve dejenerasyonu kabul edilebilir bir açıklamadır. Ayrıca, kolesterol birikimine sebep olarak artmış permeabilite, kronik kalp ve böbrek hastalığında kullanılan yoğun diüretik tedavisi sonucu kolesterol kaybı olmaksızın sıvı kaybına bağlı, rölatif kolesterol yükselmesi ve kandan köken alan lipoproteinler de suçlanmıştır (4).

Son yıllarda ikili test ve üçlü test kuralı olarak adlandırılan, kolesterol düzeyini de içeren testler

yardımıyla plevral sıvıda T-E ayrımına gidilebileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (5). Böylelikle eş zamanlı bir kan tetkikine gerek kalmadan plevral sıvının T-E ayrımının yapılabileceği öngörülmüştür.

Çalışmamızın amacı kesin nedeni saptanmış plevral sıvılı olgularda *Light* kriterleri, plevral sıvı kolesterol, LDH ve protein düzeyinden oluşan; tekli, ikili ve üçlü testlerin T-E ayrımındaki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Mayıs 2016 - Mayıs 2017 tarihleri arasında, kliniğimize plevral sıvı nedeniyle başvuran 145 hasta alındı. Tüm hastalara rutin uygulama olan torasentez uygulandı ve biyokimya tetkikleri için kan alındı. Plevral sıvı total protein, LDH, total kolesterol, kan LDH ve total protein ile klinik tanı için gerekli diğer tetkikler yapıldı. Hastalardan demografik veriler, sağlıkla ilişkili veriler (sigara öyküsü (paket yılı), alkol kullanımı, tüberküloz öyküsü, geçirilmiş cerrahi öyküsü, asbest maruziyeti), eşlik eden tıbbi durumlar (hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu) ile ilgili bilgiler alındı.

Kalp yetmezliğine bağlı plevral sıvı tanısı; akciğer grafisinde kardiyomegali, ekokardiyografi bulguları, uygun klinik durum ve diüretik tedaviye alınan yanıt ile doğrulandı. *Böbrek yetmezliğine* bağlı plevral sıvı tanısı; uygun klinik durum, kan üre-kreatinin düzeyleri ve renal ultrasonografi bulguları ve tedaviye alınan yanıtla elde edildi. *Romatolojik hastalığa* bağlı plevral sıvı tanısı için uygun laboratuvar sonuçları ile birlikte romatoloji uzmanı görüşü arandı. *Tüberküloza* bağlı sıvı tanısı, plevra biyopsisinde kazeifiye granülomun

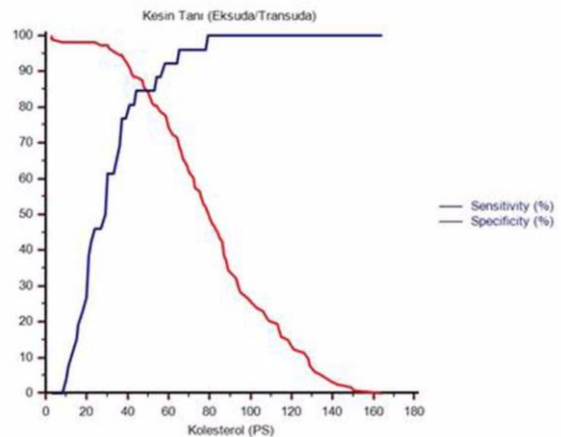
ya da aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda plevral sıvıda lenfosit hakimiyetinin görülmesi ile belirlendi. Hastada yüksek ateş, öksürük, pürülan balgam öyküsü ve lökositozla birlikte; akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon ve plevral sıvı olması, verilen antibiyoterapiye yanıt alınması durumunda da *parapnömonik* sıvı tanısı konuldu. Antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen akciğer infiltrasyonları ve plevral sıvıda %10'dan fazla eozinofil saptanan bir hastada tanı, *eozinofilik plevral sıvı* olarak değerlendirildi. *Ampiyem*, *hemotoraks* ve *şilotoraks* tanılarında plevral sıvının görünümü ve biyokimyasal analizi ile değerlendirme yapıldı. *Pü* formunda plevral sıvı varlığında, *gram* boyama veya plevral sıvı kültüründe mikroorganizma saptanmasıyla *ampiyem* tanısı elde edildi. *Şilotoraks* tanısı plevral sıvı renginin beyaz veya sütlü kahverengi renginde olması, plevral sıvı trigliserit düzeyinin >110 mg/dl olması ile kesinleştirildi. Plevral sıvı hematokrit değeri, periferik kan hematokrit değerinin en az %50'si kadar ise *hemotoraks* olarak değerlendirildi. *Mezotelyoma* ve *malign plevral sıvı tanısı* da malign hücre sitolojisi ve/veya biyopsi materyalinde malign patoloji saptanması ve immünohistokimyasal boyama ile elde edildi. Akciğer kanserli hastalarda, plevral sıvı/biyopsi ile yapılan örneklemede malignite tanısı gösterilemeyen plevra sıvılar "*paramalign sıvı*" olarak tanımlandı. Plevral sıvı incelemeleri ve klinik izleme malignite saptanmayan, plevra biyopsisi "*nonspesifik plörit*" olarak raporlanan olgular benign olarak kabul edildi. Kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer yetmezliğine bağlı sıvılar transüdatif plevral sıvı; parapnömonik sıvı, malign veya tüberküloz plevral sıvı, ampiyem, paramalign ve nonspesifik plörit tanısı olanlar ise eksüdatif plevral sıvı olarak adlandırıldı. Kesin tanı konulamayan olgular, prospektif olarak 1 yıl boyunca izlendi. Klinik, laboratuvar ve plevral sıvı sonuçları tekrar değerlendirildi. İzlem sonunda elde edilen tanı, altın standart olarak değerlendirmeye alındı. Bir yılın sonunda hastanemize başvurmayan ve telefon ile iletişim kurulamadığı için takibi yapılamayan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Plevral sıvı kolesterol düzeyi (PSKD) ≥ 45 mg/dL veya plevral sıvı LDH düzeyinin kan LDH laboratuvar normal düzeyinin yüzde 45'inden büyük olması durumunda, sıvı eksüda olarak

tanımlandı (ikili test) (5). Plevral sıvı protein >2.9 g/dL, PSKD ≥ 45 mg/dL veya plevral sıvı LDH düzeyinin kan LDH normal düzeyinin yüzde 45'inden büyük olduğunda, sıvı yine eksüda olarak değerlendirildi (üçlü test) (6). Her iki testte de bir kriterin karşılanması yeterli bulundu.

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences) ve MedCalc programıyla yapıldı. T-E ayrımı için kullanılan yöntemler (tekli test, ikili test, üçlü test ve *Light* kriterleri), kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipiyle karşılaştırılarak uyum katsayısı (kappa) hesaplandı. Kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile tanısal test sonuçları arasındaki farklılık, Mc.Nemar Testi'yle değerlendirildi. Tanısal test sonuçlarının özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değerleri (sırasıyla, PPD, NPD) hesaplandı. PSKD'nin T-E ayırımındaki tanısal niteliğinin araştırılması için ROC analizi yapıldı. Kolesterolün eksüda-transüdayı belirlemedeki kesim değerinin belirlenmesi için Youden indeksine bakıldı. Eksüdatif plevral sıvıyı saptamada %88.5 duyarlılık ve %84.6 özgüllük ile ROC analizinde saptanan PSKD >44 mg/dl, sınır değer olarak alındı [AUC: 0.926 (%95 CI 0.87-0.96), SE:0.03, $p<0.0001$] (Şekil-1). Literatürde bahsedilen 45 mg/dl sınır değerinin yerine, çalışmamızda ROC analizi ile saptanan 44 mg/dl sınır değeri kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde 1. tip hata payı $\alpha:0.05$ olarak belirlendi ve çift yönlü olarak test edildi, "*p*" değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız için hastanemiz bilimsel değerlendirme kurulundan onay alındı (11.05.2016–sayı:446).



Şekil-1. ROC analizi ile plevral sıvı kolesterol değeri.

BULGULAR

Çalışmaya plevral sıvı nedeniyle tetkik edilen 145 hasta alındı. Altı hasta, izlem randevularına gelmediği ve telefon ile iletişim kurulamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Yüz otuz dokuz hasta çalışmada grubunu oluşturdu. Ortanca yaş 66 (16-86) olan hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların %67'si (93 hasta) erkek, %33'ü (46 hasta) kadındı. Doksan altı (%69) hastada sigara kullanım öyküsü mevcut idi. Hastaların %72'sinde (100 hasta) plöreziye eşlik eden en az bir ek hastalık saptandı. En sık görülen ek hastalıklar; akciğer malignitesi (%25), akciğer dışı maligniteler (%12) ve kalp yetmezliği (%14).

Tablo-1. Hastaların demografik özellikleri.

KARAKTERİSTİKLER SAYI (%)	
Yaş ortanca (yıl)	64 (16-86)
Cinsiyet (erkek / kadın)	93 (%67) / 46 (%33)
Sigara öyküsü (var / yok)	96 (% 69) / 43 (% 31)
Ek hastalık (var / yok)	100 (% 72) / 39 (%28)
Akciğer malignitesi	35 (%25)
Akciğer dışı maligniteler	17 (%12)
Kalp yetmezliği	20 (%14)
Plevral sıvı yeri	
Sağ	73 (%52)
Sol	40 (%29)
Bilateral	26 (%19)

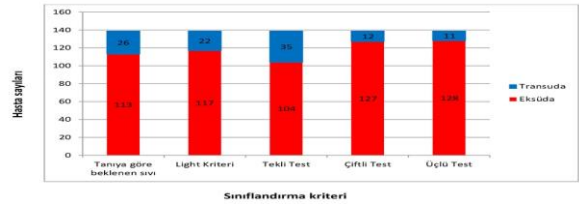
Hastalar kesin tanıya göre gruplandırıldığında beklenen plevral sıvı tipi, 113 hastada (%81) eksüda, 26 hastada (%19) transüda olarak belirlendi. Hastaların eksüda prevalansı %81,29 olup kesin tanı dağılımı Şekil-2'de gösterilmiştir. Kesin tanıya göre transüda olan 26 hasta değerlendirildiğinde, hastaların 20'sinde PSKD <44 mg/dl; 6 hastada ise plevral sıvı kolesterol düzeyinin \geq 44 mg/dl olduğu görüldü. Hastaların 26'sında (%19) bilateral plevral efüzyon izlendi, ancak 26 hastanın 11'inde eksüdatif plevral sıvı mevcuttu.

Eksüdatif plevral sıvıyı saptamada, PSKD >44 mg/dl olan sınır değer (tekli test), kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile karşılaştırıldığında; 104 hastada (%75) eksüda saptanırken, 35 hastada (%25) transüda saptandı ve iki grup arasında sınırdan anlamlılık saptandı ($p=0,05$). Tekli testin duyarlılığı %88,5, özgüllüğü ise %84,6 bulundu. *Light* kriterlerine göre 117

hasta (%84) eksüda, 22 hasta (%16) transüda olarak değerlendirildi. İkili teste göre 127 hasta (%91) eksüda, 12 hasta (%9) transüda olarak değerlendirilirken; üçlü teste göre 128 hastada eksüda (%92), 11 hastada (%8) transüda saptandı (Şekil-3). İkili ve üçlü test, kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile karşılaştırıldığında; her iki analizde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). *Light* kriterleri, ikili test, üçlü test ve PSKD'nin (tekli test); duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri (Tablo-2)'de gösterildi.



Şekil-2. Plevral sıvıya neden olan hastalıkların dağılımı.



Şekil-3. Sınıflandırma kriterine göre eksüda-transüda oranları.

Tablo-2. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri.

	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
Light kriterleri	%97,3	%73,1	%94,0	%86,3
Tekli test	%88,5	%84,6	%96,1	%62,8
İkili test	%100	%46,1	%88,9	%100
Üçlü test	%100	%42,31	%88,2	%100

TARTIŞMA

Çalışmamızda, PSKD (kesim değeri; >44 mg/dl) kullanılarak saptanan eksüdatif plevral sıvı, kesin tanıya uygun beklenen eksüdatif plevral sıvı ile karşılaştırıldığında sınırda anlamlı fark saptandı. İkili ve üçlü test ile elde edilen eksüdatif plevral sıvıyla, kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. *Light* kriterleri ile kesin tanıya uygun beklenen sıvı tipi arasında ise anlamlı fark izlenmedi.

Literatürde, bu alanda metodolojik yönden farklı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda altın standart olarak, kesin tanıya uygun beklenen sıvı tipi ya da *Light* kriterleri kullanıldı (7-9). Hamal ve ark'larının yaptığı çalışmada, 62 hastanın plevral sıvı sonuçları kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile karşılaştırıldı; hastalar kesin tanıya göre gruplandırıldığında, beklenen plevral sıvı tipi, %69,4'ünde eksüda, %30,6'sında transüda olarak belirlendi. PSKD >45 mg/dl olarak alındığında, duyarlılık %97,7, özgüllük ise %100 olarak bulundu. Pearson korelasyon testi ile plevral sıvı/kan protein oranının, kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile yapılan korelasyon değeri 0,591 olarak saptanırken, PSKD'nin ise 0,963 saptandı. Eksüdatif plevral sıvıyı saptamada kesin tanı altın standart alındığında, PSKD'nin plevral sıvı/kan protein oranına göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu saptandı ($p<0,0001$) (10). Çalışmamızda, bu çalışmanın aksine; eksüdatif plevral sıvıyı saptamada PSKD için sınırda bir anlamlılık saptandı.

Ayşe ve ark'larının, plevral sıvı saptanan 81 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, altın standart olarak, bizim çalışmamızdaki gibi, kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi alındı. Hastaların 36'sı (%44,4) transüda, 45'i (%55,6) ise eksüda olarak değerlendirildi. Gruplar arası total plevral sıvı kolesterol sonuçlarına bakıldığında, eksüda grubunda değerlerin anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi ($p<0,0001$) (11). Plevral sıvı kolesterol kesim değerini 55 mg/dl olarak alındıklarında, duyarlılık %73,3, özgüllük %83,3, PPD %84,6 ve NPD %71,4 saptandı. Plevral sıvı/serum kolesterol oranında ise 0,3 kesim noktası alındığında; duyarlılık %91,1, özgüllük %80,6, PPD %85,4 ve NPD %87,9 olarak bulundu (11). Çalışma sonucunda ise hem PSKD hem de plevral sıvı/serum kolesterol oranının; *Light* kriterlerine göre daha düşük etkinlik oranında kaldığını gösterildi (11).

Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile uyumlu bulundu.

Srinath ve ark'larının, 53 hastanın torasentez sonuçlarını, *Light* kriterleri ve PSKD ile kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile karşılaştırdıkları çalışmada ise hastalar kesin tanıya göre gruplandırıldığında beklenen plevral sıvı tipi; 34 hastada (%64) eksüda, 19 hastada (%36) ise transüda olarak saptandı (12). PSKD, 45 mg/dl olarak kullanıldığında (duyarlılık %97,06, özgüllük %94,74), *Light* kriterlerine göre eksüdatif plevral sıvıyı saptamada istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Plevral sıvı protein ve kolesterol değerleri birlikte kullanıldığında ise en iyi duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşıldığı görüldü (sırasıyla %82,93, %100) ($p<0,0001$) (12). Çalışmamızda, hasta sayısı bu çalışmadan yüksek olmasına rağmen, eksüdatif plevral sıvıyı saptamada PSKD için sınırda bir anlamlılık saptandı.

Rio de Janerio üniversitesinde yapılan araştırmada, *Light* kriterlerine göre eksüda olarak saptanmış 79 plevral sıvılı hasta değerlendirildi (13). Eksüdatif sıvılardaki ortalama kolesterol düzeyi 90,4 mg/dl bulundu (13). PSKD'nin, eksüdatif sıvıyı saptamadaki duyarlılığı %97,2, özgüllüğü ise %85,7 saptanmış olup eksüdatif plevral sıvıları saptamada *Light* kriterleri yerine kullanılabilmesi sonucuna varıldı (13). Bu çalışmada PSKD'nin rutin pratikte kullanımı için anlamlı bir sonuç çıkmış olsa da; PSKD değil, ortalama plevral sıvı kolesterol düzeyi kullanılması, çalışmamız ile arasındaki en önemli farkı oluşturdu.

Elizabeth ve ark'larının yaptığı, eksüdatif plevral sıvıyı saptamaya yönelik farklı çalışmaların analiz edildiği meta-analizde, 1866 hasta değerlendirildi. Burada da altın standart olarak kesin tanıya uygun plevral sıvı tipi alındı. Eksüdatif plevral sıvıyı saptamada en uygun PSKD, 55 mg/dl saptanırken (duyarlılık %85-94, özgüllük %95-99), bu değerler eksüdatif plevral sıvıyı saptamada kullanılabilmesi belirtildi (14). Bu çalışmadaki PSKD, bizim çalışmamıza göre daha yüksek düzeyde saptandı. Ayrıca farklı çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi ve hasta sayısının yüksek olması, çalışma sonuçlarımız arasındaki farkı açıklayabilir.

Chakradhar ve ark'larının 60 plevral sıvı tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada ise; *Light* kriterlerine göre 43 hastada eksüda, 17 hastada transüda saptandı. PSKD, 18 hastada <55 mg/dl; 42 hastada ise ≥ 55 mg/dl olarak bulundu. *Light*

kriterleri ve PSKD, benzer duyarlılık ve özgüllük ile eksüdatif plevral sıvıya ait 43 hastanın 42'sinde doğru sonucu verdi (duyarlılık %100, özgüllük %94.44) ($p < 0,00001$) (15). Çalışma sonucunda, net bir şekilde, PSKD'nin Light kriterleri yerine kullanılabileceği belirtilse de çalışmamızın sonuçları bu çalışmayı desteklemedi.

Pierre ve ark'larının yaptığı çalışmada ise 311 hasta değerlendirildi, plevral sıvı biyokimyasal sonuçlarını bilmeyen iki klinisyen tarafından hastalar incelendi; olguların klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme sonucunda kesin tanıları belirlendi. 269 hastada (%86,5) eksüda, 42 hastada (%13,5) transüda saptandı (16). ROC analizi ile PSKD için en uygun kesim değeri 40 mg/dl olarak bulundu. Çalışmada PSKD >40 mg/dl veya plevral sıvı LDH düzeyinin kan LDH laboratuvar normal düzeyinin 0,6'sından büyük olması beraber değerlendirildiğinde, en iyi tanısal geçerliliğe sahip olduğu ve Light kriterlerine üstün olduğu gösterildi ($p=0.01$) (16). Bu çalışmadaki PSKD için saptanmış kesim değeri ve kesin tanıya uygun belirlenmiş eksüda oranları çalışmamızla çok benzer bulundu. Çalışmamızdaki hasta sayısının bu çalışmaya göre belirgin düşük olması farklı sonuçların elde edilmesine neden olmuş olabilir.

Kolesterolün, eksüdatif plevral sıvıyı saptamadaki kesim değerini hesaplamak için yapılan ROC analizinde literatür ile benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda, PSKD (>44 mg/dl) için duyarlılık %88,5, özgüllük %84,6, pozitif prediktif değer %96,1 ve negatif prediktif değer %62,8 olarak saptandı. İkili ve üçlü testin ise duyarlılığı %100 olmasına karşın, özgüllükleri düşük bulundu (sırasıyla, %46,1, %42,3). Çalışmamızda, kesin tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile Light kriterlerine göre belirlenen plevral sıvı tipi arasında benzer sonuçlar elde edildiğinden istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Kesin

tanıya uygun beklenen plevral sıvı tipi ile tekli test arasında da sınırdaki bir anlamlılık saptandı ve bu nedenle duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Ancak, ikili ve üçlü test ile kesin tanıya göre beklenen plevral sıvı tipi arasında ters yönde bir istatistiksel anlamlılık saptandı, ikili ve üçlü testin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması bu sonuçla açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayımız literatürdeki çoğu çalışmaya göre yüksek olsa da, sonuçların genelleşebilmesi için daha fazla hasta sayısına ait çalışmalara ihtiyaç vardır. Malignite tanısı olan hastalarda, paramalign plörezi olarak tanımlanan grupta, objektif verilerle kesin tanı elde edilemediği için, bu durum çalışmamızın sonuçlarını etkileyen bir faktör olabilir. Çalışmamızda, kesin tanıya göre transüda olan 26 hastanın 6'sında PSKD'nin ≥ 44 mg/dl olduğu saptandı. Bu hastalar incelendiğinde 6 hastanın hepsinde diüretik tedavi altında iken torasentez yapıldığı gözlemlendi. Bu durum sonuçlarımızı etkileyen bir faktör olsa da diüretik tedavi altında, plevral sıvı kolesterol düzeyinin yanlış pozitifliği ile açıklandı.

SONUÇ

Sonuç olarak; PSKD (kesim değeri;>44 mg/dl), T-E ayırımında sınırdaki bir anlamlı fark oluşturdu. İkili ve üçlü test ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattı. Hasta grubumuzda elde edilen sonuçlar, eksüdatif plevral sıvının saptanmasında plevral sıvı kolesterol, LDH ve protein düzeylerinden oluşan tekli, ikili veya üçlü testin, Light kriterlerinin yerine kullanılabilmesini desteklemedi.

Çıkar çatışması: Bu yayına ilişkin yazarların her hangi bir çıkar çatışması yoktur. Bu çalışma sonucunu etkileyebilecek her hangi bir maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Metintaş S. Plevral efüzyon epidemiyolojisi. Toraks kitapları, sayı 4, Ekim 2003, 16-25.
2. Light RW, Macgregor MI, Lunsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507-13.
3. McGrath EE, Anderson PB: Diagnosis of pleural effusions: a systematic approach. Am J Crit Care 2011; 20: 119-27.
4. Valdes L, San-Jose E, Estevez JC, et al. Cholesterol in pleural exudates depends mainly on increased capillary permeability. Transl Res 2010; 155 (4): 178-84.
5. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Chest 1997; 111 (4): 970-80.

6. Heffner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest* 2002; 121 (6): 1916-20.
7. Porcel JM, Pena JM, Vera CV, Esquerda A, Vives M, Light RW. Bayesian analysis using continuous likelihood ratios for identifying pleural exudates. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 1960-5.
8. Shen Y, Zhu H, Wan C, et al. Can cholesterol be used to distinguish pleural exudates from transudates? Evidence from a bivariate meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14: 61-9.
9. Rungta R, Jha RK. Comparative analysis of pleural fluid biochemical parameters with cholesterol to differentiate transudates from exudates. *The Journal of Association of Chest Physicians* 2013; 1 (2): 54-7.
10. Hamal AB, Yogi KN, Bam N, Das SK, Karn R. Pleural fluid cholesterol in differentiating exudative and transudative pleural effusion. *Pulm Med.* 2013; 2013: 135036.
11. Gözü A, Uğurman F, Akkalyoncu B, Eryılmaz T, Samurkaşoğlu B, Önde G. Plevral sıvıların eksuda-transüda ayırımında, Light kriterleri, albümin gradiyenti, kolesterol, ürik asit ve lipoprotein fraksiyonlarının karşılaştırılması analizi. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung.* 2000; 1 (3): 13-8.
12. Dhandapani S, Reddy S, Rajagopalan R. Differentiating pleural effusions: Criteria based on pleural fluid cholesterol. *Eurasian J Pulmonol* 2016; 18 (2): 76-9.
13. Rufino R, Marques BL, Azambuja RL, Mafor T, Pugliese JG, Costa CH. Pleural cholesterol to the diagnosis of exudative effusion. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2014; 8: 14-7.
14. Wilcox ME, Chong CAKY, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does this patient have an exudative pleural effusion? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2014; 311: 2422-31.
15. Majhi C, Pradhan B, Nanda BC, Tripathy S. Pleural fluid cholesterol level is an important parameter in differentiating exudative from transudative pleural effusions. *Int J Adv Med* 2018; 5 (3): 520-4.
16. Lepine PA, Thomas R, Nguyen S, et al. Simplified criteria using pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase to distinguish between exudative and transudative pleural effusions. *Respiration* 2019; 98: 48-54.

Günübirlik anestezi uygulamalarımız ve gelişen komplikasyonlar

Our practices of outpatient anesthesia and complications

Cengiz Şahutoğlu Nursen Karaca Semra Karaman Nüzhet Seden Kocabaş
Işık Alper Meltem Uyar Fatma Zekiye Aşkar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tıbbi teknolojiye ve monitörizasyondaki gelişmeler günübirlik cerrahi uygulamalarında hızlı bir artışa neden oldu. Bu çalışmada günübirlik anestezi sonuçlarımızın sunulması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Günübirlik cerrahi geçiren 907 hasta prospektif gözlemsel olarak çalışmaya alındı. Acil hastalar, ameliyathane dışı anestezi uygulamaları ve anestezi ekibinin eşlik etmediği operasyonlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara yapılacak işleme göre genel anestezi, rejyonal anestezi veya sedo-analjezi uygulandı. Komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri ile demografik veriler, anestezi yöntemi, intraoperatif ve postoperatif değişkenler arasında istatistiksel anlamlılık araştırıldı.

Bulgular: Hastanemizde Şubat 2020'de 2194 hasta operasyona alındı. Hastalardan 907'si (%41,3) günübirlik kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların %26,8'ini (243 hasta) pediatrik hastalar oluşturmaktaydı. Göz hastalıkları (%67) en sık günübirlik operasyon yapılan klinik oldu. İntratrakeal genel anestezi (%36,7), en sık uygulanan anestezi şekliydi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon sırasıyla hastaların %2,9'da ve %1,9'da gelişti. Operasyonun endoskopik yapılması (OR: 4,357 [1,909-9,943], $p<0,001$) ve bazal kalp hızı yükseklikleri (OR:1,030 [1,009-1,052], $p=0,006$) peroperatif komplikasyonlar ile ilişkiliydi.

Sonuç: Operasyonun endoskopik uygulanması ve bazal kalp hızı yüksekliği peroperatif komplikasyon ile ilişkili iken; anestezi türü ile komplikasyon arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı. Hızlı ve kısa etkili anesteziklerin, analjeziklerin ve nöromusküler blokörlerin yanı sıra geliştirilmiş monitörizasyon yöntemlerinin kullanımı perioperatif anestezi komplikasyonlarını azaltacaktır.

Anahtar Sözcükler: Günübirlik cerrahi; ayaktan hasta takibi; anestezi, postoperatif komplikasyonlar.

ABSTRACT

Aim: Advances in medical and monitoring technologies have led to a rapid increase in daily surgical practices. In this study, it is aimed to present our outpatient anesthesia results.

Materials and Methods: In the prospective observational study, 907 patients who had outpatient surgery were included. Emergency patients, non-operating room anesthesia applications and operations not accompanied by the anesthesia team were excluded from the study. General anesthesia, regional anesthesia or sedo-analgesia were applied to the patients according to the procedure performed. Statistical significance was investigated between risk factors associated with complications and demographics data, anesthetic method, intraoperative and postoperative variables.

Results: In February 2020, 2194 patients were operated in our hospital and 907 (41.3%) of the patients met the outpatient criteria. 26.8% of the patients (243 patients) were pediatrics. Ophthalmological procedures were the most frequent ones (67%). The most common types of anesthesia was intratracheal general anesthesia (36.7%).

Sorumlu yazar: Cengiz Şahutoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İzmir-Türkiye
E-posta: csahutoglu@yahoo.com
Başvuru tarihi: 06.03.2021 Kabul tarihi: 26.04.2021

Intraoperative and postoperative complications developed respectively in 2.9% and in 1.9% of the patients. It was found that the complications were associated with endoscopic operations (OR: 4.357 [1.909-9.943], p<0.001) and high basal heart rate (OR:1.030 [1.009-1.052], p=0.006).

Conclusion: *While the endoscopic application of the operation and high basal heart rate were associated with complication, no complication-associated anesthesia method was found. The use of fast and short-acting anesthetics, analgesics and neuromuscular blockers, as well as improved monitoring methods, will reduce anesthesia complications during recovery.*

Keywords: *Outpatient surgery; outpatient monitoring; anesthesia; postoperative complications.*

GİRİŞ

Günübirlik cerrahi, operasyon süresinin kısa olduğu, operasyon esnasında kanama ve sıvı kaybının olmadığı ayrıca hastaların cerrahi sonrası aynı gün evine gönderilebildiği uygulamalardır (1). Hastane enfeksiyonlarını, postoperatif komplikasyonları, hastane maliyetlerini, hastaların evlerinden ve ailelerinden ayrılma anksiyetelerini azaltması; ayrıca, hızlı taburculuğu sağlayarak hasta birikimini önlemesi nedeniyle günübirlik cerrahiye eğilim her geçen gün artmaktadır. Günümüzde elektif vakaların %60-70'e yakını günübirlik cerrahi olarak yapılmaktadır (1,2). Son 30 yıl içinde günübirlik cerrahi merkezlerinin hasta yelpazesi sağlıklı kişilere uygulanan basit girişimlerden, ek hastalığı olan hastalara ve daha komplike işlemlere doğru genişlemiştir (2).

Günübirlik girişimlerin başarısı ve perioperatif risklerin en aza indirilmesi doğru hasta seçimine bağlıdır. Cerrahi girişimin türü ve süresi, olası kan kaybı, Amerikan Anestezistler Birliği (ASA) risk sınıflaması, anestezi tekniği, ekipman yeterliliği ve sosyal faktörler hasta seçiminde önemlidir. Bu yüzden girişim öncesi ayrıntılı preoperatif anestezik değerlendirme ile yüksek riskli hastaların doğru hazırlanması sağlanmalıdır. En uygun hastalar ASA I ve II grubu olmakla birlikte, günümüzde iyi hazırlanmış ASA III grubu hastalar da günübirlik cerrahiye alınabilmektedir (3).

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'nin 2015 yılında yayınladığı kılavuzda günübirlik cerrahi için uygun hastalar belirlenmiştir. Buna göre, uygulanacak cerrahi girişim uygun bir sürede bitirilmeli (3,5 saat veya yarım mesai gününü aşmamalı), operasyon kan veya sıvı kaybına neden olmamalı, postoperatif kanama riski minimal olmalı, postoperatif havayolu güvenliği açısından minimal risk olmalı, postoperatif ağrı evde kontrol altına alınabilmeli, bulantı-kusma olmamalı, dren veya kateter kullanmayı gerektirecek bir işlem olmamalı, hasta

hareketini kısıtlamayan bir girişim olmalı, postoperatif bakım hastanın kendisi ya da bir yakını tarafından yapılabilmesi ve hastanın oral alımı hızlı geri dönebilmesidir. Hastalar mümkün olduğu kadar erken operasyona alınarak postanestezik bakım ünitesi (PABÜ) süresinin uzatılması tavsiye edilmektedir (3). Hayati tehlike oluşturan sistemik hastalık varlığında (regüle olmayan diyabetes mellitus, alerjik astım, unstabil anjina öyküsü gibi), semptomatik kardiyovasküler hastalığa neden olan morbid obezitede (BMI≥ 50 kg/m²), prematüre bebeklerde, santral etkili ilaç (mono amin oksidaz inhibitörleri, kokain gibi) kullanan hastalarda ve hastanın sosyal desteğinin olmaması gibi durumlarda günübirlik cerrahi planlanması yapılmamalıdır (3).

Biz bu çalışma ile yeni kurulan merkezi ameliyathanemiz öncesinde günübirlik anestezi uygulamalarımızı ve gelişen komplikasyonları araştırmayı hedefledik. Çalışmanın primer hedefi günübirlik anestezi oranlarımızı saptamaktır. Sekonder hedef ise gelişen komplikasyonları ve risk faktörlerini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (Karar numarası:15-2/9, tarihi: 09/02/2015) ve hastalardan ya da ebeveynlerinden aydınlatılmış yazılı onam formu alındıktan sonra, ardışık olarak bir aylık dönemde günübirlik cerrahiye alınan 907 hasta prospektif gözlemsel olarak çalışmaya dahil edildi. Günübirlik cerrahi olarak planlanmayan tüm hastalar, anestezi ekibinin eşlik etmediği hasta grupları (cerrahi ekibin tek başına işlem yaptığı hasta grubu), ameliyathane dışı uygulamalar, acil hastalar, verileri eksik tutulan hastalar, hastanın veya ebeveyninin çalışmadan çıkmak istemesi araştırmadan dışlama kriteri olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen klinikler ve prosedürleri şu şekildedir:

1. Çocuk Cerrahisi: Biyopsi, sünnet, endoskopik işlemler, ingunal herni onarımı, orşiopeksi, basit

sütür—atılması ve basit yanık işlemleri, genel anestezi altında muayene, diş tedavisi

2. Üroloji: Sünnet, sistoskopi, vazektomi, litotripsi, prostat biyopsisi

3. Kulak Burun Boğaz: Adenoidektomi, tonsillektomi, yabancı cisim çıkarma, laringoskopi, polipektomi.

4. Kadın Hastalıkları ve Doğum: Küretaj, biyopsi, abse drenajı, polipektomi, tüp ligasyonu, histeroskopi

5. Genel Cerrahi: Biyopsi, endoskopi, anal fistül eksizyonu, hemoroidektomi, herni onarımı

6. Ortopedi: Artroskopi, biyopsi, karpal tünel operasyonu, kapalı redüksiyonlar, debritleme, tetik parmak, basit amputasyonlar, el kesisi onarımı, el kırıkları, alçılama

7. Plastik Cerrahi: Rinoplasti (basit revizyon), otoplasti, skar eksizyonu, basit sütürler

8. Beyin Cerrahisi: Kas biyopsisi, sinir biyopsisi, trigeminal nevralji enjeksiyonu

9. Göz Hastalıkları: Göz dibi muayenesi, şelazyon eksizyonu, kriyoterapi

10. Kalp Damar Cerrahisi: Varis operasyonları

11. Göğüs Cerrahisi: Biyopsi, basit yüzeysel kitle eksizyonu.

Preoperatif anestezi değerlendirilme sonrası operasyon günü yaşına uygun olarak preoperatif açlık süresi istendi ve gereğinde hastalara premedikasyon uygulandı. Tüm hastalar elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetre, invaziv olmayan tansiyon manşonu ile monitörize (Dräger Infinity Acute Care System, Dräger Medical, Lubeck, Germany) edildi. Genel anestezi uygulanan hastalar ise mekanik ventilatör (Dräger Perseus A500 (Perseus) Anesthetic Workstation, Dräger Medical, Lubeck, Germany) desteğine alındı ve anestezi idamesi inhalasyon anesteziikleri (sevofluran veya desfluran) veya intravenöz anesteziikleri ile (propofol, remifentanil) ile sağlandı. Rejyonel anestezide ise lokal anesteziikleri (beraberinde adjuvanlar) kullanıldı. Operasyon bitiminde hastalara ağrı kontrolü amacıyla uygun analjezik tedavisi uygulandı. Hastalar işlem (veya ekstübasyon) sonrası uygulanan operasyon ve genel durumuna göre uygun postoperatif bakım ünitesine (PABÜ) nakledildi. Anestezi veya cerrahi ekibi tarafından hastaneden taburculuğu uygun görülmeyen hastalar gününbirlikten çıkarılıp hastaneye yatırıldı.

Hastaların demografik ve bazal hemodinamik değişkenleri, ek hastalıkları, ASA skoru (Tablo-1), anestezi türü, kullanılan anestezi ve diğer ilaçlar, sıvı ve analjezik tedavisi, operasyon ve anestezi süresi, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, taburculuk veya hastaneye yatışı kaydedildi. İstatistiksel analiz için SPSS 21,0 (Windows için, SPSS inc., IL, ABD) programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS), median (minimum-maksimum) veya yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-Kare veya Fisher Exact testleri, normal dağılım gösteren niceliksel değişkenler için bağımsız örnekli t testi veya Paired-Sample T Test; normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon Testi kullanıldı. Komplikasyonlarla ilişkili risk faktörlerini saptamak için logistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo-1. ASA (Amerikan Anestezistler Birliği) risk sınıflaması ve perioperatif mortalite oranları

ASA I. Cerrahi patoloji dışında bir hastalık veya sistemik sorunu olmayan sağlıklı kişi (% 0,06-0,08).

ASA II. Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa (hafif derecede anemi, kronik bronşit, amfizem, hipertansiyon, şişmanlık, diyabet gibi) bağlı hafif bir sistemik hastalığı olan kişi (% 0,27-0,4).

ASA III. Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı (hipovolemi, kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, ileri diyabet, sınırlı akciğer fonksiyonu) olan kişi (% 1,8-4,3).

ASA IV. Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan bir hastalığı (şok, dekompanze kalp yetmezliği veya solunum sistemi hastalığı, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi) olan kişi (% 7,8-23).

ASA V. Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılacak olan ölüm halindeki kişi (% 9,4-51).

ASA VI. Beyin ölümü gelişmiş organ donörü olabilecek hastalar bu grupta yer almaktadır

Acil cerrahi gereken hastanın sınıflama numarasından sonra "E" harfi eklenmektedir. ASA IIE gibi.

BULGULAR

Hastanemizde 1 Şubat 2020-29 Şubat 2020 tarihleri arasında 2194 hasta operasyona alındı. Hastalardan 907'si (%41,3) çalışmanın kriterlerini karşılamaktaydı. Göz hastalıkları (%67,3), Çocuk Cerrahisi (%62,4) ve Kulak Burun Boğaz

Hastalıkları (%59,6) en sık günübirlik işlem yapılan klinikler oldu. Kalp ve Damar Cerrahisi (%11,5), Göğüs Cerrahisi (%8,7) ve Beyin Cerrahisi (%3,8) ise günübirlik işlem oranları en düşük olan kliniklerdi (Tablo-2).

Tablo-2. Çalışma dönemindeki toplam ve günübirlik hasta sayıları.

	Günübirlik Hasta (n, %)	Toplam Hasta (n)
Göz Hastalıkları	70 (67,3)	104
Çocuk Cerrahisi	138 (62,4)	221
Kulak Burun Boğaz	121 (59,6)	203
Plastik Cerrahi	51 (50)	102
Üroloji	111 (48,7)	228
Kadın Hastalıkları ve Doğum	190 (41,3)	460
Ortopedi	95 (34,2)	278
Genel Cerrahi	112 (31,4)	357
Kalp ve Damar Cerrahisi	13 (11,5)	113
Göğüs Cerrahisi	2 (8,7)	23
Beyin Cerrahisi	4 (3,8)	105
Toplam	907	2194

Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

Tablo-3. Hasta grupları ve ASA dağılımları.

Grup	ASA I (n, %)	ASA II (n, %)	ASA III (n, %)	Toplam (n, %)
Çocuk	169 (69,6)	70 (28,8)	4 (1,6)	243 (100)
Erişkin	303 (45,6)	351 (52,9)	10 (1,5)	664 (100)

Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

Tablo-4. Kliniklere göre demografik veriler.

Klinik (n=Hasta sayısı)	Yaş median (min-mak)	Cinsiyet (Kadın,%)	Ağırlık (Kg)	ASA (I/II/III)
Göz Hastalıkları (n=70)	5,5 (4 ay-85 yıl)	39	19 (4,7-94)	43/26/1
Çocuk Cerrahisi (n=138)	6,5 (2 ay-19 yıl)	21	21 (2,5-103)	89/46/3
KBB (n=121)	31 (1 ay-82 yıl)	52	67 (5-105)	75/45/1
Plastik Cerrahi (n=51)	46 (1.5-76 yıl)	53	70 (9-89)	21/30/0
Üroloji (n=111)	59 (10 ay-89 yıl)	26,1	75 (8-140)	38/70/3
KH ve Doğum (n=190)	44 (21-85 yıl)	100	70 (41-105)	99/91/0
Ortopedi (n=95)	41 (5 ay-84 yıl)	45	69 (6,5-107)	63/28/4
Genel Cerrahi (n=112)	52,5 (18-82 yıl)	64	75 (47-132)	41/69/2
KDC (n=13)	51 (26-75 yıl)	46	78 (65-115)	3/10/0
Göğüs Cerrahisi (n=2)	47,5 (41-54 yıl)	0	88 (78-97)	0/2/0
Beyin Cerrahisi (n=4)	23,5 (9 ay-70 yıl)	25	34 (7-75)	0/4/0

Veriler median (min-mak), sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. KBB; Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, KH ve Doğum; Kadın Hastalıkları ve Doğum, KDC; Kalp ve Damar Cerrahisi, min; minimum, mak; maksimum.

Hastaların %26,8'i (243 hasta) pediyatrik yaş grubundan ve %53,7'si (487 hasta) kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşları 37,3±23,8 yıl (min-mak: 10 ay-84 yaş, median: 40 yıl), kiloları 63±25 kg (min-mak: 2,5-132 kg, median: 67 kg), boyları 155±27 cm (min-mak: 50-193 cm, median: 164 cm) ve vücut kitle indeksi (BMI) 24±6 (min-mak: 4-48 kg/m², median: 24 kg/m²) idi. Hastaların %52'si (472 hasta) ASA I, %46,4'ü ASA II, %1,5'i ASA III grubundaydı. Çocuk hastalar genellikle ASA I grubunda iken, erişkin hastaların çoğunluğu ASA II grubundaydı (χ^2 : 82,68, p<0,001) (Tablo-3). Çocuk hastalarda erkek cinsiyet (%71,2), erişkinlerde ise kadın

cinsiyet (%62,8) daha fazlaydı (χ^2 : 41,75, p<0,001) (Tablo-4).

Hastalarda en sık görülen üç ek hastalık sırasıyla hipertansiyon (%15,7), diyabetes mellitus (%9,8) ve tiroid hastalıkları (%7,3) olarak sıralandı. Sigara kullanımı hastaların %16,4'ünde (149 hasta) mevcuttu (Tablo-5). Hastaların sadece %10,5'ine (95 hasta) premedikasyon uygulandı. Bu hastaların %93,7'si çocuk hasta grubundaydı (p<0,001). Premedikasyon uygulanan 95 hastanın %87,4'ünde oral yol ile midazolam, geri kalan %12,6'sında ise intravenöz propofol (11 hasta) veya ketamin (1 hasta) tercih edildi. Hiçbir hastaya intramuskuler veya rektal yol ile premedikasyon uygulanmadı.

Tablo-5. Hastaların preoperatif dönemdeki yandaş hastalıkları.

Sigara Kullanımı	149 (16,4)	Nörolojik Hastalıklar	39 (4,3)
Solunum Sistemi Hastalıkları	55 (5)	SVH	9 (1)
KOAH	12 (1,3)	Epilepsi	11 (1,2)
Alerjik Astım	28 (3,1)	Demans	2 (0,2)
Diğer	5 (0,6)	Kas hastalıkları	5 (0,6)
Kardiyovasküler hastalıklar	172 (19)	Endokrin Hastalıkları	148(16,3)
Hipertansiyon	142 (15,7)	Diyabetes Mellitus	89 (9,8)
Koroner Arter Hastalığı	31 (3,4)	Hipertiroidi/Hipotiroidi	66 (7,3)
Kalp Kapağı Hastalığı	7 (0,8)	Gastrointestinal Hastalıklar	27 (3)
Aritmi	13 (1,4)	Diğer Hastalıklar	131 (14,4)
Periferik arter hastalığı	5 (0,6)		
Renal hastalıklar	12 (1,3)		
KBY	7 (0,8)		
Diğer renal hastalık	7 (0,8)		

Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. KOAH; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY; Kronik böbrek yetmezliği, SVH; Serebrovasküler hastalık.

Tablo-6. Hastalardaki anestezi uygulamalarının dağılımı.

Anestezi Şekli	Toplam (n, %)	Çocuk	Erişkin
Genel Anestezi	667 (73,5)	194 (21,4)	473 (52,1)
İntra-trakeal genel anestezi	333 (36,7)	115 (12,7)	218 (24)
Laringeal Maske	164 (18,1)	60 (6,6)	104 (11,5)
Maske Anestezisi	170 (18,7)	19 (2,1)	151 (16,6)
Sedo-Analjezi (MAB)	65 (7,2)	46 (5,1)	19 (2,1)
Rejyonal bloklar	175 (19,3)	3 (0,3)	172 (19)
Spinal anestezi	130 (14,3)	1 (0,1)	129 (14,2)
Periferik sinir blokları	45 (5)	2 (0,2)	43 (4,8)

Veriler sayı ve yüzde (n, %) olarak verilmiştir. MAB; monitörize anestezi bakım.

Hastaların operasyona giriş ve operasyon sonu ortalama tansiyon değerleri, kalp hızı değerleri ve oksijen saturasyonu değerleri sırasıyla 90 mmHg (52-140) / 80 mmHg (52-120), $p<0,001$; 95 atım/dk (60-160) / 90 atım/dk (60-160), $p=0,001$; %99 (92-100) / %100 (95-100), $p<0,001$ olarak kaydedildi. Hastaların %99,7'sinde sıvı tedavisinde kristaloid kullanıldı (min-mak: 0-3000 mL, median: 500 mL). Sadece üç hastada kolloid kullanımı mevcut idi. Hiçbir hastada kan transfüzyonu ihtiyacı olmadı.

Hastaların %19,3'üne (175 hasta) rejyonal blok ile operasyon uygulandı. En sık uygulanan blok ise 130 hasta ile spinal anestezi oldu. Epidural anestezi veya kombine epidural-spinal anestezi günübürlük vakalarda tercih edilmedi. Spinal anestezi veya periferik blok uygulanan hastalardan 14'üne yetersiz blok veya hasta uyumsuzluğu nedeniyle sedasyon uygulandı. Pedyatrik hastalarda ise rejyonal anestezi uygulamaları çok az tercih edildi ($\chi^2:69,52$; $p<0,001$) (Tablo-6).

Genel anestezi uygulanan hastaların sadece %54,1'inde (361 hasta) nöromusküler bloker uygulandı. Nöromusküler blokör olarak rokuronyum kullanıldı. Rokuronyum kullanılan hastaların %46'sında nöromusküler blokajın geri çevrilmesi için ilaç gereksinimi olmazken, hastaların %51,2'sine sugammadex ve %2,8'sine ise neostigmin uygulandı ($\chi^2: 372$, $p<0,001$). İntraoperatif analjezi amacıyla hastaların %46,4'ünde opioid kullanıldı. En sık olarak remifentanil (%27,6), fentanil (%12,5) ve remifentanil-fentanil kombinasyonu (%6,4) tercih edildi. Remifentanil kullanımı anlamlı olarak yüksekti ($\chi^2:170$, $p<0,001$). Lokal anesteziklerden ise bupivakain (%21,4), bupivakain+prilokain (%1,3), lidokain (%1) ve prilokain (%0,8) kullanıldı. Hastaların operasyon süresi (min-mak: 7-350 dk, median: 40 dk, $p=0,91$) ve anestezi süreleri (min-mak:10-360 dk, median: 50 dk, $p=0,609$) farklı anestezi uygulamalarında benzerdi (Tablo-7).

Tablo-7. Anestezi türlerine göre operasyon ve anestezi süreleri.

	Operasyon Süresi Ort.±ss (median, min-mak)	Anestezi Süresi Ort.±ss (median, min-mak)
Genel Anestezi	51±43 (35, 7-350)	59±44 (45, 10-360)
İTGA	78±46 (70, 10-350)	87±46 (80, 15-360)
LMA	41±35 (35, 15-165)	49±21 (45, 20-185)
Maske	18±9 (15, 7-60)	23±10 (20, 10-70)
Sedo-Analjezi	22±15 (20, 7-110)	26±16 (25, 10-120)
Rejyonal blok	50±27 (40, 10-180)	58±28 (50, 15-185)
Spinal Anestezi	49±27 (40, 10-150)	57±28 (50, 15-160)
Periferik blok	51±40 (43, 15-180)	59±41 (53, 20-185)
Toplam	51±40 (40, 7-350)	59±41 (50, 10-360)

Veriler ortalama±standart sapma, median (min-mak), sayı ve yüzde (n, %) olarak verilmiştir. İTGA; intratrakeal genel anestezi, LMA; Laringeal maske havayolu, Ort. ±ss: Ortalama±standart sapma, min; minimum, mak; maksimum.

Tablo-8. Postoperatif analjezik ilaç kullanımı.

Kullanılan Analjezik	n (%)
Ek analjezik yok	503 (55,5)
Parasetamol	328 (36,2)
Tramadol	118 (13)
Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar	107 (11,8)
Analjezi amaçlı blok (+ Genel anestezi)	43 (4,7)
Morfin	5 (0,6)

Veriler sayı ve yüzde (n, %) olarak verilmiştir.

Tablo-9. Günübirlik işlemlerde komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri.

	Odds oranı (OR)	%95 GA	p değeri
Endoskopik işlem	4,357	1,909-9,943	<0,001*
Bazal HR	1,030	1,009-1,052	0,006*
Bazal SpO ₂	0,691	0,470-1,017	0,061

***p<0,05**, HR; kalp atım hızı (atım/dk), SpO₂; oksijen satürasyonu (%), %95 GA; %95 güven aralığı.

Hastaların %55,5'inde postoperatif dönemde ek analjezik ihtiyacı olmadı. Postoperatif analjezi amacıyla en sık kullanılan analjezikler parasetamol (%36,2) ve tramadol (%13) oldu. Genel anestezi uygulanan hastalardan 43'üne (%5,9) ise analjezi amacıyla santral blok veya periferik sinir bloğu uygulandı. En sık analjezi amacıyla kullanılan blok ise penil blok (34 hastada) oldu (Tablo-8).

Peroperatif dönemde 41 hastada 44 adet komplikasyon gelişti. İntraoperatif komplikasyon ve postoperatif komplikasyon sırasıyla hastaların %2,9'unda (26 hasta) ve hastaların %1,9'unda (17 hasta) görüldü. Altı hastada hipoksi, altı hastada intraoperatif hipotansiyon (iki hastaya vazokonstrüktör desteği uygulandı), on üç hastada postoperatif hipertansiyon (üç hastaya vazodilatatör başlandı, diğer hastalarda ağrı kontrolü sonrası normotansiyon sağlandı), dört hastada alerjik reaksiyon, sekiz hastada laringospazm (bir hasta hipoksi nedeniyle entübe edildi), iki hastada aritmi, iki hastada bulantı-kusma, üç hastada hipotermi, iki hastada deliryum, bir hastada hipertermi ve bir hastada hipoglisemi gelişti.

On beş hasta (%1,65) çeşitli nedenlerle hastaneye yatırıldı. Yedi hasta ek hastalıkları için infüzyon tedavisi başlanması, iki hasta intravenöz antibiyotik tedavisi için, iki hasta uzun operasyon süresi (üç saat üzerinde) nedeniyle, bir hasta laringospazm sonrası entübe edilmesi, bir hasta cerrahi hematoma sonrası revizyona alınması, bir hasta hipoglisemi gelişimi ve bir hastada ise ciddi alerjik reaksiyon nedeniyle hastaneye yatışları sağlandı.

Komplikasyon gelişimi açısından risk faktörü olabilecek yaş, vücut kitle indeksi, ek hastalık öyküsü, bazal ortalama tansiyon değeri, bazal kalp hızı, bazal oksijen satürasyonu, kullanılan sıvı miktarı, genel anestezi uygulanıp uygulanmadığı, işlemin endoskopik yapılar yapılmadığı ve anestezi süresi regresyon

modeline dahil edildi. Operasyonun endoskopi ile yapılması (OR:4,357 [1,909-9,943], p<0,001) ve hastanın bazal kalp hızı yüksekliği (OR:1,030 [1,009-1,052], p=0,006) komplikasyon gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (Tablo-9).

TARTIŞMA

Amerika'da Ralph Waters'ın 1900'lerde açtığı ayaktan anestezi kliniği ofis bazlı cerrahinin ilk örneğidir. Gerçek anlamda günübirlik anestezi ise ilk kez 1984'te Society for Ambulatory Anesthesia (SAMBA)'nın kurulmasıyla başlamıştır (4). ABD'de Florida eyaletinde 1998-2008 yılları arasında 1,9 milyon prosedür gerçekleştirilmiş ve bu hastaların %67,8'ine günübirlik cerrahi uygulandığı saptanmıştır. En sık günübirlik işlem uygulayan klinik göz (%99,7) iken, en az uygulayan klinik ise %8,2 ile kardiyotorasik cerrahi olmuştur (5). Gül ve ark. (6) ise en fazla hastanın genel cerrahide (%28) alındığını, en sık yapılan ameliyatın ise kitle eksizyonu (%16,5) olduğunu bildirmişlerdir.

Hastanemizde ise en yüksek oranda günübirlik işlemler göz ameliyathanesinde gerçekleşti, bunu çocuk cerrahisi ve KBB ameliyathaneleri izledi. En az vaka ise beyin cerrahisi, kalp ve damar cerrahisi ve göğüs cerrahi ameliyathanelerinde gerçekleşti. Göz işlemlerinin çoğunun muayene tarzında (göz dibi muayenesi) ve basit işlemler olması oranın yüksekliğine neden olurken; beyin cerrahisi ve kardiyotorasik cerrahide komplike operasyonların uygulanması ve operasyon sonrası bakım ve monitörizasyon gerekliliği günübirlik cerrahi uygulamalarının az olmasına neden olmuştur.

Günübirlik cerrahi uygulamaları ASA I grubu yanında son dönemlerde ASA II ve ASA III grubunda da uygulanmaya başlanmıştır (7). Ansell ve ark. (8) ASA III grubu hastaların

postoperatif komplikasyonlar açısından ASA I ve ASA II grubundan farksız olduğunu göstermişlerdir. Gül ve ark (6) ise gününbirlik hastaların %68'sinin ASA I, Chung ve ark. (9) ise genel anestezi uygulanan hastaların %98'inin ASA I ve II grubunda yer aldığını bildirmişlerdir.

Ameliyathanelerimizde genellikle ASA I (%52) ve ASA II (%46,5) hastalara gününbirlik cerrahi uygulandı. ASA III hasta sayısı ise sadece %1,5 olarak saptandı. Erişkin hastaların çoğunda ek bir hastalığı mevcut idi. En sık görülen hastalıklar %15,7 ile hipertansiyon ve %9,8 ile diyabetes mellitus oldu. Yapılan regresyon analizinde ASA grupları ve komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Bu sonuç ASA III grubu hastaların gününbirlik cerrahi için bir dışlama kriteri olmaması gerektiği; iyi bir preoperatif değerlendirme ve yeterli hazırlık ile gününbirlik cerrahi olabileceğini gösterdi.

Rejyonel anestezi uygulamaları daha iyi postoperatif ağrı kontrolü, daha düşük postoperatif bulantı-kusma (POBK) riski, potansiyel olarak daha hızlı taburculuk ve daha az kronik ağrı sendromu insidansı nedeniyle gününbirlik hastalarda avantajlı kabul edilmektedir (10,11). Uzun etkili periferik sinir bloğu mükemmel postoperatif analjezi sağlasa da kullanımı birçok anestezi uzmanı tarafından gününbirlik cerrahide tercih edilmemektedir (12). Gül ve ark. (6) hastaların %32'sine lokal anestezi, %27'sine genel anestezi, %19'una monitörize anestezi bakım, %17'sine spinal anestezi uygulamıştır. Chung ve ark. (9) 17638 gününbirlik hastanın %57,4'üne genel anestezi, %35,7'sine sedo analjezi (monitörize anestezi bakım), %3,3'üne lokal anestezi, %2,7'sine rejyonel blok ve %0,9'una kronik ağrı için blok uyguladıklarını belirtmişlerdir. Genel anestezi propofol (%97), fentanil (%74), alfentanil (%22), midazolam (%23), volatil anestezipler (%51) ve nöromusküler blokörleri (%20); sedo-analjezi (MAB)'de ise midazolam (%94), fentanil (%58), propofol (%57) ve alfentanili (%22) kullanmışlardır. Genel anestezi hastaların %1,5'inde, sedo-analjezi ise hastaların %4,3'ünde komplikasyon gelişmiştir. En sık görülen komplikasyonlar hipertansiyon, aritmi gibi kardiyak kökenliydi (9).

Bizim hastalarda ise genel anestezi (%73,5) en sık tercih edilen anestezi yöntemi idi. Rejyonel anestezi ise sadece hastaların %19,3'ünde

uygulandı. Çocuk hastaların çoğunda da genel anestezi tercih edildi. Sadece üç pediatrik hasta rejyonel blok (biri spinal, ikisi aksiller blok) ile opere oldu. Genel anestezi erişkinlerin tamamında propofol, remifentanil veya fentanil, sevofluran veya desfluran tercih edildi. Çocuk hastalarda ise damar yolu olanlarda indüksiyon propofol, olmayanlarda sevofluran ile gerçekleştirildi. Nöromusküler blokaj için sadece rokuronyum kullanıldı. Lokal anestezi olarak ise spinal anestezi bupivakain, ekstremitelerde bupivakain ve prilokain, sedasyon amacıyla da midazolam daha çok tercih edildi. Propofol ve remifentanil gibi ajanların artık etkilerinin olmaması ve hızlı derlenme etkileri, rokuronyumun spesifik antidotu olması nedeniyle gününbirlik cerrahide kullanılan ajanlar oldu. Epidural, kombine epidural-spinal teknikler, alt ekstremitelerde uzun etki süreleri nedeniyle taburculuğu geciktirebileceğinden tercih edilmedi. Çok kısa işlemlerde de lokal anestezi yerine maske veya sedo-analjezi tekniklerinin uygulanması taburculuk sürelerinde uzama gibi sorunların artışına engel oldu.

Gül ve ark. (6) postoperatif komplikasyon olarak baş dönmesi, ağrı, bulantı, kusma, hipertansiyon, hipotansiyon geliştiğini ve ek hastalıklar nedeniyle hastaların %5,9'unun evine taburcu edilemediğini bildirmişlerdir. Chung ve ark. (9) ise postoperatif dönemde ağrı ve bulantı-kusma insidansının sırasıyla genel anestezi %9,5 ve %7,2 iken; sedo-analjezi (MAB) ise %1,4 ve %1,2 olarak saptamışlardır. Yazarlar aşırı ağrı, postoperatif bulantı-kusma, halsizlik, uyku hali ve kardiyovasküler komplikasyonların hem genel anestezi hem de MAB'ta hastanede kalış süresini uzattığını göstermişlerdir (9).

Gününbirlik cerrahi sonrası hastaların %1-3'ünde postoperatif 30 gün içinde tekrar hastaneye yatış gereksinimi olmaktadır. Tekrar yatışların en sık nedeni cerrahi komplikasyonlardır. En az jinekolojik operasyon, en fazla ürolojik, genel cerrahi ve kulak burun boğaz operasyonları sonrası hastaneye yatış olmaktadır (13,14). Warner ve ark. (15) 45090 hastayı kapsayan çalışmalarında, gününbirlik cerrahi sonrası 33 hastada ciddi morbidite veya mortalite (iki hasta miyokard enfarktüsü ve iki hasta trafik kazası) bildirmişlerdir. Major morbidite gelişen 31 hastanın 14'ünde (%45) miyokard enfarktüsü, 7'sinde (%23) merkezi sinir sistemi yetersizliği,

5'inde (%16) pulmoner emboli ve 5'inde (%16) solunum yetmezliği gelişmiştir. Komplikasyonların 4'ü (%13) ameliyattan sonraki ilk 8 saat içinde, 15'i (%48) sonraki 40 saat içinde ve 12 tanesi (%39) sonraki 28 gün içinde meydana gelmiştir. Yazarlar komplikasyonların üçte birinden fazlasının postoperatif 48 saat veya daha sonra meydana geldiğini; genel morbidite ve mortalite oranlarının çok düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Duncan ve ark. (16) ise hastaların %8'inde PABÜ komplikasyonu yaşadıklarını tespit etmişlerdir. Solunum ve dolaşım komplikasyonlarını sırasıyla %0,4 ve %0,3 olarak bulmuşlardır.

Postoperatif hastanede kalış süresi gününbirlik cerrahide sonucun değerlendirilmesinde kullanılan önemli parametrelerdir (8,17). Junger ve ark. (17) 3152 hastayı kapsayan çalışmalarında gününbirlik vakaların %13,2'sinin ≤ 3 saat, %55,3'ünün 3-6 saat arasında ve %26,2'sinin 6 saat \geq hastanede kaldığını ve beklenmeyen hastane yatışının %5,4 olduğunu ifade etmişlerdir. Preoperatif hemoglobin değerinin ve intraoperatif kan kaybının uzamış postoperatif kalış için iyi bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Diğer önemli belirteçler ise kadın cinsiyet, ileri yaş, uzamış cerrahi süresi, yüksek miktarda sıvı infüzyonu, spinal anestezi, intraoperatif opioid ve nöromusküler blokör kullanımı, yüksek ağrı skorları, bulantı-kusma ve uzun ameliyat bekleme süreleri olarak bulunmuştur. Yazarlar uzamış PABÜ ve hastanede kalma sürelerinin cerrahi prosedürlerle ilişkili olduğuna karar vermişlerdir. Ansell ve ark. (8) ise anesteziye bağlı komplikasyonların ileri yaş, yandaş hastalıklar ve intraoperatif hipoksi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Chung ve ark. (18) ise postoperatif ağrının uzamış hastane yatışına ve hastaların beklenmedik hastaneye kabulü için yaygın bir neden olduğunu ifade etmişlerdir. On bin sekiz hasta incelendiğinde şiddetli ağrı insidansı PABÜ'da %5,3, cerrahi gününbirlik servisinde %1,7 ve tüm hastalarda postoperatif 24'üncü saatte %5,3 olarak saptanmıştır. Genç erkekler, ASA I hastalar ve daha yüksek vücut kitle indeksi olan hastalarda şiddetli ağrı insidansı daha yüksektir. Şiddetli ağrısı olan grupta, anestezi süresi, PABÜ ve cerrahi bakım ünitesinde kalma süresi ve taburcu olma süresi şiddetli ağrısı olmayan gruptan daha uzunmuş. En yüksek ağrı insidansına sahip ameliyatlarda ortopedik (%16,1), ürolojik (%13,4), genel cerrahi (%11,5) ve plastik cerrahi (%10) olarak

sıralanmıştır. Genel anestezi uygulanan hastalarda intraoperatif fentanil dozu, şiddetli ağrılı grupta ağrısız gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Hastalarımızın %60,2'sinde postoperatif analjezik ihtiyacı olmadı. Hastaların %19,3'ünde rejyonal blok ve %4,7'sinde periferik bloklar postoperatif analjezi amacıyla kullanıldı. Orta veya ciddi ağrı hastaların %13,6'sında görüldü ve bu hastalarda ağrı kontrolü amacıyla tramadol (%13) ve morfin (%0,6) kullanıldı. Daha basit ağrı durumunda ise parasetamol ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar tercih edildi. Pediyatrik hasta grubunda ise indüksiyon sonrası ketamin (0,5 mg/kg) postoperatif analjezi amacıyla uygulandı. Gününbirlik hastaların %4,5'inde (41 hastada 44 komplikasyon) en az bir komplikasyon saptandı. İntraoperatif komplikasyonlardan en sık görülenler hipotansiyon, hipoksi ve laringospazm iken, postoperatif dönemde ise hipertansiyon, alerjik reaksiyon ve hipotermi daha fazla görüldü. Buna rağmen hastaların sadece %1,65'inde beklenmeyen hastane yatışı gerçekleşti. Hastane yatışı yapılan hastaların çoğunda ek hastalık mevcut idi. Sadece bir hasta laringospazma bağlı gelişen negatif basınçlı akciğer ödemi dolayısıyla entübe olarak yoğun bakımda izlendi. Mortalite ile seyreden olgumuz olmadı.

Operasyon sonrası komplikasyon nedeniyle hastaneye en fazla yatış yapılan üç klinik sırasıyla çocuk cerrahisi, üroloji ve genel cerrahi olarak saptandı. Pediyatrik hastalarda laringospazm, alerjik reaksiyonlar, hipoglisemi en sık yatış sebebi iken, erişkin hastalarda hipertansiyon en sık nedendi. Komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri araştırıldığında literatürden farklı olarak yaşın, cinsiyetin, ASA skorunun, verilen sıvı miktarının, anestezi tipinin önemli olmadığını saptadık. İşlemin endoskopik olarak gerçekleşmesi ve bazal kalp hızının yüksek oluşu komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. İşlemin endoskopik yapılması ile hastalarda foley veya nazogastrik sonda uygulanmakta ve işlem süresi 60 dakikanın üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle işlem süreleri uzamakta ve buna bağlı olarak komplikasyonlarda artış olmaktadır. Pediyatrik yaş grubunda hastaların %26,8'ini oluşturmasına rağmen komplikasyonların %50'si bu grupta gelişti. Kalp atım hızının bu grupta erişkinlere göre daha yüksek olması komplikasyonlar için kalp hızının risk faktörü olmasına neden oldu.

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur: Öncelikle çalışma bir aylık bir dönemdeki kesitsel hastalarımızdan oluşmakta idi ve prospektif gözlemsel olarak kurgulandı. İkincisi sadece ameliyathane işlemleri dâhil edildi. Ameliyathane dışı işlemlerin verilerine ulaşım sıkıntısı ve diğer dâhili kliniklerin anestezi olmadan sedasyon uygulamaları nedeniyle ameliyathane dışı işlemler bu çalışmaya dâhil edilemedi. Üçüncüsü cerrahın tek başına uyguladığı ve anestezi eşlik etmediği lokal anestezi ile yapılan ameliyathane işlemlerinin verileri toplanamadığından çalışmaya dahil edilmedi. Son olarak da bu çalışmada komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri ve beklenmeyen hastane yatışı çalışılmasına rağmen, taburculuk sonrası bir ay içinde gerçekleşen yeniden hastane kabulleri çalışılmadı.

SONUÇ

Tıbbi teknolojideki gelişmeler gününbirlik cerrahi uygulamalarında hızlı bir artışa neden olmuştur. Hızlı ve kısa etkili anesteziğin, analjeziklerin ve nöromusküler blokörlerin yanı sıra geliştirilmiş anestezi cihazları ve monitörizasyon yöntemlerinin kullanımı hastaların iyileşme dönemlerinde anestezi komplikasyonlarını azaltmıştır. Postoperatif komplikasyonlar (ağrı, bulantı-kusma gibi) nadir olmayıp; iyileşmeyi geciktirirler ve hastane yatışlarında artışa neden olurlar. Biz bu çalışmada operasyonun endoskopik uygulanması ve yüksek kalp hızı olan bireylerde komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğunu saptadık fakat anestezi yöntemi ile komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulamadık. Gününbirlik olgularda anestezi yönteminden bağımsız olarak iyi bir intraoperatif yaklaşım ile komplikasyonlarda azalma sağlanabileceği sonucuna varılmıştır.

Çıkar çatışması: Bu yayına ilişkin yazarların her hangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Okocha O, Gerlach RM, Sweitzer B. Preoperative Evaluation for Ambulatory Anesthesia: What, When, and How? *Anesthesiol Clin*. 2019; 37 (2): 195-213.
2. Seligson E, Beutler SS, Urman RD. Office-based anesthesia: an update on safety and outcomes (2017-2019). *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019; 32 (6): 756-61.
3. Preoperatif Hazırlık, TARD Anestezi Uygulamaları Kılavuzları, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD), 2015. Erişim tarihi: 01.07.2020, Erişim adresi: <https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/preoperatifdegerlendirme.pdf>
4. White PF, Freire AR. Ambulatory (Outpatient) Anesthesia in: Miller RD (ed) *Miller's Anesthesia* Elsevier Churchill Livingstone, USA 6th ed, 2005; 2589-637.
5. Hollingsworth JM, Birkmeyer JD, Ye Z, Miller DC. Specialty-specific trends in the prevalence and distribution of outpatient surgery: implications for payment and delivery system reforms. *Surg Innov*. 2014; 21 (6): 560-5.
6. Gül R, Göksu S, Mızrak A, Koruk S, Öner Ü. Gününbirlik cerrahi ünitemizde ilk sekiz aylık uygulamalarımız. *Gaziantep Tıp. Dergisi* 2008; 14 (2): 23-7.
7. Friedman Z, Chung F, Wong DT, Canadian Anesthesiologists' Society. Ambulatory Surgery Adult Patient Selection Criteria - A Survey of Canadian Anesthesiologists. *Can J Anaesth*. 2004; 51 (5): 437-43.
8. Ansell GL, Montgomery JE. Outcome of ASA III Patients Undergoing Day Case Surgery. *Br J Anaesth*. 2004; 92 (1): 71-4.
9. Chung F, Mezei G. Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 1999; 89 (6): 1352-9.
10. Williams BA, Beaman ST, Kentor ML. Regional anesthesia group practice in the university hospital setting and ambulatory/regional anesthesia Clinical pathway formulation. *Int Anesthesiol Clin*. 2005; 43 (3):3-13.
11. Liu SS, Strodbeck WM, Richman JM, Wu CL. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2005; 101 (6): 1634-42.

12. Klein SM, Pietrobon R, Nielsen KC, Warner DS, Greengrass RA, Steele SM. Peripheral nerve blockade with long-acting local anesthetics: a survey of the Society for Ambulatory Anesthesia. *Anesth Analg.* 2002; 94 (1): 71-6.
13. Mezei G, Chung F. Return hospital visits and hospital readmissions after ambulatory surgery. *Ann Surg.* 1999; 230 (5): 721-7.
14. Twersky R, Fishman D, Homel P. What happens after discharge? Return hospital visits after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1997; 84 (2): 319-24.
15. Warner MA, Shields SE, Chute CG. Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. *JAMA* 1993; 270 (12): 1437-41.
16. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth.* 2002; 14 (5): 349-53.
17. Junger A, Klasen J, Benson M, et al. Factors determining length of stay of surgical day-case patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18 (5): 314-21.
18. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1997; 85 (4): 808-16.

Do physical therapy modalities have additional benefit over exercise therapy in the management of Ankylosing Spondylitis? A randomized controlled trial

Ankilozan spondilit tedavisinde fizik tedavi yöntemlerinin egzersize ek olarak olumlu etkileri var mıdır? Randomize kontrollü çalışma

Ulku Donmez¹ Cihat Ozturk² Ece Cinar² Hayriye Kocanaogullari³
Sercan Gucenmez⁴ Simin Hepguler²

¹ İzmir Demokrasi University, Buca Research and Training Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey

² Ege University School of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey

³ Ege University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, İzmir, Turkey

⁴ İzmir Katip Celebi University, Atatürk Research and Training Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of microwave therapy and global postural reeducation (GPR) exercises on disease activity, pain, quality of life and functional status in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Materials and Methods: 77 patients diagnosed with AS were included in the study. First group (n: 25) was treated with global postural reeducation exercises 5 days a week, for 3 weeks. Patients in the second group (n: 26), in addition to GPR, were treated with microwave therapy before each exercise session to warm lumbar paraspinal muscles. Third group (n: 26) consisted of controls. Subjects were evaluated at baseline, on the third week, third and six months.

Results: In the first group, improvement in all parameters was found to be significant ($p < 0.05$). Second group exhibited statistical improvement in all outcome measures ($p < 0.05$) except daytime pain ($p > 0.05$). In the control group, improvements in BASMI, BASDAI and Beck depression scores were statistically significant ($p < 0.05$). Intergroup comparisons showed a statistically significant difference among groups in all outcome measures at the sixth month follow-up ($p < 0.05$). First and second groups which received GPR demonstrated greater improvement in BASMI, BASFI, BASDAI and Beck depression inventory scores compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Our results show that GPR has beneficial effects on disease activity, quality of life, pain and depression in patients with AS. We could not detect any additional benefits of microwave therapy applied before exercise.

Keywords: Ankylosing spondylitis, exercise, microwave, physical therapy.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı; AS hastalarında global postural reedukasyon (GPR) programı ve radar (mikrodalga) egzersizleri ve radar tedavisinin ağrı, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Corresponding author: Ece Cinar
İzmir Demokrasi University, Buca Research and Training Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey
E-mail: ececinar1@gmail.com
Application date: 02.03.2021 Accepted: 04.05.2021

Gereç ve yöntem: 77 AS tanılı hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. 1.gruba (n:25) 3 hafta boyunca haftada 5 gün, GPR egzersizleri verilmiştir. 2.gruptaki hastalara (n:26) aynı egzersiz programına ek olarak egzersiz öncesi lomber paraspinal kaslar üzerine 20 dakika radar tedavisi uygulandı. 3.grup ise kontrol grubu hastalardı. Tüm hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası 3.hafta, 3.ay ve 6.ayda değerlendirildi.

Bulgular: Grup içi değerlendirmede; egzersiz grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6.ayda tüm değerlendirme parametrelerinde istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). İkinci grupta ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6.ayda gündüz ağrısı dışında tüm parametrelerde olumlu yönde gelişme olduğu saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda da tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6.ayda BASMI, BASDAI ve Beck depresyon skorlarında anlamlı iyileşme saptandı ($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada; tedavi sonrası 6.ayda tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Birinci ve ikinci gruplar yani egzersiz programı alan gruplarda, kontrol grubuna kıyasla BASMI, BASFI, BASDAI ve Beck depresyon envanterindeki iyileşme anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: AS hastalarında verilen GPR yönteminin hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, ağrı ve depresyon üzerine olumlu etkisi olduğu görüldü. Ancak bu çalışmada egzersiz öncesi ısıtıcı etkisinden yararlanılmak üzere verilen radar tedavisinin bu gelişmelere ek katkı sağlamadığı gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Ankilozan spondilit, egzersiz, fizik tedavi, mikrodalga.

INTRODUCTION

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, systemic inflammatory disease that affects the vertebral column, sacroiliac and peripheral joints and in some cases may be accompanied by extra articular symptoms (1). Spinal inflammation together with resulting pain and stiffness causes a progressive limitation of spinal movement and patients' functional activities. This in turn negatively affects quality of life and increases depressive symptoms. Hence early diagnosis and education of patients before spinal and peripheral joint deformities set in is of the utmost importance (2). Treatment strategies for AS include pharmacological agents as well as exercise and physical therapy modalities (3).

In recent years, there has been an increase in the number of research studies assessing the effectiveness of Global Postural Reeducation (GPR) in patients with chronic lower back pain and AS (4,5). This program utilizes natural viscoelastic properties of tissues to help shortened muscles stretch and lengthen, stimulates antagonistic muscles to contract and therefore aims to correct postural asymmetry (4). GPR program mainly activates 4 distinct muscle groups (posterior static chain, anterior diaphragmatic chain, anterointernal pelvic chain and scapular triangle). Previous studies examining the effectiveness of GPR have mainly reported positive outcomes (6, 7).

Physical therapy modalities are employed in the treatment of AS in order to increase patients'

exercise tolerance and to decrease inflammation and muscle spasm in and around affected joints (8). Evidence regarding the effectiveness of physical therapy agents is scarce. No previous studies were conducted to assess the influence of microwave therapy in the management of AS.

In this randomized controlled study, we aimed to evaluate the effects of microwave therapy in addition to GPR on pain, disease activity, spinal mobility, quality of life and depression in patients diagnosed as AS.

MATERIAL and METHODS

Patient selection: The study was conducted from February to October 2013. Patients who were diagnosed as AS according to Modified New York and/or ASAS criteria and who presented to our university hospital's Rheumatology and Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinics were assessed for inclusion in the study (9,10). Only those subjects who were receiving appropriate medical treatment and who were independent in the activities of daily living were enrolled in the study.

Exclusion criteria were: exercising regularly during the previous 6 months, inability to walk independently, having a severe systemic illness that limited subject's participation in exercise, vertebral compression fracture, severe mental and/or emotional disorder, cardiac pacemaker or orthopedic implant and a history of spinal surgery.

Study protocol was approved by the ethics board of our university hospital. Eighty-seven patients were screened for inclusion in the study. Ten patients were excluded and 77 were patients were included and randomized into 3 groups according to a computer generated number based randomization scheme. Patients in the first group (n: 25) received supervised group exercise sessions. Second group (n: 26), in addition to supervised hospital-based exercise sessions, received microwave therapy to paravertebral muscles. Patients who were randomized to the third group (n: 26) were asked to continue routine daily physical activities.

Visits: Before enrollment, subjects were informed by a researcher about the study protocol and were asked to sign a written consent form. All subjects were assessed at baseline, 3rd week, 3rd month and 6th month visits by the same researcher.

Variables: After randomization, patients' sociodemographic characteristics, body mass index (BMI), symptom duration, time since diagnosis, comorbidities, and medical treatments were recorded. To assess spinal mobility, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) was used (11). *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) and *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) were used to assess disease activity and functional limitations respectively (12, 13). Quality of life was evaluated using *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL) questionnaire (14). Depression which is a known comorbidity in this patient population was assessed with *Beck depression inventory* (BDI) (15, 16). Patients were asked to mark their perceived pain levels on a 10 point visual analog scale (VAS), with higher scores representing more severe pain. Nighttime and daytime pain scores were questioned separately.

Procedures: Subjects in the *first group* were enrolled in a hospital-based GPR program for 3 weeks, 5 days a week. Each exercise group consisted of 5 or 6 subjects and each session lasted for 60 minutes. Main steps for every session were as follows:

- 1- Warm-up exercises (stretching exercises, 8 repetitions, 2 sets)
- 2- Lumbar vertebral range of motion exercises (8 repetitions, 2 sets)
- 3- Static and dynamic postural exercises (3-4 minutes for each posture)
- 4- Breathing exercises
- 5- Cooling down

Subjects in the *second group* received the same exercise program as the first group. Before each session, a technician administered microwave therapy with a frequency of 2450 MHz to subjects' lumbar vertebral columns for 20 minutes using rectangular electrodes in order to heat paravertebral muscles (Enraf-Nonius, RADARMED 650+, Netherlands). After 3 weeks, all subjects were given pamphlets with printed photographic instructions showing home based GPR exercises. Subjects were telephoned every 4 weeks for 6 months in order to increase their adherence to the home exercise program.

The third group was comprised of controls who were instructed to continue their routine daily physical activities. No alterations were made to subjects' medical treatment protocols.

Statistical analysis: SPSS version 20.0 (IBM corp. 2011, USA) was used for all statistical analyses. Categorical data were analyzed using Chi-square test. Normal distribution of data was assessed using Shapiro-Wilk test. Data with and without a normal distribution were analyzed using parametric and non-parametric tests respectively. Intragroup analyses of repeated measurements were analyzed with Friedman's test while pairwise repeated measurements were compared with Wilcoxon signed ranks test. For each time point, intergroup comparisons among the three groups and pair-wise comparisons between groups were carried out using Kruskal-Wallis and Mann Whitney U tests, respectively. P values below 0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

Data from 77 subjects were included in the final analysis. There were no drop-outs during the 6 month follow-up period. We did not observe any adverse events related to microwave or exercise therapy.

Subjects' baseline demographic characteristics, disease related and clinical parameters are presented in (Table-1).

Median age for the whole population was found to be 42.00 [21-68] years and there was no significant difference among the three groups ($p < 0.05$). Number of male subjects was higher than females in all three groups. 76.6% of subjects were married. Median BMI of the whole patient population was 26.88 [18.42-38.82] kg/m². These parameters did not differ significantly among the three study groups ($p < 0.05$).

Table-1. Baseline demographic and disease characteristics.

	Exercise group (n=25)	Exercise + microwave group (n=26)	Control group (n= 26)	Total population (n=77)	p
Age (years)					
med [min-max]	43.0 [21-64]	39.5 [22-59]	42.50 [29-68]	42.00 [21-68]	0.214
BMI (kg/m2)	27.10	25.92	26.96	26.88	0.849
med [min-max]	[21.51-36.35]	[19.40-35.07]	[18.42-38.82]	[18.42-38.82]	
Sex,					
Male, n (%)	13 (52.0)	13 (50.0)	15 (57.7)	41 (53.2)	0.847
Marital status, n (%)	20 (80)	17 (65.4)	22 (84.6)	59 (76.6)	0.232
Married	5 (20)	9 (34.6)	4 (15.4)	18 (23.4)	
Single					
Duration since diagnosis, years (mean ± SD)	8.64 ±6.47 [1-23]	5.32 ±6.12 [0.5-23]	10.88 ± 7.16 [1-31]	8.27±6.91 [0.5-31]	0.003 ^{a, c}
[min-max]					
Symptom duration, years (mean ± SD)	13.76 ±8.73 [2-40]	9.76 ±6.49 [1-24]	14.57 ±6.69 [5-31]	12.68±7.56 [1-40]	0.028 ^a
[min-max]					
Extent of delay in diagnosis, years (mean ± SD)	5.12±6.55 [0-25]	4.44± 3.79 [0-15]	3.69 ±4.46 [0-15]	4.41± 5.01 [0-25]	0.444
[min-max]					
Total BASMI	3.40 [1.6-8.6]	2.90 [0.8-7.8]	4.30 [2.2-8.4]		0.030 ^a
BASDAI	3.16 [0.72-7.58]	3.66 [0.28-7.06]	2.52 [0.36-9.90]		0.450
BASFI	3.17 [0.38-6.48]	2.59 [0.06-7.73]	1.76 [0.04-9.56]		0.742
BDI	15.0 [4-25.0]	12.5 [4-41.0]	16.5 [1-43.0]		0.910
ASQOL	8.0 [1-15.0]	6.0 [0-16.0]	6.0 [0-18.0]		0.918
Nighttime pain	3.0 [0-8.0]	3.5 [0-8.0]	3.0 [0-8.0]		0.448
Daytime pain	2.0 [0-7.0]	1.0 [0-10.0]	2.0 [0-10.0]		0.572

BMI: Body mass index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. med [min-max]: median [minimum-maximum]; SD: Standard deviation, p: p value for comparison among all three groups. a: statistically significant difference between control group and exercise+ microwave group; b: statistically significant difference between control group and exercise group c: statistically significant difference between exercise group and exercise+ microwave group

Table-2. Changes in clinical parameters through time and inter and intra-group comparisons.

		Exercise group (n=25)	Exercise + microwave group (n=26)	Control group	P *
Total BASMI med [min-max]	Baseline	3.4 [1.6-8.6]	2.9 [0.8-7.8]	4.3 [2.2-8.4]	0.030 ^a
	3rd week	2.4 [0.6-7.4]	2.0 [0.4-6.4]	4.3 [2.2-8.2]	0.000 ^{a, b}
	3rd month	2.2 [0.4-6.8]	1.6 [0.4-6.0]	4.2 [2.2-8.2]	0.000 ^{a, b}
	6th month	2.0 [0.4-6.4]	1.4 [0.4-6.4]	4.2 [2.2-8.2]	0.000 ^{a, b}
	p **	0.000	0.000	0.000	
BASDAI med [min-max]	Baseline	3.16 [0.72-7.58]	3.66 [0.28-7.06]	2.52 [0.36-9.90]	0.450
	3rd week	1.86 [0.4-4.22]	1.81 [0.18-6.82]	2.20 [0.56-9.86]	0.000 ^{a, b}
	3rd month	2.04 [0.10-4.98]	1.49 [0.0-5.84]	2.04 [0.46-9.08]	0.000 ^{a, b}
	6th month	1.20 [0.00-3.54]	0.84 [0.00-3.16]	2.35 [0.50-8.60]	0.000 ^a
	p **	0.000	0.000	0.000	
BASFI med [min-max]	Baseline	3.17 [0.38-6.48]	2.59 [0.06-7.73]	1.76 [0.04-9.56]	0.742
	3rd week	1.47 [0.0-4.19]	1.43 [0.0-4.93]	1.86 [0.0-9.03]	0.000 ^{a, b}
	3rd month	1.37 [0.0-4.44]	0.94 [0.0-3.92]	1.65 [0.0-8.73]	0.000 ^{a, b}
	6th month	0.87 [0.0-4.42]	0.74 [0.0-3.99]	1.98 [0.0-8.85]	0.000 ^{a, b}
	p **	0.000	0.000	0.816	
BDI med [min-max]	Baseline	15.0 [4-25.0]	12.5 [4-41.0]	16.5 [1-43.0]	
	3rd week	10.0 [0-20.0]	7.5 [0-31.0]	16.0 [0-42.0]	0.910
	3rd month	7.0 [0-15.0]	5.0 [0-25.0]	14.0 [0-43.0]	0.000 ^{a, b}
	6th month	5.0 [0-15.0]	4.0 [0-30.0]	15.5 [0-41.0]	0.000 ^{a, b}
	p **	0.000	0.000	0.000	0.000 ^{a, b}
ASQOL med [min-max]	Baseline	8.0 [1-15.0]	6.0 [0-16.0]	6.0 [0-18.0]	0.918
	3rd week	4.0 [0-12.0]	3.0 [0-12.0]	6.0 [0-18.0]	0.000 ^{a, b}
	3rd month	3.0 [0-10.0]	2.0 [0-11.0]	5.0 [0-18.0]	0.000 ^{a, b}
	6th month	3.0 [0-8.0]	1.0 [0-16.0]	6.0 [0-18.0]	0.000 ^{a, b}
	p **	0.000	0.000	0.000	
Nighttime pain	Baseline	3.0 [0-8.0]	3.5 [0-8.0]	3.0 [0-8.0]	0.448
	3rd week	3.0 [0-5.0]	2.0 [0-6.0]	3.0 [0-8.0]	0.000 ^{a, b}
	3rd month	1.0 [0-4.0]	1.0 [0-5.0]	3.5 [0-7.0]	0.000 ^{a, b}
	6th month	1.0 [0-4.0]	1.0 [0-5.0]	3.5 [0-7.0]	0.000 ^{a, b}
	p **	0.000	0.000	0.768	
Daytime pain	Baseline	2.0 [0-7.0]	1.0 [0-10.0]	2.0 [0-10.0]	0.572
	3rd week	2.0 [0-5.0]	1.0 [0-6.0]	2.0 [0-10.0]	0.130
	3rd month	1.0 [0-5.0]	1.0 [0-5.0]	1.5 [0-10.0]	0.201
	6th month	1.0 [0-5.0]	1.0 [0-4.0]	2.0 [0-9.0]	0.043 ^{a, b}
	p **	0.001	0.001	0.468	

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; med [min-max]: median [minimum-maximum].

* p value for inter-group comparisons (Kruskal Wallis test); ** p value for intra-group comparisons (Friedmann test); a: statistically significant difference between control group and exercise+ microwave group; b: statistically significant difference between control group and exercise group c: statistically significant difference between exercise group and exercise+ microwave group.

Median symptom duration for the whole patient population was 12.68 ± 7.56 [1-40] years. Symptom duration was found to be significantly shorter in the second group compared to the controls ($p=0.08$). This difference was reflected in the three-way comparison of groups as well ($p=0.028$).

Similarly, duration since diagnosis was found to be longer in the second group compared to the other groups ($p=0.003$). Median duration of diagnosis for the whole population was 8.27 ± 6.91 [0.5-31] years. Extent of delay in diagnosis was 4.41 ± 5.01 [0-25] years for the entire cohort and did not differ among the three study groups ($p<0.05$).

Median BASMI measurements in the control group (4.30 [2.2-8.4]) were significantly worse compared to the second group (2.90 [0.8-7.8]) ($p=0.011$).

Baseline BASDAI, BASFI, BDI and VAS scores were found to be similar in all three groups ($p<0, 05$).

Change in clinical parameters through time: Changes in studied parameters during the study period and inter-group comparisons are presented in (Table-2).

All three groups' BASMI scores showed significant improvement in time ($p<0, 05$). In all time points, changes were shown to be significantly better in both first and second groups compared to the control group, however no difference was observed between the two groups ($p>0, 05$).

Changes in BASDAI and BASFI scores were statistically significant in all study groups ($p<0, 05$). Similar to BASMI scores, BASDAI and BASFI scores were shown to improve more significantly in those groups that received exercise treatment, with no difference between the first and second groups.

BDI and ASQoL scores also showed greater improvement in the first two groups compared with controls and this difference being statistically significant ($p < 0.05$). Nighttime pain VAS scores did not improve significantly over time in the control group while first and second groups showed significant improvement ($p<0.05$). Daytime pain VAS scores were analyzed to be significantly better in the first and second groups at the 6th month visit compared to the controls ($p<0.05$).

DISCUSSION

Conventional exercise methods aiming to stretch paravertebral muscles, strengthen spinal extensor muscle groups and breathing exercises are recommended and play an important role in the care of patients with AS (17-21). Aerobic exercises have the additional benefit of improving pulmonary and cardiac functions (22-24). Early initiation of an appropriate and regular exercise regime has been shown to alleviate disease symptoms and improve physical functions in the early stages of AS (25).

Exercise treatment may be planned in a supervised or unsupervised form, individually or with a group, as well as in a hospital or home setting. Group exercises have been reported to improve stiffness, spinal mobility and functional capacity more effectively compared to home exercises in patients with AS (19, 26-28). Hidding et al. (19) and Helliwel et al. (26) proposed that group exercises are more effective than home exercises in alleviating social isolation and increasing spinal mobility. Sweeney et al. (29) suggested that lack of significant improvement in BASDAI scores in home exercise groups might be due to poor exercise compliance. Nevertheless, a meta-analysis showed that home exercise programs were still more beneficial than no exercise at all, in regard to both disease activity and quality of life (30).

In daily practice, physical therapy modalities are used in order to increase exercise tolerance, decrease inflammation, muscle spasms and pain. Most commonly employed methods are massage therapy, hydrotherapy, superficial and deep heating modalities and analgesic electrical currents (8). However evidence regarding the efficacy and superiority of these modalities is lacking (17). To date, no study was carried out to test the efficacy of microwave therapy, which is a diathermy agent.

In the current study, we observed that GPR, which is an alternative to conventional exercise protocols, was effective in improving spinal mobility, disease activity, functional status, quality of life and depression but we could not detect an additional benefit of pre-exercise microwave application.

There is no consensus regarding the optimum frequency, duration and type of exercise in the treatment of AS (28). Our subjects were enrolled in a hospital-based, supervised group exercise

program for 3 weeks, 5 days a week, after which they were instructed to continue exercising at home.

GPR was first described in 1980 and is a method employed in the treatment of many musculoskeletal disorders. It has been reported in numerous studies to be superior to conventional exercises in the treatment of AS (7, 31-35). De las Penas et al. (7) who first studied the effectiveness of GPR in AS reported that subjects who attended weekly sessions for 15 weeks had better outcomes in BASMI, BASDAI, BASFI scores compared to controls. This positive effect of GPR was interpreted to result from the reintegration of shortened muscle chains. Durmuş et al. (33) reported that GPR group compared to conventional exercise group, displayed better improvement in pulmonary functions. They inferred that eccentric strengthening of spinal erector muscles was responsible for the decrease in thoracic kyphosis and the resulting improvement in pulmonary functions. Silva et al. (31) reported better improvement in BASMI scores in GPR group compared to conventional exercise group after 4 months. Patients in our current study population had relatively milder spinal limitations with mean BASMI scores being less than 4. Patients in both GPR groups showed significant improvements compared to the control group.

We have detected significant improvement in BASDAI scores in both GPR and GPR+ microwave groups. In a previous study performed by Pavy et al. (36) minimal clinically important difference (MCID) for BASDAI was reported to be 10 mm or 22.5 %. We have observed a median improvement of 20 mm in BASDAI scores with GPR treatment, which can be interpreted as clinically significant. Pavy et al. also reported MCID level for BASFI score as 7 mm or 17.5%. In our current study, BASFI values for GPR group improved 18 mm which reflects significant clinical improvement.

Depression incidence in AS patients was shown to be higher than the general population. This has been explained by the negative effects of pain and functional limitations on the patients' mood and quality of life. Bodur et al. (37) stressed the positive influence of regular exercise on ASQoL scores. Aytakin et al. (38) reported better ASQoL scores in those patients who exercised at least 5 days a week compared to those that exercised 2-3 days per week. On a

related note, Yigit et al. (39) reported better outcomes in BDI scores in subjects who exercised more than 3 times per week. In the current study, we observed more significant improvement in both BDI and ASQoL scores in the exercise groups compared to the control group.

Nonspecific chronic low back pain with an insidious onset is the most common symptom of AS. Chronic pain contributes to limitation of spinal mobility, functional status and negatively impacts quality of life. Gyurcsik et al. (34) found no positive effect of GPR treatment on pain scores in patients with AS. They stated that this might be a result of the small number of subjects enrolled in the study. Salaffi et al. (40) conducted a study on 825 AS patients and reported the MCID value for pain VAS score to be 1 unit or 25%. In the current study, only those subjects in the first and second groups showed clinically significant improvement in nighttime VAS scores. Daytime pain VAS scores did not improve significantly in the first 3 months in any of the study populations. First two groups had significantly lower daytime pain VAS scores at the end of 6th month. This initial lack of significant improvement may be explained by subjects' already very mild baseline daytime pain VAS scores which may have made it difficult to assess the effect of our intervention on pain levels.

Although there is a scarcity of evidence regarding the effectiveness of physical therapy modalities in the treatment of AS, expert opinion supports the use of these agents. Primary aim of using physical therapy agents is to increase exercise tolerance. Balneotherapy and spa therapy were reported to impart beneficial effects when added to exercise protocols (18, 41-43). Enginar et al. (44) noted that a 15 session physical therapy program resulted in additional improvement in BASDAI, BASFI and BASMI scores when administered together with a home-based exercise program. Sari et al. (45) conducted a study in which they administered ultrasound and infrared therapies to lumbar regions of 30 AS patients, who also received a home exercise program and observed a positive effect on pain, quality of life and depression scores. In the current study, we observed no additional benefit of microwave therapy over exercise in any of the measured parameters.

This is the first study to assess the possible effects of microwave therapy in AS patients.

Presence of an exercise group that did not receive microwave therapy and zero dropout rate during the 6 month study period may be counted as our study's strengths. Most prominent limitations of the current study include not discriminating patients with axial and peripheral joint involvement, heterogeneity of medical treatments and relative smallness of our study population.

CONCLUSION

GPR exercises in addition to appropriate medical treatment and performed in a supervised hospital setting may have beneficial effects on disease

activity, functional status, pain, quality of life and depression in patients with AS. However we did not detect any additional positive effects of microwave therapy over exercise. This may be in part due to the presence of relatively better baseline BASDAI, BASMI and VAS scores in the exercise+ microwave group. In order to assess the effectiveness of microwave therapy in AS patients, there is still need for broader studies that include larger numbers of subjects with moderate-severe disease activity.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest

References

1. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical features. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. *Rheumatology*. 3rd ed. London, UK: Mosby: A Division of Harcourt Health Sciences Ltd; 2003:1161-81.
2. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis suppl* 2009; 68 Suppl 2: 1-44.
3. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 229-38.
4. Souchard PE, Meli O, Sgamma D, Pillastrini P. Rieducazione posturale globale. *EMC - Medicina Riabilitativa* 2009; 16: 1-10.
5. Bonetti F, Curti S, Mattioli S, Mugnai R, Vanti C, Violante FS, et al. Effectiveness of a 'Global Postural Reeducation' program for persistent low back pain: a non-randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 285.
6. Amorim CS, Gracitelli ME, Marques AP, Alves VL. Effectiveness of global postural reeducation compared to segmental exercises on function, pain, and quality of life of patients with scapular dyskinesis associated with neck pain: a preliminary clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2014; 37: 441-7.
7. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 407-19.
8. Sozay S. Seronegatif Spondiloartropatili Hastalara Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Yaklaşımlari. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol* 2004; 4: 72-6.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25-31.
11. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-8.
12. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25: 280-4.
13. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.

14. Duruoz MT, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2717-22.
15. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1460-4.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
17. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD002822.
18. van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 430-8.
19. Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1993; 6: 117-25.
20. Viitanen JV, Lehtinen K, Suni J, Kautiainen H. Fifteen months' follow-up of intensive inpatient physiotherapy and exercise in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 413-9.
21. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith CH. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis-an 8-month followup. *J Rheumatol* 1994; 21: 261-3.
22. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 423-32.
23. Moldover JR, Bartels MN, Braddom RL. *Cardiac Rehabilitation. Physical medicine and rehabilitation.* Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000:665-86.
24. Jennings F, Oliveira HA, de Souza MC, Cruz Vda G, Natour J. Effects of Aerobic Training in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2015; 42: 2347-53.
25. Rosu OM, Ancuta C. McKenzie training in patients with early stages of ankylosing spondylitis: results of a 24-week controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 51: 261-8.
26. Helliwell PS, Abbott CA, Chamberlain MA. A Randomised Trial of Three Different Physiotherapy Regimes in Ankylosing Spondylitis. *Physiotherapy* 1996; 82: 85-90.
27. Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil* 2003; 17: 631-6.
28. Santos H, Brophy S, Calin A. Exercise in ankylosing spondylitis: how much is optimum? *J Rheumatol* 1998; 25: 2156-60.
29. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2002; 29: 763-6.
30. Liang H, Zhang H, Ji H, Wang C. Effects of home-based exercise intervention on health-related quality of life for patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1737-44.
31. Silva EM, Andrade SC, Vilar MJ. Evaluation of the effects of Global Postural Reeducation in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 2155-63.
32. Vanti C, Generali A, Ferrari S, Nava T, Tosarelli D, Pillastrini P. General postural rehabilitation in musculoskeletal diseases: scientific evidence and clinical indications. *Reumatismo* 2007; 59:192-201.
33. Durmus D, Alayli G, Uzun O, Tander B, Canturk F, Bek Y, et al. Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 150-5.
34. Gyurcsik ZN, Andras A, Bodnar N, Szekanecz Z, Szanto S. Improvement in pain intensity, spine stiffness, and mobility during a controlled individualized physiotherapy program in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3931-6.

35. Fernández-de-las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-Year Follow-up of Two Exercise Interventions for the Management of Patients with Ankylosing Spondylitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehab* 2006; 85: 559-67.
36. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol* 2005; 32: 80-5.
37. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Bugdayci DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res* 2011; 20: 543-9.
38. Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L, Tutun S, Demiryontar DY, Demir SE. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 91-7.
39. Yigit S, Sahin Z, Demir SE, Aytac DH. Home-based exercise therapy in ankylosing spondylitis: short-term prospective study in patients receiving tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Rheumatol Int* 2013; 33: 71-7.
40. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain* 2004; 8: 283-91.
41. Ciprian L, Lo Nigro A, Rizzo M, Gava A, Ramonda R, Punzi L, et al. The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatol Int* 2013; 33: 241-5.
42. Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 283-9.
43. Tishler M, Brostovski Y, Yaron M. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 21-5.
44. Enginar AU, Nur H, Kacar C. Coexistence of ankylosing spondylitis and discoid lupus: A case report *North Clin Istanbul*. 2019; 6 (4): 412-414.
45. Sari H, Cakmak B, Can G. Efficacy of Physical Therapy Agents on Quality of Life and Emotional Status in Ankylosing Spondylitis. *Turk J Phys Med Rehab* 2003; 49: 8-12.

Yaşlı bireylerin kronik ağrıyla baş etme durumları ve etkileyen faktörlerin incelenmesi

Examination of elderly people's coping with chronic pain and affecting factors

Emine Karaman¹ Kadriye Sayın Kasar² Hülya Kankaya¹

¹ Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Aksaray Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yaşlı bireylerin kronik ağrıyla baş etme durumları ve etkileyen faktörlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu çalışmaya, 97 yaşlı birey dâhil edilmiştir. Çalışma, Ocak-Mart 2020 tarihleri arasında bir eğitim ve araştırma hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Veriler, *Birey Tanıtım Formu*, *Visual Analog Skala (VAS)* ve *Ağrıyla Baş etme Envanteri (ABE)* kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmanın örneklemini oluşturan bireylerin yaş ortalaması 73,11±7,15 yıldır. Yaşlı bireylerin yaklaşık yarısı (%46,4) diz/bacak ağrısı yaşamakta, bunu %32,9 ile sırt/bel ağrısı izlemektedir. Katılımcıların ABE "*Aktif Başa Çıkma*" alt boyut puan ortalaması 1,92±0,46; "*Pasif Başa Çıkma*" alt boyut puan ortalaması 2,56±0,61'dir. Bireylerin *Aktif Başa Çıkma* strateji toplam puanı ile herhangi bir değişken arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). *Pasif Başa Çıkma* strateji toplam puanı ile yaş, eğitim durumu, ağrı bölgesi, kullandığı ilaç grubu, ağrıyı arttıran ve azaltan durumlar açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, gelir düzeyi, ağrıya yönelik ilaç kullanımı ve genel sağlık durumu arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda, yaşlı bireylerin en çok diz ve bacak ağrısı yaşadığı ve ağrıyla baş etme durumunu bazı bireysel ve ağrıya ilişkin faktörlerin etkilediği bulunmuştur. Yaşlı bireylerin pasif baş etme stratejilerini, aktif baş etme stratejilerine göre daha fazla kullandığı görülmektedir. Bu konuda mevcut durumu ortaya koyan bu çalışmanın, farkındalık oluşturmaya ve yaşlı bireylerin yaşam kalitesini arttırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, aktif ve pasif baş etme, yaşlı.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the factors influencing the situation and to cope with chronic pain in the elderly.

Materials and Methods: This descriptive and cross-sectional study included 97 elderly individuals. The study was carried out in a training and research hospital between January and March 2020. Data were collected using the Individual Identification Form, the Visual Analogue Scale (VAS) and the Pain Coping Inventory (PCI).

Sorumlu yazar: Emine Karaman
Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları
Hemşireliği AD. İzmir, Türkiye
E-posta: emine.karaman@ege.edu.tr
Başvuru tarihi: 02.03.2021 Kabul tarihi: 03.08.2021

Results: The average age of the individuals who make up the sample of the study is 73.11 ± 7.15 years. Approximately half of the elderly (46.4%) experienced knee / leg pain, followed by back / lumbar pain with 32.9%. Participants' PCI active pain coping strategies sub-dimension mean score was 1.92 ± 0.46 ; passive pain coping strategies subscale mean score was found to be 2.56 ± 0.61 . There is no significant difference between the active pain coping strategies total score of individuals and any variable ($p > 0.05$). While there was no significant difference between passive pain coping strategies total score and age, educational status, pain zone, drug group used, conditions that increase and decrease pain ($p > 0.05$); there is a significant difference between gender, marital status, employment status, income level, pain medication use and general health status ($p < 0.05$).

Conclusion: At the end of this study, it was found that elderly individuals experienced the most knee and leg pain and some individual and pain-related factors affected their pain coping status. It is observed that elderly individuals use passive coping strategies more than active coping strategies. It is thought that this study, which reveals the current situation on this subject, will contribute to the development of strategies for raising awareness and increasing the quality of life of elderly people.

Keywords: Pain, active and passive coping, elderly.

GİRİŞ

Biyolojik düzeyde yaşlanma, zamanla artan çeşitli moleküler ve hücrel hasarların etkisinden kaynaklanmaktadır (1). Bu süreç, fiziksel ve zihinsel kapasitede kademeli bir düşüş ve genel olarak biyolojik, fizyolojik, duygusal, psikolojik ve fonksiyonel boyutları içermektedir. Yaşlılık döneminde yaşanan bu değişiklikler sağlık sorunlarını da beraberinde getirebilmektedir (1, 2). Bu sağlık sorunlarından biri de yaşlı bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik ağrıdır (1-3). Ağrının görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (4). Ancak, yaşlı bireylerde ağrının birden fazla nedeni olabileğinden sıklığı tam olarak bilinmemektedir (6, 7). Yaşanan ağrıların aktiviteden kaçınma, hareketliliğin azalması ve izolasyon, düşme, uyku bozukluğu, depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (7-9). Bunun yanı sıra ağrının olumsuz etkilerinin yaşlılığın ötesine geçtiği, aile ve toplum üzerinde de sosyo-ekonomik yük oluşturduğu vurgulanmaktadır (10).

Toplumda yaş artışı ile birlikte ağrılar normal bir yaşam olayı olarak algılanmakta, sağlık çalışanlarının da çoğunun görüşünün bu yönde olması ağrının ifade edilmesi ve etkili baş edilmesini güçleştirmektedir. Bunu destekler bir veri olarak, yaşlı bireylerin deneyimledikleri ağrıları yaşlarına bağladıkları ve destek sağlık hizmeti alma girişiminde bulunmadıkları belirtilmektedir (11). Kronik ağrı hem kendi başına hem de sonuçları itibarıyla bireylerin hayatlarında strese neden olmaktadır. Bu nedenle ağrıyla etkin baş edebilme önemlidir.

Ağrıyla baş etmede aktif ve pasif olmak üzere iki farklı yöntemden bahsedilmektedir. Aktif baş etme yöntemleri, ağrının şiddetini azaltmak ve ağrıyı yönetebilmek, bireyin işlevselliğini sürdürebilmek için uygulanan yöntemlere karşılık gelmektedir. Geri çekilme, kaçınma ve dinlenme gibi pasif baş etme yöntemlerinin ise ağrı üzerinde etkili olabileceğine inanılmamaktadır. Ayrıca pasif yöntemlerin fiziksel işlevde bozulma, psikolojik strese artma gibi olumsuz sonuçlara neden olabileceği belirtilmektedir (12-14). Bu yöntemler uygulandıkları duruma ve kullanılma sıklıklarına göre ağrı ile baş etme sürecini olumlu ya da olumsuz etkileyebilmektedir (3).

Ağrısı olan yaşlı bireylerin bakımında önemli sorumluluklar üstlenen hemşirenin, hastaların ağrıyla baş etme davranışları ve etkileyen faktörleri bilmesi önemlidir. Çünkü ağrısı olan bireyle karşılaşmak hemşireler için stres yaratan bir durumdur (15, 16). Ağrı ile baş etmenin karmaşık bir süreç olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda bu çalışma, yaşlı bireylerin kronik ağrıyla baş etme durumları ve etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu araştırmanın evreni, Ocak-Mart 2020 tarihleri arasında bir eğitim ve araştırma hastanesinin dâhiliye klinik/polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran 65 yaş ve üzeri bireylerden oluşmaktadır. Çalışmanın örneklemini ise; Ocak-Mart 2020 tarihleri arasında çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmaya

gönüllü olan 97 yaşlı birey oluşturmuştur. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri; (1) 65 yaş ve üzeri olma, (2) en az 3 aydır ağrı şikâyeti olma, (3) sorulara cevap verebilecek bilişsel yeterliliği olma, (4) işitme vb iletişim sorunu olmama ve (5) çalışmaya katılmaya gönüllü olmamasıdır. Dışlama kriterleri ise, hastanın soruları cevaplayamayacak düzeyde bilişsel ve psikiyatrik bir rahatsızlığının olması ve kanser tanısı almış olmasıdır. Çalışmada örnekleme yöntemi olarak olasılıksız yöntemlerden gelişigüzel örnekleme yöntemi kullanılmış olup, Ocak-Mart 2020 tarihleri arasında araştırmaya alınma kriterlerine uyan yaşlı bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada örnekleme hesabına gidilmemiş olup, belirlenen tarihler arasında çalışmaya alınma kriterlerine uyan bireyler çalışmaya alınmıştır. Araştırmanın bağımlı değişkenleri kronik ağrıyla baş etme durumları, bağımsız değişkenleri ise etkileyen faktörlerdir (sosyo-demografik ve hastalık özellikler).

Verilerin Toplanması

Veriler, "Birey Tanıtım Formu", "Visual Analog Skala (VAS)" ve "Ağrıyla Baş etme Envanteri (ABE)" kullanılarak yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır.

Birey Tanıtım Formu: Bu form; araştırmacılar tarafından literatüre (3, 6, 14) dayalı olarak hazırlanmış olup, bireylerin sosyo-demografik özelliklerine ve hastalık durumlarına ilişkin sorulardan oluşmaktadır.

Visual Analog Skala (VAS): Sayısal olarak ifade edilemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmede pratik olan bu gösterge çizelgesi ağrının şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Değerlendirilen ağrının şiddeti için, genellikle 0 puan "ağrı yok" ve 10 puan "hayal edilebilecek en kötü ağrı" şeklinde değerlendirilmektedir (10 cm'lik ölçek) (17). Elde edilen puanın değerlendirmesinde <3 hafif ağrı, 3-6 arası orta şiddette ağrı, >6 ise şiddetli ağrı anlamına gelmektedir (18).

Ağrıyla Baş etme Envanteri (ABE): Kraaimaat ve Evers tarafından 2013 yılında geliştirilen ölçek, kronik ağrı yaşayan bireylerin ağrıyla baş etmede davranışsal ve bilişsel yöntemleri ne sıklıkla kullandıklarını değerlendirmektedir (19). Ölçekte alınan puan arttıkça, ağrıyla baş etme davranışlarının kullanılma oranı da artmaktadır. Ölçeğin özgün formu ağrıyı dönüştürme,

uzaklaşma ve talep azaltma şeklinde aktif; geri çekilme, endişelenme ve dinlenme şeklinde pasif olarak altı alt boyuttan oluşmaktadır (3,19). Ölçek puanlaması, 1 (neredeyse hiç) ile 4 (çok sık) arasında yapılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Hocoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (3). Alt boyutlar, madde sayısına bölünerek puanlanmaktadır. Ölçeğin alt boyutlarının Cronbach Alpha iç-tutarlılık katsayıları "uzaklaşma" için 0.76, "ağrıyı dönüştürme" için 0.77, "rahatlatıcı düşünme" için 0.53, "endişe" için 0.69, "dinlenme" için 0.73 ve "geri çekilme" için 0.61 olarak hesaplanmıştır (3).

Verilerinin Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 22.0 istatistik programı ile yapılmıştır. Veri toplama formlarından elde edilen ordinal veriler aritmetik ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler şeklinde; nominal veriler frekans ve yüzde şeklinde verilmiştir. Araştırmada ölçek toplam puan ve alt boyut puan ortalamaları ile bağımsız değişkenler karşılaştırılmış, verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler değişkenlerdeki gruplara bağlı olarak, bağımsız gruplarda Mann-Whitney U ile Kruskal-Wallis testleri ile analiz edilmiştir. Sonuçlar, %95 güven aralığında değerlendirilmiş, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alınmıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin etik standartlarına uygun olarak yürütülmüştür. Araştırmanın yapılabilmesi için bir üniversitenin insan araştırmaları etik kurulundan izin alınmıştır (2019/10-13). Ayrıca çalışmanın yapıldığı kurumdan kurum izni ve ölçek sahibinden kullanım izni alınmıştır. Örnekleme dâhil edilen yaşlı bireylere çalışma öncesinde araştırmanın amacı açıklanmış ve onamları alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması $73,11 \pm 7,15$ 'dir (min 65-maks 91). Katılımcıların yarısından fazlası (%56,7) kadın olup; %87,6'sı evli, %52,6'sı ilköğretim mezunu, %88,7'si çalışmıyor ve %58,8'i orta gelir düzeyine sahip olduğunu ve %61,9'u eşi ile birlikte yaşadığını bildirmiştir (Tablo-1). Katılımcıların ortalama VAS puanı $6,34 \pm 2,03$ (min. 2-maks. 10) olarak saptanmıştır.

Tablo-1. Ağrıyla baş etme envanteri (ABE) aktif ve pasif ağrıyla başa çıkma boyutlarının bazı sosyo-demografik özelliklere göre karşılaştırılması (n=97).

Değişkenler	n (%)	ABE			
		Aktif baş etme		Pasif baş etme	
		Ort ± SS	Test değeri	Ort ± SS	Test değeri
Yaş					
65-74	63 (64,9)	1,89±0,45	$\chi^2=2,993^{**}$	2,53±0,62	$\chi^2=0,544^{**}$
75-84	24 (24,7)	2,08±0,29	p= 0,224	2,61±0,50	p= 0,762
85 ve üstü	10 (10,3)	1,76±0,29		2,58±0,84	
Cinsiyet					
Kadın	55 (56,7)	1,95±0,49	z= -0,091*	2,67±0,59	z= -2,147*
Erkek	42 (43,3)	1,89±0,42	p= 0,927	2,41±0,61	p= 0,032
Medeni Durumu					
Evlü	85 (87,6)	1,91±0,41	z= -0,127*	2,64±0,59	z= -3,594*
Bekar	12 (12,4)	2,04±0,71	p= 0,899	1,96±0,44	p= 0,000
Eğitim Durumu					
Okur-yazar değil	15 (15,5)	2,18±0,54	$\chi^2=7,438^{**}$	2,67±0,40	$\chi^2=0,984^{**}$
İlkokul	51 (52,6)	1,91±0,40	p= 0,059	2,55±0,63	p= 0,805
Lise	19 (19,6)	1,92±0,46		2,58±0,53	
Üniversite	12 (12,4)	1,67±0,37		2,41±0,85	
Çalışma Durumu					
Çalışıyor	11 (11,3)	2,01±0,54	z= -0,692*	2,17±0,47	z= -2,142*
Çalışmıyor	86 (88,7)	1,91±0,45	p= 0,489	2,61±0,61	p= 0,032
Gelir Düzeyi					
Gelir giderden az	13 (13,4)	2,05±0,53	$\chi^2= 0,952^{**}$	2,70±0,55	$\chi^2= 7,260^{**}$
Gelir gidere denk	57 (58,8)	1,92±0,47	p= 0,621	2,42±0,60	p= 0,027
Gelir giderden fazla	27 (27,8)	1,87±0,41		2,78±0,60	
Birlikte Yaşadığı Kişi					
Eş ve çocukları	11 (11,3)	1,77±0,31	$\chi^2= 1,001^{**}$	2,57±0,63	$\chi^2= 1,043^{**}$
Yalnız	26 (26,8)	2,03±0,58	p= 0,606	2,48±0,61	p= 0,594
Eş ile	60 (61,9)	1,91±0,42		2,59±0,62	

*Mann Whitney-U testi z değeri, **Kruskal Wallis testi Ki-kare değeri.

Yaşlı bireylerin deneyimledikleri ağrı ve ilaç kullanımıyla ilişkin bilgileri Tablo-2'de sunulmuştur. Yaşlı bireylerin yaklaşık yarısının (%46,4) diz/bacak ağrısı yaşarken, bunu %32,9 ile sırt/bel ağrısı izlemektedir. Katılımcıların %27,8'inin ağrıya yönelik NSAİD grubunu kullandığını, %78,4'ü de bu ağrı kesicilerden yarar gördüğünü bildirmiştir. Bununla birlikte, yaşlı bireyler ağrısını en çok arttıran durumların ayakta kalmak (%32), yürümek (%27,8) ve yoğun iş yapmak (%13,4) olduğunu; en çok ağrısını azaltan aktivitelerin de dinlenme (%48,5), ağrı kesici krem uygulama (%13,4) ve uyuma (%8,2) olduğunu ifade etmiştir (Tablo-2).

Yaşlı bireylerin *Aktif Başa Çıkma* strateji toplam puanı ile herhangi bir sosyo-demografik ve

ağrıyla ilgili değişkenler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yaşlı bireylerin *Pasif Başa Çıkma* strateji toplam puanı ile yaş, eğitim durumu, ağrı bölgesi, kullandığı ilaç grubu, ağrıyı arttıran ve ağrıyı azaltan durumlar açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, gelir düzeyi, ağrıya yönelik ilaç kullanımı ve genel sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo-1 ve Tablo-2).

Yaşlı bireylerin ABE genel puan ortalamaları Tablo-3'de yer almaktadır. Çalışmaya katılan yaşlı bireylerin ABE "*Aktif Başa Çıkma*" alt boyut puan ortalaması 1,92±0,46; "*Pasif Başa Çıkma*" alt boyut puan ortalaması 2,56±0,61'dir (Tablo-3).

Tablo-2. Ağrıyla baş etme envanteri (ABE) aktif ve pasif ağrıyla başa çıkma boyutlarının bazı özelliklere göre karşılaştırılması (n=97).

Değişkenler	n (%)	ABE			
		Aktif baş etme		Pasif baş etme	
		Ort ± SS	Test değeri	Ort ± SS	Test değeri
Ağrıya yönelik ilaç kullanımı					
Var	75 (77,3)	1,90±0,40	z= -0,624*	2,68±0,51	z= -3,145*
Yok	22 (22,7)	2,02±0,63	p= 0,533	2,12±0,73	p= 0,002
Kullandığı ilaç grubu					
NSAİD	27 (27,8)	1,86±0,44		2,65±0,56	
Zayıf opioid	15 (15,5)	1,80±0,38	$\chi^2= 1,896^{**}$	2,62±0,78	$\chi^2= 4,029^{**}$
Kuvvetli opioid	2 (2,1)	1,62±0,00	p= 0,755	3,17±0,05	p= 0,402
Antidepresan	2 (2,1)	2,06±0,44		2,21±0,00	
Kas gevşetici	19 (19,6)	1,94±0,52		2,74±0,54	
Analjezik pomat	20 (20,6)	2,01±0,36		2,53±0,44	
Kullanılan analjezik ilaçtan yarar görme					
Evet	76 (78,4)	1,90±0,42	z= -0,379*	2,52±0,57	z= -1,404*
Hayır	21 (21,6)	2,01±0,59	p= 0,705	2,67±0,74	p= 0,160
Ağrı bölgesi					
Sırt/Bel	32 (32,9)	2,14±0,35		2,69±0,24	
Diz/bacaklar	45 (46,4)	1,92±0,28	$\chi^2= 10,302^{**}$	2,65±0,47	$\chi^2= 4,039^{**}$
Baş/boyun	10 (10,3)	2,06±0,50	p= 0,067	2,71±0,67	p= 0,544
Tüm vücut	10 (10,3)	1,72±0,51		2,38±0,70	
Ağrıyı arttıran durumlar (n=81^a)					
Ayakta kalmak	31 (32,0)	1,89±0,45		2,63±0,47	
Yürümek	27 (27,8)	1,89±0,31	$\chi^2= 4,758^{**}$	2,59±0,61	$\chi^2= 2,046^{**}$
Yoğun iş yapmak	13 (13,4)	2,08±0,66	p= 0,313	2,35±0,76	p= 0,727
Stres	5 (5,2)	1,60±0,28		2,81±0,84	
Nem/yağmur	5 (5,2)	1,65±0,40		2,15±1,06	
Ağrıyı azaltan durumlar (n=77^a)					
Dinlenmek	47 (48,5)	1,96±0,48		2,51±0,64	
Uyumak	8 (8,2)	1,60±0,16	$\chi^2= 8,214^{**}$	2,95±0,73	$\chi^2= 4,299^{**}$
Sıcak	6 (6,2)	1,64±0,32	p= 0,084	2,16±0,94	p= 0,367
Analjezik krem	13 (13,4)	1,73±0,35		2,53±0,54	
Hareket/yürüyüş	3 (3,1)	1,95±0,72		2,71±0,00	
Genel sağlık durumu					
İyi	20 (20,6)	2,03±0,61	$\chi^2= 0,522^{**}$	2,34±0,80	$\chi^2= 8,533^{**}$
Orta	58 (59,8)	1,89±0,42	p= 0,770	2,52±0,49	p= 0,014
Kötü	19 (19,6)	1,90±0,39		2,89±0,62	

*Mann Whitney-U testi z değeri, **Kruskal Wallis testi Ki-kare değeri

^a Sadece yanıt verenler alınmıştır.

Tablo-3. Yaşlıların aktif ve pasif ağrıyla başa çıkma boyutlarının genel puanları ve sonuç parametreleri.

ABE alt boyutları	Ort±SS	Min.-Maks.
Aktif baş etme stratejileri	1,92±0,46	1-3,25
1. Uzaklaşma	2,03±0,61	1-3,33
2. Ağrıyı dönüştürme	1,60±0,76	1-3,50
3. Rahatlatıcı düşünme	2,03±0,57	1-3,67
Pasif baş etme stratejileri	2,56±0,61	1-3,71
4. Endişe	2,34±0,66	1-4
5. Dinlenme	2,78±0,77	1-4
6. Geri çekilme	2,44±0,61	1-3,75

TARTIŞMA

Bu çalışma, yaşlı bireylerin kronik ağrıyla baş etme durumları ve etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Devam eden ya da yeterli baş edilemeyen ağrı bireyin yaşamını her yönüyle olumsuz etkileyebilmektedir (20). Ağrı, özellikle yaşlı bireylerde sık rastlanmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (21). Yapılan bu çalışmada yaşlı bireylerin ağrı puan ortalamalarının 10 puan üzerinden 6,34±2,03 olduğu görülmekte ve yaşlıların sıklıkla (%46,4) diz/bacak bölgelerinde ağrı yaşadıkları, bunu %32,9 ile sırt/bel bölgesinin takip ettiği görülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda da çalışmamıza benzer olarak, yaşlıların ağrı puanı orta düzeyde ve en sık ağrı yaşadıkları bölgelerin diz/bacak (alt ekstremiteler) ve bel bölgesi olduğu belirlenmiştir (22-24). Bu durum, yaşlanmaya bağlı iskelet ve kas gücündeki azalmadan kaynaklanan ve özellikle vücudun tüm yükünü üzerine alan bölgelerde daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, hastalar ağrının yoğunluğuna uyum sağlamak için çeşitli başa çıkma stratejileri kullanmaktadır (19). Bu çalışmada yaşlı bireylerin *Aktif Başa Çıkma* puan ortalaması 1,92±0,46; *Pasif Başa Çıkma* alt boyut puan ortalaması 2,56±0,61 olarak bulunmuştur. Bulgularımızda pasif baş etme puan ortalamasının daha yüksek olduğu, dolayısıyla yaşlı bireylerin ağrıyla baş etmede pasif baş etme stratejilerini daha fazla kullandığı, özellikle de dinlenme (2,78±0,77) alt boyut puan ortalamasının daha fazla olduğu görülmektedir. Bununla birlikte literatürde aktif bir başa çıkma stiline sahip olmanın, hastaların sağlık hizmeti kullanımında artış sağladığı ve sağlık durumunu

iyileştirdiği belirtilmektedir (25). Burada incelenen yaşlı bireyler daha düşük aktif ağrıyla başa çıkma stratejileri ve çok daha yüksek pasif ağrı ile başa çıkma puanları göstermektedir. Katılımcılarda, pasif ağrıyla başa çıkma stratejisi (özellikle dinlenme ve geri çekilme) daha önemli bulunmuştur. Bu durumun, yapılan bu çalışmada yaşlı bireyler ağrılarını arttıran durumların başında ayakta kalma (%32) ve yürümenin (%27,8); azaltan durumların ise; %48,5 ile dinlenme ve %13,4 ile analjezik krem uygulama olarak ifade etmesiyle de yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yaşlıların çoğunlukla alt ekstremitelerde ağrı yaşadıklarını belirtmesi, bununla ilişkili olarak ayakta kalma ve yürümenin arttıran faktörler olmasına neden olmaktadır. Çalışmamızla benzer olarak, Saka ve Gözüm tarafından yapılan bir çalışmada da yaşlıların en sık kullandıkları ilaç dışı öz yönetim uygulamasının dinlenme-aktivite kısıtlaması olduğu saptanmıştır (22). Bu bulgu, yaşlanmayla birlikte, dejeneratif eklem hastalıklarının artmasıyla birlikte yaşlı bireylerin daha pasif ağrı ile başa çıkma stratejilerini kullanmasına yol açtığını göstermektedir. Bu muhtemelen yaşla birlikte aktivitelerde azalmayla ve bulgularımızda ayakta kalmak (%32) ve yürümenin (%27,8) ağrıyı arttıran faktörler arasında olmasından da kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, yaşlı bireylerden Bireylerin *Aktif Başa Çıkma* strateji toplam puanı ile herhangi bir sosyo-demografik ve ağrıyla ilgili değişkenler açısından anlamlı fark bulunmazken; kadın, evli, herhangi bir işte çalışmayan, geliri giderden fazla olan, ağrıya yönelik ilaç kullanan ve genel sağlık durumunu kötü olarak değerlendiren katılımcıların *Pasif Başa Çıkma* toplam puanının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Perrot ve arkadaşları tarafından kalça ve diz osteoartriti (OA) olan hastalarda ağrıyla başa çıkma stratejilerinin incelendiği bir çalışmada; katılımcılarının pasif ağrı ile başa çıkma stratejilerinin kullanımının OA süresi ile arttığını ve daha yaşlı ve fazla kilolu hastalarda, fiziksel aktivitesi olmayan veya major bozukluğu olmayan hastalarda, emekli olan ve çalışmayan hastalarda, evli olmayan ve ağrı yoğunluğu daha yüksek olan hastalarda daha fazla olduğu belirtilmektedir (26). Yaşlı yetişkinlerin kronik ağrıyla baş etmesine yönelik kavram analizini oluşturma amacıyla yapılan bir çalışmada ise; ağrı yönetim stratejilerinin kadınlar arasında erkeklerden daha fazla kullanıldığı belirtilmektedir. Aynı çalışmada, kadınların bilişsel başa çıkma yöntemlerini benimseme, dini faaliyetlere katılma, psikolojik yaklaşımlar kullanma, oyalanma ve egzersiz yapma olasılıklarının daha yüksek olduğu da ifade edilmektedir (27). Bu konuda, kadınların kaynaklara daha az erişebildikleri ve bu nedenle kronik ağrıyla başa çıkmak için erişilebilir stratejilerden yararlanma olasılıklarının daha yüksek olduğu ile de açıklanmaktadır (28).

Çalışmada ağrı deneyimleyen yaşlı bireylerin, ağrı ile baş etmede sıklıkla analjezik kullanımına (%77,3) başvurduklarını ve %78,4'ü kullandıkları analjezik ilaçtan yarar gördüklerini belirtmektedir. Tanrıverdi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise yaşlıların ağrı ile baş etmede sıklıkla ilk tercihi evde ağrı kesici kullanmak (%35,9) olduğu, bunu bir sağlık kuruluşuna başvurma (%26,9), ağrının kendiliğinden geçmesini bekleme (%20) ve 17,2'sinin de farklı yöntemler deneme gibi baş etme yöntemlerini takip ettiği belirtilmiştir. Özel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşlıların %96,3'ünün ağrı kesici ve bu yaşlı bireylerin de %58'nin non-opioid analjezik kullandıkları görülmüştür (29). Bıyık ve arkadaşları yaşlıların analjezik ilaç kullanma oranını %42,9 olarak bulmuştur (30). Yapılan başka bir çalışmada ise yaşlıların analjezik kullanım oranları daha yüksek (%90,6) saptamıştır (31). Yapılan bu çalışmanın sonuçlarında ağrı ile baş etmede ilk sırada analjezik kullanımına yönelik elde edilen sonuçlar diğer çalışma sonuçları ile tutarlıdır.

Kronik ağrı ile başa çıkmada sosyal, fiziksel, psikolojik ve demografik özellikler, bireyin yaşam koşulları, baş etmeye yönelik deneyimleri ve bilgisi gibi çeşitli faktörler etkili olabilmektedir. Yaşlı bireyin tercih ettiği başa çıkma stratejileri ile

süreci olumlu ya da olumsuz etkileyebilmektedir. Yapılan bu çalışmada yaşlı bireylerin pasif baş etme stratejilerini, aktif baş etme stratejilerine göre daha fazla kullandığı görülmektedir.

SONUÇ

Yaşlıların çoğu, günlük aktivitelerini önemli ölçüde değiştiren ve sağlık hizmetleri üzerinde muazzam bir yük oluşturan kronik ağrıdan muzdariptir. Bununla birlikte, bu çalışmanın sonucu yaşlı bireylerin pasif baş etme stratejilerini, aktif baş etme stratejilerine göre daha fazla kullandığını göstermektedir. Sağlık profesyonellerinin, özellikle yaşlılık döneminde sağlık problemlerinin artması ve aktivite düzeyinin azalması ile birlikte sık karşılaşılan bir problem olan ağrının değerlendirilmesi ve baş etme uygulamalarını bilmesi önemlidir. Özellikle, kronik ağrısı olan yaşlı bireylerde uzaklaşma, ağrıyı dönüştürme ve rahatlatıcı düşünme gibi aktif başa çıkma stratejilerinin daha fazla kullanımına yönelik terapötik ve bilişsel-davranışçı yaklaşımların kullanımının gerekli olacağını düşündürmektedir. Bu konuda mevcut durumu ortaya koyan bu çalışmanın, farkındalık oluşturmaya ve yaşlı bireylerin yaşam kalitesini arttırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Tüm bu bulgularla birlikte, çalışmanın doğru değerlendirilebilmesi için bazı sınırlılıklarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. İlk olarak, katılımcıların ağrı düzeyi VAS ile belirlenmeye çalışılsa da, ABE'nin hem öz bildirim yöntemine dayanması hem de baş etme yöntemlerini geriye dönük değerlendirmesi bir kısıtlılıktır. İkincisi çalışmanın başlangıcında daha fazla yaşlı bireye ulaşılmak amaçlansa da, çalışmanın yapıldığı dönemin sonuna doğru tüm dünyada ve ülkemizde pandemi sürecinin başlaması ve ardından gelen kısıtlamalarla yüz yüze veri toplanması kesintiye uğramıştır. Ayrıca, çalışmaya alınma kriterleri arasında *en az 3 aydır ağrı şikâyeti olan bireylerin alınması* (ağrı bildirmeyen ya da 3 aydan daha az süreden ağrısı olanların dışlanması) nedeniyle daha az yaşlı bireye ulaşılmıştır. Bu alanda daha geniş popülasyon ve farklı kliniklerde yatan yaşlı bireylerle yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Çıkar çatışması: Bu yayına ilişkin yazarların her hangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. WHO. Ageing and health. Key facts. 5 February 2018 Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> Erişim tarihi: 16.02.2021.
2. Çilingir D, Bulut E. Yaşlı bireylerde ağrıya yaklaşım. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017; 20: 2: 143-53.
3. Hocaoğlu A, Berk HÖS, Ketenci A. Ağrıyla baş etme envanteri'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Agri* 2019; 31 (1): 32-41.
4. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1001-6.
5. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013; 154: 2649-57.
6. Jackson T, Chen H, Iezzi T, Yee M, Chen F. Prevalence and correlates of chronic pain in a random population study of adults in Chongqing, China. *Clin J Pain* 2014; 3: 346-52.
7. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ Clinical Research* 2015; 350: 27-30.
8. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013; 42 (Suppl 1): 1-57.
9. American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331-46.
10. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
11. Babadağ B, Balcı Alparslan G. Yaşlandım, ağrım var!, *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2016; 13 (2): 67-71.
12. Tennen H, Affleck G, Zautra A. Depression history and coping with chronic pain: A daily process analysis. *Health Psychology* 2006; 25 (3), 370-9.
13. Wollaars MM, Post MW, van Asbeck FW, Brand N. Spinal cord injury pain: the influence of psychologic factors and impact on quality of life. *Clin J Pain* 2007 Jun; 23 (5): 383-91.
14. Molton IR, Stoelb BL, Jensen MP, Ehde DM, Raichle KA, Cardenas DD. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in spinal cord injury: replication and cross-validation. *J Rehabil Res Dev*. 2009; 46 (1): 31-42.
15. Kantek F, Kabukcuoğlu K. Burnout in nurses: A meta analysis of related factors & Hemşirelerde tükenmişlik: İlgili faktörlerin meta analizi. *Journal of Human Sciences* 2017; 14 (2): 1242- 54.
16. Vargas-Schaffer G, Cogan J. Patient therapeutic education: placing the patient at the centre of the WHO analgesic ladder. *Can Fam Physician*. 2014 Mar; 60 (3): 235-41.
17. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain. *Arthritis Care Res* 2011; 63 (S11): 240-52.
18. Uzunoğlu S, Çiçin İ. Kanser hastalarında ağrıya yaklaşım. *Klinik Gelişim Dergisi* 2011; 24 (3): 14-20.
19. Kraaimaat FW, Evers AW. Pain-coping strategies in chronic pain patients: psychometric characteristics of the Pain-Coping Inventory (PCI). *Int J Behav Med* 2003; 10: 343-63.
20. Allard P, Maunsell E, Labbé J, Dorval M. Educational interventions to improve cancer pain control: a systematic review. *J Palliat Med* 2001; 4 (2): 191-203.
21. Lemos BDO, Cunha AMRD, Cesarino CB, Martins MRI. The impact of chronic pain on functionality and quality of life of the elderly. *BrJP* 2019; 2 (3): 237-41.
22. Saka SD, Gözüm S. Toplumda yaşayan yaşlılarda ağrı prevalansı ve ağrı öz yönetim uygulamaları, *Cukurova Med J* 2020; 45 (2): 595-603.
23. Çetin Y, Yağcı N, Yürekdeler Şahin N. Kronik kas-iskelet ağrısı olan yaşlılarda kognitif düzeyin ağrı algısına etkisi, *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2015; (8) 3: 71-8.
24. Şimşek TT, Yumin ET, Öztürk A, Sertel M, Yumin M. Ev ortamında yaşayan yaşlı bireylerde ağrı ile sağlık durumu, mobilite ve günlük yaşam aktivite düzeyi arasındaki ilişki. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2011; 57: 216-20.
25. van Scherpenseel MC. Pain coping style and health care use in patients with early knee and/or hip osteoarthritis: 10-year CHECK cohort study (Master's thesis) 2019.

26. Perrot S, Poiraudau S, Kabir M, et al. Active or passive pain coping strategies in hip and knee osteoarthritis? Results of a national survey of 4,719 patients in a primary care setting. *Arthritis Rheum* 2008 Nov 15; 59 (11): 1555-62.
27. Ho LY. A concept analysis of coping with chronic pain in older adults. *Pain Management Nursing* 2019; 20 (6): 563-71.
28. Dunn KS, Horgas AL. Religious and nonreligious coping in older adults experiencing chronic pain. *Pain Management Nursing* 2004; 5 (1): 19-28.
29. Özel F, Yıldırım Y, Fadilođlu Ç. Huzurevinde yaşıayan yaşlılarda ağrı yönetimi, *Ağrı* 2014; 26 (2): 57-64.
30. Bıyık A, Özgür G, Özsoy SA, Erefe İ. Huzurevinde yaşıayan yaşlıların fiziksel sağlık sorunları ve hastalıklarına yönelik ilaç kullanma davranışları. *Geriatrı* 2002; 5 (2): 68-74.
31. Güler G, Güler N, Kocataş S, Akgül N. Yaşıaların sağlık bakım gereksinimleri. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009; 31 (4): 367-73.

Rutin kan testleriyle COVID-19 tanı tahmininde makine öğrenmesi yöntemleriyle bir mobil uygulama geliştirilmesi

Development of a mobile application by using machine learning methods for the prediction of COVID-19 diagnosis with routine blood tests

Mert Demirarslan

Aslı Suner

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tüm dünya Aralık 2019'dan bu yana SARS-CoV-2 virüsü ile başa çıkmaya çalışmaktadır. Hastalığın erken belirtileri, soğuk algınlığı ve grip gibi diğer yaygın durumlarla örtüştüğünden, hekimler için erken tanının önemi büyüktür. Bu çalışmada, genel kullanıma açık anonim bir veri seti kullanılarak, rutin kan testleri sonuçları üzerinden Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) tanısının (pozitif/negatif) makine öğrenmesi algoritmaları yardımıyla tahmin edilmesine yönelik bir mobil uygulama geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Veri setinde yer alan, kayıp gözlem, sınıf dengesizliği, aykırı gözlem ve ilgisiz değişken problemleri giderildikten sonra makine öğrenmesi yöntemlerinin sınıflandırma performansları test edilmiş, ardından uygun değişkenlerle COVID-19 tanısı için lojistik regresyon modeli kurulmuştur. Bu model kullanılarak makine öğrenmesi tabanlı mobil uygulaması tasarlanmıştır.

Bulgular: Tanı koymada en iyi sonuç veren değişkenler, eozinofil, lökosit, trombosit, monosit, kırmızı kan hücresi, bazofildir. Veri ön işleme problemleri giderildikten sonra kullanılan algoritmaların sınıflandırma performansları, ham verideki performans değerlerine göre oldukça yükselmiştir.

Sonuç: Geliştirilen mobil uygulama ile rutin kan testi sonuçları kullanılarak, hızlı ve kolay bir şekilde Covid-19 tanısı tahmininde bulunulması mümkündür.

Anahtar Sözcükler: Covid-19, makine öğrenmesi yöntemleri, rutin kan testi, mobil uygulama, tanı.

ABSTRACT

Objective: The whole world has been dealing with the SARS-CoV-2 virus since December 2019. Early diagnosis is of great importance for physicians, as the early symptoms of the disease overlap with other common conditions such as cold and flu. In this study, we aimed to develop a mobile application to diagnose COVID-19 with machine learning algorithms that use anonymized publicly available routine blood tests results.

Materials and Methods: After eliminating the missing observation, class imbalance, outlier observation, and unrelated variable problems in the data set, the classification performances of machine learning methods were tested, and then a logistic regression model was established for the detection of COVID-19 with appropriate variables. Using this model, a machine learning-based mobile application has been designed.

Results: The variables that gave the best results in diagnosis were eosinophils, leukocytes, thrombocytes, monocytes, red blood cells, and basophils. After solving the data pre-processing problems, the classification performance of the algorithms used has increased considerably compared to the performance values in the raw data.

Conclusion: With the developed mobile application, it is possible to estimate the diagnosis of Covid-19 quickly and easily by using routine blood test results.

Keywords: Covid-19, machine learning methods, routine blood test, mobile application, diagnosis.

Sorumlu yazar: Aslı Suner
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: asli.suner@ege.edu.tr
Başvuru tarihi: 28.04.2021 Kabul tarihi: 10.06.2021

GİRİŞ

Tüm dünya Aralık 2019'dan beri Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisinin etkisi altında, SARS-CoV-2 virüsü ile baş etmeye çalışmaktadır. Çin'in Wuhan eyaletinde ilk gözlenen vakalardan bu yana (27 Nisan 2021 itibariyle) global olarak 147.377.159 kişi enfekte olmuş, 3.112.041 kişi ise hayatını kaybetmiştir (1). Toplam vaka sayısı açısından ilk üç ülke incelendiğinde; Amerika 1. sırada yer alırken (31.742.914 kişi), Hindistan 2. sırada (17.636.307 kişi), Brezilya ise 3. sırada (14.340.787 kişi) bulunmaktadır. Ülkemizin ise doğrulanmış 4.629.696 vaka ile Fransa ve Rusya'dan sonra 6. sırada yer aldığı belirtilmiştir. Dünyadaki ülkelerin virüsten etkilenmesi sonucunda, sokağa çıkma yasakları, seyahat kısıtlamaları ve tamamen kapanma gibi çeşitli tedbirler uygulanmaktadır. Artan COVID-19 vaka sayılarını yönetmek, dünya çapında sağlık hizmetleri için büyük zorluk oluşturmaktadır. Hastalık, yüksek bulaşıcılığı nedeniyle küresel bir salgın halini aldığından, farklı ülkelere ait veri tabanlarında araştırmacıların kullanımına sunulan ve sürekli güncellenen veriler ile virüse ilişkin farklı amaçlara yönelik çalışmaların yapılmasına olanak tanınmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ortaya çıkmasından bu yana, çeşitli disiplinlerden araştırmacılar bu yeni virüsü araştırmaktadırlar.

Makine öğrenmesi, sağlık hizmetleri ve tıp bilişimi gibi alanlarda oldukça yaygın bir şekilde kullanılan bir yapay zeka dalı olarak, COVID-19 tanısının mortalitesi ve risk tahmini ile ilgili çok sayıda araştırmada kullanılmaya başlanmıştır (2). Bu araştırma alanı günümüzde oldukça aktif olduğundan ilgili yayınların sayısı hızla artmaktadır. Nisan 2021 itibariyle, PubMed taramasında makine öğrenmesi ve COVID-19 ile ilgili 2020 yılından bu yana yapılmış 1098 çalışma bulunmaktadır.

Makine öğrenmesi alanında pek çok algoritma mevcut olduğundan, bir kullanıcının verilen her sorun için en iyi algoritmayı bulması oldukça zordur. Bu nedenle bu çalışma kapsamında kullanılan topluluk öğrenme yöntemleri ile birden fazla modeli birleştirip, bir "meta" öğrenme şeması oluşturularak ve farklı hipotez alanlarını birleştirerek, en ideal çözüme "yakın" yaklaşımlar elde edilmiştir (3). Topluluk öğrenme algoritmalarını kullanırken en iyi yöntemler hangileri ve kaç tanesinin gerekli olduğu gibi yeni sorunlar da beraberinde geldiğinden, algoritmaların performansları kıyaslanarak en

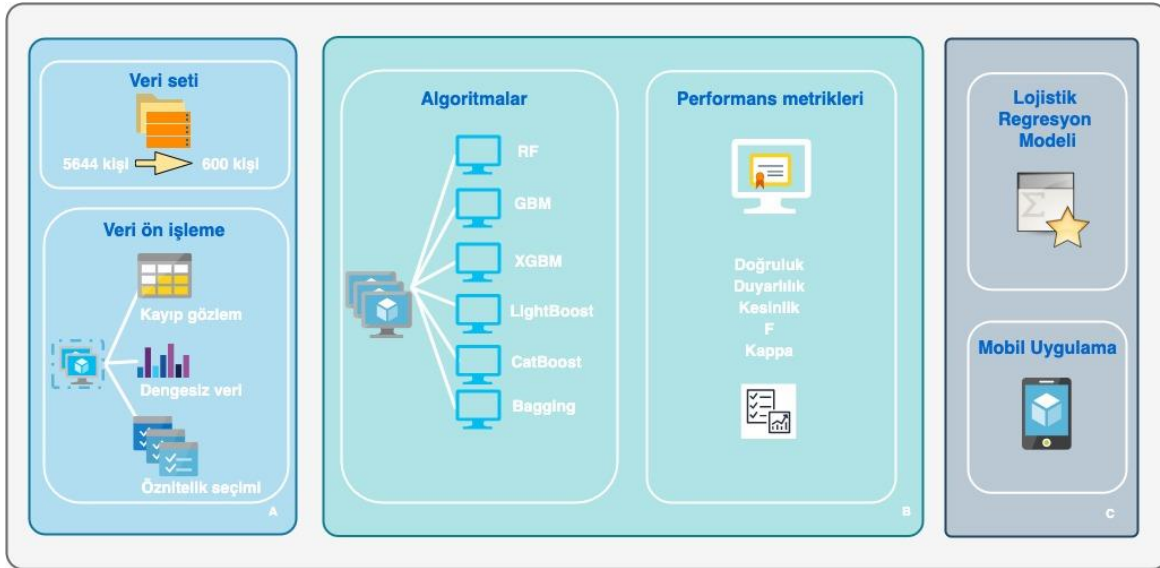
yüksek performans değerine sahip olan algoritma belirlenmektedir.

COVID-19'un yaygın semptomları genellikle hafif olsa da bazı hastalar için enfeksiyon ciddi ve bazen ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ateş ve öksürük gibi en yaygın semptomları, başka bulaşıcı hastalıklara benzer semptomlar olduğundan, bu durum hekimlerin tanı aşamasında hızlı karar vermesini zorlaştırmaktadır (4). PCR testi şu anda en güvenilir tanı testi olarak kullanılsa da bazen doğru tanı koyma konusunda sıkıntı yaşanabilmekte ve testin sonuç vermesi zaman alabilmektedir. Bu çalışmada, şüpheli bir COVID-19 vakasına rutin kan sayımı verilerini kullanarak tanı konulmasına yardımcı olmak ve hastalık tanısına ilişkin kararların iyileştirilmesi için veri madenciliği algoritmaları, veri ön işleme yöntemleri sonrasında kullanılmıştır. Bu amaçla, ortak paylaşıma açık bir hastane verisi kullanılarak, yaygın olarak toplanan laboratuvar test sonuçları ile SARS-Cov-2 (pozitif/negatif) sonucunun makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak tahmin edilmesi için bir mobil uygulama geliştirilmiştir. Bu verilerde bulunan kayıp gözlem ve sınıf dengesizliği problemleri giderildikten sonra; ilgisiz değişkenler öznelik seçim yöntemiyle veri setinden uzaklaştırılmış ve literatürde yaygın olarak kullanılan en güncel makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmaları kullanılarak algoritmaların performanslarının artırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Veri seti

Çalışmada kullanılan COVID-19 hasta verileri, Kaggle veri tabanında paylaşılan, Brezilya'nın São Paulo şehrinde Israelita Albert Einstein Hastanesi'nde 28 Mart 2020 ile 3 Nisan 2020 arasında toplanan 5644 kişiye ait anonim verilerden oluşmaktadır (5). Tüm veriler, en iyi uluslararası uygulamalar ve öneriler izlenerek hastane tarafından anonimleştirilip paylaşılmıştır. Cinsiyet dışındaki tüm değişkenler sayısal değerler içerdiğinden, ölçeklerdeki farklılığa bağlı aşırı büyük etkilerden kaçınmak için veriler normalize edilmiştir. Veri tabanındaki tüm klinik veriler, sıfır ortalamaya ve birim standart sapmaya sahip olacak şekilde standardize edilmiştir. İstatistiksel analizlerde 5644 sonuç, tam kan sayımı dışındaki verilerinin eksikliğinden dolayı kullanılmadığından, sadece 600 hastaya ait eksiksiz hasta verileri çalışmaya dahil edilmiştir



Şekil-1. Çalışmanın akış şeması.

Veri setinde yer alan 15 adet değişken arasında; yaş (yüzdeler grup), rt-PCR SARS-CoV-2 testinin sonucu ve standart tam kan sayımı: hematokrit, hemoglobin, trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı kan hücreleri (RBC), lenfosit, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), lökosit, bazofil, nötrofil, ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), eozinofil, ortalama korpüsküler hacim (MCV), monosit ve kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RBCDW) yer almaktadır.

Çalışmada kullanılan verilerin istatistiksel analizleri için IBM SPSS 25, makine öğrenmesi algoritmaları için Python, mobil uygulama için Android Studio'da Java dili kullanılmıştır. Şekil-1'de çalışmanın akış şeması özetlenmiştir.

2. Veri Ön İşleme

Yapay zekâ algoritmalarının doğru çalışmasını engelleyen ve düşük performans göstermesine neden olan kayıp gözlem, sınıf dengesizliği ilgisiz değişken ve aykırı gözlem gibi yaygın olarak karşılaşılan bazı problemler bulunmaktadır (6). Çalışmada incelenen veri setinde de bu problemlerle karşılaşılmıştır. Veride çok fazla kayıp gözlem olduğundan, bu problemi gidermek için atama işlemi yapılamamaktadır. Bu nedenle kayıp gözlem sayısı diğer değişkenlere göre az olan, tam kan sayımına ait değişkenler çalışmada kullanılmış, kayıp gözlem problemi ile baş etmek için satır bazında silme işlemi uygulanmıştır. Pozitif ve negatif COVID-19 tanısı almış hasta sayıları dengesiz olduğundan (dengesizlik oranı=6,22), veri madenciliği algoritmalarını uygulamadan önce dengesiz veri setini dengeli

hale getirmek için veri ön işleme adımı olarak SMOTE yaklaşımı kullanılmıştır. Oluşturulan modelde, kan sonuçlarındaki tüm değişkenleri kullanmak yerine en ilgili olan minimum sayıdaki değişkenin seçilmesi amaçlanmaktadır. İlgisiz değişken probleminin giderilmesinde, aykırı gözlem problemini de çözümlen istatistiksel tabanlı öznitelik seçim yöntemi olan OCTs methodu kullanılmıştır (7).

3. Kullanılan Veri Madenciliği Yöntemleri ve İstatistiksel Analizler

COVID-19'un pozitif tanısında tahmin performansını test etmek için 6 popüler topluluk öğrenme algoritması olan Random Forest (RF), Gradient Boosting Machine (GBM), Extreme Gradient Boosting Machine (XGBM), LightBoost, CatBoost ve Bagging yöntemleri (Tablo-1) 10 kat çapraz doğrulama ile kullanılmıştır (8-12). Algoritmalar kullanılırken, %80 eğitim verisi ve %20 test verisi olarak alınmıştır. Kullanılan topluluk öğrenme algoritmaları ile sınıflama yapılmış, veri ön işleme aşamasında dengeli hale getirilen verilerde, COVID-19'un pozitif tanısı için lojistik regresyon modeli kurulmuştur. Lojistik regresyon modeli, bağımsız özelliklerin değerine bağlı olarak belirli bir sınıfa ait veri noktalarının olasılığını modellemekte kullanılmaktadır. Bu çalışmada, model kurulurken ileriye doğru seçim (forward selection) yöntemi ile bağımsız değişkenlerin seçilmesi sağlanmıştır. Öznitelik seçimi yönteminde elde edilen değişkenlerle kurulan lojistik regresyon modeli sonuçları kıyaslanmıştır.

Tablo-1. Kullanılan makine öğrenmesi algoritmalarının özelliklerinin incelenmesi.

Algoritma	Özellikleri
RF	<ul style="list-style-type: none"> Torbalama (bootstrap) adı verilen yeniden örnekleme süreciyle birden çok farklı ağacın ortak kararını yansıtır. Eğitim aşamasında oldukça hızlıdır.
GBM	<ul style="list-style-type: none"> Adaboost yönteminin sınıflandırma ve regresyon problemlerine kolayca uyarlanabilir genelleştirilmiş versiyonudur.
XGBM	<ul style="list-style-type: none"> GBM algoritmasının hız ve tahmin performansını arttırmak üzere optimize edilmiş; ölçeklenebilir ve farklı platformlara entegre edilebilir halidir.
LightBoost	<ul style="list-style-type: none"> XGBM algoritmasının eğitim süresi performansını arttırmaya yönelik geliştirilen bir diğer GBM algoritmasıdır.
CatBoost	<ul style="list-style-type: none"> Çok fazla kategorik değişkene ve sınıf sayısına sahip verilerde GBM algoritmasında sınıflandırma performansı düştüğünden, CatBoost algoritması geliştirilmiştir.
Bagging	<ul style="list-style-type: none"> İyi bir performansa sahip en eski, en sezgisel ve en basit topluluk tabanlı algoritmalarından birisidir.

Verilerin normal dağılım varsayımının kontrolü için Shapiro-Wilk normallik testi kullanılmıştır. Rutin kan testindeki değerlerin gruplar arasında farklı olup olmadığını test etmek için Mann Whitney-U testinden faydalanılmıştır. Son olarak, algoritmalar için en yüksek sınıflandırma performansını veren parametreler optimize edilmiştir.

4. Yöntemlerin Performans Karşılaştırmaları

Performans metriklerinin hesaplanmasında kullanılan hata matrisinde Tablo-2'de gösterilen doğru pozitif (DP), yanlış pozitif (YP), yanlış negatif (YN) ve doğru negatif (DN) ifadeleri yer almaktadır. Gerçekte pozitif olan bir durum (örneğin hastalığın varlığı gibi) pozitif olarak tahminlenmesi DP olarak tanımlanırken, gerçekte negatif olan bir durum için pozitif olarak tahminde bulunulması sonucunda YP durumu ortaya çıkmaktadır. Gerçek durum pozitif olduğunda negatif tahmin yapılması durumunda YN, gerçek durumu negatif iken negatif tahmin yapıldığında da DN durumu oluşmaktadır (13). Algoritmaların sınıflandırma performanslarının karşılaştırılmasında; doğruluk, duyarlılık, kesinlik, F-ölçütü ve Kappa istatistiği ölçüm metrikleri kullanılmıştır (14-16).

Tablo-2. Hata matrisi.

Tahmin Durumu	Gerçek Durum	
	Pozitif	Negatif
Pozitif	DP	YP
Negatif	YN	DN

Performans ölçüm metrikleri 0 ile 1 arasında değerler almakta; 1'e yaklaşan değerlere sahip algoritmaları iyi performans göstermektedir

Doğruluk (Accuracy-ACC): Doğru pozitif ve doğru negatif değerlerinin tüm değerlere olan oranı ile bulunan doğruluk değeri (Formül 1) ile hesaplanmaktadır:

$$\text{Doğruluk} = \frac{DP+DN}{DP+YP+YN+DN} \quad (1)$$

Duyarlılık (Sensitivite-SEN): Gerçekte pozitif olan bir durumun pozitif olarak tahminlenmesi ile ilgilenen duyarlılık değerinde (Formül 2) gerçekte hasta olan birinin tahmin değerinin ya da test sonucunun da pozitif gelmesine ilişkin olasılık belirlenmektedir.

$$\text{Duyarlılık} = \frac{DP}{DP+YN} \quad (2)$$

Özgüllük (Specificity-SPE): Gerçekte negatif olan bir durumun negatif olarak tahminlenmesinin belirlendiği özgüllük değerinde (Formül 3) gerçekte hasta olmayan bir kişinin tahmin değerinin ya da test sonucunun da negatif gelmesine ilişkin olasılık hesaplanmaktadır.

$$\text{Özgüllük} = \frac{DN}{DN+YP} \quad (3)$$

Kesinlik: Pozitif tahmin edilen bir durumun gerçekten pozitif olduğu olasılığının belirlendiği değer kesinlik değeri (Formül 4), F-ölçütünün hesaplanmasında kullanılmaktadır.

$$\text{Kesinlik} = \frac{DP}{DP+YP} \quad (4)$$

F-ölçütü: Özgüllük ve kesinlik ölçümlerinin bir arada değerlendirilmesini sağlayan F-ölçütünün hesaplanmasında bu iki değer harmonik ortalaması kullanılmaktadır (Formül 5).

$$F\text{-ölçütü} = 2 * \frac{\text{Özgüllük} * \text{Kesinlik}}{\text{Özgüllük} + \text{Kesinlik}} \quad (5)$$

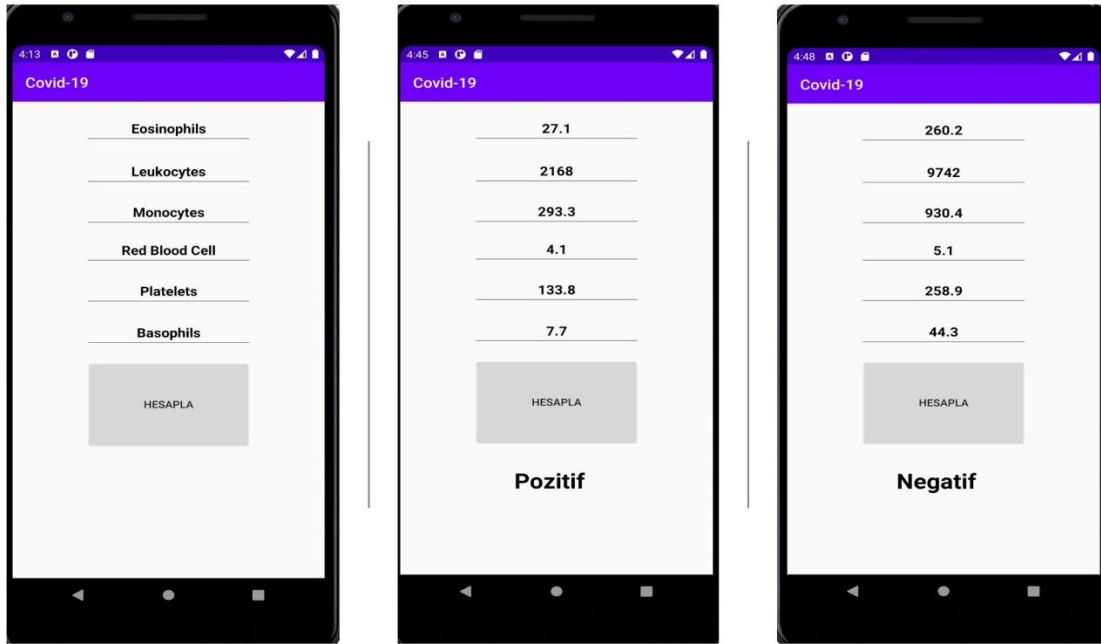
Kappa katsayısı: Gözlenen ve beklenen durumlar arasındaki uyumu ölçmede kullanılan Kappa istatistiği, bir sınıflandırıcının ne kadar iyi performans gösterdiğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Formül 6'da p_o gözlenen uyumu ve p_e beklenen uyumu belirtmektedir.

$$Kappa\ katsayısı = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e} \quad (6)$$

5. Mobil Uygulamanın Geliştirilmesi

Hekimlerin COVID-19 tanısı konmasına yardımcı olmak üzere, hızlı ve pratik kullanım sağlayan

makine öğrenmesi tabanlı mobil uygulama geliştirilmiştir. Uygulamada eozinofil, lökosit, monosit, RBC, trombosit ve bazofil olmak üzere 6 değişken yer almaktadır. Bu değişkenler, öznitelik seçiminin ardından elde edilen değişkenler ile kurulan ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan lojistik regresyon modeli ile belirlenmiştir. Kullanıcı, hastanın ilgili kan sonuçlarını uygulamaya yazıp, hesaplama butonuna tıkladığında, alt kısımda hastanın COVID-19 pozitif ya da negatif olduğuna ilişkin tanı tahmin sonucu ekranda yer almaktadır (Şekil-2).

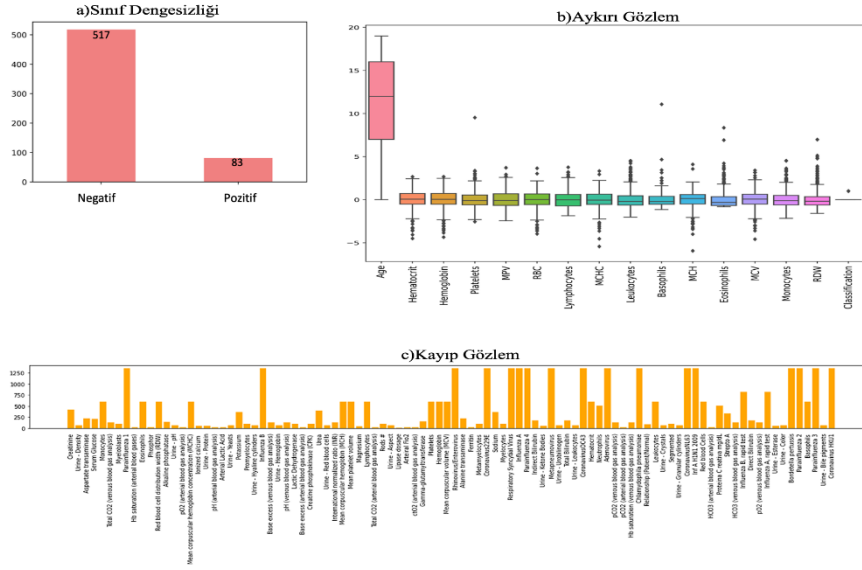


Şekil-2. Geliştirilen mobil uygulamanın ekran görüntüsü.

BULGULAR

Araştırmada kullanılan COVID-19 hasta verisinde, sınıf dengesizliği (a), aykırı gözlemler (b) ve birçok kayıp gözlem (c) bulunmaktadır (Şekil-3). COVID-19 tanısı bağımlı değişkeninde pozitif olma durumu için kurulan modelde anlamlı bulunan bağımsız değişkenler eozinofil, lökosit, trombosit, monosit, RBC, bazofil şeklindedir. COVID-19 pozitif olanların negatif olanlara göre eozinofil için odds oranı 0,268, lökosit için odds oranı 0,291, trombosit için odds oranı 0,661, monosit için odds oranı 1,422, RBC için odds oranı 1,381 ve bazofil için odds oranı 0,798 olarak bulunmuştur. Öznitelik seçiminde, skor puanının yüksekliğine ve önem derecesine göre sıralanmıştır. Burada, değişkenlerin skorları bazofilin 1,08 değerinden sonra hızlı bir düşüş ile 0,50 altındaki değerlere indiğinden, eşik değeri

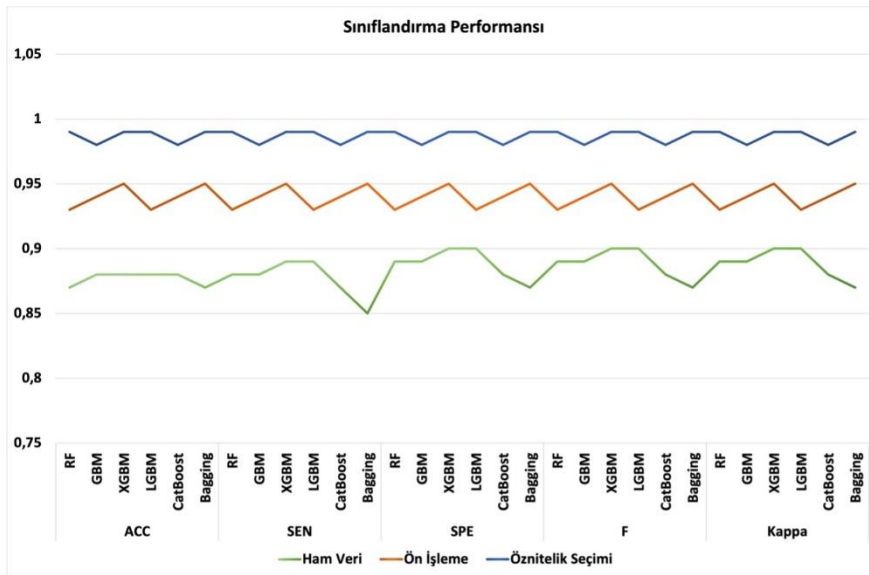
1,00 olarak belirlenmiştir. Seçilen ilk 6 değişken eozinofil, lökosit, trombosit, monosit, RBC ve bazofil ile kurulan lojistik modelinde de tüm değişkenler anlamlı çıkmıştır (Tablo-3). Seçilen değişkenlerle oluşturulan lojistik regresyon modeli için veri Logitboost (0,96 doğruluk) ve lojistik regresyon (0,86 doğruluk) algoritmaları ile eğitilip test edilmiştir. Rutin kan testindeki değerler olan hematokrit, hemoglobin, trombositler, MPV, RBC, MCHC, lökosit, bazofil, nötrofil, eozinofil, monosit ve RBCDW değişkenlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Lenfositler ($p = 0,250$), ortalama korpüsküler hemoglobin ($p = 0,353$), ortalama korpüsküler hacim ($p = 0,540$) değişkenlerinin ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir.



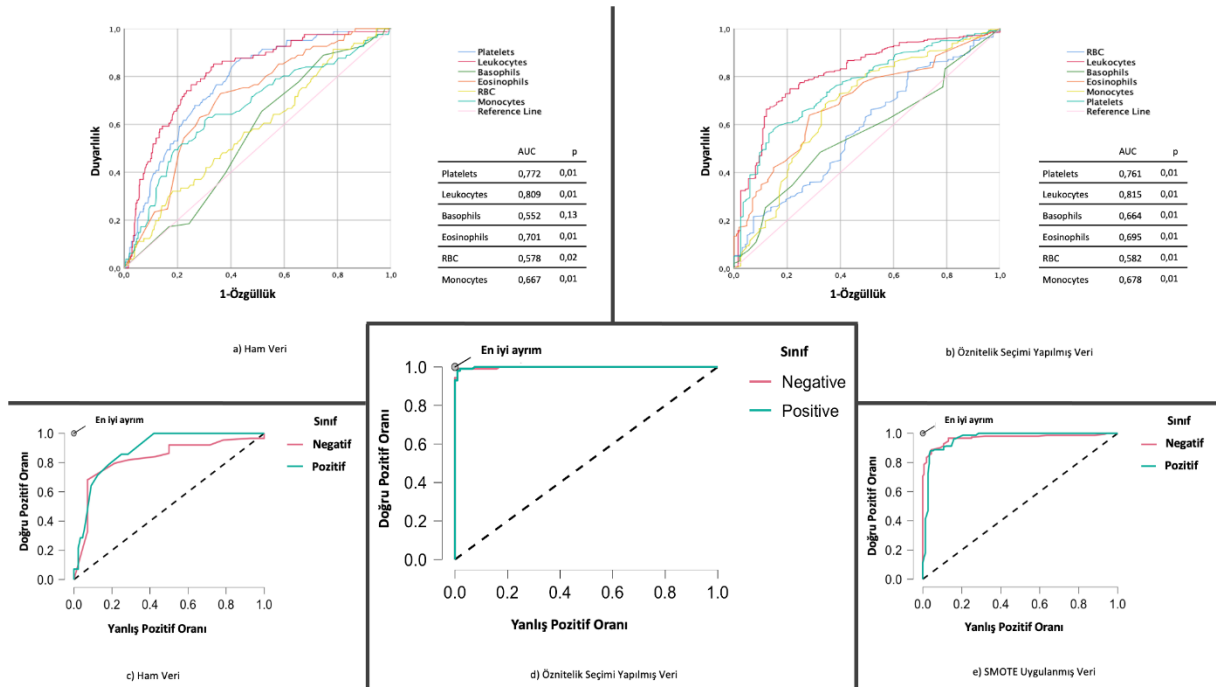
Şekil-3. Veri ön işleme problemlerinin incelenmesi: sınıf dengesizliği (a), aykırı gözlemler (b) ve kayıp gözlemler (c).

Tablo-3. Öznitelik seçimi sonrasında kurulan lojistik regresyon modelinde kullanılan değişkenler.

Değişken	Lojistik Regresyon			Öznitelik Seçimi	
	Odds Oranı	Katsayı	Güven Aralığı (%95)	p	Skor
Eozinofil	0,268	1,315	0,225-0,420	0,001	4,31
Lökosit	0,291	1,234	0,178-0,336	0,001	2,95
Trombosit	0,661	0,413	0,554-0,879	0,001	2,11
Monosit	1,422	-0,352	1,202-1,693	0,001	1,81
RBC	1,381	-0,323	1,211-1,724	0,001	1,47
Bazofil	0,798	0,226	0,661-0,970	0,001	1,08
Sabit	0,340	1,078	-	-	-



Şekil-4. Algoritmalarının sınıflandırma performanslarının kıyaslanması.



Şekil-5. Değişkenlerin COVID-19 pozitif ayırt ediciliği için ROC eğrileri.

Tablo-4. İşlem akışına göre tüm topluluk öğrenmesi algoritmalarının sınıflandırma performanslarının değerlendirilmesi.

Veri Seti	Algoritma	Doğruluk	Duyarlılık	Keskinlik	F	Kappa
Ham Veri	RF	0,87	0,88	0,89	0,87	0,36
	GBM	0,88	0,88	0,89	0,87	0,45
	XGBM	0,88	0,89	0,90	0,88	0,49
	LightBoost	0,88	0,89	0,90	0,88	0,47
	CatBoost	0,88	0,87	0,88	0,86	0,34
	Bagging	0,87	0,85	0,87	0,85	0,28
SMOTE	RF	0,93	0,93	0,93	0,93	0,89
	GBM	0,94	0,94	0,94	0,94	0,90
	XGBM	0,95	0,95	0,95	0,95	0,91
	LightBoost	0,93	0,93	0,93	0,93	0,88
	CatBoost	0,94	0,94	0,94	0,94	0,90
	Bagging	0,95	0,95	0,95	0,95	0,91
Öznitelik Seçimi	RF	0,99	0,99	0,99	0,99	0,97
	GBM	0,98	0,98	0,98	0,98	0,96
	XGBM	0,99	0,99	0,99	0,99	0,97
	LightBoost	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
	CatBoost	0,98	0,98	0,98	0,98	0,96
	Bagging	0,99	0,99	0,99	0,99	0,97

Verinin ham halinin makine öğrenmesi algoritmalarındaki sınıflandırma performanslarına bakıldığında RF algoritmasında 0,87 doğruluk, 0,88 duyarlılık, 0,89 kesinlik, 0,87 F ölçütü ve 0,36 Kappa ölçütü değerleri hesaplanmıştır. SMOTE algoritması ile veriler dengeli hale getirildiğinde RF algoritmasının doğruluk, duyarlılık, kesinlik, F değerlerinin 0,94'e ve Kappa ölçütünün ise 0,90 değerine yükseldiği görülmektedir. Öznitelik seçimi sonrasında elde edilen değişkenlerle oluşturulan yeni veri setinin sınıflandırma performanslarına bakıldığında RF için doğruluk, duyarlılık, kesinlik, F değerleri 0,99'a; Kappa ölçütü de 0,97 değerine yükselmiştir. Ham veride en başarılı algoritmalar 0,88 doğruluk oranıyla; GBM, XGBM, LightBoost ve Catboost algoritmaları olmuştur. SMOTE işlemi uygulanan dengeli veride ise en yüksek doğruluk oranını 0,95 değeri ile XGBM algoritması göstermiştir. İlgili değişkenlerin seçiminin ardından GBM ve Catboost algoritmaları 0,98 doğruluk, RF, XGBM, LightBoost ve Bagging algoritmaları 0,99 doğruluk oranı sağlamıştır (Tablo-4). Genel olarak işlem akışına bakıldığında, tüm topluluk öğrenmesi algoritmalarının sınıflandırma performansları, verinin ham haline göre SMOTE yöntemi uygulandıktan sonra artış göstermiş; öznitelik seçimi yapıldıktan sonra ise daha yüksek performans değerleri elde edilmiştir (Şekil-4).

Verinin ham halindeki COVID-19 pozitif ayırt ediciliğine bakıldığında sadece bazofil ($p=0,13$) değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil-5-a). Öznitelik seçimi yapılmış veride değişkenlerin COVID-19 pozitif ayırt ediciliği için ROC eğrisine bakıldığında, tüm değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayırt edicilik gücünü anlamak için eğri altında kalan alana bakıldığında; trombosit 0,791 ile kabul edilir, lökosit 0,815 ile mükemmel, bazofil 0,664 ile kabul edilir, eozinofil 0,695 ile kabul edilir, RBC 0,582 ile zayıf ve monosit 0,678 ile kabul edilir ayırım gücüne sahiptir (Şekil 5-b). RF algoritmasının sınıf değişkeninde pozitif ve negatif ayırt ediciliğine bakıldığında, en iyi ayırım noktasına en yakın olan sırasıyla; öznitelik seçimi yapılmış veri, SMOTE yönteminin uygulandığı veri ve ham veri şeklindedir (Şekil-5, c-d-e).

Tüm veri ön işleme, öznitelik seçimi, makine öğrenmesi algoritmalarının performansları ve modelleme adımının uygulanmasının ardından, önemli bulunan değişkenlerle mobil uygulama

oluşturulmuştur. Burada tam kan sayımından elde edilen en ilgili değişkenler ile COVID-19 tanı tahmini sağlamaktadır. Örneğin belirli bir hasta için eozinofil=27,1, lökosit=2168, monosit=293,3, RBC=4,1, trombosit=133,8, bazofil=7,7 şeklinde değerler tanımlandığında pozitif tanı sonucu tahminlenmektedir. Diğer bir örnekte ise, eozinofil=260,2, lökosit=9742, monosit=930,4, RBC=5,1, trombosit=258,9 ve bazofil=44,3 değerleri şeklinde girilen bir hasta için negatif tanı sonucu tahmini göstermektedir.

TARTIŞMA

Literatürde bu çalışmadaki veri setini kullanarak kayıp gözlem ve sınıf dengesizliği gibi problemlere veri ön işleme yapıldıktan sonra; RF, GBM, XGBM, LightBoost, Catboost ve Bagging algoritmalarının bir arada değerlendirildiği ve öznitelik seçimi yapılarak model kuran ve aynı zamanda algoritma performanslarını kıyaslayarak bu modelden geliştirmiş bir mobil uygulamaya rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra bu çalışmada ham veri, işlenmiş veri ve öznitelik seçimi yapılmış olarak 3 durum da karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Verinin ham halinde, algoritmaların sınıflandırma performansları oldukça düşük değerler göstermiştir. Bu durum veri setinde kayıp gözlem ve sınıf dengesizliği problemlerinin var olmasından kaynaklıdır. Bu problemlerin giderilmesinden sonra kullanılan algoritmaların sınıflandırma performansları, ham verideki performans değerlerine göre oldukça yükselmiştir.

Yavaş ve diğerlerinin (2020) yaptıkları çalışmada, aynı COVID-19 verisinde SMOTE kullanarak sınıflandırma yapmışlardır (17). Sınıflandırma yöntemlerinden derin öğrenme algoritmalarını kullanarak verinin ham halinde 0,86, dengelenmiş halinde 0,90 doğruluk değeri elde etmişlerdir. Derin öğrenme algoritmaları başarılı ancak açıklanabilir olmayan yapılardır. Ayrıca bu çalışmadaki doğruluk değeri bizim çalışmamızda kullanılan açıklanabilir ağaç tabanlı topluluk öğrenme algoritmalarına göre daha düşük performans göstermiştir. Yavaş ve diğerlerinin (2020) çalışmasında herhangi bir öznitelik seçim işlemi yapılmamış, optimal bir model önerilmemiş ve Kappa katsayısı ölçüm metriğini göz ardı edilmiştir (17). Banerji ve diğerleri (2020), tam kan sayımı ile COVID-19 tahmini yapmak için makine öğrenim ve derin öğrenme algoritmalarının performansını araştırmışlardır (18). Yapay sinir ağları (YSA) yöntemini

kullanarak %90 doğruluk değeri elde etmişler, ancak dengesiz veriler YSA'nın sınıflandırma performansını etkilediği için SMOTE yöntemi kullanarak verileri dengeli hale getirmişlerdir. Veriyi modellerken, veri setini yatan ve ayakta hasta olarak ikiye ayırarak incelemişlerdir. Dengeli verilerde, öznitelik seçimi yapmadan 14 değişkenle RF algoritmasını kullandıklarında yatan hastalarda COVID-19 pozitif tanısında %94 doğruluk elde ederken, ayakta hastalarda %86 doğruluk elde etmişlerdir. YSA'da yatan hastalarda %95, ayakta hastalarda %80 doğruluk elde etmişlerdir. COVID-19 teşhisini pratik hale getirmek için; monosit, lökosit, eozinofil ve trombosit ile lojistik regresyon modeli kurmuşlardır. Model eğitildiğinde yatan hastalarda %81, ayakta hastalarda %85 doğruluk göstermiştir. Modelde kullandıkların trombosit değerinin, COVID-19 tanısında influenza için ayırt edici olduğunu ve COVID-19 hastalarında pıhtılaşmanın arttığı belirtmişlerdir. Veride aynı zamanda MPV değişkeninde tespit ettikleri artışı, kemik iliği tarafından hızlı trombosit üretimi olarak yorumlamışlardır. Yazarlar bu çalışmada genel olarak, normalleştirilmiş verileri yorumlamanın zorluğunu vurgulamaktadırlar.

Yaşar ve Çolak (2020), çalışmalarında COVID-19 sınıflandırması için bir model önermişlerdir. Kayıp gözlem problemi için satır bazında silme uygulayarak 601 hasta verisi ve 10 değişken kullanmışlardır (19). Sınıflandırma algoritmaları dengesizlik problemlerinden olumsuz yönde etkilendiği için verileri dengelemiş ancak yöntemi paylaşmamışlardır. Çalışmada topluluk öğrenme algoritmalarından RF, basit öğrenme algoritmalarından CART, SVM, K-NN algoritmalarını kullanmışlardır. En yüksek %99 doğruluk oranıyla RF algoritması en yüksek başarı gösteren algoritma olmuştur. CART algoritması ise %81 doğruluk oranına sahiptir. Özniteliklerin sınıflandırılması için önem derecesinin sıralanmasında RF algoritmasını kullanmışlar ancak herhangi bir eşik değer belirleme ve öznitelik seçim işlemi yapmamışlardır.

Bizim bu çalışmamızda ise, kayıp gözlemler satır bazında silindikten sonra elde edilen 600 veri ve 14 adet değişken kullanılmıştır. Literatürde aynı veri setini kullanan çalışmalardan (17-19) farklı olarak, SMOTE yöntemiyle veri seti dengeli hale getirilmiş ve aykırı gözleme sahip değişkenler nedeniyle, aykırı gözlemlere duyarlı öznitelik seçim yöntemi tercih edilmiştir. Burada elde edilen değişkenlerle COVID-19 pozitif hastaları tespit etmek için lojistik regresyon modeli kurulmuş ve öznitelik seçiminden elde edilen her

değişken istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Topluluk öğrenme algoritmaları genel olarak %99 sınıflandırma performansı göstermiştir. Analiz bulgularından elde edilen sonuçlarla geliştirilen mobil uygulama ile rutin kan testlerine ilişkin hasta bilgileri kullanılarak COVID-19 tanısının tahmininde kullanılacak bir model tasarlanmıştır.

COVID-19 tanısının konulmasında PCR testi ve radyolojik bulguların yanında rutin kan testlerinden de yararlanılmaktadır. Tam kan sayımı sonuçlarındaki değişkenler arasındaki ilişkiyi kullanmaya yönelik klinik bilgi, sadeliği ve görece kolay ölçülebilir değişkenleri nedeniyle oldukça önemlidir. Bu çalışmada geliştirilen model ile COVID-19 olma olasılığı en yüksek olan ve olmayan bireyleri ayırabilmeye karar desteği sağlamaya yardımcı bir tahmin modeli tasarlanmıştır. Sadece rutin kan testi değerlerine dayalı bir tahmin etme modeli, diğer viral hastalıklarda da görülebilen lenfopeni, lökopeni ve monositoz gibi bulgular ile de örtüşebileceğinden; bu bulguların da göz önünde bulundurulduğu durumlara ilişkin sonuçlar ile modelin sonuçları kıyaslanıp, COVID-19 ayırt ediciliğinin ilerleyen çalışmalarda çalışılması önerilmektedir. Çalışmada geliştirilen bu model bir klinik risk belirleme aracı olarak kullanılabilir; makine öğrenmesi yöntemleriyle oluşturulan mobil uygulama, klinikteki karar vericilere mobil olarak karar desteği sağlama potansiyeline sahiptir.

SONUÇ

Kayıp gözlem, sınıf dengesizliği ve ilgisiz değişken problemleri giderildikten sonra topluluk öğrenme algoritmalarının sınıflandırma performanslarının arttığı görülmüştür. COVID-19 tanısının tahminlenmesi için oluşturulan model ile hızlı ve pratik bir ara yüze sahip mobil uygulama tasarlanmıştır. Hastanın tam kan sayımı sonuçlarındaki ilgili değişkenlere ait kan değerlerinin girilmesinin ardından COVID-19 tanısı tahminlenebilmektedir. Gelecek çalışmalarda, örneklem sayısının fazla olması, radyolojik bulgu sonuçları PCR testi sonuçları gibi başka değişkenlerin de modele eklenmesi ve farklı hastanelerden elde edilecek hasta sonuçları ile bölgesel çeşitliliğin sağlanması sınıflandırma algoritmalarının eğitilmesi açısından önemli fayda sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard Website [cited 27 April 2021]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Alballa, N., & Al-Turaiki, I. Machine Learning Approaches in COVID-19 Diagnosis, Mortality, and Severity Risk Prediction: A Review. *Informatics in Medicine Unlocked* 2021; 100564.
3. Zhou, Z. H. Ensemble methods: Foundations and algorithms. In *Ensemble Methods: Foundations and Algorithms*. 1st Edition. New York: Chapman and Hall/CRC. 2012..
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395(10229):1054-62.
5. Open Datasets and Machine Learning Projects|Kaggle [Internet]. Available from: <https://www.kaggle.com/datasets>
6. García, Salvador, Julián Luengo, and Francisco Herrera. Data preprocessing in data mining. Vol. 72. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2015.
7. Demirarslan, M., & Suner, A. A Proposal of New Feature Selection Method Sensitive to Outliers and Correlation 2021; bioRxiv 2021.03.11.434934; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.434934>
8. Gislason, P. O., Benediktsson, J. A., & Sveinsson, J. R. Random Forests for land cover classification. *Pattern Recognit Lett.* 2005; 27 (4): 294-300. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.08.011>
9. Ke, G., Meng, Q., Finley, T., et al. LightGBM: A highly efficient gradient boosting decision tree. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2017; 30: 3146-54.
10. Chen, T., & Guestrin, C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining* (pp. 785–94). New York, NY, USA: ACM; 2016 <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
11. Prokhorenkova, L., Gusev, G., Vorobev, A., Dorogush, A.V. and Gulin, A. CatBoost: unbiased boosting with categorical features. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2018; 31.
12. Breiman, L. Bagging predictors. *Machine Learning* 1996; 24 (2): 123–40. <https://doi.org/10.1007/bf00058655>.
13. Ian Goodfellow, Yoshua Bengio, A. C. Deep Learning Book. Deep Learning 2015 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391420-0.09987-X>.
14. Powers D. Evaluation: From Precision, Recall and F-Measure to ROC, Informedness, Markedness & Correlation. *J of Machine Learn Tech* 2011; 2 (1): 37-63.
15. Delgado R & Tibau X-A. Why Cohen's Kappa should be avoided as performance measure in classification. *PLoS ONE* 2019; 14 (9): e0222916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222916>
16. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas.* 1960; 20 (1): 37-46. <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>
17. Yavaş M, Güran A, ve Uysal M. Covid-19 Veri Kümesinin SMOTE Tabanlı Örnekleme Yöntemi Uygulanarak Sınıflandırılması. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi.* 2020;258-64. <https://doi.org/10.31590/ejosat.779952>
18. Banerjee A, Ray S, Vorselaars B, et al. Use of Machine Learning and Artificial Intelligence to predict SARS-CoV-2 infection from Full Blood Counts in a population. *Int Immunopharmacol* 2020; 86: 106705. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106705>
19. Yaşar, Ş. & Çolak, C. A Proposed Model Can Classify the Covid-19 Pandemic Based on the Laboratory Test Results. *Journal of Cognitive Syst* 2020; 5 (2): 60-3.

The Importance of neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and thrombocyte-lymphocyte ratio in addition to abnormal laboratory parameters in COVID-19 pneumonia

Anormal laboratuvar parametrelerine ilave olarak, nötrofil-lenfosit, monosit-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranlarının COVID-19 pnömonisindeki önemi

Nermin Keni Begendi¹ Fatma Kaçar² Mikail Dağ³ Arzu Tarakçı⁴
Şule Özdemir Armağan⁴ Fatih Saçkan³ Muhammet Cemal Kızılarıslanoğlu⁵

¹ Internal Medicine/ Hematologist, Health Sciences University, Konya City Hospital, Konya, Turkey

² Infectious Diseases, Health Sciences University, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey

³ Internal Medicine, Konya City Hospital, Konya, Turkey

⁴ Infection Diseases, Konya City Hospital, Konya, Turkey

⁵ Internal Medicine/ Geriatrician, Konya City Hospital, Konya Turkey

ABSTRACT

Aim: We aimed to examine the importance of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and thrombocyte-lymphocyte ratio (TLR) in addition to laboratory parameters in terms of pneumonia between patients with and without pneumonia diagnosed with COVID-19 infection.

Materials and Methods: In our retrospective study, 506 patients diagnosed with COVID-19 who were hospitalized and treated between April 2020 and July 2020 were included. While 50.6% (n= 256) of the patients had pneumonia, 49.4% (n= 250) did not have. File informations were scanned; the demographic data, hospitalization and discharge laboratory parameters were recorded.

Results: The median age of the patients was 44.5 (16-89) years, 55.5% (n= 281) of them were male. The median age of patients with pneumonia was higher than those without pneumonia, and the frequency of female gender was higher (p <0.05 for both conditions). The lymphocyte count at hospitalization and discharge was significantly lower in patients with pneumonia (p <0.001, 0.007, respectively). The count of eosinophils at hospitalization was significantly lower in patients with pneumonia (p <0.001). NLR and TLR values were significantly higher in patients with pneumonia at admission and discharge (p <0.008, <0.007, respectively for NLR and p <0.001, p<0.001 respectively for TLR). MLR values at discharge were higher in patients with pneumonia (p = 0.001). In ROC analyzes made in terms of predicting pneumonia; hospitalization CRP level, eosinophil, monocyte counts and TLR values were found to be important variables.

Conclusion: In this study, the importance of monocyte, eosinophil counts and TLR values in COVID-19 pneumonia was demonstrated.

Keywords: COVID-19 pnömonisi, monosit, lenfosit, eozinofil, NLO, MLO, TLO.

ÖZ

Amaç: COVID-19 pnömonisi olan ve olmayan hastalar arasındaki klinik ve hematolojik parametrelerdeki farklılıkların irdelenmesi, yatış ve taburculuk değerlerinin kıyaslanması, laboratuvar parametrelerinin yanında nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO) ve trombosit-lenfosit oranı (TLO)' nın pnömoni açısından öneminin karşılaştırılması amaçlandı.

Corresponding author: Nermin Keni Begendi
Internal Medicine/ Hematologist, Health Sciences University,
Konya City Hospital, Konya, Turkey
E-mail: nermin.keni@gmail.com
Application date: 25.04.2021 Accepted: 11.06.2021

Gereç ve Yöntem: Retrospektif yaptığımız çalışmada Enfeksiyon Hastalıkları servisinde Nisan 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında yatarak tedavi alan COVID-19 tanılı 506 hasta dahil edildi. Hastaların 256'sı pnömoni tablosu olan (%50,6), 250'si pnömoni tablosu olmayan (%49,4) COVID-19 tanılı olgular idi. Her iki hasta grubunda dosya bilgileri taranarak demografik veriler, yatış ve taburculuklarındaki laboratuvar parametreleri, NLO, MLO ve TLO irdelenip karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 44,5 (16-89) yıl olup, %55,5 (n= 281)'i erkek idi. Pnömonisi olan hastaların medyan yaşı pnömonisi olmayanlara göre daha yüksekti ve bu grupta kadın cinsiyet sıklığının daha fazla olduğu görüldü (her iki durumda $p < 0,05$). Pnömonisi olanların hastanede ortanca kalış süresi pnömoni olmayanlara göre daha yüksekti ($p:0,009$). Pnömonisi olanlarda olmayanlara göre yatış ve taburculuk lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük idi (p değeri sırasıyla: $<0,001$, $0,007$). Pnömonisi olanlarda olmayanlara göre yatış eozinofil sayısı anlamlı olarak daha düşük gözlemlendi ($p < 0,001$). Pnömonisi olan hastaların yatış ve taburculuk NLO pnömonisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi (p sırasıyla $<0,008$, $<0,007$). Her iki grupta taburculuk NLO değeri yatış değerine göre düşük saptandı (her iki durumda p ; $<0,001$). TLO pnömonisi olanlarda olmayanlara göre hem yatış hem de taburculukta daha yüksek görüldü (her iki durumda $p < 0,001$). MLO incelendiğinde taburculuk MLO değerleri pnömonisi olanlarda daha yüksek gözlemlendi ($p=0,001$). Pnömoniyi öngörme açısından yapılan ROC analizinde; yatış eozinofil değerinin $\leq 0,02/\mu\text{L}$ olmasının AUC:0,668, %56,3 sensitivite, %71,2 spesifiteye, monosit değerinin $\leq 0,5/\mu\text{L}$ olmasının AUC:0,631, %55,1 sensitivite, %67,6 spesifiteye, TLO değerinin $>105,7$ olmasının AUC:0,611, %75,4 sensitivite, %46,0 spesifiteye sahip olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada özellikle monosit, eozinofil sayıları ve TLO oranlarının COVID-19 pnömonisindeki önemi gösterilmiş oldu.

Anahtar Sözcükler: COVID-19 pneumonia, monocyte, eosinophil counts, NLR, TLR, MLR.

INTRODUCTION

While the rapid course and increased mortality of COVID-19 infection has been remarkable, the new type of coronavirus called as SARS-CoV2, which has different characteristics from other coronaviruses (SARS-CoV and MERS-CoV) was discovered as the causative agent of the disease. Worldwide more than 265.000.000 people have been infected with the virus and more than 5.000.000 deaths have been experienced since December 2019 due to the COVID-19 infection, which was accepted as a pandemic by the WHO on March 12, 2020.

The inflammatory and pro-thrombotic process, which starts with the damage of the virus in the endotelium leads to multisystem circulatory disorders especially in the pulmonary circulation, finally multipl tissue and organ disfunctions occur [1].

The virus affects natural and acquired immune system cells by directly cell damage or indirectly through cytokines and chemokines. As a result, while lymphocytes and eosinophils decrease, an increase in neutrophil and monocyte counts can be observed (1, 2).

In many studies on COVID-19 elevated neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been reported which is used in the follow-up of many solid tumors, bacterial infections, acute

pancreatitis and cardiovascular diseases as an inflammatory marker and prognostic factor (3). In addition, there are COVID-19 studies showing an increase in monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and thrombocyte-lymphocyte ratio (TLR) (4-6).

However, there are not enough studies about COVID-19 pandemia comparing the laboratory parameters between patients with and without pnemonia. We aimed to investigate whether there are differences in laboratory parameters, NLR, MLR, and TLR values between patients with and without pneumonia in the course of COVID-19 infection.

MATERIALS and METHODS

In this retrospective study 506 patients diagnosed with COVID-19 were included who received inpatient treatment between April 2020 and July 2020 in the Infection Service of Konya Training and Research Hospital. Among the patients hospitalized between the dates mentioned, those with confirmed diagnosis of Covid-19 were included in the study. The demographic characteristics (age and gender) of the patients on the hospitalization day, as well as the laboratory and radiologic examinations results were recorded. These examinations included COVID-19 RT-PCR test, thorax CT, hemogram, CRP, ferritin, kidney and liver function tests. In addition, the hemogram results at discharge were also recorded.

In patients whose COVID-19 infection was confirmed with a positive COVID-19 RT-PCR test, the pneumonia status was confirmed by chest CT in addition to clinical and laboratory findings. From the hemogram parameters, NLR obtained by dividing the neutrophil count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) by the count of lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$), MLR obtained by dividing the monocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) by the count of lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$) and the TLR values obtained by dividing the platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) by the count of lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$) were calculated. Primarily, we have received approval from the Ministry of Health of the Republic of Turkey established scientific studies. In addition, data collection procedures started after obtaining approval from the Medical Specialization Training Board (with the letter dated 02.07.2020 and numbered 48929119/774) of Konya Training and Research Hospital.

Statistical Analysis

Analytical and graphical methods were used to evaluate the data in terms of normal distribution. The normal distribution of the data was determined using skewness-kurtosis values, Kolmogorov-Smirnov test and variance coefficient from analytical methods, and graphical methods with histogram and detrended Q-Q plot graphs. Mann Whitney U test was used to compare numerical variables between two groups. It was observed that all numerical parameters in the study did not show normal distribution and numerical parameters were shown with median (min-max). In comparison of categorical variables; Fisher's exact test or Chi-square test was used according to suitability. Wilcoxon test was used to evaluate the changes in the patients' admission and discharge laboratory values within the groups. MedCalc program was used to perform ROC analysis to evaluate the cut-off values, sensitivity and specificity of biochemical and hemogram parameters that best predict the status of COVID pneumonia in the course of infection. The Statistical Package for the Social Sciences software version 25.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) was used for statistical calculations. A p value of <0.05 was accepted for statistical significance.

RESULTS

Demographic Characteristics of Patients:

A total of 506 patients diagnosed with COVID-19 treated in the infection service, 50.6% of whom

with pneumonia and 49.4% without pneumonia were included. While 55.5% ($n = 281$) of the patients were male, 44.5% ($n = 225$) were female and 52% of those with pneumonia were women. The median age was 44.5 (16-89) years, and it was 51 (16-84) years in patients with pneumonia ($p < 0.001$). While additional comorbid diseases were observed more in patients with pneumonia, complaints of fever, dry cough, shortness of breath, sputum and weakness were significantly higher in this group ($p < 0.001$ for both).

Clinical and Laboratory Parameters:

While the median hospitalization day of all patients was 5 (4-26) days, it was observed longer in patients with pneumonia than those without pneumonia ($p = 0.009$).

The leukocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) at hospitalization was significantly lower in those with pneumonia ($p = 0.006$). The lymphocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) at hospitalization and discharge was significantly lower in patients with pneumonia ($p < 0.001$, 0.007 , respectively). The median value of eosinophil count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) at hospitalization was lower in patients with pneumonia ($p < 0.001$), and a significant increase at discharge was observed in all patients ($p < 0.001$). Monocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$) at hospitalization were significantly lower in those with pneumonia ($p < 0.001$). In all patients the RBC values ($\times 10^6/\mu\text{L}$) at hospitalization were significantly higher than the values measured at discharge ($p < 0.001$). In patients with pneumonia both hospitalization and discharge Hb values (gr/dL) were lower (for both $p < 0.001$). The comparison of hemogram parameters has been shown in (Table-1).

It was observed that both NLR and TLR values were higher in patients with pneumonia at both hospitalization and discharge (respectively $p < 0.001$, $p < 0.001$ for both values and both conditions). In all patients MLR decreased significantly at discharge ($p < 0.001$). The important values of NLR, MLR and TLR have been compared in (Table-2).

Patients with pneumonia had significantly higher CRP and ferritin levels (respectively $p < 0.001$, $p = 0.003$) (Table-3).

The comparison of important laboratory levels at hospitalization and discharge of patients with and without pneumonia has been shown in (Table-4).

Table-1. Comparison of the hemogram parameters of COVID patients according to pneumonia status.

	Total N=506	Without pneumonia N=250	With pneumonia N=256	p value
leukocyte at admission	5.8 (1.9-48.8)	6 (1.9-48.8)	5.6 (1.9-20.1)	0.006
leukocyte at discharge	6.1 (2.3-44.6)	6.2 (2.5-44.6)	6 (2.3-29.5)	0.471
neutrophil at admission	3.4 (0.7-41.8)	3.5 (1.1-41.8)	3.4 (0.7-17.6)	0.447
neutrophil at discharge	3.3 (0.7-39.8)	3.3 (0.7-39.8)	3.4 (0.9-27.1)	0.509
lymphocyte at admission	1.6 (0.2-5.1)	1.7 (0.2-5.1)	1.4 (0.4-4.5)	<0.001
lymphocyte at discharge	2 (0.2-6)	2.1 (0.2-6)	1.9 (0.4-4.9)	0,007
eosinophil at admission	0 (0-0.8)	0.1 (0-0.8)	0 (0-0.4)	<0.001
eosinophil at discharge	0.1 (0-2.5)	0.1 (0-2.5)	0.1 (0-0.5)	0.090
RBC at admission	4.8 (2.2-6.3)	4.8 (3.5-6.2)	4.7 (2.2-6.3)	0.233
RBC at discharge	4.6 (1.7-6.4)	4.7 (2.9-6.4)	4.5 (1.7-6.1)	0.004
Hb at admission	13.9 (7.7-18.3)	14.4 (8-18.3)	13.5 (7.7-17.8)	<0.001
Hb at discharge	13.4 (5.9-18.4)	13.9 (8.3-18.4)	12.9 (5.9-17.1)	<0.001
thrombocyte at admission	202.5 (43-644)	202 (61-644)	203 (43-480)	0.940
thrombocyte at discharge	246 (52-697)	228 (53-697)	268.5 (52-589)	<0.001
monocyte at admission	0.5 (0.1-8.4)	0.6 (0.1-2.3)	0.5 (0.2-8.4)	<0.001
monocyte at discharge	0.6 (0-2)	0.5 (0-2)	0.6 (0.1-1.9)	0.279

Leukocyte, neutrophil, lymphocyte, eosinophil, monocyte and thrombocyte units: ($\times 10^3 /\mu\text{L}$), RBC unit: ($\times 10^9 /\mu\text{L}$), Hb unit: gr/dL

Table-2. Comparison of the NLR, MLR and TLR levels of COVID patients according to pneumonia status.

	Total N=506	Without pneumonia N=250	With pneumonia N=256	p value
NLR at admission	2 (0.4-26.7)	1.9 (0.5-26.7)	2.3 (0.4-23.8)	0.008
NLR at discharge	1.7 (0.5-56.5)	1.5 (0.5-17.5)	1.8 (0.5-56.5)	0.007
TLR at admission	128.9 (14.1-1160)	114.5 (37.9-1160)	143.1 (14.1-516.2)	<0.001
TLR at discharge	125.9 (15.3-663.8)	106.2 (31.5-663.8)	138 (15.3-559.3)	<0.001
MLR at admission	0.33 (0.1-3.9)	0.34 (0.1-3.4)	0.33 (0.1-3.9)	0.769
MLR at discharge	0.28 (0-3.9)	0.27 (0-2.2)	0.29 (0.1-3.9)	0.001

NLR: neutrophil count/lymphocyte count, TLR: thrombocyte count/lymphocyte count , MLR: monocyte count/lymphocyte count

Table-3. Biochemistry parameters of COVID patients according to pneumonia status.

	Total N=506	Without pneumonia N=250	With pneumonia N=256	p value
AST	26 (10-104)	25 (10-104)	27 (11-90)	0.011
ALT	20 (4-268)	20 (4-268)	21 (6-91)	0.495
Creatinine	0.9 (0.4-8)	0.9 (0.4-3.6)	0.9 (0,5-8)	0.235
Urea	27 (10.3-120)	25 (10.3-104)	29 (12.2-120)	<0.001
CRP	7 (3-271)	4.3 (3-236.7)	10.6 (3.1-271)	<0.001
Ferritin	77 (3.4-3927)	67 (4.6-3927)	98.5 (3.4-1650)	0.003

AST, ALT units: U/L, ürea and creatinine unit: mg/dL, CRP unit: mg/L, ferritin unit: ng/mL

Table-4. Differences between important laboratory values of COVID patients at admission and discharge.

	Total N=506	p value	Without pneumonia N=250	p value	With pneumonia N=256	p value
Leukocyte at admission	5.8 (1.9-48.8)	0.001	6 (1.9-48.8)	0.665	5.6 (1.9-20.1)	p<0.001
Leukocyte at discharge	6.1 (2.3-44.6)		6.2 (2.5-44.6)		6 (2.3-29.5)	
Neutrophil at admission	3.4 (0.7-41.8)	0.308	3.5 (1.1-41.8)	0.033	3.4 (0.7-17.6)	0.552
Neutrophil at discharge	3.3 (0.7-39.8)		3.3 (0.7-39.8)		3.4 (0.9-27.1)	
Lymphocyte at admission	1.6 (0.2-5.1)	p<0.001	1.7 (0.2-5.1)	p<0.001	1.4 (0.4-4.5)	p<0.001
Lymphocyte at discharge	2 (0.2-6)		2.1 (0.2-6)		1.9 (0.4-4.9)	
Eosinophil at admission	0 (0-0.8)	p<0.001	0.1 (0-0.8)	p<0.001	0 (0-0.4)	p<0.001
Eosinophil at discharge	0.1 (0-2.5)		0.1 (0-2.5)		0.1 (0-0.5)	
RBC at admission	4.8 (2.2-6.3)	p<0.001	4.8 (3.5-6.2)	p<0.001	4.7 (2.2-6.3)	p<0.001
RBC at discharge	4.6 (1.7-6.4)		4.7 (2.9-6.4)		4.5 (1.7-6.1)	
Hb at admission	13.9 (7.7-18.3)	p<0,001	14.4 (8-18.3)	p<0,001	13.5 (7.7-17.8)	p<0,001
Hb at discharge	13.4 (5.9-18.4)		13.9 (8.3-18.4)		12.9 (5.9-17.1)	
Thrombocyte at admission	202.5 (43-644)	p<0,001	202 (61-644)	p<0,001	203 (43-480)	p<0,001
Thrombocyte at discharge	246 (52-697)		228 (53-697)		268.5 (52-589)	
Monocyte at admission	0.5 (0.1-8.4)	0.915	0.6 (0.1-2.3)	p<0.001	0.5 (0.2-8.4)	p<0.001
Monocyte at discharge	0.6 (0-2)		0.5 (0-2)		0.6 (0.1-1.9)	
NLR at admission	2 (0.4-26.7)	p<0.001	1.9 (0.5-26.7)	p<0,001	2.3 (0.4-23.8)	p<0.001
NLR at discharge	1.7 (0.5-56.5)		1.5 (0.5-17.5)		1.8 (0.5-56.5)	
TLR at admission	128.9 (14.1-1160)	0.299	114.5 (37.9-1160)	0.293	143.1 (14.1-516.2)	0.746
TLR at discharge	125.9 (15.3-663.8)		106.2 (31.5-663.8)		138 (15.3-559.3)	
MLR at admission	0.33 (0.1-3.9)	p<0.001	0.34 (0.1-3.4)	p<0.001	0.33 (0.1-3.9)	p<0.001
MLR at discharge	0.28 (0-3.9)		0.27 (0-2.2)		0.29 (0.1-3.9)	

Leukocyte, neutrophil, lymphocyte, eosinophil, monocyte and thrombocyte units: ($\times 10^3 /\mu\text{L}$), RBC unit: ($\times 10^9 /\mu\text{L}$), Hb unit: gr/dL, NLR: neutrophil count/lymphocyte count, TLR: thrombocyte count/lymphocyte count, MLR: monocyte count/lymphocyte count

ROC Analysis Results

In ROC analysis made in terms of predicting pneumonia in COVID-19 infection; CRP value of >3.93 mg/dL at hospitalization had AUC: 0.675 with 87.9% sensitivity and 47.6% specificity, the eosinophil value of $\leq 0.02/\mu\text{L}$ had AUC: 0.668 with 56.3% sensitivity and 71.2% specificity, monocyte value of $\leq 0.5/\mu\text{L}$ had AUC: 0.631 with 55.1% sensitivity and 67.6% specificity. TLR value of >105.7 had AUC: 0.611 with 75.4% sensitivity and 46% specificity, NLR value of >1.59 had AUC: 0.569 with 73.8% sensitivity and 40% specificity. CRP, eosinophil, monocyte and TLR were determined as markers with high positive predictive parameters in favor of COVID-19 pneumonia.

DISCUSSION

In this study, it has been shown that especially lymphocyte, monocyte, eosinophil counts and and TLR values may be important in COVID-19 pneumonia. It is thought that the comparison of the clinical and laboratory data of patients with and without pneumonia in the course of COVID-19 disease, as well as the determination of pneumonia predictive laboratory parameters will contribute to science. The lack of sufficient studies comparing these two groups during COVID-19 infection, reveals the significance and difference of the current study.

In a meta-analysis advanced age, obesity, and high fever were found to be independent variables predicting COVID-19 pneumonia (7). The importance of NLR in terms of prognosis and mortality has been frequently emphasized in studies (5, 6). The incidence of pneumonia in patients in the study was 50.6% (n = 256). The median age of patients with pneumonia was higher (p <0.05).

Many significant changes develop during the course of COVID-19 disease in hemogram and biochemical parameters. In most of the studies since the beginning of the epidemic, variables in predicting organ involvement and disease prognosis have been reported (8, 9). Leukopenia, leukocytosis and lymphopenia are the most frequently reported changes. Although leukocytosis is more common in severe disease, it has been reported to be around 25% (10, 1). Lymphopenia and neutrophilia have been reported as prognostic factors for severe disease in many studies (11). Eosinopenia is frequently reported in the course of COVID-19 and is has

been used as a prognostic marker for severe disease (9,12). Although the median leukocyte, lymphocyte, neutrophil and eosinophil counts of all patients diagnosed with COVID-19 in the study were mostly in the normal range, in the group with pneumonia the eosinophils and lymphocytes which frequently decrease in the course of infection especially in severe pneumonia, had been observed to be lower (p <0.05). Although the monocyte count generally increases during the inflammatory process, some studies comparing the healthy population with COVID-19 patients reported a slight increase in the patient group. However, in studies with large patient groups, monocyte count has been reported generally within normal limits (13, 14). In studies on COVID-19 thrombocytopenia has also been reported as a poor prognostic marker (15). In our study, the monocyte count of all patients was mostly within the normal range and it was compatible with the literature. Median monocyte count at hospitalization of patients with pneumonia were lower.

Although studies have reported that the platelet count decreases due to consumption and low values are associated with severe disease in the prothrombotic process which starts as a result of the damage by the virus in the endothelium and there are also studies reporting that reactive thrombocytosis develops as a result of inflammation (12, 16). While thrombocyte levels were within normal range in our patients, significant increment in thrombocyte count at discharge in both groups (p <0.001) can be explained by reactive thrombocytosis. The fact that the patients in the study were followed up in the clinic and the intensive care patients were not included may explain that laboratory parameters were mostly within the normal range in our patients.

It has been reported that a gradual decrease in RBC and Hb values has been observed within days in the course of the infection due to the damage developed in erythrocytes and suppression of erythropoiesis in bone marrow by the toxic effects of the virus on both mature and precursor cells (16, 17). During the recovery period of the infection, RBC and Hb values were reported as parameters that recovered at the latest (17). In the study, in all patients the lower RBC and Hb values at discharge (p <0.001 for both) were consistent with the literature.

Although NLR usually increases, especially in severe infection, it has been reported as one of the most important factors predicting disease prognosis and mortality (18). Although the normal NLR value was detected in the range of 0.78-3.53 in a healthy adult population in one study, there is no known universally accepted reference range (19). It has also been reported that the NLR varies according to gender and age. The median admission NLR value of the patients included in the study was 2 (0.4-26.7).

In addition, there are studies on COVID-19 showing that MLR and TLR values which are among the new inflammation markers, increase in the course of infection, especially in severe disease. These markers can be used as significant predictive variables in terms of mortality and prognosis in COVID-19 infection (20, 21). In a multi-center study, it has been determined that MLR is the most important marker to predict COVID-19 infection [21]. In the study, it was found that NLR and TLR values at hospitalization were higher in pneumonia group (p: 0.008, <0.001, respectively).

In studies, different cut-off values with predictive importance for NLR, TLR and MLR on poor prognosis and mortality of COVID-19 infection have been reported. In the comparison of the laboratory parameters of the two groups; lymphocyte, eosinophil, monocyte, CRP, NLR and TLR values were taken into consideration to predict Covid-19 pneumonia. It was found that CRP, eosinophil, monocyte and TLR were significant predictive markers in favor of Covid-19 pneumonia.

Limitations of the study:

Since the mortality rate was low in our patient population, the importance of these variables in terms of mortality and prognosis could not be evaluated.

Multi-center studies with larger patient populations are needed to clarify the course of COVID-19 pneumonia and to determine the important laboratory parameters in the diagnosis and follow-up.

Conflict of interest: There is no conflict of interest between the authors.

REFERENCES

1. Qing Ye, Bili Wang and Jianhua Mao. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19, *J. Inf. Secur.* 80 (2020): 607-13.
2. Hamed Akbari, Reza Tabrizi, Kamran B. Lankarani et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *ELSEVIER, Life Sciences* 258 (2020): 118167
3. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX. Neutrophil to lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection* 81 (2020): e6-e12.
4. M. S. Asghar, N.A. Khan, S.J.H. Kazmi, et al. Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *medRxiv June* 2020.
5. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR, PLR in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol* 2020;84: 106504.
6. Xue Wang, Xincheng Li, Yu Shang et al. Ratios of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiology and Infection* 2020: 148, e211, 1-8. <https://doi.org/10.1017>.
7. Wannarat A. Pongpirul, Surasak Wiboonchutikul, Lantharita Charoenpong et al, Nayot Panitantum, Apichart Vachiraphan, Sumonmal Uttayamakul et al. Clinical course and potential predictive factors for pneumonia of adult patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A retrospective observational analysis of 193 confirmed cases in Thailand. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020: Oct; 14 (10): e0008806: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008806>.
8. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu et al. He. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020:1708-20.
9. Ruchong Chen, MD, Ling Sang, MD, Mei Jiang, PhD et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020: Jul; 146 (1): 89–100 doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003
10. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020: 382 (18): 1708-1713.

11. T. A. Khartabila, H. Russchera, Ajam van der Venb, and Y. B. de Rijkea. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemacytometry markers in COVID-19 patients. *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*. 2020: June: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1774736>.
12. Guoguang Lu, Jing Wang. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clinica Chim Acta* 508 (2020): 98-102 doi: 10.1016/j.cca.2020.04.034
13. Qin C, Zhou L, Hu Z. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
14. Song C-Y, Xu J, He J-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. medRxiv. March 8, 2020: **doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>.
15. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis *Clin Chim Acta*. 2020: 506:145-8.
16. Yang M, Li CK, Li K. Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms (review). *Int J Mol Med*. 2004: 14 (2): 311-5.
17. Tian S, Zhu X, Sun X. Longitudinal analysis of laboratory findings during the process of recovery for patients with COVID-19. medRxiv. April 7, 2020: **doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.20053280>.
18. Feng Z, Yu Q, Yao S. Early prediction of disease progression in 2019 novel coronavirus pneumonia patients outside Wuhan with CT and clinical characteristics. medRxiv. 2020. **doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20025296>.
19. Patrice Forget, Céline Khalifa, Jean-Philippe Defour et al. What is the normal value of the neutrophil to lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* (2017): 10:12 DOI 10.1186/s13104-016-2335-5.
20. Junnan Peng, Di Qi, Guodan Yuan et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, crosssectional study *J Clin Lab Anal*. 2020: 34: e23475.
21. Gong J, Ou J, Qiu X. A tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. medRxiv. 2020. **doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037515>.

Acil serviste tıbbi sosyal hizmet müdahalesi gereksinimi olan hastaların retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of patients who need social service interview in emergency department

Sercan Yalçınlı

Funda Karbek Akarca

Berna Yerdelen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, bir üçüncü basamak üniversite hastanesi acil servisine başvuran ve sosyal hizmet değerlendirmesi yapılan hastaların özellikleri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Acil servise 2012-2019 yılları arasında başvuran ve sosyal hizmet değerlendirmesi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosya kayıtları retrospektif olarak taranarak, hastaların demografik ve klinik özellikleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonu 243 hastadan oluştu. Ortalama yaş $55,6 \pm 20,3$ olarak belirlendi ve hastaların %65,8'i erkekti (n:160). Sosyal hizmet değerlendirmesinin talep edilmesinin en yaygın nedenleri, hastaların barınma (%36,2), ulaşım (%30,0) ve rehberlik hizmetleri (%18,9) ihtiyaçlarıydı. Sosyal hizmet birimi tarafından hastalara en sık; danışmanlık (%28,4), hasta yakınlarına ulaşma (%23), Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü ile temasa geçilmesi (%20,6), psiko-sosyal görüşme (%15,2) şeklinde hizmet verildiği belirlendi. Hastaların sosyal hizmet birimi değerlendirmesi sonrası % 35,7'sinin kuruma yönlendirildiği (n:84), %23,4'ünün yakınlarına teslim edildiği (n:55), %16,6'sının da kuruma yerleştirildiği (n:39) saptandı.

Sonuç: Acil servislerde sosyal hizmet uzmanı değerlendirmesine ihtiyaç duyulur. Barınma ve ulaşım sorunları en sık sosyal hizmet desteği istenme nedenleridir. Acil servis çalışanlarının sosyal hizmet uygulamalarının kapsamı hakkında farkındalıklarının artırılması gerekir. Acil servislerde tam zamanlı sosyal hizmet görevlilerinin daha fazla hastaya temas edebilmek için bulunması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Tıbbi sosyal hizmet, acil servis, sosyal hizmet uzmanı.

ABSTRACT

Aim: In this study, we wanted to investigate the characteristics of patients who applied to a tertiary university hospital emergency department and underwent social service assessment.

Materials and Methods: We included patients who presented to the emergency department between 2012 and 2019 and underwent social service assessment. We retrospectively searched the demographic and clinical characteristics of the patients by patient file records.

Results: The study population consisted of 243 patients. The mean age was 55.6 ± 20.3 years, and 65.8% (n: 160) of the patients were male. The most common reasons for requesting social work evaluation are accommodation (36.2%), transportation (30.0%), and guidance services (18.9%) needs of patients. The most common supports of social workers occurred as; counseling (28.4%), reaching relatives (23%), contacting the Provincial Directorate of Family, Labor and Social Services (20.6%), and psycho-social interview (15.2%). After the evaluation, it was determined that the social workers referred 35.7% (n: 84) of the patients to the institution, 23.4% delivered to their relatives (n: 55), and 16.6% (n: 39) placed in the institution.

Sorumlu yazar: Sercan Yalçınlı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-posta: sercanyalcinli@yahoo.com.tr
Başvuru tarihi: 25.05.2021 Kabul tarihi: 31.07.2021

Conclusion: *There is a need for social workers in emergency departments. Accommodation and transfer problems are the most common reasons for seeking social service support. The awareness of emergency medicine professionals about the scope of social work practices should be increased. Full-time social workers need to be present in emergency departments to be able to contact more patients.*

Keywords: *Medical social work, emergency medicine, medical social worker.*

GİRİŞ

Acil servisler başvuranlara sosyo-ekonomik durumlarına bakılmaksızın eşit şekilde sağlık hizmeti verilen hastane birimleridir. Bu hizmetin sunumu sırasında zaman zaman psiko-sosyal veya sosyo-ekonomik açıdan dezavantajlı (kimsesiz, engelli, şiddet mağduru, göçmen vb.) hasta grupları ile karşılaşmaktadır. Acil servisler dezavantajlı grupların sağlık hizmetlerinden faydalanabilmeleri açısından önemli bir erişim noktasıdır (1). Acil servis başvurusuna yol açan tıbbi durum kadar bu hastaların tedavi sırasında ve sonrasında yeterli sosyal desteğe ulaşabilmeleri de önemlidir. Klasik hekim-hasta temelli yaklaşım hastaların sosyal sorunlarını çözmekte yetersiz kalır ve acil servislerde kalış süreleri uzar aynı zamanda gereksiz hastane yatışları yapılabilir (2). Böyle durumlarda disiplinler arası işbirliğinin sağlanabilmesi için sosyal hizmet desteği almak kaçınılmazdır (3). Sosyal hizmet desteğinin sağlanması hastaların acil servislerde geçirdikleri sürelerde kısılmayı, sosyal güvence sisteminden faydalanmalarını ve daha az hastane yatış ihtiyacını sağlamaktadır (2, 4). Bu hizmetin sağlanmasında arzu edilen durum acil servis işleyişine uygun olarak 7/24 sosyal hizmet yetkililerine ulaşmak olsa da bu destek çoğu zaman mesai saatleri içerisinde karşılanır (5).

Literatürde ulusal ölçekte acil servislerde sosyal hizmet gereksinimi olan hastaların değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır. Özellikle acil serviste hangi hasta profilinin bu desteğe daha çok ihtiyaç duyduğu, sosyal hizmet desteği alan hastaların sonuçlarının nasıl olduğu gibi demografik ve tanımlayıcı verilerin sunulduğu kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada acil serviste sosyal hizmet uzmanı desteği alan hastaların tanımlayıcı verileri araştırılarak literatüre katkı sunulması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif tanımlayıcı bir araştırma gerçekleştirildi. Araştırma evrenini 2012-2019 yılları arasında bir 3. basamak üniversite hastanesi acil servisine başvuran ve sosyal hizmet uzmanı değerlendirmesine tabi tutulan hastalar oluşturdu. Araştırmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı (Karar No: 21-

1.1T/54). Hastaların verileri 2017-2019 yılları arasında elektronik hasta dosyaları üzerinden, 2012-2016 yılları arasında ise hasta kartları üzerinden elde edildi. Bu kapsamda hastaların; yaş, cinsiyet, acil servis de kalış süreleri (saat olarak), acil servise başvuru şekilleri (112, ayaktan, diğer), sosyal güvencesi, acil servis başvuru nedeni (medikal, madde alımı, şiddet, psikiyatrik, palyatif), acil servis son tanısı, sosyal hizmet değerlendirme nedeni (madde alımı, rehberlik, barınma talebi, ulaşım talebi, intihar, adli vaka, şiddet, diğer), sosyal hizmet katkısı (psiko-sosyal görüşme, danışmanlık, il müdürlüğü ile görüşme, belediye hizmetleri, yakınlarına ulaşma, güvenli ulaşım), sosyal hizmet değerlendirmelerinin sonuçlanma şekli (kuruma yerleştirildi, kuruma yönlendirildi, yakınlarına teslim edildi, güvenli ulaşım sağlandı, taburculuğu sağlandı), acil servis sonuçlanma şekli (taburcu, sevk, yatış, eksitus, izinsiz terk) gibi değişkenler incelendi.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 25.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Nominal ve ordinal veriler için tanımlayıcı istatistikler frekanslar ve yüzdeler kullanılarak verildi.

BULGULAR

Araştırma için toplam 295 hasta dosyası tarandı. Dosya kayıtlarının yetersizliği nedeni ile 52 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma verileri toplamda 243 hasta üzerinden değerlendirildi. Hastaların %65,8'ini (n:160) erkek cinsiyet oluşturdu. Yaş ortalaması $55,6 \pm 20,3$ (minimum: 13, maksimum: 94) olarak belirlendi. Hastaların acil servise en sık 112 aracılığı ile getirildiği anlaşıldı (n:169, %70,1). Barınma durumu açısından hastaların %71,1'i (n:172) evde ikamet ederken, %23,1'inin (n:56) evsiz (bimekan) olduğu belirlendi. Hastaların %88,2'sinin (n:212) bir sosyal güvencesinin olduğu saptandı. Acil servis tanıları % 55,6 ile medikal sorunlar (n: 135) kaynaklı iken bu durumu %18,1 ile psikiyatrik nedenlerin (n:44) ve %16,5 ile palyatif sorunların (n:40) izlediği gözlemlendi.

Tablo-1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Cinsiyet	n	%
• Erkek	160	65,8
• Kadın	83	34,2
Toplam	243	100
Başvuru Şekli	n	%
• 112	169	70,1
• Ayaktan	46	19,1
• Diğer (yakını, tanıklar vs.)	28	10,8
Toplam	243	100
Barınma Durumu	n	%
• Ev (Yakınlarıyla veya tek başına)	172	71,1
• Evsiz (bimekan)	56	23,1
• Huzurevi	10	4,1
• Kadın Sığınma Evi	5	1,7
Toplam	243	100
Sosyal Güvence Durumu	n	%
• 4 A (SSK*)	106	43,6
• 4 B (Bağ-Kur**)	18	7,4
• 4 C (Emekli Sandığı)	14	5,8
• Ücretli	31	12,8
• Yeşil kart	55	22,6
• GSS***	19	7,8
Toplam	243	100
Acil Servis Tanı Kategorisi	n	%
• Madde alımı	13	5,3
• Şiddet	11	4,5
• Psikiyatrik Hastalık	44	18,1
• Medikal Sorun	135	55,6
• Palyatif Durum	40	16,5
Toplam	243	100
Sosyal Hizmetler Birimine Konsültasyon Nedeni	n	%
• Madde alımı	9	3,7
• Rehberlik	46	18,9
• Barınma Talebi	88	36,2
• Ulaşım Talebi	73	30,0
• Adli Vaka (ihmal-istismar)	8	3,3
• Şiddet	8	3,3
• İntihar teşebbüsü	8	3,3
• Nakit ihtiyacı	3	1,2
Toplam	243	100
Sosyal Hizmet Biriminin Katkısı	n	%
• Psiko-sosyal Görüşme	37	15,2
• Danışmanlık	69	28,4
• Aile ve Sosyal Politikalar İl Müdürlüğü ile Görüşme	50	20,6
• Belediye Hizmetleri Desteği Sağlama	6	2,5
• Yakınlarına Ulaşma	56	23,0
• Güvenli Ulaşım Sağlama	25	10,3
Toplam	243	100
Sosyal Hizmet Birimi Sonuçlandırma Şekli	n	%
• Kuruma Yerleştirme	39	16,6
• Kuruma Yönlendirme	84	35,7
• Yakınlarına Teslim	55	23,4
• Güvenli Ulaşım Sağlama	27	11,5
• Taburculuk	30	12,8
Toplam	235	100
Acil Servis Sonlanım Şekli	n	%
• Taburcu	179	73,7
• Hastaneye Yatış	29	11,9
• Dış Merkeze Sevk	20	8,2
• Eksitus	5	2,1
• İzinsiz terk	10	4,1
Toplam	243	100

*Sosyal Sigortalar Kurumu, **Esnaf ve Sanatkârlar ve Diğer Bağımsız Çalışanlar Sosyal Sigortalar Kurumu, ***Genel Sağlık Sigortası

Hastalardan sosyal hizmet değerlendirmesi talebinin oluşturulmasının en sık nedenlerini sırasıyla barınma talebi (%36,2), ulaşım talebi (%30,0), rehberlik hizmetleri (%18,9) oluşturdu. Sosyal hizmet birimi tarafından hastalara en sık; danışmanlık (%28,4), hasta yakınlarına ulaşma (%23), Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü ile temasa geçilmesi (%20,6), psiko-sosyal görüşme (%15,2) şeklinde hizmet verildiği belirlendi. Hastaların sosyal hizmet birimi değerlendirmesi sonrası % 35,7'sinin kuruma yönlendirildiği (n:84), %23,4'ünün yakınlarına teslim edildiği (n:55), %16,6'sının da kuruma yerleştirildiği (n:39) saptandı. Acil servisten hastaların %73,7'sinin taburculuğu sağlanırken (n:179), %20,1'inin hastaneye yatırıldığı ve %2,1'inin vefat ettiği (n:5) belirlendi. Hastaların acil serviste ortalama kalış süresi 61,2 ± 79,7 saat (minimum:1, maksimum:580) olarak belirlendi. Çalışma verileri ile ilgili ayrıntılar Tablo-1'de sunuldu.

TARTIŞMA

Ülkemizde sosyal hizmet uzmanları 1965 yılında hastanelerde çalışmaya başlamıştır (6). Zamanla sosyal hizmet uzmanlarının hastane içerisindeki faaliyet alanları oldukça genişlemiştir ve gerontoloji, fiziksel tedavi ve rehabilitasyon, organ nakli, hemodiyaliz birimleri, sosyal pediatri gibi alanlarda çalışmaya başlamışlardır (7). Sosyal hizmet uzmanlarının hastane içerisindeki varlıkları bu kadar eskiye dayanmasına ve çalışma alanlarının giderek genişlemesine rağmen diğer sağlık çalışanları tarafından bilinirlikleri yüksek değildir. Yavuz ve ark. tarafından yapılan, hekim, hemşire ve diğer sağlık personellerinin dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların %46'sı hastanelerinde çalışan bir sosyal hizmet uzmanı olduğunu bilmediklerini belirtmiştir. Bu durum hekimler için %39, ebe-hemşireler için de %40 olarak saptanmıştır (8).

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Tıbbi Sosyal Hizmet Uygulaması Yönergesine göre tıbbi sosyal hizmet: '*Ayakta ya da yatarak tedavi gören hastaların tıbbi tedaviden etkili bir şekilde yararlanması, sosyal sağlığının korunması ve geliştirilmesi, tedavi sürecinde hastanın ailesi ve çevresi ile ilişkilerinin düzenlenmesi, hastanın tedavi sürecini etkileyen psiko-sosyal ve sosyo-ekonomik sorunlarının zamanında çözümlenerek sosyal işlevselliğini yeniden kazanması amacı ile yürütülen sosyal hizmet uygulaması*' olarak tanımlanmaktadır. Aynı yönergede sosyal hizmet müdahalesi de: '*Bireyle, grupta, aileyle, toplumla sosyal hizmet ve sosyal hizmet araştırması*

yöntemlerinin kullanıldığı ve başvuru, inceleme, müdahale, değerlendirme, uygulama, sonuçlandırma ve izleme aşamalarının gerçekleştirildiği tıbbi sosyal hizmet uygulaması' olarak belirtilmektedir (9). Acil servisler yukarıdaki tanımlamalar dikkate alındığında sosyal hizmet desteği ihtiyacı duyulma olasılığı yüksek olan hastane birimleridir. Bu durum ülkemizde hem acil servis başvurularının nüfusa oranla yüksek olmasından hem de Acil servislerin hastane hizmetleri ile toplum arasında ara yüz vazifesi görmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle ihtiyacı olan hastalara zamanında müdahale edebilmek adına hızlı bir şekilde sosyal hizmet değerlendirmesine ulaşabilmek önem arz eder. Ancak bu durum hem ülkemiz de hem de uluslararası alanda yaygın değildir. Sosyal hizmet ihtiyacı olan hastalara sıklıkla mesai saatleri içerisinde hizmet verilebilmektedir (5) .

Ülkemizde acil servislerde en çok kimsesiz ve evsizlerin (bimekanların) barınma sorunlarının ortadan kaldırılması, hastaların acil servislerden nakil işlemlerinin gerçekleştirilmesi, kadına yönelik şiddet, istismar, çocuk ihmali, intihar gibi durumlarda sosyal hizmet desteği sağlanmaktadır (10). Acil servislerde sosyal hizmet değerlendirmelerinin merkezinde hastaların maddi kısıtlılıklarından kaynaklanan sorunların giderilmesi bulunmaktadır (6). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda da hastaların %70'lik bir kısmında sosyal hizmet değerlendirmesi istenmesinin nedenini acil servisten taburculuk aşamasına gelen ve medikal sorunları giderilen hastaların barınma veya ikametlerine ulaşım sorunlarının oluşturduğu belirlenmiştir. Yani hastalar acil servisten sosyal nedenlerle taburcu edilemediklerinde sağlık çalışanlarının sosyal hizmet birimi desteği ihtiyacı hissettiği anlaşılmaktadır. Buna rağmen şiddet, intihar ve istismar gibi sorunların toplumdaki sıklığı göz önüne alındığında araştırmamızda bu faktörlere maruz kalan hasta gruplarına yeterli sosyal hizmet desteği sağlanamadığı düşünülmektedir.

Acil servisimizde sosyal hizmet uzmanı desteği mesai saatleri içerisinde gerçekleştirilmektedir. Tam zamanlı acil serviste çalışan bir sosyal hizmet görevlisi bulunmamaktadır. Araştırmamız 2012-2019 yılları arasında acil servisten sosyal hizmet uzmanı müdahalesi yapılan hastaları kapsamaktadır. Çalışmamız ile ilgili en çok dikkati çeken durum, sadece 2019 yılında yaklaşık 200.000 hastanın acil servisimize başvurduğu

göz önüne alındığında, az sayıda hastanın sosyal hizmet uzmanı değerlendirmesine alınmış olmasıdır. Literatür verileri de göz önünde bulundurulduğunda bu duruma yol açabilecek olası etkenler; sağlık çalışanlarının sosyal hizmet uzmanı değerlendirmesi ihtiyacı olan hastaları fark etmelerindeki yetersizlik, hastanede sosyal hizmet değerlendirmesi yapılabildiğinin farkında olunmaması ve sosyal hizmet uzmanına sadece mesai saatleri içerisinde ulaşılması gibi faktörler olabilir. Gelecekteki çalışmalarda bu faktörlerin acil servislere sosyal hizmet sunumu üzerine etkisi araştırılmalıdır.

Literatür verilerine bakıldığında acil servislere tam zamanlı sosyal hizmet desteğinin sağlanmasının özellikle yüksek sayıda hasta başvurusu olan acil servislere (>90.000 başvuru/yıl) maliyet açısından avantaj sağladığı, orta ve düşük sayıda hasta başvurusu olan acil servislere ise (60.000 ve 30.000 başvuru/yıl) maliyet açısından belirgin bir fayda veya zarar elde edilmemekle birlikte sağlık personelinin zamanını etkin bir şekilde kullanabilmesine imkan sağladığı bildirilmektedir (2). Çalışmamızda değerlendirilen hastalar acil servisler açısından oldukça uzun sayılabilecek bir süre (ortalama 61 saat) takip edilmek durumunda kalmıştır. Her ne kadar konu ile ilgili maliyet araştırması

yapılmasa da sosyal hizmet konsültasyonu sonrası hastaların acil servis sonuçlarının sağlanabilir olmasının hastaların acil serviste geçirdikleri süreyi azaltmak açısından olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir. Gelecek çalışmalarda klinisyenin hastanın sosyal hizmet gereksinimini başvuru anında fark etmesinin ve sosyal hizmet destek talebini erken başlatmasının acil serviste hasta kalış süreleri üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar planlanabilir.

Çalışmanın tek merkezli olması bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Aynı zamanda retrospektif nitelikte bir çalışma gerçekleştirilmiş olması verilerin doğruluğunu etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Acil servislere sosyal hizmet uzmanı değerlendirmesine ihtiyaç duyulur. Barınma ve ulaşım sorunları acil servisten en sık sosyal hizmet desteği istenme nedenleridir. Acil servis çalışanlarının sosyal hizmet uygulamalarının kapsamı hakkında farkındalıklarının artırılması gerekir. Acil servislere tam zamanlı sosyal hizmet görevlilerinin daha fazla hastaya temas edebilmek için bulunması gereklidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- Bywaters P, Mcleod E, Fisher J, Cooke M, Swann G. Good intentions, increased inequities: Developing social care services in Emergency Departments in the UK. *Heal Soc Care Community*. 2011; 19 (5): 460–7.
- 2- Gordon JA. Cost-Benefit Analysis of Social Work Services in the Emergency Department: A Conceptual Model. *Academic Emergency Medicine*. 2001; 8 (1): 54-60.
- 3- Moore M, Whiteside LK, Dotolo D, et al. The role of social work in providing mental health services and care coordination in an urban trauma center emergency department. *Psychiatr Serv*. 2016; 67 (12): 1348–54.
- 4- Mahajan P, Stanley R, Ross KW, Clark L, Sandberg K, Lichtenstein R. Evaluation of an Emergency Department-Based Enrollment Program for Uninsured Children. *Annals of Emergency Medicine*. 2005; 45 (3): 245-50.
- 5- Wong TW, Chung M, Chan C. A survey of medical social services in local Accident and Emergency departments. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2001; 8 (3): 135-39.
- 6- Özbesler C, İçağasioğlu ÇA. Hastane Ortamında Sosyal Hizmet Uygulamaları: Ankara Örneği. *Toplum ve Sosyal Hizmet*. 2010; 21 (2): 31-46.
- 7- Özbesler C. Hasta Yaşam Kalitesinde Tıbbi Sosyal Hizmet Uygulamalarının Önemi. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*. 2013; 2 (2): 6-12.
- 8- Yavuz B, Çakın E, Çalgı B, Doğan S, Özüçelik DN. Hastanede Sosyal Hizmet Uzmanı Ve Tıbbi Sosyal Hizmet Farkındalığının Değerlendirilmesi. *Afet ve Acil Tıp Derneği Dergisi*. 2020; 1 (3): 23-38.
- 9- Tıbbi Sosyal Hizmet Uygulama Yönergesi. Web adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1349,img071372pdf.pdf?0> Erişim tarihi:24.05.2021.
- 10- Yıldırım B, Başer AO. Acil Servis Tıbbi Sosyal Hizmet Müdahaleleri, Müracaatçı Profili ve Sosyal Hizmet Mülakatında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar. *Toplum ve Sosyal Hizmet*. 2019; 30 (1): 286-308.

Oosit toplama sırasındaki folikül yıkamanın fertilitte prezervasyonu siklusları sonuçlarına etkisi, retrospektif çalışma

The effect of follicle flushing during oocyte retrieval on fertility preservation cycle outcomes, retrospective study

Volkan Emirdar¹ Ferruh Acet²

¹ İzmir Ekonomi Üniversitesi, Medical Park Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kanser hastalarının kemoterapi sonrası yumurtalık rezervlerini kaybetme riski altında olduğu göz önüne alındığında, fertilitte prezervasyonu (FP) döngülerinde oosit kalitesini en üst düzeye çıkarmak çok önemlidir. Amacımız, FP için letrozol ve gonadotropinler ile oositleri veya embriyoları korumak için kontrollü yumurtalık stimülasyonu uygulanan kadınlarda elde edilen oosit ve embriyo sayısını maksimize etmede foliküler yıkamanın yararlılığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Fertilitte prezervasyonu planlanan meme kanserli olgular retrospektif olarak tarandı. Çift lümenli yıkama yaklaşımı (ÇLY) kullanılarak oositlerin aspire edildiği 11 döngü, oositlerin tek lümenli aspirasyon (TLA) yoluyla alındığı yaş uyumlu 31 döngü ile karşılaştırıldı. 10 mm ve üzerinde ölçüm yapılan tüm foliküller aspire edildi. ÇLY grubunda, foliküller 6 defaya veya oosit elde edilene kadar yıkandı.

Bulgular: Ortalama yaş ve anti-müllerian hormon (AMH) değerleri ÇLY ve TLA grupları arasında benzerdi (sırasıyla, yaş: $39,8 \pm 0,48$ / $37,9 \pm 0,74$; $p=0,162$; AMH: $1,69 \pm 0,37$ / $1,47 \pm 0,25$ ng/mL $p=0,635$). Pik estradiol seviyeleri ÇLY grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (ÇLY / TLA: $1022,66 \pm 205,45$ / $715,5 \pm 33,69$ pg/mL, $p= 0,026$). Toplam gonadotropin dozu (ÇLY / TLA: 5345 ± 344 / 5017 ± 108 IU, $p= 0,236$) ve toplam letrozol dozu (ÇLY / TLA: $59,0 \pm 2,84$ / $57,9 \pm 1,08$ mg, $p=0,633$) her iki grupta benzerdi. Tetikleme öncesi ultrasonografide 10 mm üzerindeki folikül sayısı temel alındığında benzer sayıda folikül saptandı ($16,2 \pm 1,2$ / $12,5 \pm 1,3$; $p=0,16$). Çift lümenli yıkama yaklaşımı ile daha yüksek toplam oosit sayısı ($17,4 \pm 2,3$ / $10,9 \pm 1,2$; $p=0,015$) ve daha yüksek sayıda olgunlaşmamış oosit elde edildi ($8,36 \pm 1,12$ / $3,53 \pm 0,45$; $p < 0,001$). Ancak dondurularak saklanan embriyoların sayısındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($7,2 \pm 1,94$ / $5,2 \pm 0,79$; $p = 0,279$).

Sonuçlar: Fertilitte prezervasyonu döngülerinde ÇLY kullanımı, küçük foliküllerden elde edilen immatür oosit sayısını artırabilir. Çift lümenli yıkama yaklaşımının nihai embriyo verimini artırmadaki değeri, FP uygulanan kadınlar arasında daha geniş prospektif çalışmalarda araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Oosit, meme kanseri, in vitro fertilizasyon.

* Bu çalışma, 17-21 Ekim 2015 tarihlerinde Baltimore, ABD' de düzenlenen Amerikan Üreme Tıbbi Cemiyeti Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: In oncology cases, chemo-radiotherapy treatments affect the ovarian reserve negatively, and fertility-preserving (FP) approaches are recommended in this patient group. Our purpose was to evaluate the efficacy of follicular flushing to increase oocyte and embryo retrieval in women undergoing controlled ovarian stimulation to preserve oocytes or embryos using gonadotropin in combination with aromatase inhibitors for FP.

Sorumlu yazar: Volkan Emirdar
İzmir Ekonomi Üniversitesi, Medical Park Hastanesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İzmir, Türkiye
E-posta: volkanemirdar@yahoo.com
Başvuru tarihi: 16.10.2021 Kabul tarihi: 14.11.2021

Materials and Methods: In our study, breast cancer cases were screened retrospectively. Eleven cycles in which oocytes were retrieved using the Double-lumen washing technique (DLF) in the same age group were compared with the cycle in which the oocytes were aspirated by single-lumen aspiration (SLA). All follicles displayed above 10 mm were aspirated. In the DLF group, oocyte was washed up to retrieval or up to 6 times.

Results: Mean age and anti-mullerian hormone (AMH) levels were not significantly different in both groups (age: 39.8 ± 0.48 vs. 37.9 ± 0.74 years; $p=0.162$; AMH: 1.69 ± 0.37 vs. 1.47 ± 0.25 ng/mL; $p=0.635$, respectively), maximum estradiol levels were significantly higher in the flushing group. (DLF vs SLA: 1022.66 ± 205.45 vs 715.5 ± 33.69 pg/mL; $p= 0.026$). Total dose of gonadotropins (DLF vs. SLA: 5345 ± 344 vs. 5017 ± 108 IU; $p= 0.236$) and total dose of aromatase inhibitors (DLF vs. SLA: 59.0 ± 2.84 vs. 57.9 ± 1.08 mg; $p=0.633$) were not different. According to the number of follicles >10 mm on the trigger day, a similar number of follicles was stated (DLF vs. SLA: 16.2 ± 1.2 vs. 12.5 ± 1.3 ; $p=0.16$). The total number of oocytes retrieved in the DLF group (17.4 ± 2.3 vs 10.9 ± 1.2 ; $p=0.015$; respectively) and metaphase 1 oocytes (8.36 ± 1.12 vs 3.53 ± 0.45 ; $p < 0.001$) were statistically significantly higher. However, the number of cryopreserved embryos was statistically similar in both groups. (DLF vs. SLA: 7.2 ± 1.94 vs. 5.2 ± 0.79 ; $p= 0.279$).

Conclusions: Administration of DLF in ovarian stimulation cycles in oncology patients may increase the number of immature oocytes retrieved from non-dominant follicles. The value of DLF in increasing the total number of embryos should be investigated in randomized controlled trials in patients undergoing fertility preservation.

Keywords: Oocyte, breast cancer, in vitro fertilization.

* This research was presented as an oral presentation at American Society for Reproductive Medicine Annual Congress, held on Oct 17th – 121st, 2015 in Baltimore, USA.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir (1). ABD'den alınan en son istatistiklere göre, en son beş yıllık dönemde (2012-2016) ölüm oranlarında düşüş olmakla birlikte insidansta, özellikle genç yaş grubunda, %0,3 oranında bir artış bildirilmiştir (2).

Meme kanserli genç kadınların çoğu, gonadotoksik ajanlar içeren adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duyar (3). Bu tür tedavilere bağlı olarak yumurtalık rezervinin azaldığı literatürde tanımlanmıştır. Yumurtalık rezervinin azalması hastanın yaşı, kemoterapötik ilaçların tipi ve kümülatif dozu gibi birçok faktöre bağlıdır. Alkilyici ajanlar en gonadotoksik ilaçlardır ve primordial foliküllere zarar verebilir (4). Yaş en önemli risk faktörü olmakla birlikte daha genç kadınlar da gonadotoksik tedavilere bağlı olarak yumurtalık rezervlerinin azalması nedeniyle infertilite karşımıza çıkabilir. Kanser tedavilerinden sonra doğurganlığın devam etmesi genç kadınlar için en büyük sorunlardan biridir. İnfertilite ve prematür ovaryan yetmezlik riski nedeniyle, birçok kılavuz, gonadotoksik tedavilere başlamadan önce fertilitate prezervasyonu seçeneklerini tartışmaya teşvik etmektedir (5).

Çift lümenli iğne ile foliküler yıkama, bir in vitro fertilizasyon (IVF) programında folikül ponksiyonu sırasında, foliküler sıvının ilk aspirasyonundan sonra delinme iğnesini değiştirmeden içine salın

enjekte ederek folikülün yıkanmasını içeren bir tekniktir. Doğrudan foliküler ponksiyon, her bir folikülde bulunan oositlerin sadece %60-80'ini toplayabilir (6). Teoride, foliküler yıkama, kalan içeriğin aspire edilmesini sağlayarak bu oranı arttırabilir (7). Ek bir oosit meme kanseri hastalarında başarı şansını önemli ölçüde arttırabilir.

Bu çalışmanın amacı; meme kanseri nedeniyle fertilitate prezervasyonu yapılan hastalarda doğrudan aspirasyon ile çift lümenli iğne ile foliküler yıkamadan sonra oosit toplama oranını retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif kohort çalışmaya, İzmir Ekonomi Üniversitesi Medicalpark Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne fertilitate prezervasyonu için sevk edilen ve 2012-2020 yılları arasında embriyo ve/veya oosit kriyoprezervasyonu uygulanan 42 meme hastası dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; 18 – 45 yaş arası, onkolojik tedavilerden önce oosit/embriyo kriyoprezervasyonu yapılmış, yeni tanı almış Evre 0 – 3 meme kanseri hastaları idi. İleri evre ve/veya metastatik hastalık dışlama kriterleriydi. Ovaryan stimülasyonu öncesi tüm hastalardan onkoloji konsültasyonu istendi. Fertilitate prezervasyonu (FP) için ilk konsültasyondan sonra, ilgilenen hastalara oosit veya embriyo kriyoprezervasyonu için kontrollü ovaryan

hiperstimulasyon uygulandı. Tüm hastalar onkolojik tedavilerinden önce FP prosedürleri için ve ayrıca bu retrospektif çalışma için bilgilendirilmiş onam verdi. Bu çalışma Ege Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (E.360950-15.10.2021).

Kontrollü ovaryan stimülasyon, yumurtalık rezervine göre 150 - 375 IU dozlarında rekombinant folikül stimulan hormon (recFSH) ile yapıldı. Letrozol, meme kanseri östrojen reseptör durumundan bağımsız olarak stimülasyon boyunca kullanıldı. Siklus boyunca serum estradiol seviyeleri ve foliküler boyut ölçüldü. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonisti, folikül çapı 12 mm'ye ulaşır ulaşmaz başlandı ve ovulasyon tetiklenene kadar devam edildi. İki folikülün çapı >18 mm'ye ulaştığında rekombinant insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu ile ovulasyon tetiklendi.

Basit aspirasyon grubu: 35 cm tek lümenli 17 gauge iğne ile kliniğin standart protokolü izlenerek ponksiyon yapıldı.

Çift lümen yıkama (ÇLY) grubu: İlk folikül 35 cm'lik çift lümenli 17 gauge iğne kullanılarak aspire edildi ve sıvı, folikül numarası ile etiketlenmiş bir tüpte toplandı, ardından tüp, bir yıkama sıvısı kullanılarak aynı folikülden çıkan sıvıyı toplamak için değiştirildi. Diğer foliküller için işlem tekrarlandı.

Tek lümen aspirasyon (TLA) grubu: Bu gruptaki hastalarda sadece folikül 35 cm'lik tek lümenli 17 gauge iğne kullanılarak aspire edildi ve sıvı, değerlendirme için direkt laboratuvara gönderildi.

Tüm hastalarda -150 mm Hg'ye ayarlanmış bir vakum pompası (Cook© K-MAR-5200) kullanılarak foliküler sıvının aspirasyonu yapıldı. Biyolog, yıkama ortamında toplanan oositleri tespit ederek tüm tüplerde bulunan oosit sayısını saydı, ayrıca toplanan oositlerin her birinin maturasyon derecesi de kaydedildi. Tüm hastalara intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapılarak elde edilen embriyolar donduruldu.

Birincil değerlendirme kriteri, elde edilen oosit sayısıydı. İkincil değerlendirme kriterleri, fertilizasyon oranı ve dondurulabilir embriyo sayısıydı.

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.22.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Hasta gruplarının temel özelliklerini tanımlamak ve karşılaştırmak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımını kontrol etmek için Shapiro-Wilk Normallik testi kullanıldı. Foliküler yıkama ve kontrol gruplarının sonuçları, veri dağılımının normalliğine göre bağımsız örnek t testi veya Wilcoxon runk-sum (Mann-Whitney U) testi ile karşılaştırıldı. .05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo-1'de hastaların siklus karakteristikleri ve fertilite sonuçları görülmektedir. Ortalama yaş ve anti-müllerian hormon (AMH) değerleri ÇLY ve TLA grupları arasında benzerdi. (sırasıyla, yaş: 39,8 ± 0,48 vs 37,9 ± 0,74; p=0,162; AMH: 1,69 ± 0,37 vs 1,47 ± 0,25 ng/mL, p=0,635), pik estradiol seviyeleri ÇLY grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. (ÇLY vs TLA: 1022,66 ± 205,45 vs 715,5 ± 33,69 pg/mL, p= 0,026). Toplam gonadotropin dozu (ÇLY / TLA: 5345 ± 344 / 5017 ± 108 IU; p= 0,236) ve toplam letrozol dozu (ÇLY / TLA: 59,0 ± 2,84 / 57,9 ± 1,08 mg; p=0,633) her iki grupta benzerdi. Tetikleme öncesi ultrasonografide 10 mm üzerindeki folikül sayısı temel alındığında benzer sayıda folikül saptandı (16,2 ± 1,2 / 12,5 ± 1,3; p=0,16). ÇLY ile daha yüksek toplam oosit sayısı (17,4 ± 2,3 / 10,9 ± 1,2; p=0,015) ve daha yüksek sayıda olgunlaşmamış oosit elde edildi (8,36 ± 1,12 / 3,53 ± 0,45; p < 0,001). Ancak dondurularak saklanan embriyoların sayısındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (7,2 ± 1,94 / 5,2 ± 0,79; p = 0,279).

Tablo-1. Siklus karakteristikleri ve fertilite prezervasyon sonuçları.

	ÇLY* (n=11) (Ort±sd)	TLA** (n=31) (Ort±sd)	P değeri
Yaş (yıl)	39,8±0,48	37,9±0,74	0,163
AMH*** (ng/mL)	1,6±0,37	1,4±0,25	0,635
Toplam FSH**** dozu (IU)	5345±344	5017±108	0,236
Toplam Letrozol dozu (mg)	59,09±2,84	57,90±1,08	0,633
Pik E2***** seviyesi (pg/mL)	1022,46±205,45	715,51±33,69	0,026
Tetikleme günü folikül sayısı	16,2±1,2	12,5±1,4	0,166
Toplanan oosit sayısı	17,4±2,34	10,9±1,26	0,015
Toplanan immatür oosit sayısı	8,36±1,12	3,53±0,45	p<0,001
Dondurulan embriyo sayısı	7,2±1,94	5,2±0,79	0,279

*ÇLY: Çift lümenli yıkama grubu, **TLA: Tek lümenli aspirasyon kontrol grubu, ****FSH: Folikül stimulan hormon, *****AMH: Anti-müllerian hormon, *****Estradiol

TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu tek merkezli çalışmada amaç, meme kanserli olgularda FP için yapılan oosit veya embriyo dondurma işlemi sırasında foliküler yıkamanın elde edilen oosit ve embriyo sayısı üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir. Bu amaçla, FP yapılan 42 in vitro fertilizasyon siklusunu geriye dönük olarak analiz ettik. Taranan hastalarda, foliküler yıkamanın total oosit sayısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif etkisi olduğunu gösterdik ancak elde edilen metafaz 2 oosit sayısı ve embriyo sayısında herhangi bir farklılık saptamadık.

Şu anki bilgilerimize göre yapmış olduğumuz bu çalışma meme kanserli olgularda foliküler yıkamanın siklus sonuçları üzerine etkisini gösteren ilk çalışma idi.

Daha önce yapılan randomize kontrollü bir çalışmada Haydardedeoğlu ve arkadaşları foliküler yıkamanın siklus sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını belirtti. Bununla birlikte, bu çalışmada yalnızca normal yanıt veren hastaları incelemişlerdi (8). Çalışmamızda, basit aspirasyon grubunda foliküler yıkama grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olan tetikleme gününde serum estradiol seviyeleri dışında her iki grup da tüm temel kriterler açısından benzer saptandı. Bu hasta grubunda, yıkamanın potansiyel olarak toplanan oosit sayısını maksimuma çıkarabileceğine yaygın olarak inanılsa da, doğrudan aspirasyon ile karşılaştırıldığında, yıkama yapılanlar arasında matür oosit sayısında ve dondurulan embriyo sayısında hiçbir fark saptamadık.

Önceki randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, elde edilen oosit sayısı üzerinde yıkamanın faydası olmadığını ifade ederken, uzun işlem süresi dışında herhangi bir olumsuz etki de göstermediler (9). Mok-Lin ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada daha az embriyo eldesi ve daha düşük gebelik sonuçları bildirdiler (10). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise elde edilen embriyo sayısında herhangi bir farklılık saptamadık.

Çalışmalar, tek başına foliküler sıvı aspirasyonu ile foliküler yıkamanın birbirine üstünlüklerinin olmadığını göstermiştir. Teknik, cerrahların tercihlerine bağlı olabilir. Yapılan bir çalışmada tek başına aspirasyon ile foliküler yıkama arasında gebelik oranlarında fark bulunmamıştır (11).

Ameliyat süresi, anestezi ajan kullanımı ve ayrıca ameliyat maliyetinde azalma gibi aspirasyonun yıkamaya göre bir dizi teorik avantajı vardır. Buna ek olarak, oosit hasarı ile birlikte potansiyel bir pelvik enfeksiyon riski vardır. Ancak bu teorik risklere, ameliyat süresinde hafif artış dışında karşılaşılmadı, anestezi kullanım protokolümüzde herhangi bir değişiklik olmadı.

İn vitro fertilizasyon veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulanan kadınlarda tek başına aspirasyon ile foliküler yıkamanın etkinliğini değerlendiren bir Cochrane derlemesinde orta kalitede kanıtlar, foliküler yıkama ile canlı doğumun sonuçlarında çok az fark olduğunu veya hiç fark olmadığını gösterdi. Yine aynı derlemede orta kalitede kanıtlar, tek başına aspirasyona kıyasla foliküler yıkama ile elde edilen oosit sayısında çok az fark olduğunu veya hiç fark olmadığını gösterdi. Oosit toplama sürecinin, bu kanıtın çok düşük kalitede olmasına rağmen, tek başına aspirasyona göre foliküler yıkama ile önemli ölçüde daha uzun sürdüğü kaydedildi. Toplam embriyo sayısı, dondurularak saklanan embriyo sayısı veya klinik veya devam eden gebelik oranlarında hiçbir farklılık saptanmadı (12). Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada da elde edilen total oosit sayısı anlamlı oranda yüksek iken matür oosit ve embriyo sayısında farklılık saptanmadı.

Bu çalışmanın sınırlayıcı yanı sıra geriye dönük dosya taraması ve sınırlı hasta sayısı idi. Çalışmanın güçlü yanı sıra ise tek merkezli bir çalışma olması, FP yapılan özellikli bir hasta grubunu değerlendirmesi ve hasta gruplarının homojenliği idi.

SONUÇ

Foliküler yıkama yapılmazsa, oosit alımı için gereken süre daha kısa olacaktır. Çok sayıda folikülü olan hastalar için, gebelik şansı yıkama olmadan değişmeyebilir, ancak folikülü az olan hastalarda, sadece bir ekstra oosit sonucu etkileyebileceğinden, her oositin alınması arzu edilir. Gonadotoksik tedavi planlanan bu hasta grubunda elde edilen her bir oosit FP için hastaya bir şans sunacaktır.

Çıkar çatışması: Çalışmada herhangi bir kurum ve kişi ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394–424.
2. Kudela E, Samec M, Kubatka P, Nachajova M, Laucekova Z, Liskova A, et al. 2019. Breast Cancer in Young Women: Status Quo and Advanced Disease Management by a Predictive, Preventive, and Personalized Approach. *Cancers (Basel)*, 11: 1791.
3. Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF, Orešković S, Johnson RH. 2014. Fertility after breast cancer treatment. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 173: 13–8
4. Rodriguez-Wallberg KA and Oktay K. 2010. Fertility preservation in women with breast cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 53: 753–762.
5. Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT, Almeida Santos T, Ruiz-Casado A, Borini A, et al. 2019. European REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 138: 233–240.
6. Baber R, Porter R, Picker R, Robertson R, Dawson E, Saunders D. Transvaginal ultrasound directed oocyte collection for in vitro fertilization: successes and complications. *J Ultrasound Med* 1988; 7 (7): 377–9.
7. Waterstone JJ, Parsons JH. A prospective study to investigate the value of flushing follicles during transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration. *Fertil Steril* 1992; 57 (1): 221–3.
8. Haydardedeoglu B, Cok T, Kilicdag EB, Parlakgumus AH, Simsek E, Bagis T. In vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection outcomes in single versus double-lumen oocyte retrieval needles in normally responding patients: a randomized trial. *Fertil Steril* 2011; 95 (2): 812–4.
9. Wongtra-Ngan S, Vutyavanich T, Brown J. Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004634.
10. Evelyn Mok-Lin, Anate Aelion Brauer, Glenn Schattman, Nikica Zaninovic, Zev Rosenwaks, and Steven Spandorfer Follicular flushing and in vitro fertilization outcomes in the poorest responders: a randomized controlled trial *Human Reproduction*, Vol.28, No.11 pp. 2990–2995, 2013
11. Scott RT, Hofmann GE, Muasher SJ, Ascota AA, Kreiner DK, Rosenwaks Z. 1989. A prospective randomized comparison of single and double – lumen needles for transvaginal follicular aspiration. *Journal of In Vitro Fertilisation and Embryo Transfer* 6: 98 – 100.
12. Ektoras Georgiou , Pedro Melo, Julie Brown, Ingrid E Granne 2018. Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Apr 26; 4 (4): CD004634.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde korona virüs aşısı olan kişilerin korona virüs aşısı hakkında bilgi düzeylerinin ve erişkin aşılama durumlarının değerlendirilmesi

Evaluation of knowledge levels and other adult vaccines situations who vaccinated for coronavirus vaccine in Ege University Faculty of Medicine Hospital

Dilşah Başkol¹

Deniz Akyol¹

Selin Ece Taşbakan²

Hüsnü Pullukçu¹

Meltem Işıkgöz Taşbakan¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

² İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Korona virüs aşısı için başvuran gönüllülerin Korona virüs aşısı hakkında bilgi düzeyleri ile aşıya olan güveni arttıran faktörlerin ve erişkin aşılama durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, tanımlayıcı, kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya 1-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Korona virüs aşısı için başvuran 18 yaş ve üzeri gönüllüler dahil edildi. Gönüllülere, sosyodemografik özellikleri, İnfluenza, Hepatit B ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılama durumları ve Korona virüs aşısı hakkında bilgi edinme yolları ile bilgi düzeyleriyle ilgili sorulardan oluşan bir anket uygulandı. İstatistiksel analiz Ki kare testi ile yapıldı ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 232 gönüllünün 111'i (%47,8) erkekti. Ortalama yaş $45,2 \pm 10,3$ yıl (18-62) idi. Gönüllülerin %72'si (n=167) sağlık çalışanıydı ve %90,5'i (n = 210) yüksek lisans derecesine sahipti. Sağlık çalışanları grubunda 54 katılımcı (%32), sağlık çalışanı olmayan grupta 32 katılımcıda (%13,8) en az bir kronik hastalık vardı ($p=0,007$). Hepatit B'ye yönelik bağışıklanma açısından sağlık çalışanları ve sağlık çalışanı olmayanlar arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p<0,001$). Bilgi edinmenin en sık başvuru yolu akademik yayınları takip etmek (%50, n=116) ve Sağlık Bakanlığı'nın açıklamaları (%45,3, n=105) idi. Aşılama güveni artıran iki değişken akademik yayın takibi (OR=6,21) ve pnömokok aşısı yaptırmaktı ($p=0,049$). Bir önceki sezon katılımcıların İnfluenza aşısı olma oranı %21,2 iken COVID-19 pandemisi döneminde İnfluenza aşısı için istekli olan ve yaptırmış olanların oranı %45,3 saptanmıştır.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu ve diğer erişkin dönem aşılama ile ilgili durumlarının belirlenmesi aşı uygulamalarının ve etkinliğinin sürdürülebilmesi açısından önemlidir. Mevcut pandemi ile İnfluenza başta olmak üzere diğer erişkin aşılarına yönelik de gönüllülük oranlarının arttığı görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Erişkin aşılama, COVID-19, korona virüs aşısı.

***Bu çalışma, 9. Türkiye EKMUD Platformunda (20-23 Mayıs 2021) sözlü sunum olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to evaluate knowledge levels with confidence in vaccine and other adult vaccines situations of volunteers who applied for coronavirus vaccine.

Sorumlu yazar: Deniz Akyol

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

E-posta: denizakyol416@gmail.com

Başvuru tarihi: 23.03.2021

Kabul tarihi: 22.11.2021

Materials and Methods: This study is a descriptive cross-sectional study. Volunteers aged 18 years and older who were admitted to our setting between 1 and 31 December 2020 were enrolled in the study. Volunteers were applied a questionnaire comprised of questions regarding their socio-demographic profile, their vaccination status against Influenza, Hepatitis B and Streptococcus pneumoniae infections and way to get information and their knowledge about coronavirus vaccine. Statistical analysis was performed via Chi square test and a p value <0.05 was considered significant.

Results: Of the 232 volunteers participated in the study, 111 (47.8%) were male. The mean age was 45.2±10.3 years (18-62). There were 72% (n=167) of the volunteers were healthcare workers and those who had master's degree were 90.5% (n=210). In healthcare workers group 54 patients (32%), in non-healthcare workers group 32 patients (13.8%) had at least one chronic disease (p=0.007). There was statistically significant difference in vaccinated patients among healthcare workers and non-healthcare workers for hepatitis B (p=0.000). The most common two ways to get information were following academic publications (50%, n=116) and statements by the Ministry of Health (45.3%, n=105). Two variables that increase confidence in vaccination were following academic publication (OR=6.21) and getting a pneumococcal vaccine (p=0.049). The rate of Influenza vaccination of the participants in the previous season was 21.2%, and the rate of those who were willing and had the Influenza vaccination during the COVID-19 pandemic period was 45.3%.

Conclusion: Determining the factors affecting the level of knowledge about COVID-19 infection and other adult vaccination is important in terms of maintaining the vaccine applications and effectiveness. With the current pandemic, it is seen that volunteering rates for other adult vaccines, especially influenza, have increased.

Keywords: Adult vaccination, COVID-19, coronavirus vaccine.

***This study was presented as an oral presentation on the 9th EKMUD Platform (20-23 May 2021).

GİRİŞ

Aşı ile bağışıklama, hayatı tehdit eden hastalıkların kontrol altına alınmasında ve eradike edilmesinde çevre sağlığı ve temiz su hizmetlerinden sonra en etkili, güvenli ve maliyet etkin sağlık hizmetidir. Aşı ile önlenbilir enfeksiyon hastalıklarının çoğunun sıklığında aşılama programları sonucu %99 oranında azalma sağlanmıştır (1). Aşılama sadece çocukluk dönemini değil, bütün yaş gruplarını yaşam boyu kapsamalıdır ancak erişkin dönemde aşılama oranları çocukluk dönemine göre düşüktür (2). Çocukluk döneminde başlayan bağışıklama programlarının kesintiye uğramadan erişkin ve yaşlılık döneminde de devam ettirilmesi yani yaşam boyu bağışıklama, sağlıklı bir toplum için gereklidir.

Altta yatan risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm erişkinlere difteri-tetanoz ve Influenza aşısı önerilmektedir. Hepatit B aşısı da 1998 yılından itibaren çocuklarda rutin, erişkinlerde riskli grup aşı şeması içinde bulunmaktadır (2). Pnömonok aşısı biri polisakkarit (PPSV23) diğeri konjuge (PCV13) olmak üzere iki tip olup risk gruplarında önerilmektedir (2). Son yıllarda aşı ile bağışıklamaya karşı farklı olumsuz tutum ve davranışlar ile karşılaşmaktadır (3). Aşılama yönelik tereddütler, aşı ile önlenbilir hastalıkların sıklığının ve salgın hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır. Ancak 2020 yılında tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi

sırasında aşılarla olan ilgi artmıştır. Bu doğrultuda aşı karşıtlığının azalması tüm dünyada beklenmektedir.

Küresel salgın olarak kabul edilen ve milyonlarca insanı enfekte eden SARS-CoV-2'ye karşı verilen mücadeleden etkili ve güvenilir aşı geliştirilmesi önemli bir basamaktır ve birçok aşı çalışması da halen devam etmektedir.

Ülkemizde 18 Aralık 2020'de Coronavac aşısı acil kullanım onayı almış ve 15 Ocak 2021 tarihinde uygulanmaya başlamıştır. Bu tarihten önce Sağlık Bakanlığı öncülüğünde Ege Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın da içinde bulunduğu 14 merkezde sağlıklı gönüllülere Coronavac aşısının Faz 3 çalışması yapılmıştır.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 enfeksiyonu, Mayıs 2021 ilk hafta sonu itibariyle, 154 milyon bildirilmiş vaka ve 3,2 milyon bildirilen ölüm ile dünya çapında ciddi bir salgın haline gelmiştir (4). COVID-19 pandemisinin seyrini önemli boyutta değiştirmesi beklenen en önemli yaklaşımlardan birisi de aşılama. Coronavac aşısı Çin kökenli bir üretici tarafından üretilen inaktive virüs aşısıdır, Brezilya, Türkiye, Endonezya, Çin ve Şili'de Faz 3 çalışmaları yapılmıştır. Türkiye'deki Faz 3 çalışması 12 ildeki 24 merkezde çift kör, plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilmiş olup gönüllüler içinde ilk aşamada sadece sağlık personeline 1:1 randomizasyonla yapılan çalışma 20 Kasım

tarihinden itibaren tüm gönüllülere açılmıştır (5). Çalışmamızda tüm gönüllülere uygulanmasının başladığı zaman dilimi seçilerek 1-31 Aralık 2020 aralığında yapılmıştır.

Bu çalışmada, Korona virüs aşısı için başvuran gönüllülerin Korona virüs aşısı hakkında bilgi düzeyleri ile aşıya olan güveni arttıran faktörlerin ve erişkin aşılması durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 4.300.000'den fazla nüfusu olan İzmir'deki 2400 yataklı bir hastane olup bölgedeki en büyük hastane olma özelliğine sahiptir. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na 1-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Korona virüs aşısı olmak için Faz-3 çalışmasına dahil olmak üzere başvuran bireyler araştırma grubu olarak tanımlandı. Araştırma grubu, sağlık çalışanı olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Dahil edilme kriterleri; Anabilim Dalı'mıza Korona virüs aşısı olmak için başvurmak, hasta bilgilendirme ve onam formu imzalanmak ve 18 yaş ve üstü olmak olarak belirlendi.

Çalışma aracı olarak gönüllü tarafından doldurulacak Korona virüs aşısına olan güveni bir en düşük, 10 en yüksek olmak üzere puanlanan bir anket kullanıldı. Ankette; demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi), sağlık çalışanı olup olmamak, tıbbi özgeçmiş, hepatit B, Influenza ve pnömokoka karşı aşılama durumları sorgulandı. Korona virüs aşısına karşı bilgi düzeyi ile aşıya yönelik tutum belirten beşinde evet/hayır şeklinde ikili yanıt sistemi kullanılan toplam 12 soru hazırlandı.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmaları etik kurulundan 29.1.2021 tarih ve E.327847 sayılı etik kurul onayı alındı.

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS istatistiksel analiz programı kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki ilişkisi ki-kare testi ile araştırılmıştır. Anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki ilişki tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. İki değişkenin anlamlı bulunması nedeniyle lojistik regresyon yapılamadı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na Koronavirüs aşısı olmak için 1-31 Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran 370 kişiden çalışmaya dahil edilme kriterlerini

sağlayan 232 kişi katıldı. Gönüllülerin %52,2'si (n=121) kadın, %47,8'i (n=111) erkek, yaş aralığı 18-62 (ortalama yaş 45,2±10,3) idi. %72'si (n=167) sağlık çalışanı olup lisans ya da yüksek lisans eğitimi almış olanların oranı %90,5 (n=210) saptandı. Yirmi yedi (%11,6) kişide hipertansiyon olmak üzere 63 (%27,2) gönüllü de kronik hastalık vardı. Sağlık çalışanı olanların %32'si (n=54), olmayanların da %13,8'i en az bir kronik hastalığa sahipti ($p=0.007$).

Pnömonok aşısı olduğu belirtenlerin oranı %15,9'du (n=37). Sağlık çalışanı olan ve olmayanların pnömokoka yönelik aşılama öyküsünün benzer olduğu saptandı (%16,3-%16,1 $p=1.000$). Hepatit B'ye yönelik aşılama öyküsünün sağlık çalışanlarında daha fazla olduğu görüldü (%81,3-%46,9 $p=0.000$) (Tablo-1).

Gönüllülerin yalnızca %21,2'si (n=49) 2019-2020 sezonunda Influenza aşısı olmuştu. Influenza aşısı öyküsü sağlık çalışanı olan ve olmayanlarda benzer saptandı ($p=0.125$) (Tablo 1). Gönüllülerin %8,2'si (n=19) 2020-2021 sezonunda mevsimsel Influenza aşısını olduğunu, %37,1'i (n=86) ise aşı olmaya istekli olduğunu belirtti. Sağlık çalışanı alt grubunda ise bu oranlar sırasıyla %0,9 (n=15), %41,3 (n=69) olarak saptandı ($p=0.047$).

Korona virüs aşısı hakkında bilgi edinme kaynakları sorgulandığında en sık akademik yayın takibi (%50, n=116) ve sağlık bakanlığı açıklamaları bulundu (%45,3, n=105). Sağlık çalışanlarının %62,9'u (n=105, $p=0,000$) akademik yayın takibi ile %40,1'i (n=67) Sağlık bakanlığı açıklamaları ile korona virüs aşısı hakkında bilgi edindiğini belirtti ($p=0,012$). Uluslararası basın/medya takibi ile bilgi edinilme sağlık çalışanlarında daha fazlaydı (%29,3; %10,8 $p=0,005$) (Tablo-2).

Gönüllülerden korona virüs aşısına olan güveni 1 en düşük, 10 en yüksek olmak üzere puanlaması istendiğinde %28,4'ünün (n=66) 8 puan, %1,7'sinin 3 ve daha düşük puan verdiği saptandı (ortalama 8±2). Sağlık çalışanı olan ve olmayanlarda korona virüs aşısına olan güven benzer saptandı ($p=0.630$).

Aşılama güveni artıran değişkenler için pnömokok/hepatit B ve Influenza aşılarını yaptırmak ile akademik yayın takibi/Sağlık Bakanlığı açıklamaları/ uluslararası basın/medya takibi analiz edildi. Akademik yayın takibi ($p=0,003$, olasılıklar oranı= 6,21, %95 GA 1,7-21,9) ve pnömokok aşısı yaptırmak istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,049$). Pnömonok aşısı yaptıran 37 kişinin tamamının güven

skorunun beş ve üzerine olması nedeniyle olasılıklar oranı hesaplanamadı.

Birinci derece yakını ağır COVID-19 hastalığı geçirdiğini %11,2 (n=26), arkadaşı ağır COVID-19 hastalığı geçirdiği %34,5 (n=80), daha önce COVID-19 enfeksiyonu dışı pnömöni nedeniyle hastanede yatış öyküsü olduğunu %4,7 (n=11)

ve COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybeden yakını/tanıdığı olduğunu %37,5 (n=87) gönüllü belirtti. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybeden yakını/tanıdığı olması, sağlık çalışanı olan gönüllülerde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla saptandı (%43,7; %21,5 p=0.003).

Tablo-1 Korona virüs aşı gönüllülerinde Pnömokok, Hepatit B ve İnfluenza'ya karşı aşılama öyküleri.

	Sağlık çalışanı olanlar	Sağlık çalışanı olmayanlar	p
Pnömokok	%16,3	%16,1	1,0
Hepatit B	%81,3	%46,9	<0,001
İnfluenza	%24,1	%13,8	0,125

Tablo-2. Korona virüs aşısı hakkında bilgi edinme kaynakları.

	Tüm gönüllüler	Sağlık çalışanları	p
Akademik yayın takibi	%50	%62,9	<0,001
Sağlık bakanlığı açıklamaları	%45,3	%40,1	0,012
Uluslararası basın/medya takibi	%10,8	%29,3	0,005

TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonu ve diğer erişkin dönem aşılması ile ilgili durumlarının belirlenmesi çalışmamızın çoğunluğunu oluşturan başta sağlık çalışanları olmak üzere aşı uygulamalarının ve etkinliğinin sürdürülebilmesi açısından önemlidir. Çalışmamıza katılan gönüllülerin %72'si sağlık çalışanlarından oluşmaktaydı. Bunun nedeni olarak Faz-3 aşılması için gönüllü alımında öncelikle hastane içi duyuruların etkisi olduğu düşünüldü. Ayrıca sağlık çalışanı olan grupta kronik hastalığa sahip olma oranının da olmayanlarda göre istatistiksel olarak yüksek bulunmasının nedeni de COVID-19 hastalığının seyrinin kronik hastalığı olan bireylerde daha ağır olduğunun bilinmesi ve bu kişileri aşılama yönlendirmesi şeklinde değerlendirildi.

Pnömokok aşısı özellikle riskli gruplarda (65 yaş üstü, diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı gibi) aşılama ülkemizde önerilmektedir. PPSV23 aşısının %50-85, PCV13 aşısının %75 oranında invaziv pnömokok enfeksiyonlarına karşı koruduğu bildirilmiştir (6). COVID-19 hastalığı için de benzer özellikli risk gruplarına sahip olan pnömokok için aşılama öyküsü; sağlık çalışanı olan ve olmayan grupta benzer saptandı. Bunun nedeni, sağlık hizmeti çalışanı olmanın ek kronik hastalığa sahip olmadıkça

pnömokokal hastalık için risk grubuna dahil olmaması olabilir.

Hepatit B enfeksiyonu sık görülen ve akut enfeksiyonları sırasında organ hatta hayat kaybı ile sonuçlanabilen; kronik enfeksiyonuna bağlı siroz ve hepatosellüler kanser (HCC) gibi komplikasyonları da ortaya çıkabilen ve aşılama ile önlenilebilen bir hastalıktır. Aşının koruyuculuğu %90–95 olarak bildirilmektedir (7). Çalışmamızda hepatit B aşılama öyküsü sağlık çalışanlarında daha fazla saptandı. Bunun nedeni olarak mesleki nedenle risk grubunda olunması ve Çalışan Sağlığı ve Güvenliği Birimi tarafından da bu aşılamanın denetlenmesinin olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 2019-2020 sezonunda İnfluenza aşısı olanların oranı %21,2'si (n=49) iken 2020-2021 sezonu için İnfluenza aşısı için istekli olan ve aşıyı hali hazırda yaptırmış olanların oranı toplam %45,3 (n=105) saptandı. 2009 yılı H1N1 pandemisinde Ege Üniversitesi'nde 807 sağlık çalışanının dahil edildiği bir çalışmada, bir önceki sene aşılama oranı %19 iken pandemi döneminde %30,4 olarak tespit edilmiştir (8).

Pham Le Am ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hekimlerin COVID-19 farkındalık düzeyi üzerinde etkili olan bilgilerini sosyal medya (%91,1), Sağlık Bakanlığı (%82,6) ve

televizyon (%79,2) gibi çeşitli medya aracılığıyla topladıklarını ve bu oranın hekimler arasında yüksek olduğu görülmüştür (9). Bhagavathula ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da katılımcıların çoğu (%61) COVID-19 hakkındaki bilgilerini sosyal medyadan ve resmi kamu sitelerinden edindiğini belirtmiştir (10). Bizim çalışmamızda bilgiye ulaşma yolu olarak diğer çalışmalardan farklı olarak sosyal medya yerine akademik yayın takibi bulunmuştur.

Türkiye'de yaklaşık üç kişiden birinin (%31) COVID-19 aşısı konusunda kararsız olduğunu bildirilmiştir (11). Evrimsel psikiyatrist Randolph Nesse'nin de belirttiği gibi duygularımız ölümden kaçınmamıza yardımcı olan uyarıcıdır (12). Çalışmamızda da COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybeden yakını/tanıdığı olunmasının da aşı olmaya teşvik edebilecek bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra hayatını kaybeden yakını/tanıdığı olmasa da aşığı gönüllü olarak yaptırmak isteyen bir grup da vardır.

Aşı ve aşı karşıtlığına yönelik 2018 yılında yapılan 284 hekimin dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların %81,3'ü aşıların sağlık için gerekli olduğunu düşünürken %27,1'i aşıların içeriği ile ilgili çeşitli endişelere sahip olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada hekimlerin %6,7'si İnfluenza, %0,7'si de pnömokok aşısını gereksiz bulduklarını düşündüklerini ifade etmiştir (13). Paguio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (14), 2020 yılının Şubat ve Mart aylarında, çevrimiçi arama motoru üzerinden rutin önerilen aşılarla ilgili yapılan aramaların hacimleri incelenmiş; pnömokok ve grip aşılarına dünya çapında artan ilgiye işaret eden pozitif bir korelasyon görülmüş. Aynı çalışmada

pandemiden önceki beş yıl için de aynı aylardaki arama hacimlerine bakılarak bunun mevsimsel bir trend olmadığı, COVID-19 kaynaklı olduğu yönünde değerlendirilmiştir (14). Çalışmamızda da bir önceki sezon katılımcıların %21,2'si İnfluenza aşısı olmuşken, COVID-19 enfeksiyonu sonrası aşı için istekli olan ve yaptırmış olanların oranı %45,3'e yükselmiştir. Mevcut pandemi bir yandan Koronavirüs aşılması için endişeleri beraberinde getirirken diğer erişkin aşılarla yönelik de gönüllülük oranlarının arttığı görülmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıklarını, kesitsel bir çalışma olması, araştırmanın aşılama için başvuran gönüllüler ile sınırlı olması, katılımcıların büyük çoğunluğunun sağlık çalışanı olması ve yüksek lisans derecesine sahip olması, Hepatit B ve pnömokok için aşılama yönelik antikor bakılmamış olması ve bağışıklama bilgi düzeyi ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutumun değerlendirilmesinde standart bir ölçeğin olmaması oluşturmaktadır.

SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonu ve diğer erişkin dönem aşılması ile ilgili bilgi düzeyini etkileyen ilişkili faktörlerin belirlenmesi aşı uygulamalarının ve etkinliğinin sürdürülebilmesi açısından önemlidir. Özellikle Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan açıklamalar bu konuda önemli bir yere sahiptir. Ayrıca mevcut pandemi ile diğer erişkin dönem aşılarına yönelik de gönüllülük oranlarının arttığı görülmektedir.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması beyanı bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. CID 2009; 49: 817-40.
2. EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi. İstanbul: Arvin Yayınevi; 2016.
3. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy. Hum Vaccin Immunother 2013 Aug; 9 (8): 1763-73.
4. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report 177. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/>
5. İskit Topeli A, Tanrıöver Durusu M, Uzun Ö. COVID-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları Derneği Yayınları; Ocak 2021.
6. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. Vaccine 2019 Feb 14; 37 (8): 1021-29.
7. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012 Jul; 57 (1): 167-85.

8. Arda B, Durusoy R, Yamazhan T, et al. Did the pandemic have an impact on influenza vaccination attitude? A survey among health care workers. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 87
9. Giao H, Le An P, Thi Ngoc Han N, Van Khanh T, Kim Ngan V, Van Tam V. Knowledge and attitude toward COVID-19 among healthcare workers at District 2 Hospital, Ho Chi Minh City. *Asian Pac J Trop Med* 2020; 13 (March):6-11.
10. Bhagavathula AS, Aldhaleei WA, Rahmani J, Mahabadi MA, Bandari DK. Novel Coronavirus (COVID19) Knowledge and Perceptions: A Survey of Healthcare Workers. medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033381>
11. Salali GD, Uysal MS. Covid-19 vaccine hesitancy is associated with beliefs on the origin of the novel Coronavirus in the UK and Turkey. *Psychol Med* 2020 Oct 19;1-3.
12. Nesse RM. Good reasons for bad feelings: Insights from the frontier of evolutionary psychiatry. Penguin yayınevi 2019.
13. Akar SY, Öztürk GZ. Hekimlerin Aşı ve Aşı Karşıtlığı Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *FLORA* 2020; 25 (4): 516-526.
14. Paguio JA, Yao JS, Dee CE. Silver lining of COVID-19: Heightened global interest in pneumococcal and influenza vaccines, an infodemiology study. *Vaccine* 2020 Jul 22; 38 (34): 5430-5435.

Millard-Gubler Sendromlu bir olguda şaşılık ve okuloplastik cerrahisi

Strabismus and oculoplastic surgery in a case with Millard-Gubler Syndrome

Derya Özkan Osman Bulut Ocak Hilal Zeynep Ceylan

Birsen Gökyiğit Muhittin Taşkapılı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Millard-Gubler Sendromu (MGS), 6. ve 7. kraniyal sinir periferik felcine eşlik eden vücut karşı tarafında hemiparezi ya da hemipleji ile seyreder. Etiyolojide yaşa göre değişkenlik görülmekle birlikte pons hasarı ön plandadır. Tedavi ve prognoz esas olarak etiyolojiye bağlıdır. Kliniğimize sağ gözde içe kayma şikayetiyle başvuran 18 yaşındaki erkek hastada Millard-Gubler Sendromu düşünülmüş, ancak etiyoloji belirlenememiştir. Hastaya şaşılık ve lagofthalmus nedeniyle operasyonlar uygulanmış, sonuç olarak ortofori sağlanmış ve lagofthalmus düzeltilmiştir. Hastalara nöroloji kliniğinin bilgisi dışında yapılacak cerrahi müdahalelerin, hastalığın oküler bulgularını maskeleyebileceği unutulmamalı, multidisipliner yaklaşımla, nörolojik rehabilitasyonu da içeren konservatif tedavi uygulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Millard-Gubler Sendromu, 6. kraniyal sinir felci, 7. kraniyal sinir felci, şaşılık, lagofthalmus.

ABSTRACT

Millard-Gubler Syndrome (MGS) progresses with contralateral hemiparesis or hemiplegia accompanying peripheral palsies of 6th and 7th cranial nerves. Although the etiology varies according to age, pons damage is prominent. Treatment and prognosis mainly depend on etiology. An 18-year-old male patient applied to our clinic with the complaint of crossing in the right eye, Millard-Gubler Syndrome was considered but the etiology could not determine. Operations were performed to the patient due to strabismus and lagophthalmos, as a result orthophoria was provided and lagophthalmos was corrected. It should be kept in mind that may mask ocular findings of the disease if surgical interventions to be performed on patients without the knowledge of the neurology clinic, with a multidisciplinary approach, conservative treatment, including neurological rehabilitation should be administered.

Keywords: Millard-Gubler Syndrome, 6. cranial nerve palsy, 7. cranial nerve palsy, strabismus, lagophthalmos.

GİRİŞ

Millard-Gubler Sendromu, 6. ve 7. kraniyal sinir periferik felcine eşlik eden, vücut karşı tarafında hemiparezi ya da hemipleji ile seyreden bir hastalıktır. Nadir görülen bu sendromda klinik olarak 6. kraniyal sinir felcine bağlı dışa bakış kısıtlılığı, 7. kraniyal sinir felcine bağlı lagofthalmus

ve kontralateral kortikospinal yol tutulumuna bağlı olarak ekstremitelerde paraliz/pleji görülür. Etiyolojisinde pons hasarı ön plandadır. Pons hasarına yol açabilecek her türlü hastalık (iskemi, enfeksiyonlar, tümörler vb.) bu sendroma sebep olabilir (1).

Sorumlu yazar: Derya Özkan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Beyoğlu Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: deryaozkan512@gmail.com
Başvuru tarihi: 04.08.2020 Kabul tarihi: 02.04.2021

Bu olgu sunumunda, Millard-Gubler Sendromu tanısı alan olgumuzun klinik özelliklerini ve olguya uygulanan şaşılık ve lagoftalmus cerrahilerini sunmayı amaçladık. Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

OLGU

Çocukluktan beri sağ gözde içe kayma şikâyetiyle hastanemizin şaşılık birimine başvuran 18 yaşındaki erkek hastanın ailesinden alınan anamnezde, 3-4 yaşlarındayken ateşli bir hastalık geçirdiği ve bu nedenle yoğun bakım servisinde süresini tam olarak hatırlayamamakla birlikte, uzun bir süre yattığı öğrenildi. Ebeveyni tarafından şikâyetlerinin o dönemde başladığı belirtildi.

Hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) 0,9 desimaldi. Biyomikroskopik muayenede, sağ gözde inferiorda punktat tarzda korneal boyanma ve açıkta kalma keratopatisi mevcutken, sol gözün ön segmenti doğal olarak izlendi ve fundus muayenesinde iki gözde de herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Preoperatif Krimsky testi ile primer pozisyonda yakında ortalama 25 prizma diyoptrisi (PD), uzakta ortalama 30 PD sağ ezotropeya (ET) mevcuttu (Şekil-1A). Sağ gözde dışa bakışta -3 kısıtlılık saptanırken (Şekil-1B), diğer kadranlarda göz hareketleri serbestti (Şekil-1C-D). Worth 4 nokta testinde uzak ve yakında sağ gözde supresyon mevcuttu ve Titmus fly testi sonucunda olguda stereopsis bulunmaktaydı. Yapılan Hess testi 6. sinir felciyle uyumlu bulundu. Aynı zamanda sağ tarafta periferik fasiyal paralizi saptandı. Bell fenomeni pozitif olan hastanın lagoftalmusu mevcuttu. Altıncı ve 7. kraniyal sinir felci birlikteliği görülen hastanın öyküsünden özellikle alt ve üst ekstremitelerde güçsüzlük nedeniyle çocukluk çağından beri fizik tedavi aldığı öğrenildi. Bunun üzerine hastadan radyoloji ve nöroloji konsültasyonu istendi. Yapılan görüntüleme tetkikinde sağ pons ventral parçada hipointens alanlar saptandı. Nöroloji tarafından klinik ve radyolojik bulgular ışığında hastaya Millard-Gubler sendromu tanısı kondu, ancak

etiyojijiyi saptamak için ileri tetkiklere gereksinim olduğu öğrenildi. Sağ lagoftalmus ve keratopati nedeniyle üst göz kapağı tarsına altın ağırlık uygulaması, sağ içe kayma nedeniyle ise çift taraflı medial rektus (MR) kası 5 mm geriletme cerrahisi planlandı. Genel anestezi altında olguya her yöne zorlu düksiyon yapıldı, sağ gözde -3 abdüksiyon kısıtlılığı mevcuttu. Her iki gözde konjonktiva, limbal insizyonla açılarak MR kaslarına ulaşıldı. Önceden belirlenen miktarda geriletme yapıldıktan sonra kaslar 6/0 vikril sütür kullanılarak skleraya tutturuldu. Konjonktiva 8/0 vikril sütür ile kapatıldı.

Olgunun postoperatif 1. hafta muayenesinde her iki gözde EİDGK 0,9 desimaldi. Krimsky testi ile primer pozisyonda yakında ortoforken (Şekil-1E), uzakta ortalama 10 PD sağ ET mevcuttu. Sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı devam ediyordu, diğer kadranlarda göz hareketleri serbestti (Şekil-1F-G-H). Postoperatif 1. ve 3. ayda yapılan muayenelerde EİDGK seviyelerinde değişiklik saptanmadı. Sağ gözdeki dışa bakış kısıtlılığı devam ediyordu ve stereopsis yoktu. Postoperatif 3. ayda Krimsky testi ile primer pozisyonda yakında ortofori sağlanmış iken, uzakta ortalama 12 PD sağ ET mevcuttu. Anormal baş pozisyonu (ABP) bulunmuyordu.

Olgu okulooplasti birimine yönlendirildi. Şaşılık cerrahisinden 6 ay sonrasına altın ağırlık implantasyonu planlandı. Operasyon öncesi kapağa yerleştirilecek ideal ağırlık, göz kapağı üzerine yapıştırılan deneme plakları ile değerlendirildi. Otuz dakikalık bir bekleme süresinden sonra kapak açıklığı ve her iki göz arasındaki simetri izlendi, uygun kalıcı implantın ağırlığına karar verildi. Supratarsal katlantı bölgesine cilt ve cilt altı insizyon yapıldıktan sonra orbikülaris okuli kas diseksiyonu ile tarsa ulaşıldı. Operasyon öncesi belirlenen altın implant, orbiküler kas ile tarsal tabaka arasında oluşturulan küçük cebin içine tars üzerinde uygun olan bölgeye 6/0 prolen sütür ile tespit edildi. Orbikülaris okuli kası 6/0 vikril ET ve cilt 6/0 prolen dikişlerle kapatıldı. Cilt dikişleri postoperatif 5. günde alındı. Hastanın açıkta kalma keratopatisinin gerilediği izlendi.



Şekil-1. Operasyon öncesi **A)** Primer pozisyonda sağ ezotropya **B)** Sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı **C-D)** Diğer kadranlarda göz hareketleri serbest Operasyon sonrası **E)** Primer pozisyonda ortoforik **F-G-H)** Sola, yukarı ve aşağı bakışta göz hareketleri serbest.

TARTIŞMA

Fasiyal Abducens Hemipleji Sendromu ya da Ventral Pontin Sendromu olarak da bilinen Millard-Gubler

(9) etyolojili vaka takdimleri yapılmıştır Sendromu iki Fransız hekim tarafından tanımlanmıştır. Auguste Louis Jules Millard (1830-1915), 1855 yılında hastalığı ilk kez tanımlayan kişiyken, Adolphe Marie Gubler (1821-1879), bu olguyu bir yıl sonra bir tıp dergisinde yayınlamıştır (2). Ponsun ventromediyal bölümünü etkileyen lezyona bağlı gelişen sendromda, karşı kortikospinal yol lifleri, aynı taraf 6. kranial sinir lifleri ve 7. kranial sinirin fasiküler intrapontin parçası etkilenir. Buna bağlı olarak aynı tarafta dışa bakış kısıtlılığı, fasiyal paralişi, karşı taraf ekstremitelerde hemiparezi/hemipleji izlenir. Bu sendromda medial lemniskus ve spinotalamik yol tutulumu olmadığından duyu kaybı görülmez (3).

Etiyoloji yaşa göre değişkenlik gösterir. Literatür incelendiğinde, son 10 yıl içinde tanı alan Millard-Gubler sendromlarına ait başvuru semptomları ve etiyolojik veriler Tablo-1'de gösterilmiştir. Genç yaşlarda, tümörler, enfeksiyöz ve demyelinizan hastalıklar daha sık görülürken; daha ileri yaşlarda hemoraji, iskemi, travma sonrası prepontin subaraknoid hematoma bağlı arter basısı gibi vasküler patolojiler daha ön plandadır (1). Literatürde günümüze kadar, 7 yaşında bir kız çocuğunda pontomedüller sistiserkoza bağlı enfeksiyöz (4), serebral infarkta bağlı iskemik (5, 6), kavernoöz hemanjioma bağlı hemorajik (7), serebellopontin köşede hemanjioperisitoma ve kavernoöz sinüs menenjiomuna bağlı tümöral (8) ve travmatik. Görüntüleme yöntemleriyle iskemik dört vakada vertebroz baziller sistemde oklüzyon saptanırken, iki vakada iskeminin sebebi net olarak ortaya konamamıştır. Bizim olgumuzda da görüntüleme ile pons hasarı tespit edilmiş olsa da sendroma neden olan patoloji açıklanamamıştır.

Tablo-1. Son 10 yılda tanı alan Millard-Gubler Sendromları başvuru semptomları ve etiyolojileri.

Bildiri yılı	Yaş / Cinsiyet	Başvuru anındaki semptomlar	Etiyoloji
2010	45 yaş erkek	Horizontal diplopi, sol 7. kranial sinir felci, sağ alt ve üst ekstremitelerde güçsüzlük	Sol pons akut enfarktı (+MDSA* meningovaskülit)
2011	27 yaş kadın	Sol periferik 7. kranial sinir paralizisi, sağ hemipleji, diplopi	Sol pons kavernöz hemanjiomuna bağlı hemoraji
2012	7 yaş kadın	Kusma, ağız kenarında sağa kayma, 6. ve 7. kranial sinir felci, alt ve üst ekstremitelerde güçsüzlük	Nörosistiserkoz
2013	63 yaş erkek	Sol hemiparezi, sağ 7. kranial sinir felci	Ventromedial medüller infarkt, baziller sistemde diffüz aterosklerotik değişiklikler
2016	42 yaş erkek	Baş dönmesi, yürüme güçlüğü, sağ periferik 7. kranial sinir felci, 6, kranial sinir felci, sol hemiparezi	Primer meningeal hemanjioperisitom
2016	60 yaş kadın	Sağ 6. ve 7. kranial sinir felci, sol hemiparezi	Pons kavernöz anjiomu
2019	49 yaş erkek	Baş dönmesi, bulantı, geveleyerek konuşma, sağ 7. kranial sinir felci, sol hemiparezi	Vertebrobaziller arter disseksiyonu
2019	58 yaş kadın	Akut vertigo, ani horizontal diplopi, 7. kranial sinir felci, kontralateral hemiparezi	İzole pons enfarktı

*MDSA: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus.

Bildirilen olguların hemen hepsinde başvuru anında ipsilateral fasiyal paralizisi ve kontralateral ekstremitelerde tutulumu gözlenirken, yalnızca bir kısmında göz hareketlerinde kısıtlılık, diplopi ve kayma saptanmıştır (1). Bizim vakamızda hastanın bize başvuru sebebi sağ gözde içe kaymaydı, diplopi tariflemiyordu. Sağ gözde abduksiyon kısıtlılığı olan hastada 6. kranial sinir felci mevcuttu. 6. kranial sinir felcinde lateral rektus kasının etkilenme derecesine göre cerrahi prosedür seçimi yapılabilir. Hafif dereceli parezilerde MR kası geriletmesi yeterli olurken, tam parezide abduksiyonu kuvvetlendirmek için geriletmeye vertikal transpozisyon eklenebilir (10). Biz, olgumuzda ABP olmadığı ve hasta abduksiyon kısıtlılığından çok içe kaymadan şikâyetçi olduğu için MR geriletme yapmayı tercih ettik. Literatürde, MR kası geriletme cerrahisine ilaveten vertikal kas transpozisyonunun da eklendiği kavernöz sinüs menenjiomuna bağlı bir Millard-Gubler Sendromu da bildirilmiştir. Ancak bu olgunun öncesinde diğer gözüne MR kası geriletme ve lateral rektus kası rezeksiyonu yapılmış olup hastada konsektif ekzotropya ve anormal baş pozisyonu gelişmiştir (10).

SONUÇ

Tanı için detaylı bir hikaye ve fizik muayene gereklidir, klinik ya da radyolojik bulgular tanıya yardımcı olabilir (1). Tedavi ve prognoz esas olarak etiyolojiye bağlıdır (1). Nadir görülen bu sendromda; nörolojik bulguların atlanmaması ve tanı için multidisipliner yaklaşım gerekmektedir, nörolojik rehabilitasyonu da içeren konservatif tedavi önerilir (1). Özellikle oftalmolojik açıdan, yapılacak olası tüm şaşılık ve kapak cerrahileri, nöroloji kliniğinin bilgisi dahilinde olmalıdır. Nöroloji kliniğinin bilgisi dışında yapılacak cerrahi müdahaleler, hastalığın oküler bulgularını maskeleyebilir. Cerrahide esas amaç, içe kayma ve eğer varsa ABP'nin düzeltilmesi ve olası kornea hasarlarından korunmak için ligoftalmus cerrahileridir. Ekstraoküler kas ve kapak cerrahileri ile ortofori sağlanabilmekte ve ligoftalmus düzeltilebilmektedir.

Çıkar çatışması: Bu yayına ilişkin yazarların her hangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Sakuru R, Elnahry AG, Bollu PC. Millard Gubler Syndrome. StatPearls [Internet] 2020 [cited 15 Jan 2020]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422502/>
2. Walusinski O. Adolphe Gubler (1821-1879) or Parisian neurology outside La Salpêtrière in the age of Jean-Martin Charcot. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175 (4): 207-16.
3. Ceballos-Lizarraga R, Palomino-Díaz C, Romero-Figueroa JÁ. Wall-Eyed Monocular Internuclear Ophthalmoplegia (WEMINO) and Millard-Gubler Syndromes in a patient with isolated pontine infarction: Topographic, oculomotor, and radiological analysis of two very uncommon conditions. *Case Rep Neurol* 2019; 11 (2): 230-7.
4. Prasad R, Kapoor K, Srivastava A, Mishra O. Neurocysticercosis presenting as Millard Gubler syndrome. *Journal of Neurosciences Rural Practice* 2012; 3 (3): 375-7.
5. Rose DZ, Parra-Herran C, Petito CK, Post MJ. Restricted diffusion of pus in the subarachnoid space: MRSA meningo-vasculitis and progressive brainstem ischemic strokes – A case report. *Case Reports in Neurology* 2010; 2 (2): 101-10.
6. Li XT, Yuan JL, Hu WL. Vertebrobasilar artery dissection manifesting as Millard-Gubler Syndrome in a young ischemic stroke patient: A case report. *World Journal of Clinical Cases* 2019; 7 (1): 73-8.
7. Kesikburun S, Safaz İ, Alaca R. Pontine cavernoma hemorrhage leading to Millard-Gubler Syndrome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2011; 90 (3): 263.
8. Ben Nsir A, Badri M, Kassab AZ, Hammouda KB, Jemel H. Hemangiopericytoma of the cerebellopontine angle: A wolf in sheep's clothing. *Brain Tumor Research and Treatment* 2016; 4 (1): 8-12.
9. Matsuyama T, Masuda A. A rare case of delayed traumatic Millard-Gubler Syndrome. *No Shinkei Geka* 1992; 20 (6): 697-9.
10. Dourado Leite R, Freitas C, Guimaraes S. Vertical muscle transposition with silicone band belting in VI nerve palsy. *BMJ Case Rep* 2016 doi: 10.1136/bcr-2016-216722

A rare cause of hypercalcemia: two cases of parathyroid adenoma

Hiperkalseminin nadir bir nedeni: paratiroid adenomu olan iki olgu

Merve Nur Hepokur¹

Meltem Özkök²

Meltem Çağlar Oskaylı³

İbrahim Ali Özemir⁴

Aşan Önder¹

¹ Department of Pediatric Endocrinology, Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² Department of Pediatrics, Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³ Department of Pediatric Surgery, Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

⁴ Department of General Surgery, Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Hypercalcemia is a rare but serious metabolic condition that may lead to end-organ damage. Primary hyperparathyroidism is a rare disease in children and adolescents and parathyroid adenoma is the most common cause. Most of patients are clinically symptomatic and may present signs or symptoms of hypercalcemia. The aim of this report is to describe two case of hypercalcemia due to parathyroid adenoma presenting with different clinical findings.

14 years old male patient with abdominal pain, vomiting and nausea were diagnosed with acute pancreatitis. His laboratory findings were elevated amylase and lipase levels, hyperglycemia, hypercalcemia and hyperparathyroidism. Parathyroid scintigraphy showed the presence of an adenoma. Normocalcemia was provided with pamidronate and hyperglycemia was treated with insulin. Adenoma excision was performed after acute pancreatitis was recovered with replacement therapy. After the surgery, diabetes mellitus persisted and he had a hungry bone syndrome.

Other patient was a 12-year-old male patient presented with complaints of anorexia, weakness, constipation and nausea. He had hypercalcemia, hypophosphatemia and hyperparathyroidism. Parathyroid adenoma was detected with parathyroid scintigraphy. Adenoma excision was performed and postoperatively he had a hungry bone syndrome.

Hypercalcemia associated with primary hyperparathyroidism is rare but generally symptomatic in children and adolescents. It should be kept in mind in the differential diagnosis of hypercalcemia and patients should be protected from complications and permanent damage.

Keywords: Hypercalcemia, parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism.

ÖZ

Hiperkalsemi, uç organ hasarına yol açabilen nadir fakat ciddi bir metabolik bozukluktur. Primer hiperparatiroidizm, çocuklarda ve ergenlerde nadir görülür ve en sık nedeni paratiroid adenomudur. Hastaların çoğu klinik olarak hiperkalsemi semptomlarını gösterirler. Bu bildirinin amacı, farklı klinik bulgularla ortaya çıkan ve nadir görülen iki ayrı paratiroid adenomu olgusunu tanımlamaktır.

Corresponding author: Merve Nur Hepokur
Department of Pediatric Endocrinology, Istanbul Medeniyet
University Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul,
Turkey
E-mail: mervenur87@gmail.com
Application date: 20.12.2020 Accepted: 14.04.2021

Karın ağrısı, kusma ve bulantı şikayeti ile başvuran 14 yaşında erkek hastaya amilaz ve lipaz seviyelerinin yüksek olması üzerine akut pankreatit tanısı kondu. Bu duruma ek olarak hiperglisemi ve hiperkalsemi saptanan hastanın PTH değeri oldukça yüksekti. Paratiroid sintigrafisi çekilerek paratiroid adenomu gösterildi. Hastaya pamidronat verilerek normokalsemi sağlandı ve hiperglisemi için insülin tedavisi başlandı. Replasman tedavisi ile akut pankreatit düzeldikten sonra adenom eksizyonu yapıldı. Hastanın posoperatif dönemde aç kemik sendromu gelişti ve tedavi edildi. İzlemde hastanın insülin tedavisine devam edildi.

İkinci olgu bulantı, iştahsızlık, halsizlik ve kabızlık şikayetleri ile başvuran 12 yaşında erkek hasta idi. Bakılan laboratuvar parametrelerinde hiperkalsemi, hipofosfatemi ve hiperparatiroidi saptandı. Paratiroid sintigrafisi ile paratiroid adenomu tespit edildi. Adenom eksizyonu yapıldı ve postoperatif dönemde aç kemik sendromu gelişti.

Primer hiperparatiroidizm ile ilişkili hiperkalsemi nadir olmakla birlikte çocuklarda ve ergenlerde genellikle semptomatiktir. Hastaları komplikasyonlardan ve kalıcı hasarlardan korumak için hiperkalseminin ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: *Hiperkalsemi, paratiroid adenomu, primer hiperparatiroidizm.*

INTRODUCTION

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is that characterized by excessive secretion of PTH, a rare during childhood. It has an incidence of 2–5 per 100.000; accounts for 1% of cases of hypercalcemia (1). Single parathyroid adenoma affects 80% of the cases. Most of patients are clinically symptomatic and may present signs or symptoms of hypercalcemia, skeletal complications, mass in the neck, nephrolithiasis and/ or rarely acute pancreatitis (2). Hypercalcemia is a rare but serious metabolic condition that may lead to end-organ damage. When hypercalcemia is detected, the diagnosis must be quickly confirmed and treated appropriately (3).

Acute pancreatitis is defined as the rise of pancreatic digestive enzymes in the serum and/or urine and the presence of radiographic changes in the pancreas, with clinically sudden onset abdominal pain (4). Hypercalcemia as an etiology of pancreatitis has been described in the literature, with a reported prevalence of 1.5-8%, but most cases have been reported in the adult population (5).

We report two adolescents diagnosed with hypercalcemia due to parathyroid adenoma presenting with different clinical findings.

Case 1

A 14-year-old male patient presented with abdominal pain, nausea and vomiting for two days. He was diagnosed with acute pancreatitis according to computerized tomography and

elevated amylase and lipase levels and he was referred to our clinic. He was also diagnosed with a unilateral multicystic kidney in the neonatal period and had a family history of gastric cancer in his father and type 2 diabetes in his grandmother and aunt.

In his first physical examination; he was dehydrated and he had abdominal tenderness and defense especially in the upper side of the abdomen. Laboratory results reported plasma glucose 669 mg/dl, amylase 1160 U/l, lipase 2445 U/l, calcium 17.3 mg/dl, phosphorus 3.4 mg/dl, urea 79 mg/dl creatinine 2.47 mg/dl, procalcitonin 9.3 ng/ml. His blood gas was in a normal range and HbA1c was 5.4%. His chest x-ray was taken and there were signs of pleural effusion in left side.

As he was diagnosed with acute pancreatitis due to hypercalcemia and PTH level has been found 904.5 pg/ml. Neck USG revealed an 18x11 mm hypoechoic lesion which was preoccupied parathyroid adenoma. During the first two days, he was treated hemodialysis. Hypertension was controlled with calcium channel blockers and beta-blockers; high glucose level controlled with insulin treatments and pleural effusion was under control with antibiotic therapies and a thorax tube replaced. Pamidronate therapy was also given a dose of 1mg/kg/day for three days. His amylase, lipase, creatinine and calcium were declined normal levels. Parathyroid scintigraphy showed a parathyroid adenoma in the left low lobe. Adenoma excision was performed to the left low

lobe and after the successful surgery without any complication, PTH levels decreased immediately in the postoperative period. However, on the postoperative first day, hypocalcemia requiring calcium infusion was developed. He had hungry bone syndrome and was treated with IV calcium and calcitriol. Histopathological examination confirmed the diagnosis of parathyroid adenoma. The patient continues to be followed one year after the surgery; he has been treated by calcitriol and multiple daily insulin injections and also he had anti-islet cell antibody (anti ICA) positivity. He did not experience hypercalcemia episode and pancreatitis again.

Case 2

A 12-year-old male patient presented to the hospital with complaints of anorexia, weakness, constipation and nausea for one month. He had also broken his fingers and toes one year ago. Family history was also negative for known diseases. In physical examination, he was dehydrated and exhausted. Laboratory reports showed glucose 84 mg/dl, calcium 15.7 mg/dl, phosphorus 2.5 mg/dl, alkaline phosphatase 282 IU/L, magnesium 1.9 mg/dl, albumin 4.1 g/dL, creatinine 0.81 mg/dl. PTH level was 717 pg/mL. Neck USG showed that a 24x9 mm hypoechoic lesion at the posterior of the left thyroid lobe. His renal USG was normal. Parathyroid scintigraphy showed that there was a parathyroid adenoma in the middle zone of the left thyroid lobe posteriorly.

Firstly; intravenous fluid replacement therapy started with 0.9% saline. On the second day of admission; hypercalcemia persisted and pamidronate treatment was given a dose of 1 mg/kg/day for four days. After the pamidronate therapy; he had a fever for two days. After normocalcemia was provided; adenoma excision was performed by pediatric surgery department without any complication. PTH levels decreased immediately after the operation. On the postoperative second day; hypocalcemia was detected, he had hungry bone syndrome that was cured with IV calcium gluconate and calcitriol. Histopathological examination confirmed the diagnosis of parathyroid adenoma.

The patient continues to be followed two months after the surgery; calcium and calcitriol was discontinued. In follow up; hypocalcemia and hypercalcemia was not observed.

DISCUSSION

PHPT is a rare in children, but affected patients are generally symptomatic with hypercalcemia symptoms or complications (6). PHPT is usually associated with single parathyroid adenomas in childhood. When 99 m Tc-sestamibi scintigraphy and USG are used together, the positive predictive value for localization of a parathyroid adenoma can be as high as 97%. Parathyroid adenomas is detected, hypercalcemia should be corrected first. Treatment of hypercalcemia is aimed at both lowering the serum calcium concentration and correcting the underlying disease. Hydration, loop diuretics, glucocorticoids, calcitonin, bisphosphonates and dialysis can be used in treatment (3). Adenoma resection is the definite treatment in parathyroid adenoma (7).

Hypercalcemia due to PHPT is a rare cause of acute pancreatitis (8). Patients with PHPT and hypercalcemia have up to 10% times more risk of suffering from acute pancreatitis. The risk of acute pancreatitis with calcium values over 14 mg/dl is of 25%. First patient was diagnosed acute pancreatitis due to parathyroid adenoma. In the literature; although similar adult cases have been described; our knowledge there are only a few child cases. Diabetes is another problem in the course of pancreatitis. However, it is not a highly anticipated situation after acute pancreatitis. Our patient was stable with only glargine insulin for a few months after operation. However, he is now taking multiple daily injections. There was an anti-ICA positivity in our case; so an early diagnosis of type 1 diabetes cannot be excluded. Another explanation for this positivity can also be damage to the pancreas.

Hungry bone syndrome is characterized by a postoperative hypocalcemia due to remineralization of various minerals and seen in about 12.6% of operations on the parathyroid gland (9). After resection; bone resorption is rapidly decreasing and normalizing, while there is a dramatic increase in bone formation (10). Both patients had hungry bone syndrome, postoperatively. Our patients were treated with calcium and calcitriol replacements.

In conclusion, PHPT is a rare disease in children and adolescents. The etiology of hypercalcemia must be determined and treatment should be started immediately. Usually patients do not

suffer permanent damage after recovery but our first case continues to live with diabetes mellitus. PHTP is a rare but treatable disease, it should be kept in mind in differential diagnosis in children with hypercalcemia.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Statement of Ethics

Informed consent and permission document was obtained from the parents of both cases mentioned in the article and the tenets of the Declaration of Helsinki were followed.

References

1. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 425–34.
2. Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack BC. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 318-22.
3. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child* 2012; 97: 533–38.
4. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* Jan 2018; 66 (1): 159-76.
5. Egea Valenzuela J, Belchí Segura E, Sánchez Torres A, CarballoAlvarez F. Acute pancreatitis associated with hypercalcemia. A report of two cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 65-9.
6. Kurtođlu S, Akın L, Kendirci M, Çağlı S, Özgöçmen S. An Unusual Presentation of Parathyroid Adenoma in an Adolescent: Calcific Achilles Tendinitis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7 (4): 333-5.
7. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *OsteoporosInt* 2017;28: 1–19.
8. Smith FB, Cooke RT. Acute fatal hyperparathyroidism. *Lancet* 1940; 2: 650-1.
9. Kim KM, Park JB, Bae KS, Kang SJ. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy of a minimally invasive parathyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2011; 81: 344-9.
10. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2011; 17 (Suppl1): 18-25.

A rare pediatric case with radiological findings: pelvic cystic schwannoma

Radyolojik bulgularıyla nadir bir pediatrik olgu: pelvik kistik şivannom

Ahmet Kasım Karabulut¹

Gonca Koc²

Emre Divarçı³

Javid Naghiyev³

Recep Savas²

¹ Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Izmir, Turkey

² Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Department of Pediatric Radiology, Izmir, Turkey

³ Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Izmir, Turkey

ABSTRACT

Schwannomas are peripheral nerve sheath tumors usually detected in adults which are extremely rare in pediatric population and when present they are commonly associated with Neurofibromatosis type 2. While frequently observed in the head, neck, and extremities, they could be detected anywhere in the body including abdominal cavity. The most common site for intraabdominal schwannomas is stomach and pelvic schwannomas are extremely rare. The imaging characteristics are quite diverse, and they could seldom be pure cystic. Herein, we describe a case in the pediatric age group diagnosed with pelvic cystic schwannoma.

Keywords: Schwannoma, intraabdominal, pelvic, pediatric radiology.

ÖZ

Şivannomlar genelde erişkin yaş olgularda karşımıza çıkan periferik sinir kılıf tümörleri olup pediatrik yaş grubunda oldukça nadirdir ve bu yaş grubunda genellikle nörofibromatozis tip 2 ile birliktelik gösterir. Genellikle baş, boyun ve ekstremitelerde karşımıza çıkan şivannomlar nadiren intraabdominal yerleşim gösterirler. Intraabdominal yerleşimde mide ön plana çıkarken pelvik yerleşimli şivannomlar çok daha nadirdir. Görüntüleme özellikleri bakımından çeşitlilik gösteren şivannomlar nadiren pür kistik yapıda olabilir. Bu klinik görüntü sunumunda pelvik kistik şivannom saptanan pediatrik bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Şivannom, intraabdominal, pelvik, pediatrik radyoloji.

A 14-year-old male who was otherwise healthy admitted with non-specific abdominal pain. Abdominal ultrasound revealed a round mass with the size of 35 x 29 x 21 mm located adjacent to the right lateral wall of the bladder. The mass had smooth borders, was heterogeneous with hyperechoic areas centrally and hypo echogenicity peripherally, and there was no blood flow on color Doppler examination (Figure-1a-b). For further evaluation magnetic resonance imaging (MRI) was acquired; a hyper intense complex cystic lesion with hypo intense areas on

T2-weighted (w) image (Figure-1c) and no enhancement with intravenous gadolinium-based contrast medium administration was detected (Figure-1d). There was also suspicious diffusion restriction within the lesion. Patient had no signs of neurofibromatosis (NF).

In the robotic surgery, the mass was found on the right side of the bladder and near the internal iliac and obturator artery posteriorly, and total excision of the lesion was performed. The lesion was diagnosed as cystic schwannoma on further pathological examinations.

Corresponding author: Ahmet Kasım Karabulut
Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology,
Izmir, Turkey
E-mail: ahmetkarabulut@outlook.com
Application date: 10.01.2021 Accepted: 22.03.2021

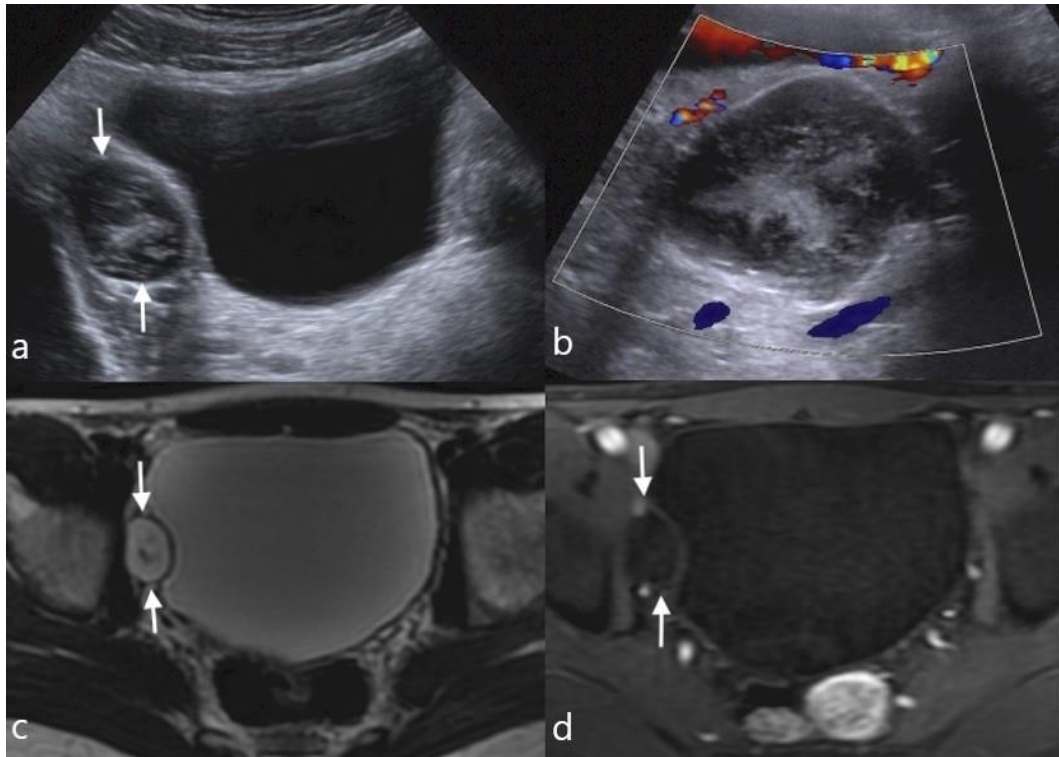


Figure-1. **a-** Ultrasonography revealed a heterogeneous, well circumscribed mass adjacent to the bladder (arrows). **b-** The lesion had no flow on Doppler ultrasonography **c-** On T2-weighted MR image, the lesion was in contact with the bladder and with heterogeneous hyper intense signal compared to muscle (arrows). **d-** On T1-w post contrast image no contrast enhancement was revealed (arrows).

Schwannomas are usually detected in adults between the 2nd-5th decades. They are extremely rare in the pediatric population and commonly associated with NF type 2. Schwannoma, the most common neoplasm of the peripheral nervous system, is predominantly a benign lesion. Although it is frequently detected in the head, neck, and extremities, it could be observed anywhere in the body. In the abdomen, the most common site is the stomach, pelvic schwannomas are extremely rare and constitute approximately 0.3-3.2% of all lesions (1). Since schwannomas are benign, they may remain asymptomatic for a long time prior to diagnosis and reach large sizes. Symptoms usually develop because of compression to adjacent organs or nerves (2).

The imaging characteristics of schwannoma is quite diverse. On MRI, it tends to be iso-hypo intense on T1-w image compared to muscle and hyper intense on T2-w image. Marked and homogenous enhancement with contrast medium administration is typical and may be diagnostic. However, related with the cystic degeneration and hemorrhage the signal intensity of the lesion

may be heterogeneous. When present, heterogeneity has been shown to correlate histologically with a greater ratio of Antoni B tissue than Antoni A. Seldom, cystic degeneration may reach advanced levels and cause the mass to appear as pure cystic as in our case (3).

Schwannomas, when particularly located within the abdomen and are completely cystic, have wide range of differential diagnosis. Dermoid and epidermoid cysts, tail gut cyst, lymphangioma, a lymph node with cystic degeneration, and bladder diverticulum are included in the differential diagnosis of a smoothly circumscribed complex cystic solitary lesion located in the pelvic region, as in our case (4). Surgical excision and following histopathologic examination would be the gold standard for the diagnosis.

Although the pure cystic schwannoma with pelvic location is extremely rare, it should be kept in mind in the differential diagnosis of pelvic cystic lesions.

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

References

- 1- Colecchia L, Lauro A, Vaccari S, Pirini MG, Dandrea V, Marino IR, et al. Giant Pelvic Schwannoma: Case Report and Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 2020; 65 (5): 1315–20.
- 2- Machairiotis N, Zarogoulidis P, Stylianaki A, Karatrasoglou E, Sotiropoulou G, Floreskou A, et al. Pelvic schwannoma in the right parametrium. *Int J Gen Med* 2013; vol.6: 123-6.
- 3- Crist J, Hodge J, Frick M, Leung FP, Hsu E, Gi MT, et al. Magnetic resonance imaging appearance of schwannomas from head to toe: a pictorial review. *J Clin Imaging Sci* 2017; 7: 38.
- 4- Moyle PL, Kataoka MY, Nakayi A, Takahata A. Non ovarian cystic lesions of the pelvis. *RadioGraphics* 2010; 30 (4): 921–38.

Erişkin bir hastada pulmoner sekestrasyon

Pulmonary sequestration in an adult patient

Cihat Pınarcı¹ Selen Bayraktaroğlu¹ Özge Can²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

ÖZ

Pulmoner sekestrasyon, nadiren erişkinlerde gözlenen konjenital bir akciğer malformasyonudur. Genellikle erken çocukluk çağında tanı konulur. İntra ve ekstralobar olmak üzere iki tipi vardır. Tanıda en önemli bulgu, sistemik arteriyal sistemden köken alan arteri ve pulmoner veya sistemik venlere drene olan bir venöz yapısı olmasıdır. BT bulguları erişkin yaş grubunda pnömoni ya da kitle ile karışabilmektedir. Tanı için tipik lokalizasyon ve besleyici vasküler yapının BT anjiyografik demonstrasyonu önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner sekestrasyon, erişkin, intralobar.

ABSTRACT

Pulmonary sequestration is a congenital lung malformation that is rarely observed in adults. It is usually diagnosed in early childhood. There are two types, intra and extra lobar. The most important finding in diagnosis is the artery originating from the systemic arterial system and a venous structure that drains into the pulmonary or systemic veins. CT findings can be confused with pneumonia or a mass in the adult age group. CT angiographic demonstration of typical localization and nutrient vascular structure is important for diagnosis.

Keywords: Pulmonary sequestration, adult, intra lobar.

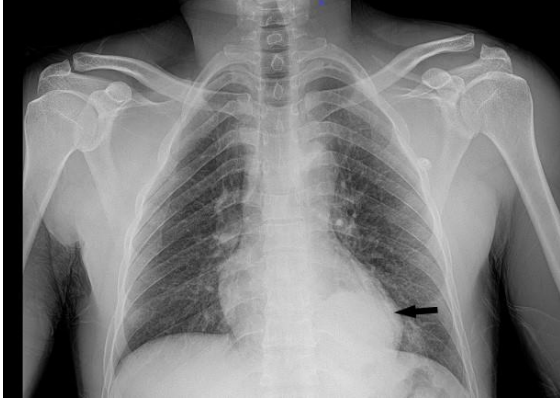
OLGU

Bilinen ek hastalığı bulunmayan 39 yaşında erkek hasta, araç içi trafik kazası nedeniyle hastaneye başvurdu. Klinik değerlendirmede travma ile ilişkili bulgular saptanmış olup vital bulguları ve laboratuvar testlerinde patoloji izlenmedi. Akciğer grafisinde, retrokardiyak alanda kitle imajı veren lezyon izlendi (Şekil-1). Hastanın tüm vücut kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkikinde travmadan bağımsız, sol akciğer alt lob posterior bazal segmentte, düzgün ancak lobüle kontürlü, homojen iç yapıda

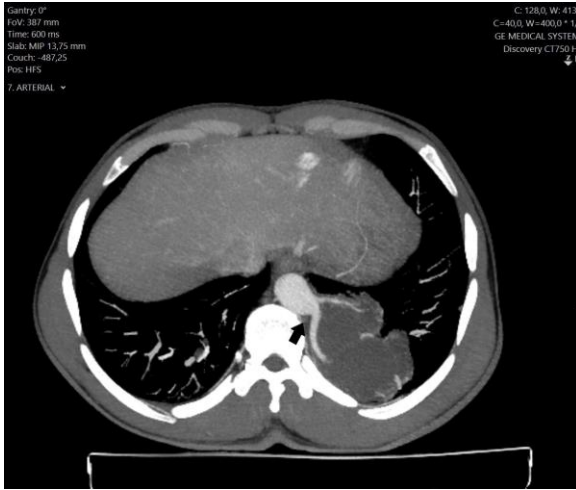
7 cm boyutunda kitlesel lezyon izlendi. Lezyonun akciğere bası etkisi yaratmadığı, çevre dokularda destrüksiyon oluşturmadığı gözlemlendi. Lezyonun torasik aorttan köken alan arteriyel bir yapı ile kanlanma gösterdiği (Şekil-2) ve sol inferior pulmoner vene dökülen bir vene sahip olduğu izlendi (Şekil-3A).

Lezyona komşu akciğer parankiminde fokal hiperlügen alanlar mevcuttu (Şekil-3B). Bu bulgular eşliğinde intralobar pulmoner sekestrasyon tanısı konuldu. Pulmoner venlerde, venöz dönüş anomalisi saptanmadı.

Sorumlu yazar: Cihat Pınarcı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-posta: cihat.pinarci12@gmail.com
Başvuru tarihi: 29.12.2020 Kabul tarihi: 01.03.2021



Şekil-1. PA akciğer grafisi: Solda, kalp silüeti üzerine süperpoze görünümde, kalp konturunu silmeyen lobüle görünümlü retrokardiyak opasite izlenmekte (Siyah ok).



Şekil-2. Kontrastlı BT incelemede, aksial planda MIP görüntüde, sol akciğer alt lobda, lobüle kontürlü düzgün sınırlı lezyon izlenmekte. Desendan torasik aorttan çıkarak lezyona uzanan vasküler yapıya dikkat ediniz (siyah ok).



Şekil-3. A. Aynı seviyeden geçen kesitte MIP görüntüde sagittal planda kitle imajı veren lezyon izlenmektedir. Sol inferior pulmoner vene dökülen venöz yapıya dikkat ediniz (beyaz ok). **B:** Akciğer parankim penceresinde lezyon komşuluğunda hiperlüsensi gösteren alanlar izlenmektedir (Beyaz ok).

Yirmi yıl önce bir kez pnömoni tanısı ile yatarak tedavi gördüğünü belirten hasta tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bildirmemi. Tanı ardından hasta takibe alındı.

Pulmoner sekestrasyon, trakeobronşial sistem ile bağlantısı bulunmayan, sistemik arteriyel dolaşımdan anormal kanlanma gösteren, displastik akciğer dokusu içeren, konjenital bir akciğer malformasyonudur (1). Etiyolojisi tartışmalı olmakla birlikte, embriyonik gelişim sürecinde, normal akciğer tomurcuklarının kaudalinde, anormal gelişen aksesuar bir tomurcuğun neden olduğu kabul görmektedir (2). İntralobar (İLS) ve ekstralobar sekestrasyon (ELS) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İLS daha sık gözlenmekte olup fonksiyonel akciğer dokusunun visseral plevrası içerisinde bulunur (1, 3). Genellikle tanı erken pediatrik yaş grubunda konulur ve erişkinlerde oldukça nadir gözlenir. Literatürde tüm pulmoner malformasyonların %0,15-6,4'ünde pulmoner sekestrasyon gözlemlendiği bildirilmektedir (3). Sıklıkla sol alt lobda saptanır ve venöz dönüşü pulmoner ven ile sağlanır (1). ELS normal akciğerden ayrı bir visseral plevra içerir ve pulmoner venler yanı sıra azigos ve hemiazigos gibi sistemik venlere de drene olabilir (3). Arteriyel desteği, hastaların büyük bir kısmında torasik aorttan sağlanır (2). Ayrıca abdominal aorta, süperior mezenterik arter, hepatik arter ve çölyak trunkus gibi vasküler yapılardan da köken alan sekestrasyon örnekleri bildirilmiştir (3). Her iki grupta da tanı genellikle çocukluk çağında konulur (2). Adölesan ve erken erişkinlik döneminde karşılaşılan hastaların büyük kısmında tekrarlayan enfeksiyonlar saptanır (4). Bunun dışında öksürük, göğüs ağrısı, dispne, ateş şikâyetleri bulunabileceği gibi hastalar asemptomatik de olabilirler (5). Görüntüleme akciğer grafisinde en sık gözlenen lezyonlar soliter nodül ya da kitle, tek ya da multiloküle kist veya konsolidasyondur (4). Tanıda BT tetkiki hem parankimi hem de vasküler yapıları göstermesi bakımından oldukça değerlidir. BT bulguları genellikle, kitle, homojen ya da heterojen konsolidasyon veya sıvı ya da hava içeren kistler şeklinde tanımlanır (4.5). Kontrastlı tetkiklerde sistemik dolaşımdan köken alan besleyici arter ve pulmoner veya sistemik venlere drene olan venin gösterilmesi önemlidir (4). Nadir olmayarak akciğer parankiminde hava hapsine sekonder

hiperlüsensi izlenebilir (5). Ayırıcı tanıda, kistik adenomatoid malformasyon, bronkojenik kist, fokal bronşektazi, konjenital lobar amfizem ve ekstralobar abdominal sekestrasyonda retroperitoneal tümörler yer alır (1). Tedavi seçenekleri arasında torakotomik lobektomi ya da segmentektomi, video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) gibi yöntemler bulunmaktadır (3). İntralobar sekestrasyon erişkin yaş grubunda

nadir olarak izlenen bir konjenital anomalidir. Özellikle sol akciğer alt lob yerleşimli tekrarlayan konsolidasyon öyküsü olan olgularda bu tanı göz önünde bulundurulmalıdır. BT anjiyografik değerlendirme ile besleyici anormal damarın demonstrasyonu tanıda önemlidir.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Chakraborty RK, Modi P, Sharma S. Pulmonary Sequestration. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532314/>
2. Corbett HJ, Humphrey GM. Pulmonary sequestration. Paediatr Respir Rev. 2004; 5 (1): 59-68.
3. Zhang N, Zeng Q, Chen C, Yu J, Zhang X. Distribution, diagnosis, and treatment of pulmonary sequestration: Report of 208 cases. J Pediatr Surg. 2019; 54 (7): 1286-92.
4. Walker CM, Wu CC, Gilman MD, Godwin JD 2nd, Shepard JA, Abbott GF. The imaging spectrum of bronchopulmonary sequestration. Curr Probl Diagn Radiol. 2014; 43 (3): 100-14.
5. Alsumrain M, Ryu JH. Pulmonary sequestration in adults: a retrospective review of resected and unresected cases. BMC Pulm Med. 2018; 5; 18 (1): 97.

YAZAR DİZİNİ

AUTHOR INDEX

- A. Mine Küçükler, 332
 Abdullah Yıldırım, 113
 Adnan Yüksel Gürüz, 269
 Ahmet Çoker, 305
 Ahmet Hikmet Şahin, 90
 Ahmet Kasım Karabulut, 427
 Ahmet Savran, 288
 Akın Çinkooğlu, 70
 Alaa Quisi, 113
 Ali Akdemir, 6
 Ali Arık, 252
 Ali Ayhan, 20
 Ali Demircan, 201
 Ali Özdil, 70
 Ali Tekin, 58
 Aliye Mandıracıoğlu, 181
 Alpaslan Çakan, 302
 Alper Ağca, 201
 Arslan Terlemez, 236
 Arzu Tarakçı, 394
 Aslı Ata Teneler, 145
 Aslı Ece Solmaz, 1
 Aslı Suner, 384
 Aşan Önder, 423
 Atalay Aktuna, 145
 Aylin Buhur, 6
 Aysegül Akgün, 296
 Aysu Değirmenci Döşkaya, 269
 Aysun Cevhertas, 145
 Ayşe Gül Ergönül, 302
 Aytül Gül, 269
 Begüm Seyda Avcı, 274
 Begüm Yuluğ, 105, 128
 Bengü Gerçeker Türk, 299
 Berna Dirim Mete, 136
 Berna Yerdelen, 402
 Betül Kızıldağ, 340
 Birsen Gökyiğit, 201, 148
 Birsen Şentürk Pılan, 105, 128
 Burak Durmaz, 39
 Burcu Demir, 181
 Burcu Özbaran, 105, 128
 Burçin Kepez Yıldız, 201
 Canberk Tomruk, 172
 Cemal Ün, 269
 Cemile Özcan Uçar, 83
 Cengiz Şahutoğlu, 354
 Cenk Gökalp, 32
 Ceren Gül, 269
 Ceren Gürez, 201
 Ceyhun Çağlar, 324
 Cihat Ozturk, 365
 Cihat Pınarcı, 430
 Coşkun Ekemen, 244
 Çağdaş Şahin, 6
 Defne Gümüş, 332
 Deniz Akyol, 412
 Derya Bayırlı Turan, 332
 Derya Özkan, 418
 Didar Yanardağ Açıık, 274
 Dilek Taşkıran, 6
 Dilşah Başkol, 412
 Ebru Demet Aygıt, 201
 Ece Cinar, 365
 Eda Açıkgöz, 314
 Ege Nazan Tavmergen Göker, 51
 Elif İşbilen, 83
 Elif Tortop, 128
 Elton Soydan, 76, 259
 Emel Öykü Çetin Uyanıkgil, 172
 Emine Karaman, 375
 Emine Nur Özdamar, 13
 Emre Divaracı, 427
 Emre Üstsoy, 70
 Enver Özçete, 70, 121
 Erman Altunışık, 252
 Erol Tavmergen, 51
 Eser Yıldırım Sözmen, 39
 Esmâ Pehlivan Köroğlu, 169
 Fahri Emre, 324
 Fahri Er, 113
 Fatih Oltulu, 6
 Fatih Saçkan, 394
 Fatma Kaçar, 394
 Fatma Kalaycı Yüksek, 332
 Fatma Zekiye Aşkar, 354
 Ferruh Acet, 407
 Ferruh Acet, 51
 Filiz Özel, 99
 Funda Karbek Akarca, 121, 402
 Gamze Tanrıöver, 314
 Gamze Yüksel, 128
 Gizem Keçeci Özgür, 302
 Gonca Koc, 427
 Gökçe Anılır, 128
 Gökhan Alıcı, 113
 Gökhan Gürkan, 281
 Gökhan İnangil, 230
 Güçlü Selahattin Kıyan, 121
 Gülbin Konakçı, 99
 Gülnaz Şahin, 51
 Güven Güvendi, 136
 Hacer Hicran Mutlu, 13
 Hakan Bölükbaşı, 63
 Hakan Gülmez, 136
 Hakan Kardeş, 244
 Hakan Kayış, 210
 Hanifi Bademkiran, 83
 Hasan Çayırılı, 58
 Hatice Çiftçi, 219
 Hatice Kübra Başaloğlu, 172
 Hayriye Kocanaogullari, 365
 Hazal Kayıkçı, 347
 Hazar Harbalıoğlu, 113
 Hikmet Mehmedov, 39
 Hilal Zeynep Ceylan, 418
 Hilmi Taşdemir, 83
 Hülya Kankaya, 375
 Hüseyin Akıllı, 20

Hüseyin Can, 269
Hüseyin Onay, 1
Hüsnü Pullukçu, 412
Işık Alper, 354
İbrahim Ali Özemir, 423
İbrahim Çağrı Tural, 340
İbrahim Halil Kurt, 113
İbrahim Ulman, 58
İdil Unal, 155
İhsan Çakır, 201
İlayda Korkmaz, 86
İlgen Ertam Sağduyu, 299
İlhan Uz, 70, 121
İlker Deniz Cingoz, 281
İlker Zeki Arusoğlu, 58
İnan Uzunoglu, 281
İrem Alyazıcı Küçükyıldız, 20
İsmail Kaya, 281
İsmail Yılmaz, 83
İstemihan Çoban, 136
İzzet Musayeva, 6
Javid Naghiyev, 427
Kadriye Sayın Kasar, 375
Korhan Fazıl, 201
Kutsal Turhan, 302
Latife Merve Oktay, 39
Mehmet Bankir, 274
Mehmet Kemal Yener, 219
Mehmet Kış, 76
Mehmet Taha Avcı, 296
Melike Kefeli, 244
Melike Pündük Yılmaz, 83
Melis Palamar Onay, 86
Meliz Sofu, 172
Meltem Çağlar Oskaylı, 423
Meltem Işıkgöz Taşbakan, 412
Meltem Özkök, 423
Meltem Songur Kodik, 121,
155
Meltem Uyar, 354
Meral Kayıkçıoğlu, 259
Mert Demirarslan, 384
Mert Döşkaya, 269

Mert Kumbaracı, 288
Merve Nur Hepokur, 423
Metehan Gök, 163
Mikail Dağ, 394
Muhammet Cemal
Kızılerslanoğlu, 394
Muhammet Karakavuk, 269
Muhittin Taşkapılı, 418
Murat Anıl, 136
Murat Atar, 281
Murat Baykara, 340
Murat Ersel, 70, 121
Murat Olukman, 39
Murat Sayın, 281
Mustafa Akın, 76
Mustafa Gökhan Ertosun, 314
Nermin Keni Begendi, 394
Neslihan Çetin Avcı, 296
Nilay Kandemir Beşek, 201
Nur Demirbaş, 236
Nurdan Filis Ozbay, 145
Nursel Yurttutan, 340
Nursen Karaca, 354
Nurullah Yüceer, 281
Nüzhet Seden Kocabaş, 354
Osman Bozbıyık, 163, 305
Osman Bulut Ocak, 418
Osman Hasan Tahsin Kılıç,
136
Ömer Genç, 113
Özge Can, 121, 430
Özge Kömürcü Karuserci, 83
Özgür Batum, 347
Özlem Barut Selver, 86
Rahime Renda, 195
Raika Durusoy, 145, 191
Recep Savas, 427
Reyhan Çalışan, 105, 128
Rıza Adaleti, 332
Ruhuşen Kutlu, 236
Sabahattin Anıl Arı, 6
Sadık Hançerlioğlu, 99
Saliha Bozdoğan Yeşilot, 219

Samir Allahverdiyev, 113
Sayra Dilmaç, 314
Seçkin Şenışık, 210
Seda Yüksel Şimşek, 20
Sedef Erkunt Alak, 269
Selen Bayraktaroğlu, 430
Selin Ece Taşbakan, 412
Selvi Nur Günel, 39
Semra Karaman, 354
Sercan Guçenmez, 365
Sercan Yalçınlı, 121, 402
Serdar Payzın, 259
Serhan Yılmaz, 63
Serpil Erermiş, 105, 128
Seyfi Durmaz, 145, 191
Seyhun Sucu, 83
Sezen Köse, 105, 128
Sibel Helin Tokmak, 105, 128
Simin Hepguler, 365
Sinem Ermin, 347
Şahin Öztürk, 39
Şevki Çetinkalp, 169
Şule Özdemir Armağan, 394
Teksin Çırpan, 6
Tezan Bildik, 105, 128
Tuğba Karakavuk, 269
Tuğçe Özkapu, 299
Ufuk Yılmaz, 347
Ulku Donmez, 365
Umut Varol, 136
Uygar Bağcı, 58
Volkan Emirdar, 407
Yasemin Zer, 83
Yaşar Nakipoğlu, 332
Yiğit Uyanıkgil, 172
Yusuf Ali Altuncı, 121, 155
Zeki Yüncü, 128
Zeynep Dila Çetin, 155
Zeynep Sofuoğlu, 136
Zühal Örnek, 244

ANAHTAR SÖZCÜKLER DİZİNİ

- Ağrı, aktif ve pasif başetme, yaşlı, 375
- Ağrı, anksiyete, lipom eksizyonu, distraksiyon, 219
- Akılıcı ilaç kullanımı, ilaç kullanımı, reçetelenme göstergeleri, 14
- Anahtar Sözcükler: Covid-19, makine öğrenmesi yöntemleri, rutin kan testi, mobil uygulama, tanı, 384
- Anestezi, trombektomi, pulmoner emboli, 230
- Ankilozan spondilit, egzersiz, fizik tedavi, mikrodalga, 366
- COVID-19 pandemisi, fıtık cerrahisi, tıp eğitimi, 163
- COVID-19 pneumonia, monocyte, eosinophil counts, NLR, TLR, MLR, 395
- COVID-19, diyabet, diyabetik ayak ülseri, 169
- COVID-19, el egzaması, sağlık çalışanı, 156
- Covid-19, anksiyete, hemşirelik, geçerlik, güvenilirlik, 99
- Covid-19, hastane dışı kardiyak arrest, acil servis, pandemi, 121
- Covid-19, pandemi, çocuk ve ergen, kronik tıbbi hastalık, ruh sağlığı, Teletıp, 105
- Çocuk, nefrolitiazis, risk faktör, mevsim, 195
- Demir, vitamin B₁₂, folat, eksiklik, 244
- Distal tibia kırığı, intramedüller çivileme, minimal invazif plaklı osteosentez, açısal stabil kilitli plak, 289
- Distal üreter taşı, flebolit, bilgisayarlı tomografi (BT), histogram analizi, 340
- Diş hekimliği öğrencisi, kesici-delici alet yaralanmaları, bulaşıcı hastalık, 236
- Dövme, enfeksiyon, molluskum contagiozum, 299
- Egzersiz, depresyon, kaygı, ruhsal sağlık, 210
- Elektronöromiyografi, periferik sinir, elektrofizyolojik tanı, polinöropati, tuzak nöropati, tanı uyumu, 252
- Erişkin aşılama, COVID-19, koronavirüs aşısı, 412
- Femur shaft kırığı, Flynn kriterleri, radyografik ölçüm, titanyum elastik çivi, 325
- Gorlin sendromu, PTCH1, mutasyon, genotip-fenotip korelasyonu, 1
- Günübirlik cerrahi; ayaktan hasta takibi; anestezi, postoperatif komplikasyonlar, 354
- Hemodiyaliz, periton diyalizi, hasta yakını, yaşam kalitesi, SF-36, 32
- Hiperkalsemi, paratiroid adenomu, primer hiperparatiroidizm, 424
- Histeroskopi, IVF, embriyo transfer, klinik gebelik, canlı doğum, 51
- İskemi, reperfüzyon, proliferating cell nuclear antigen, D vitamini, anti müllerian hormon, malondialdehid, 6
- İmperfore himen, amenore, himenotomi, pelvik ağrı, 90
- Kalp yetersizliği, kılavuz önerilen tedavi, tersiyer merkez, komplikasyonlar, takip, 260
- Kedi tırnağı hastalığı, PET/BT, Lenfadenopati, 296
- Klonlama, LAMP, PZR, T. gondii, RE bölgesi, 269
- Kolon kanseri, karaciğer metastazı, rektum kanseri, sağ kalım analizi, 306
- Konjenital katarakt, az görme, ambliyopi, 201
- Koronavirüs hastalığı, sağlık çalışanları, temaslı izlem, yüksek riskli temas, iş sağlığı ve güvenliği, 146

Koronavirüs, pandemi, Kök hücre tedavisi, 172
Koroner arter hastalığı, endotel fonksiyonu, magnezyum, fosfat, 76
Lactobacillus, hücresiz süzüntü, MRSA, VRE, KRK, üreme inhibisyonu, 333
Meatus darlığı, hipospadias, üretral dilatasyon, meatotomi, çocuk, 58
Mikrobiyom, amniyotik sıvı, gebelik, kültür, vajinal sıvı, 84
Millard-Gubler Sendromu, 6. kraniyal sinir felci, 7. kraniyal sinir felci, şaşılık, Lagofthalmus, 418
Multipl myelom, ABO kan grubu, monoklonal gammopati, 274
Nötrofil lenfosit oranı, papiller tiroit karsinomu, multinodüler guatr, 64
Oosit, meme kanseri, ivf., 407
Pandemi, Covid-19, çocuk ve ergen ruh sağlığı, okul öncesi çocuk, 0-6 yaş, teletıp, 128
Plevral sıvı, kolesterol, eksüda, 347
Pulmoner sekestrasyon, erişkin, intralobar, 430
Rekürren over kanseri, tersiyer sitoredüksiyon, kuaterner sitoredüksiyon, 20
Sağlık çalışanları, COVID-19, temaslı takibi, temaslı değerlendirilmesi, matris, 191
SARS-CoV-2, kardiyak troponin I, D-dimer, COVID-19, mortalite, 114
Servikal laminoplasti, menteşe kırıkları, risk faktörleri, 282
Spontan, pnömotoraks, akciğer, metastaz, malignite, 302
Sternum kırığı, travma, acil tıp, 71
Şivannom, intraabdominal, pelvik, pediatrik radyoloji, 427
THP-1 hücreleri, sitokin, lipopolisakkarit, makrofaj hücreleri, 39
Tıbbi sosyal hizmet, acil servis, sosyal hizmet uzmanı, 402
Travmatik abdominal duvar hernisi, bisiklet, gidon, çocuk, 96
Tükenmişlik; COVID-19; pandemi; hekim, 137
Üçlü negatif meme kanseri, dental pulpa kök hücreleri, koşullu medyum, dönüştürücü büyüme faktörü beta1, büyüme/farklılaşma faktörü15, 314
Vernal keratokonjonktivit, non-travmatik ve non-enfeksiyöz korneal perforasyon, limbal allogreft, tektonik keratoplasti, 94
Yaşlanma, yaşlı ayrımcılığı, covid-19, pandemi, 181

KEYWORDS INDEX

Adult vaccination, COVID-19, coronavirus vaccine, 413
Aging, ageism, COVID-19, pandemics, 181
Anesthesia, thrombectomy, pulmonary embolism, 231
Ankylosing spondylitis, exercise, microwave, physical therapy, 365
Burnout; COVID-19; pandemic; physicians, 136
Cat-Scratch Disease, PET-CT, Lymphadenopathy, 296
Cervical laminoplasty, hinge fracture, risk factors, 281
Child, nephrolithiasis, risk factor, season, 196
Cloning, LAMP, PCR, *T. gondii*, RE region, 270
Colon cancer, liver metastasis, rectal cancer, survival analysis, 305
Congenital cataract, low vision, ambliopia, 202
Coronary artery disease, endothelial function, magnesium, phosphate, 77
Coronavirus, pandemic, stem cell therapy, 172
COVID 19, Hernia surgery, medical education, 164
Covid 19, out of hospital cardiac arrest, emergency medicine, pandemic, 122
COVID-19 pnömonisi, monosit, lenfosit, eozinofil, NLO, MLO, TLO, 394
COVID-19, anxiety, nursing, validity, reliability, 99
COVID-19, diabetes, diabetic foot ulcer, 169
COVID-19, hand eczema, healthcare workers, 155
COVID-19, healthcare workers, contact tracing, high-risk exposure, occupational health and safety, 145
Covid-19, machine learning methods, routine blood test, mobile application, diagnosis, 384
Covid-19, pandemic, child and adolescent, chronic medical disease, mental health, telemedicine, 106
Dentistry student, needle and sharp injuries, infectious disease, 237
Distal tibia fracture, intramedullary nailing, minimally invasive plate osteosynthesis, angular stable locking plate, 288
Distal ureteral stone, phleboliths, computed tomography, histogram analysis, 340
Electroneuromyography, peripheral nerve, electrophysiological diagnosis, polyneuropathy, entrapment neuropathy, diagnosis compliance, 253
Exercise, depression, anxiety, mental health, 211
Femoral shaft fracture, Flynn criteria, radiographic measurement, titanium elastic nail, 324
Gorlin syndrome, PTCH1, mutation, genotype-phenotype correlation, 1
Healthcare workers; COVID-19; contact tracing; contact assessment; matrix, 191
Heart failure, guideline recommended therapy, tertiary medical center, complications, follow-up, 259
Hemodialysis, peritoneal dialysis, caregiver, quality of life, SF-36, 32
Hypercalcemia, parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism, 423
Hysteroscopy, IVF, embryo transfer, clinical pregnancy, live birth, 52

Imperforate hymen, amenorrhea, hymenotomy, pelvic pain, 90

Iron, vitamin B₁₂, folate, deficiency, 245

Ischemia, reperfusion, proliferating cell nuclear antigen, vitamin D, anti-Mullerian hormone, malondialdehyde, 7

Lactobacilli, Cell free supernatant, MRSA, VRE, CRK, growth inhibition, 332

Meatal stenosis, hypospadias, urethral dilation, meatotomy, children, 59

Medical social work, emergency medicine, medical social worker, 403

Microbiome, amniotic fluid, pregnancy, culture, vaginal fluid, 83

Millard-Gubler Syndrome, 6. cranial nerve palsy, 7. cranial nerve palsy, strabismus, lagophthalmos, 418

Multiple myeloma; ABO blood group; monoclonal gammopathy, 274

Neutrophil lymphocyte ratio, papillary thyroid carcinoma, multinodular goiter, 63

Oocyte, breast cancer, ivf, 408

Outpatient surgery; outpatient monitoring; anesthesia; postoperative complications, 355

Pain, active and passive coping, elderly, 376

Pain, anxiety, lipoma excision, distraction, 220

Pandemic, Covid-19, child and adolescent mental health, preschool child, 0-6 years, telemedicine, 129

Pleural effusion, cholesterol, exudate, 348

Pulmonary sequestration, adult, intralobar, 430

Rational drug use, drug utilization, prescribing indicators, 13

Recurrent ovarian cancer, tertiary cytoreduction, quaternary cytoreduction, 21

SARS-CoV-2, cardiac troponin I, D-dimer, COVID-19, mortality, 114

Schwannoma, intraabdominal, pelvic, pediatric radiology, 427

Spontaneous, pneumothorax, lung, metastasis, malignancy, 302

Sternum fracture, trauma, emergency medicine, 70

Tattoo, infection, molluscum contagiosum, 299

THP-1 cell, cytokine, LPS, macrophage cell, 40

Traumatic abdominal wall hernia, bicycle, handlebar, child, 96

Triple negative breast cancer, dental pulp stem cells, conditional media, transforming growth factor beta1, growth differentiation factor15, 315

Vernal keratoconjunctivitis, non-traumatic, non-infectious corneal perforation, limbal allograft transplantation, tectonic keratoplasty, 93



EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

Ek Sayı: Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Ek Sayı sadece elektronik olarak yayımlanır.

Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

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

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye www.icjme.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: www.nap.edu/catalog/5140.html).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

İntihal taraması: Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda egetipdergisi.com.tr veya dergipark.gov.tr/etd adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

Araştırma Makalesi, yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

Olgu Sunumu, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Klinik Görüntü, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

Teknik Not, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Davetli Derleme Yazıları, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

Genel biçim

- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

Ana Metin

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

Özler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “()” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgöl ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Erken görünümde (E-pub) makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

Başvuruda Yüklenecek Belgeler

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE

Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

Supplement: If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The Supplements will be published only electronically.

Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

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

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

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

Ethical Responsibility

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

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

Conflicts of interest: Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Screening for plagiarism: Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either egetipdergisi.com.tr or dergipark.gov.tr/etd.

Original Articles comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

Case Reports should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

Clinical Image should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,

drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

Technical Note should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

Invited Reviews are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

General format

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

Cover Letter

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

Main Text

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

Abstracts

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

Keywords

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). The Cornea. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Documents to be uploaded:

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

REVISIONS

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova, 35100, İzmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : egedergisi35@gmail.com

Website : egetipdergisi.com.tr/



EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

