

# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

**Vakum yardımcı vajinal doğumun maternal ve neonatal sonuçları**  
Erol ASLAN, Çiğdem AKÇABAY

**Serum AMH düzeyleri ve ART sonuçları**

Gülnaz ŞAHİN, Ferruh ACET, Aysin AKDOĞAN, Zuhal PARILDAR, Ayşen DURMAZ GÜVEN, Sabahattin Anıl ARI, Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, Erol TAVMERGEN

**The effect of maternal anxiety during delivery on birth outcomes**

Ayşe Rabia ŞENKAYA, Alper İLERİ, Hüseyin ABACI, Alaattin KARABULUT, Mehmet Buğrahan GÜRCAN, Hakkı AYTAÇ, Suna YILDIRIM KARACA, Deniz Can ÖZTEKİN

**İSRT uygulanmış Nazofarenks Kanseri Hastalar**

Hasan Oğuz ÇETİNAYAK, Adem ŞENGÜL, Volkan SEMİZ, Aslı ÇAKIR, Nuri KARABAY, Zümre ARICAN ALICIKUŞ, Merve TEKER, Fadime AKMAN

**Ewing Sarkom tanılı hastaların değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi**

Deniz KIZMAZOĞLU, Zuhal ÖNDER SİVİŞ, Burçak TATLI GÜNEŞ, Esin ÖZCAN, Meral TÜRKER, Berna ATABAY, Haldun ÖNİZ

**Lise öğrencilerinde internet bağımlılığı ve obezite ilişkisinin belirlenmesi**

Şirin GEDİK, Hatice ŞİMŞEK, Tolga İNCE

**Impact of respiratory rehabilitation after lung resection**

Hakan ÇELİKHİSAR, GÜLAY İLKHAN DAŞDEMİR

**Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi COVID-19 İzlem Merkezi: İşleyiş ve ön bulgular**

Belgin ÜNAL, Ahmet Naci EMECEN, Salih KESKİN, ÖYKÜ TURUNÇ, Ecem BAŞOĞLU ŞENSOY, Neslişah ŞİYYE, Ahmet Furkan SÜNER, Arzu NAZLI, Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK, Arzu SAYINER, Oğuz KILINÇ, Vildan AVKAN OĞUZ, Murat DUMAN, Naciye Sinem GEZER, Hasan Can CİMİLLİ, Tolga BİNBAZ, Mehmet Birhan YILMAZ, Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ, Serdar BAYRAK

**Pandemi Dönemi F-18 FDG PET/BT Tetkikleri**

Özhan ÖZDOĞAN, Bekir Emre KARADEMİRCİ, Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN, Ayşegül AKSU

**Defensive medicine in general surgery: A questionnaire study in Turkey**

Eyüp KEBAPÇI, Oğuzhan EKİZOĞLU

**Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerinin yaş ayrımcılığına ilişkin tutumları ve ilişkili etmenler**

Zekiye ALIUMEROVA, Özge ŞİMŞEK SEKRETER, Hatice ŞİMŞEK

**Infections developing in autologous transplantation in**

Selda KAHRAMAN, Seçkin ÇAĞIRGAN

**Postanestezik bakım ünitesinin etkileri**

Ayten ERKAN, Erol GÖKEL, Volkan HANCI, Düriye Gül İNAL

**MicroRNAlar, Endometriozis ve Endometriozis-İlişkili Over Kanseri**

Canan KELTEN TALU, Emine ÇAĞNUR ULUKUŞ

**İskelet kaslarındaki kuvvet üretim mekanizmasının Huxley tipi kas modelleriyle incelenmesi**

Faruk ÖRTEŞ, Yunus Ziya ARSLAN

**Granulomatosis with Polyangitis: Case Report**

Alper AYASLI, Ayhan ÖZTÜRK

**Konjenital faktör VII eksikliği tespit edilen olguda laparoskopik kolesistektomi: Olgu sunumu**

Seçkin SOĞUCAK, Cihan AĞALAR, Tufan EGELİ, İnan YILMAZ, Serkan GÜVEN, Anıl AYSAZ, Tarkan ÜNEK



# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt / Volume : 35  
Yıl / Year : 2021

Sayı / Number :3

Cilt/Volume: 35

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: Aralık/December 2021



EISSN:

2602-3148

**DOKUZ  
ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**EYLÜL  
JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY  
MEDICAL FACULTY**

Cilt/Volume: 35

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: 2021

Sayfa/Pages:263 – 438

EISSN:2602-3148

---

**YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD**

**Baş Editör / Editor in Chief**

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

**Editörler / Editors**

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology Cenk

DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD/ DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Gülden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD / UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology

Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology

Serap CILAKER MIÇILLI, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology

Yüksel ERKİN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

**İstatistik Editörü/ Statistical Editor**

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

**Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:**  
Müjde UZHAN

**Yönetim Yeri/Managerial Office:**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

**Yayının Türü:** Yılda en az üç kez elektronik yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

**Erişim Adresi/ URL:**  
<http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> **Tel/Phone:** +90 232 4122290 **e-posta/e-mail:** tipdergisi@deu.edu.tr

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir. DEU Tıp Derg, Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

## AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

DEU Tıp Derg, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

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

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

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

## AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.

## İçindekiler / Contents

### Araştırma Makaleleri / Research Articles

#### **Vakum yardımlı vajinal doğumun maternal ve neonatal sonuçları**

The maternal and neonatal outcomes of vacuum assisted vaginal delivery

Erol ASLAN, Çiğdem AKÇABAY.....263 – 269

#### **Serum Anti-Müllerian hormon düzeyleri yardımcı üreme tedavileri siklus sonuçlarıyla ilişkili mi? Tek bir IVF merkezinden 1544 siklusun retrospektif analizi**

Do serum anti-mullerian hormon levels associate with assisted reproductive treatment cycle outcomes? A retrospective analysis of 1544 cycles from a single IVF Center

Gülnaz ŞAHİN, Ferruh ACET, Aysin AKDOĞAN, Zuhale PARILDAR, Ayşen DURMAZ GÜVEN, Sabahattin Anıl ARI, Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, Erol TAVMERGEN ..... 271 – 282

#### **The effect of maternal anxiety during delivery on birth outcomes**

Doğum sırasındaki anksiyetenin doğum sonuçlarına etkisi

Ayşe Rabia ŞENKAYA, Alper İLERİ, Hüseyin ABACI, Alaattin KARABULUT, Mehmet Buğrahan GÜRCAN, Hakkı AYTAÇ, Suna YILDIRIM KARACA, Deniz Can ÖZTEKİN.....283 – 290

#### **İkinci seri radyoterapi uygulanan Nazofarenks kanserli hastalarda tedavi sonuçlarımız ve prognostik faktörler**

Treatment results and prognostic factors for nasopharyngeal carcinoma after Re-Irradiation

Hasan Oğuz ÇETİNAYAK, Adem ŞENGÜL, Volkan SEMİZ, Aslı ÇAKIR, Nuri KARABAY, Zümre ARICAN ALICIKUŞ, Merve TEKER, Fadime AKMAN.....291– 300

#### **Ewing Sarkom tanılı hastaların değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi**

Evaluation of patients with Ewing Sarcoma: Single center experience

Deniz KIZMAZOĞLU, Zuhale ÖNDER SİVİŞ, Burçak TATLI GÜNEŞ, Esin ÖZCAN, Meral TÜRKER, Berna ATABAY, Haldun ÖNİZ .....301 – 309

#### **Lise öğrencilerinde internet bağımlılığı ve obezite ilişkisinin belirlenmesi**

Relationship between internet addiction and obesity among high school students

Şirin GEDİK, Hatice ŞİMŞEK, Tolga İNCE .....311 – 320

**Impact of respiratory rehabilitation on anxiety and depression in post-operative lung cancer patients**

Postoperatif akciğer kanserli hastalarda solunum rehabilitasyonun anksiyete ve depresyon üzerine etkileri  
*Hakan ÇELİKHİSAR, GÜLAY İLKHAN DAŞDEMİR*.....321 – 332

**Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi COVID-19 İzlem Merkezi: İşleyiş ve ön bulgular**

Dokuz Eylül University hospital COVID-19 follow-up center: Performance and preliminary findings  
*Belgin ÜNAL, Ahmet Naci EMECEN, Salih KESKİN, ÖYKÜ TURUNÇ, Ecem BAŞOĞLU ŞENSOY, Neslişah ŞİYYE, Ahmet Furkan SÜNER, Arzu NAZLI, Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK, Arzu SAYINER, Oğuz KILINÇ, Vildan AVKAN OĞUZ, Murat DUMAN, Naciye Sinem GEZER, Hasan Can CİMİLLİ, Tolga BİNBAŞ, Mehmet Birhan YILMAZ, Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ, Serdar BAYRAK*..... 333 – 342

**Koronavirüs hastalığı-2019 pandemisi sırasında Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi; niteliksel ve niceliksel olarak neler değişti?**

F-18 FDG PET/CT Studies during COVID-19 pandemic; the quantitative and qualitative changes  
*Özhan ÖZDOĞAN, Bekir Emre KARADEMİRCİ, Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN, Ayşegül AKSU*  
.....343 – 350

**Defensive medicine in general surgery: A questionnaire study in Turkey**

Genel cerrahide defansif tıp: Türkiye’de bir anket çalışması  
*Eyüp KEBAPÇI, Oğuzhan EKİZOĞLU*.....351 – 361

**Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerinin yaş ayrımcılığına ilişkin tutumları ve ilişkili etmenler**

Attitude of 6 th grade students of faculty of medicine regarding ageism and related factors  
*Zekiie ALIUMUEROVA, Özge ŞİMŞEK SEKRETER, Hatice ŞİMŞEK*..... 363 – 375

**Evaluation of infections developing during autologous hematopoietic stem cell transplantation in AML patients**

AML Hastalarında otolog hematopoetik kök hücre naklinde gelişen enfeksiyonların değerlendirilmesi  
*Selda KAHRAMAN, Seçkin ÇAĞIRGAN*.....377 – 384

**Postanestezi Bakım Ünitesi’nin cerrahi olgularda preoperatif bekleme süresine ve yoğun bakım olgu profili üzerine etkileri**

Effects of postanesthetic care unit preoperative waiting time and intensive care patient profile in surgical cases  
*Ayten ERKAN, Erol GÖKEL, Volkan HANCI, Düriye Gül İNAL*..... 385 – 399



## Derlemeler/ Review Articles

### **MikroRNA' lar ve mikroRNA' ların biyobelirteç olarak endometriozis ve endometriozis ilişkili epitelyal over kanserlerindeki rolü**

Micrnas and the role of micrnas as a biomarker in endometriosis and endometriosis – associated epithelial ovarian cancers

*Canan KELTEN TALU, Emine ÇAĞNUR ULUKUŞ.* .....401– 414

### **İskelet kaslarındaki kuvvet üretim mekanizmasının Huxley tipi kas modelleriyle incelenmesi**

Investigation of force generation mechanism in skeletal muscles through huxley- type muscle models

*Faruk ÖRTEŞ, Yunus Ziya ARSLAN.* ..... 415–426

## Olgu Sunumları / Case Reports

### **A rare disease in the differential diagnosis of Multiple Sclerosis (MS): Granulomatosis with Polyangiitis- (GPA) (Wegener Granulomatosis)**

MS ayırıcı tanısında nadir görülen bir hastalık: Wegener granülomatozu polianjitis ilişkili granülomatosis

*Alper AYASLI, Ayhan ÖZTÜRK.* .....427 – 432

### **Konjenital faktör VII eksikliği tespit edilen olguda laparoskopik kolesistektomi: Olgu sunumu**

Laparoscopic cholecystectomy in a patient with congenital factor VII deficiency: Case Report

*Seçkin SOĞUCAK, Cihan AĞALAR, Tufan EGELİ, İnan YILMAZ, Serkan GÜVEN, Anıl AYSAL , Tarkan ÜNEK*

.....433 – 438

**Yazarlara Bilgi:** ..... **I = IX**

**Instructions For Authors:** ..... **XI = XIX**

## 2021 Yılı Dizinler/2021 Indexes

Hakem Dizini/Referee Index.....XXI-XXIV

Yazar Dizini /Author Index.....XXV-XXIX

Konu Dizini.....XXXI-XXXIX

Subject Index.....XLI-XLVI

# Vakum yardımcı vajinal doğumun maternal ve neonatal sonuçları

THE MATERNAL AND NEONATAL OUTCOMES OF VACUUM ASSISTED VAGINAL DELIVERY

Erol ARSLAN<sup>1</sup>, Çiğdem AKÇABAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı

## ÖZ

**Amaç:** Vakum yardımcı vajinal doğumların maternal ve erken neonatal sonuçlarının saptanması.

**Gereç ve Yöntem:** 2014-2018 yılları arasında kliniğimizde vakum yardımcı vajinal doğumla doğurtulmuş gebelerin vakum endikasyonları maternal ve erken neonatal sonuçları retrospektif olarak incelendi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatış gereksinimi olan bebeklerin yatış endikasyonları incelendi. Hasta yaşı, gebelik haftası, fetüsün doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak gösterildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 94 gebeden 92'sinde (%97,8) vakum denemesi başarılı olmuş ve fetüs vakum yardımcı vajinal doğumla doğurtulmuştur. Hastaların %73'ü (n=69) primipar olup %27'si (n=25) multipar idi. 92 bebekten 5'inde zor doğuma bağlı olmak üzere toplamda 15'inde YDYBÜ yatış gereksinimi olmuştur. 3 bebekte omuz distosisi 2 bebekte ise <7.20 umbilikal kord pH'ı saptanmıştır. Toplamda 11 maternal komplikasyon meydana gelip bunlardan hiçbirinde laparotomi dahil ek cerrahi girişim gereksinimi olmamış sadece 1 hastada kan transfüzyonu gereksinimi olmuştur.

**Sonuç:** Vakum yardımcı vajinal doğum uygun hasta grubunda uygulandığında korkulandan daha az maternal ve neonatal morbidite ve mortalite riskine sahip, kullanımın artmasıyla primer sezaryen oranlarında azalma sağlayacak bir yaklaşımdır.

**Anahtar Kelimeler:** Vakum yardımcı doğum, postpartum kanama, doğum asfiksisi

## ABSTRACT

**Introduction:** To investigate the maternal and early neonatal outcomes of vacuum assisted vaginal delivery.

**Methods:** The indications as well their maternal and early neonatal outcomes of vacuum assisted deliveries that took place in our clinic during 2014-2018 were retrospectively analyzed. The indications for neonatal intensive care unit (NICU) were analyzed. Maternal age, birth week, birth weight, 1st and 5th APGAR scores were shown as mean  $\pm$  standard deviation.

## Erol ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Perinatoloji Kliniği Van, Türkiye

E-posta: [dr\\_erolarslan@hotmail.com](mailto:erolarslan@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9111-0744>

**Results:** Of those included 94 pregnancies in 92 (97.8%) the vacuum assisted delivery was achieved. Seventy-three percent (n=69) of patients were primiparous while 27% (n=25) were multiparous. Of those 92 babies in total 15 of them required NICU as 5 were due to delivery complications. Three babies had shoulder dystocia and two babies had an umbilical cord pH less than 7.20. While there were 11 maternal complications, in none of them there was need for additional surgical procedure including laparotomy and only in one patient blood transfusion was required.

**Conclusion:** Vacuum assisted vaginal delivery has less maternal and neonatal morbidity and mortality than it was thought if it was applied in selected patient group and its more widespread use may cause decrement in primary cesarean section rates.

**Keywords:** vacuum assisted delivery, postpartum hemorrhage, birth asphyxia

Operatif ya da müdahaleli vajinal doğum yöntemleri olarak bilinen vakum yardımcı ve forseps yardımcı doğum şeklinde annenin ıkmmasıyla eş zamanlı olacak şekilde fetüsün kafasına direk traksiyon uygulanarak doğum eylemi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemlerin kullanımındaki en sık neden doğumun 2. evresininin uzaması ya da durması, ya da annenin etkin ıkmamayacak kadar yorulması olup diğer nedenler fetüsün hızlıca doğurtulmasını gerektiren fetal sıkıntı hali ve anne açısından doğumun 2. evresininin kısaltılmasının faydalı ve/veya gerekli olduğu maternal durumlarıdır (1).

2016-2017 yıllarındaki İngiltere doğum istatistiklerine göre müdahaleli vajinal doğum oranı %10-15'dir (2). Bu oran Avustralya ve Yeni Zelanda için 1990-2012 yılları arasında %10-11 olarak bulunmuştur (3). Bununla birlikte sezaryen oranları giderek artmakta buna karşın müdahaleli doğum oranı ise azalmaktadır (4).Bunu destekler şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) müdahaleli doğum oranı 1996 yılında %10-15 iken bu oran 2010 yılında %3,6' ya kadar gerilemiştir (5). Ülkemizde ise bu durum çok daha belirgin olup artık forseps yardımcı doğum tamamen terkedilmiş, vakum yardımcı doğum ise sadece bu konuda deneyim sahibi belirli sayıdaki hastane ve hekim tarafından yapılır hale gelmiştir. Müdahaleli doğum oranındaki bu azalmadan temel olarak artmış mediko-legal problemler ve hekimlerin bundan kaynaklı

çekinceleri sorumlu tutulmaktadır (6). Zira müdahaleli vajinal doğumların hem anne hem de bebek açısından risk taşıdığı ve özellikle olası bir komplikasyon durumunda sezaryenle doğumun neden tercih edilmediğine dair hekimin dava edilme korkusu bulunmaktadır.

Biz bu çalışmamızda 2014-2018 yıllarını kapsayan 5 yıllık süreçte kliniğimizde gerçekleştirilen vakum yardımcı vajinal doğumları geriye doğru inceleyerek bunların endikasyonlarını, maternal ve neonatal sonuçlarını ortaya koymayı hedefledik. Elde edilecek verilerin analizi ile de vakum yardımcı doğumun korkulduğu kadar komplikasyonlara açık olup olmadığını ve eğer artmış komplikasyonlarla ilişkili ise de bunların daha çok neler olduğunu araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mevcut çalışma; 2014-2018 yıllarını kapsayan 5 yıllık süreçte Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurup vakum yardımcı vajinal doğum denenen hastaları içermektedir. Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olup bahsedilen hasta grubunda karşılaşılan erken neonatal ve maternal komplikasyonlar incelendi. Anneye ait veriler gebenin Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik dosyası, yeni doğana ait veriler ise elektronik kayıtlar incelenerek elde edilmiştir. Anomalili fetüsler çalışma dışı bırakılmıştır. Vakum yardımcı vajinal

doğumlar 3-6 numara olmak üzere 4 farklı boyuttaki metal çanlar kullanılarak yaptırılmıştır. Vakumla fetüsün kafasına uygulanan basınç genel olarak 600 mm/Hg olup bazı vakalarda klinisyenin değerlendirmesine göre maksimum 650 mm/Hg olmuştur.

Vakum yardımcı doğum endikasyonu olarak başlıca üç kategori belirlenmiş olup bunlar sırasıyla; doğumun 2. evresinin uzaması/durması ya da maternal yorgunluk, fetal iyilik halinin bozulması (fetal distress) ve anneye ait medikal durumlardır. Doğumun 2. evresinin uzaması servikal açıklığı ve silinmenin tam olduğu andan itibaren doğum eyleminin nullipar gebelerde 2 saatten, multipar gebelerde 1 saatten uzun sürmesi olarak tanımlanmaktadır. Eğer hastalara bölgesel anestezi uygulanmışsa bu süreler 1 saat daha eklenmektedir (5). Fetal distress kavramı genel olarak güven vermeyen fetal durumu tanımlamak için kullanılan bir terim olup, fetüse oksijen geçişinin azalmasına bağlı ilerleyici fetal hipoksi ve asidemi olarak tanımlanmaktadır (7). Her ne kadar fetal distressi belirlemede kullanılan birçok test olsa da rutin pratikte doğum eylemi sırasında bu amaçla en sık kullanılan test non-stress test (NST) olup bizim de hastalarımızda vakum endikasyonu için kullanılan fetal distress kavramı NST'de geç deselerasyonların (uterin kontraksiyonları takiben fetüsün bazal kalp hızında belirgin düşmeler) varlığına göre konulmuştur. Anneye ait medikal durumlar ise annenin ıkınmasının (valsalva manevrası) kontraendike olduğu ya da minimuma indirilmesi gerektiği başta nörolojik ve kardiyak hastalıkları kapsamaktadır (8).

Hasta yaşı, gebelik haftası, fetüsün doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterilmiştir. Mevcut komplikasyonların yüzde olarak oranı; gerçekleşen mevcut komplikasyon sayısının, vakum yardımcı doğum denenip başarıyla sonuçlanan hastalara bölünmesi ve bulunan sayının 100 ile çarpılması ile bulunmuştur. Vakum yardımcı doğum denenip başarıyla sonuçlanamayan hastalarda görülen komplikasyonlar ayrıca verilmiştir.

## SONUÇ

2014-2018 yılları arasında kliniğimizde toplam 96 gebeye vakum yardımcı doğum denenmiştir. Bu doğumların ikisi fetüste çoklu anomali olduğundan

çalışma dışında bırakılmıştır. Ortalama anne yaşı  $28,3 \pm 5,3$  olup ortalama gebelik haftaları  $39+2 \pm 1+4$  hafta idi. Hastaların %73'ü (n=69) primipar olup %27'si (n=25) multipar idi. Çalışmaya dahil edilen 94 gebeden 92'sinde (%97,8) vakum denenmesi başarılı olmuş ve fetüs vakum yardımcı vajinal doğumla doğurtulmuştur. Buna karşın 2 gebede (%2,2) vakum denenmesi başarısızlıkla sonuçlanmış ve bu hastalar başarısız vakum denemesini takiben acil sezaryen ameliyatı ile doğurtulmuşlardır. Başarısız vakum denemesi olan bu iki hastadan birisi multipar hasta olup, epidural analjezi olmaksızın servikte tam açıklık tam efasman olmasını takiben yaklaşık 1 saat 15 dakikalık süre içerisinde doğum olmaması üzerine 3 kere vakum denemesi yapılmış ancak baş seviyesinde herhangi bir değişiklik olmaması nedeniyle acil sezaryene alınmıştır. Doğum sonrası bebekte herhangi bir problem olmamış ve bebek anne yanına verilmiştir. Buna karşın diğer hastada fetal distress nedeniyle 3 kez vakum denenmiş ancak herhangi bir ilerleme sağlanamaması üzerine acil sezaryen kararı verilmiş bebeğin birinci, beşinci ve onuncu dakika Apgar skoru sırasıyla 3,5,7 olup arteryel kan gazı pH değeri 7,04 olarak gelmiş olup Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ)nde hipotermi tedavisi gereksinimi olmuştur. Ancak bu bebeğin de hipotermi tedavisi ile birlikte arteryel kan gazı değerleri normal düzeylere gelmiş ve herhangi bir nörolojik sekeli olmadan tam iyileşme ile YDYBÜ'nden taburculuğu gerçekleşmiştir.

Vakum yardımcı doğum endikasyonları incelendiğinde; 63 hastada (%67,0) uzamış ya da durmuş doğumun 2. evresi ya da yetersiz ıkınma, 24 hastada (%25,5) fetal iyilik halinin bozulması, 7 hastada (%7,5) ise gebenin ıkınmasına engel maternal kardiyak ya da nörolojik hastalık bulunması idi (Tablo 1).

**Tablo 1:** Vakum endikasyonları

Vakum endikasyonları	Hasta sayısı (n ve %)
Doğumun 2. evresinin uzaması veya maternal yorgunluk	63 (67%)
Fetal distress	24 (25,5%)
Maternal medikal nedenler	7 (7,5%)

Başarılı vakum yardımı ile vajinal yoldan doğumları gerçekleştirilen 92 bebeğin ortalama doğum

ağırlıkları  $3350 \pm 350$  gr idi. Bu bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırasıyla  $8.0 \pm 1.2$  ve  $9,1 \pm 0,8$  olarak kaydedilmiştir. 92 bebekten 15'inde (%16,3) Yeni doğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatış gereksinimi olmuştur (Tablo 2).

**Tablo 2:** Vakumla doğurtulan 92 hastada yeni doğan yoğun bakım yatış endikasyonları

YDYBÜ yatış endikasyonu	Bebek sayısı (n ve %)
Fetal makrozomi (> 4000gr)	4 (%27)
İntrauterin gelişme geriliği	3 (%20)
Diyabetik anne bebeği	3 (%20)
Zor doğum	5 (%33)

YDYBÜ'ne yatırılan bu 15 bebekten sadece 5'inde (tüm yeni doğanların %5,4) yatış nedeni zor doğumdur (Tablo 3).

**Tablo 3:** Vakumla doğurtulan 92 hastada maternal ve neonatal komplikasyonlar

Maternal Komplikasyonlar (n ve %)	Neonatal komplikasyonlar (n ve %)
Uterin atoni (n=5, %5,4)	Zor doğum (n=5, %5,4)
Kan transfüzyonu gereksinimi (n=1, %1,1)	Omuz distosisi (n=3, %3,3)
Plasenta retansiyonu (n=4, %4,3)	Umbilikal kord pH <7.20 (n=2, %2,2)
Uzamış vajinal yırtık (n=2, %2,2)	

Üçünde omuz takılması gerçekleşmiş olup bunlardan birisi >4000 gr' ın üstünde bir doğum ağırlığına sahipti. Zor doğum nedeniyle yoğun bakım yatışı gereken 5 bebekten birinde umbilikal kord pH'ı 7,10, birinde ise 7,15 saptanmış diğer üç bebeğin umbilikal kord pH değerleri normal sınırlarda saptanmıştır. Umbilikal kord pH değerleri 7,20'nin altında olan iki bebeğin arteriyel pH değerleri kısa süre içerisinde toparlanmış ve her iki bebek sorunsuz bir şekilde YDYBÜ'nden taburcu edilmişlerdir. YDYBÜ'nde kaldıkları süre içerisinde ya da sonrasında

nöbet geçirme dahil herhangi bir nörolojik sekelleri saptanmamıştır.

Doksan iki hastanın 11'inde maternal komplikasyon gerçekleşmiş (5 hastada atoni, 2 hastada uzamış vajinal yırtık, 4 hastada plasenta retansiyonu) olup sadece 1 hastada 1 Ü ES replasmanı gerekmiştir. Bu hastaların hiç birinde laparotomi dahil ek cerrahi girişim gereksinimi olmamıştır (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Mevcut çalışmamızda 5 yıllık süre içerisinde kliniğimizde gerçekleştirilmiş vakum yardımcı doğum endikasyonları ve özellikle bunların sonucunda gerçekleşmiş maternal ve fetal komplikasyonlar incelenmiş olup mevcut dönemde vakum kullanımına bağlı herhangi bir maternal ve/veya fetal ölüm vakası ya da direkt vakum kaynaklı ciddi morbidite saptanmamıştır. Her ne kadar vakum yardımcı doğan bebeklerden %16'sında yeni doğan yoğun bakım yatış gereksinimi olmuşsa da bunların sadece 1/3'ünde yatış nedeni zor doğum olarak saptanmıştır.

Vakum yardımcı doğum, operatif vajinal doğum yöntemlerinden en sık uygulananı olup, diğer tüm invaziv işlemler gibi riskler ve kendine has komplikasyonlar içermektedir. Genel olarak bu komplikasyonlar; erken neonatal, uzun dönem nöro gelişimsel ve erken maternal komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır (5). Erken neonatal komplikasyonlar; intrakraniyal kanama ve brakial pleksus zedelenmesi, maternal komplikasyonlar ise 3. ve 4. derece perineal yaralanmalardır (9). Bizim çalışmamızda vakum yardımcı doğum denenip başarıyla sonuçlanan 92 doğumdan sadece 5 tanesinde YDYBÜ'ne yatış gereksinimi olup bunlardan ikisinde umbilikal kord pH değeri <7,20 (birinde pH 7,10 diğerinde 7,15) saptanmış ancak takiplerinde asidotik kan gazı tablosunda hızlı bir düzelme saptanmış ve 2 yaş nörogelişimsel değerlendirilmelerinde herhangi bir problem izlenmemiştir. Doğumun ikinci evresinin kısaltılması amacıyla vakum yardımcı doğum ile sezaryen doğumun karşılaştırıldığı bir çalışmada vakum yardımcı doğum uygulanan grupta umbilikal kord pH'ı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (10). Bununla birlikte 7,05'in altında pH'a sahip bebekler arasında her iki grup arasında belirgin farklılık izlenmemiş yine iki grubun 1. ve 5. dakika APGAR

skorları benzer bulunmuştur. Yine vakum yardımcı doğum ile sezaryen doğumun karşılaştırıldığı geniş çaplı iki retrospektif çalışmada vakum yardımcı doğum uygulanan grupta neonatal sonuçların sezaryen yapılan grupla benzer ya da daha iyi olduğu gösterilmiştir (11-12). Bizim çalışmamızda sadece bir bebeğin umbilikal kord pH'ı 7,05'in altında (7,04) bulunmuş olup bu vakada fetal distress nedeniyle vakum denenmiş ancak bunun başarısız olması üzerine acil sezaryenle doğum yaptırılmıştır. Dolayısıyla bu bebekteki düşük kord pH'nın nedenini belirlemek zor olduğu gibi bunu tek başına vakum denenmesine bağlamak da çok olası görünmemektedir. Bununla birlikte başarısız vakum denenmesi sonrası acil sezaryen yapılan grupta neonatal sonuçların daha kötü olduğu bilinmektedir (13). Bu nedenledir ki vakum yardımcı doğum denenecek hasta grubunun dikkatli seçilmesi son derece önemlidir (14). Yüzde 98'lik başarı oranı literatürdeki benzeri çalışmalara (15) göre oldukça fazla olup vakum denenene hasta grubumuzun yüksek oranda uygun hastalardan seçilmiş olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda 3 bebekte zor doğuma bağlı omuz distosisi olmakla birlikte bu bebeklerde kalıcı brakial plexus zedelenmesi izlenmemiştir. Her ne kadar çalışmaya dahil edilen 94 bebekten 5'i 4000 gr ve üstü ağırlıkta doğmuş olsa da omuz distosisi olan iki bebekten birisi >4000 gramın üstünde (4250 gr) bir doğum ağırlığına sahip olup diğerleri 3750 ve 3630 gr ağırlıkla doğmuştu. Fetal makrozomi durumlarında genel olarak komplikasyon riski artsa da bizim çalışmamızda >4000 gr doğan bebeklerden sadece birinde omuz distosisi olmuş buna karşın bu hastalarda herhangi bir maternal morbidite izlenmemiştir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti'nin (ACOG) buna ait önerisi "fetüsün makrozomik olmasından şüphelenilen durumlarda vakum uygulamasının kontraendike olmadığı ancak artmış omuz distosisi riskine karşı dikkatli olunması gerektiği" şeklinde olup (1) biz de vakum uygulanmasına karar vermeden önce bu faktörün de göz önünde bulundurulmasını düşünmekteyiz ki bizim çalışmamızda her ne kadar sadece 3 hastada omuz distosisi olmuşsa da >4000 gramın üstünde doğanlarda bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Her ne kadar operatif vajinal doğumdan kaçınmanın temel nedeni olası neonatal yan etkileri olsa da bu doğum şeklinin maternal morbiditeyi arttırdığı da bilinen bir gerçektir. Birleşik Krallık'ta yapılan çok merkezli bir çalışmada pelvik tabanla ilişkili morbiditenin vakum yardımcı doğumda sezaryene göre daha yüksek olduğu bulunmuş. Bununla birlikte aynı çalışmada maternal hemoraji insidansının bu grupta daha düşük olduğu gösterilmiş (16). Doğumun ikinci evresinde uygulanan vakum yardımı ile sezaryen doğumun karşılaştırıldığı ülkemizde yapılmış iki çalışmada birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yüksel ve ark. yaptığı çalışmada (10) maternal morbidite açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış buna karşın Fidan ve ark. yaptığı çalışmada (17) maternal hemoraji miktarı ve transfüzyon gereksinimi vakum yardımcı doğum yaptırılan grupta daha yüksek bulunmuştur. Özellikle transfüzyon gereksinimi ikinci çalışmada %22 bulunmuş olup bu oran oldukça yüksektir ancak bu çalışmada vakum yardımcı doğum yaptırılan hasta sayısı bizim çalışmamızdakinin 1/4'ünden daha azdır. Buna karşın bizim çalışmamızda her ne kadar maternal komplikasyon oranı %12 olarak gerçekleşmiş olsa da sadece 1 hastada transfüzyon gereksinimi olmuştur.

Mevcut çalışmanın en önemli limitasyonu retrospektif bir çalışma olmasından ileri gelmektedir. Örneğin maternal komplikasyon olarak uterin atoni ve postpartum hemoraji hasta kayıtlarında belirtilmiş olsa da hastanın kan kaybı kantitatif olarak belirtilmemiştir. Yine hastaların yaklaşık %11 inde (n=11) kanama ile ilişkili komplikasyon saptanmış olmakla birlikte sadece 1 hastaya kan transfüzyonu yapılmıştır bu da kliniğimizde kan transfüzyonu endikasyonunun ileri derecede dar sınırlarda tutulmasından kaynaklanmaktadır. Ülkemizde özellikle her kliniğin kendine has bir protokolü olduğundan farklı klinikler arasında bir standardizasyon yapılması güçtür bu nedenle de farklı kliniklerin çalışmalarını özellikle subjektif sonuçlar açısından karşılaştırılması çok sağlıklı olmamaktadır. Çalışmamızın bir diğer limitasyonu vaka kontrol çalışması şeklinde olmayıp sezaryen uygulanan benzeri hasta grubu sonuçları ile karşılaştıramamış olmamızdır. Bununla birlikte çalışmamızın bir çok güçlü tarafı mevcut olup bunlardan en önemlisi vaka sayımızın

benzeri çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça fazla olmasıdır (10-15-17).

Özellikle komplikasyonların araştırıldığı çalışmalar için vaka sayısının fazlalığı olmazsa olmazlardandır. Buna ek olarak fazla vaka sayısına sahip olmamız operatif vajinal doğumun en önemli unsurlarından olan deneyimli operatör gerekliliğini karşıladığımızın indirek bir göstergesidir. Vakum denenen hastalardaki yüksek başarı oranı da büyük olasılıkla bu tecrübenin bir sonucudur.

Sonuç olarak çalışmamız uygun hasta grubunda seçildiğinde vakum yardımcı doğumun hem anne hem de bebek açısından düşünüldüğü kadar ciddi riskler taşımadığını ortaya koymuştur. Kliniklerde vakum yardımcı doğum uygulamalarının artması ile birlikte bu doğum şekli asistan hekimler tarafından da asistanlık eğitimleri süresince öğrenilebilecek ve ülkemizde artık sağlık sisteminin ciddi bir problemi haline gelmiş olan primer sezaryen oranlarının azalmasına katkı sağlayacaktır.

#### TEŞEKKÜR

Vakum yardımcı vajinal doğum yönteminin kliniğimizde kullanımının yaygınlaşmasında ve bunu asistan eğitiminin bir parçası olarak görülmesinde sonsuz katkıları ve yine çalışmadaki hastaların büyük bir kısmının doğumunu gerçekleştiren doktor olarak bu verilerin kullanılmasına izin verdiği için Prof. Dr. Selim Büyükkurt'a teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. Operative Vaginal Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 219. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):e149-e59.
2. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), Operative Vaginal Delivery Guideline Number 26—Jan 2011, Clinical Green Top Guidelines, RCOG Press, London, UK, 2011.
3. Instrumental Vaginal Delivery, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists, 2012.
4. Plevani C, Incerti M, Del Sorbo D, Pintucci A, Vergani P, Merlino L, et al. Cesarean delivery rates and obstetric culture - an Italian register-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(3):359-65.
5. Cunningham F. G.; Leveno K.J; Bloom S.L; Dashe J.S; Hoffman B.L; Casey B.M; Spong C.Y. Operative Vaginal Delivery. *Williams Obstetrics.* 24th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
6. Okulu E. EO. Doğum travmalarına medikolegal yaklaşım. <http://www.medikolegalduzlem.com/upload/5be58bfa9985041eb0a6e7f67b0d5c21.doc> Erişim 20.02.2017 [
7. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(6):1421-5; discussion 5-7.
8. Cauldwell M, Cox M, Gatzoulis M, Nelson-Piercy C, O'Brien P, Roos-Hesselink JW, et al. The management of labour in women with cardiac disease: need for more evidence? *BJOG.* 2017;124(9):1307-9.
9. Ali UA, Norwitz ER. Vacuum-assisted vaginal delivery. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(1):5-17.
10. İlkbal Temel Yüksel BACe, Gökalp Şenol, Aysu Akça, Alev Aydın. Comparison of Cesarean Sections Performed in the Second Stage of Labor and Vacuum-assisted Vaginal Delivery. *Eur Arch Med Res.* 2020;36 (1):63-6.
11. Shmueli A, Salman L, Ashwal E, Hirsch L, Gabbay-Benziv R, Yogev Y, et al. Perinatal outcomes of vacuum assisted versus cesarean deliveries for prolonged second stage of delivery at term(). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(8):886-9.
12. Walsh C RM, McAuliffe F. 647: Neonatal morbidity and mortality of operative vaginal delivery: a 10-year study of 82,000 infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:S290.
13. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1709-14.

14. ACOG Practice Bulletin No. 154 Summary: Operative Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):1118-9.
15. Seki H. Complications with vacuum delivery from a forceps-delivery perspective: Progress toward safe vacuum delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(8):1347-54.
16. Murphy DJ, Liebling RE, Verity L, Swingler R, Patel R. Early maternal and neonatal morbidity associated with operative delivery in second stage of labour: a cohort study. *Lancet.* 2001;358(9289):1203-7.
17. Ulaş Fidan , Mehmet Ferdi Kınıcı, Hilmi Mutlu, Serkan Bodur, Müfit Cemal Yenen. Vakum yardımcı doğum: Neden çekiniyoruz? *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2018;19:1-6.



# Serum Anti-Müllerian hormon düzeyleri yardımcı üreme tedavileri siklus sonuçlarıyla ilişkili mi? Tek bir IVF merkezinden 1544 siklusun retrospektif analizi

DO SERUM ANTI-MULLERIAN HORMON LEVELS ASSOCIATE WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT CYCLE OUTCOMES? A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 1544 CYCLES FORM A SINGLE IVF CENTER

 **Gülnaz ŞAHİN**<sup>1</sup>,  **Ferruh ACET**<sup>1</sup>,  **Aysin AKDOĞAN**<sup>2</sup>,  **Zuhal PARILDAR**<sup>3</sup>,  **Aysen DURMAZ GÜVEN**<sup>1</sup>,  **Sabahattin Anıl ARI**<sup>4</sup>,  **Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER**<sup>1</sup>,  **Erol TAVMERGEN**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Tavmergen İnfertilite ve Tüp Bebek Merkezi, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

<sup>4</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Menemen Devlet Hastanesi

## ABSTRACT

**Introduction:** To evaluate whether there is a predictive value of serum Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels on ovarian response and pregnancy outcomes of infertile women undergoing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle.

**Methods:** A total of 1544 consecutive ICSI cycles of women aged between 18-45 years, performed in a single tertiary In-Vitro Fertilization (IVF) Center between 2015-2018, were retrospectively analyzed. Along with patients' ages and AMH levels, cycle characteristics, clinical pregnancy and live birth outcomes were evaluated. Age and serum AMH levels were categorized. Regression analyses were used to determine the predictive value of AMH on the ovarian response and clinical pregnancy/live birth outcomes.

**Results:** Among 1544 cycles, 1306 (84.6%) were ended with an embryo transfer cycle. AMH levels were found significantly positively correlated with the numbers of obtained oocytes and 2-pronuclear(2pn) zygotes. AMH value of >1 ng/ml was significantly and independently associated with obtaining more than 5 oocytes (OR: 6.7; 95% CI: 4.9-9.1). The clinical pregnancy and live birth rates per cycle were significantly lower in patients with low AMH for both age <35 and above 35 years groups. However, live birth rates per embryo transfers were not significantly different(25.6% vs 32.8%, p=0.065 for women <35 years age and 17.8% vs 21.8%, p=0.273 for women ≥35 years age). Moreover, only age and number of metaphase-2 oocytes were found significant independent predictors for live birth outcome.

## Gülnaz ŞAHİN

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

E-posta: gsahini@msn.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5520-9229>

**Conclusion:** Although AMH levels are highly correlated with the oocyte yield in ICSI cycles, the ability to predict clinical pregnancy and live births for fresh embryo transfer cycles seems limited.

**Keywords:** AMH, ICSI, clinical pregnancy, live birth

#### ÖZ

**Amaç:** Serum Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeylerinin intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) siklusu uygulanan infertil kadınlarda over cevabı ve gebelik sonuçları üzerine öngörücü değeri olup olmadığını değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** 2015-2018 yılları arasında tek bir üçüncü basamak İn-Vitro Fertilizasyon (IVF) Merkezi'nde 18-45 yaş arası kadınlarda gerçekleştirilen toplam 1544 ardışık ICSI siklusu geriye dönük olarak analiz edildi. Hastaların yaşı ve AMH düzeyleri ile birlikte siklus özellikleri, klinik gebelik ve canlı doğum sonuçları değerlendirildi. Yaş ve serum AMH seviyeleri kategorize edildi. AMH'nin ovaryan yanıt ve klinik gebelik / canlı doğum sonuçları üzerine prediktif değerini belirlemek için regresyon analizleri kullanıldı.

**Bulgular:** 1544 siklusun 1306'sı (%84,6) embriyo transfer siklusu olarak tamamlandı. AMH düzeyleri elde edilen oosit sayıları ve 2-pronükleuslu (2pn) zigot sayıları ile anlamlı düzeyde pozitif korele bulundu. AMH>1 ng/ml düzeyleri, 5'ten fazla oosit elde etmeyle anlamlı ve bağımsız olarak ilişkilendirildi (OR: 6,7; % 95 CI: 4,9-9,1). Siklus başına klinik gebelik ve canlı doğum oranları, hem <35 hem de 35 yaş üstü gruplar için düşük AMH'li hastalarda önemli oranda düşüktü. Fakat embriyo transfer siklusları başına canlı doğum oranları anlamlı düzeyde farklı değildi (% 25,6'ya karşı % 32,8; p: 0,065 <35 yaş grubu- %17,8' e karşı % 21,8; p= 0,273> 35 yaş grubu). Dahası, sadece yaş ve metafaz-2 oosit sayısı, canlı doğum öngörüsü açısından anlamlı bağımsız faktörler olarak bulundu.

**Sonuç:** AMH düzeyleri ICSI sikluslarında oosit verimi ile yüksek oranda ilişkili olmasına rağmen, taze embriyo transfer siklusları için klinik gebelik ve canlı doğumları tahmin etme gücü sınırlı görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** AMH, ICSI, klinik gebelik, canlı doğum

Ovarian reserve defines the oocyte quantity (1). With advancing age, ovarian reserve decreases due to apoptotic loss of primordial follicles. Quantitative ovarian reserve tests are used to manage many fertility-associated situations such as; delaying the plan for childbearing, prediction of ovarian reserve after gonadotoxic treatments and/or ovarian surgeries, prediction of premature ovarian failure or natural menopause, and management of infertility related treatments.

As a result of aging, the number of primordial follicles decreases, oocyte quality deteriorates, implantation rate decreases, and the rate of chromosomal

abnormalities increases in the embryo (2). Thereby, evaluating the reproductive potential in women who desire to have children in the late 30s and early 40s, when the age of reproductivity is decreasing, is important. Estimating the ovarian response and the chance of pregnancy allows the physician to inform patients before undergoing a troublesome and expensive infertility treatment program and individualize the treatment protocols for increasing clinical success and preventing economic losses.

Age, antral follicle count, basal serum Follicle-Stimulating Hormone (FSH), and Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels are commonly used ovarian reserve markers.

The chronological age is an important factor for predicting individual in-vitro fertilization (IVF) results, as it relates to both the quality and quantity of the oocytes (3). AMH has been proposed in the past decades for this purpose since basal FSH has a moderate/ poor predictive power in terms of cycle outcomes. AMH is a dimeric glycoprotein hormone and reflects the recruited ovarian follicular pool (4). AMH is released from the growing follicles granulosa cells and inhibits the transformation of the primordial follicle into the primary follicle (5). Starting to be synthesized in the primary follicle, AMH peaks in the preantral and small antral follicle stages, and as the follicles grow, its concentration decreases and cannot be detected (5). Throughout the reproductive life, the follicle pool decreases. The levels decrease with reproductive aging and are undetectable after menopause (6-8).

AMH has been demonstrated as a predictive factor for the ovarian response in assisted reproductive technology (ART) treatments by several authors (9-13). However, the association between pregnancy outcomes of ART treatments and serum AMH levels is conflicting. AMH concentrations were associated with the rate of cycle cancellation, ongoing pregnancy, live births (14-17), and even miscarriage rates (18) in several studies. In contrast, the predictive accuracy of AMH level on the pregnancy after ART has not been found or found limited by other studies (10-12, 19). In addition, no association has been reported between AMH levels and fecundity in women attempting natural conception (20, 21). AMH levels were not associated with time to pregnancy in natural conceptions; besides, time to pregnancy was reported shorter in women with low AMH (22).

This study aimed to evaluate whether there is a predictive value of serum AMH for ovarian response and pregnancy outcomes after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle in infertile females from a single tertiary IVF center. Our primary aim was to analyze the value of AMH on clinical pregnancy and live birth outcomes. The secondary aims were; i) to investigate the association between the oocyte yield and AMH levels, ii) to evaluate the predictive factors for live births after ICSI in women whose AMH levels  $\leq 1$ ng/ml.

## MATERIALS AND METHODS

A total of 1544 consecutive fresh ICSI/embryo transfer (ET) cycles of women aged 18-45 years performed in a tertiary IVF Center between January 2015 and December 2017 were included in this retrospective cohort study. The first cycles of these women were analyzed. All freeze cycles that were performed aiming preimplantation genetic diagnosis or fertility preservation were excluded from the analyses. Baseline characteristics, AMH levels, and ICSI cycle parameters were obtained from the IVF database and patients' medical records. AMH measurements were performed by using the electrochemiluminescence immunoassay method (ECLIA) (AMH assay, Roche Diagnostics International Ltd. Switzerland) in cases whom measurements performed in our institution. AMH results obtained outside from our institution were also included to the study. Institutional ethics committee approval (21-2.1T/64; 18.02.21) was obtained for the study.

The majority of controlled ovarian stimulation was performed using exogenous gonadotropins (recombinant or urinary, 100-450 IU, based on ovarian reserve status) with an antagonist protocol. In a limited cycle, a long agonist protocol was also used. When at least one follicle reached 18 mm diameter, human chorionic gonadotropin (hCG) was implemented for ovulation triggering. Following 35-36 hours of hCG injection, oocyte pick-up procedure was performed. Embryo transfer was performed on the second to fifth day of embryo culture, with a maximum of two embryos being transferred under transabdominal ultrasound guidance. Vaginal micronized natural progesterone was used for the luteal phase supplementation.

The following data were evaluated; serum AMH, basal FSH levels, infertility etiologies, age at oocyte retrieval, the dose of total gonadotropin used, peak estradiol (E2) (pg/ml) levels, numbers of obtained total and metaphase-2 oocytes, numbers of 2-pronuclear (2pn) zygotes, clinical pregnancy (CP) and live birth (LB) rates. Observation of a gestational sac by transvaginal ultrasonography 4 weeks after embryo transfer was considered as a clinical pregnancy. Delivery of an infant after 24<sup>th</sup> weeks of gestation was defined as a live birth.

Descriptive statistics for continuous variables were calculated and presented as mean, standard deviation (SD). Spearman correlation analysis was used to evaluate possible associations between serum AMH levels and baseline patient/cycle characteristics. Female age and serum AMH levels were categorized as; age <35 and ≥35, AMH levels ≤1.0 and >1 ng/ml for comparing the groups. The number of obtained oocytes ≤5 was accounted as low oocyte yield. Continuous variables were compared with the Student-t test. Pearson Chi-square test was used for the comparison of the categorical variables. Univariate and multivariate regression analyses were used to evaluate the value of AMH on ovarian response as low or normal oocyte yield, clinical pregnancies and live births. The Odds ratios (OR) are determined with 95% confidence intervals. SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences ver. 22.0, Inc, Chicago, IL) IBM software was used for the statistical analyses. A two-tailed p-value of <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 1544 ICSI cycles performed over 3 years in our single IVF center were analyzed. The mean patient's age was 32.7±5.0 (min.-max:19-45), the mean serum AMH level was 2.46±2.5 ng/ml (min-max: 0.1-19 ng/ml). Their infertility etiologies were; 30.8 % male factor, 5.1 % tuboperitoneal, 21.4 % unexplained, 25.8 % diminished ovarian reserve, 6.7 % other ovulatory, 8.7 % combined (both male and female) and 1.5% other etiologies. Of those total group, 34.4% of patient's AMH levels were ≤1 ng/ml. A mean 1983±856 IU dose of gonadotropin was used, and average 7.7±6.5 oocytes were retrieved. Those ovulation induction cycles were performed mainly with an antagonist protocol (89.6%, n=1384), and for the remaining (10.4 %, n=160) long agonist protocol was used. Of those 1544 cycles, 1306 cycles (84.6%) ended with an embryo transfer cycle. The reasons for the cancellation of embryo transfer were; 3.8 % (n=58 cycle) failed to obtain any mature oocyte, 7.4 % (n=115) fertilization or cleavage failure, 2.6 % (n=40) freezing all embryos due to ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) prevention, or 1.6 % freezing embryos for other reasons.

The peak E2 levels (r:0.555, p<0.001), number of obtained oocytes (r:0.662, p<0.001), and number of 2pn's (r:0.500, p<0.001) were significantly positively correlated with AMH levels. Whereas the age (r:-0.432, p<0.001) and the total dose of gonadotropin used (r:-0.540, p<0.001) were in a significant negative correlation with the AMH levels. Moreover, these associations were found similar for both long agonist (n=160) and antagonist protocols (n=1384), when the data analyzed separately for those protocols.

Patients were stratified according to their age (<35 years of age or ≥35 years) and AMH levels (≤1 or >1 ng/ml) to evaluate the effect of AMH levels on the cycle outcomes (Table1). The mean ages of the patients were slightly older (1.5 years) in the low AMH groups for both age <35 and ≥35 years, although this difference was not clinically significant. Total gonadotropin used was significantly higher for patients with low AMH (≤1 ng/ml); on the other hand, their peak E2 levels, total oocyte yield, numbers of mature oocytes, and 2pn embryos were significantly lower compared to AMH>1 ng/ml in both age groups (p<0.001). In addition, the percentages of cycles that lead to obtaining any transferrable embryos significantly decreased in the group of patients whose AMH levels≤1 ng/ml (p<0.001) because of failure to obtain any oocyte or fertilization/cleavage failure.

The clinical pregnancy and live birth rates per cycle were significantly lower in patients with low AMH for both age groups. Although clinical pregnancy rates per embryo transfer cycle were lower in women with low AMH, the live birth rates per embryo transfers were not significantly different between the AMH groups (25.6% vs 32.8%, p=0.065 for women aged <35 years and 17.8% vs 21.8% , p=0.273 for women aged ≥35 years) (Table1). The miscarriage rates in patients ages≥35 and serum AMH levels >1 ng/ml were higher than in the same age group with low AMH levels. Moreover, this unexpected finding was statistically significant (p=0.002). (Table 1)

**Table 1.** Baseline characteristics and cycle outcomes

	Age <35 years (n=967)			Age ≥35 years (n=577)		
	AMH≤1 ng/ml (n=214)	AMH>1 ng/ml (n=753)	P value	AMH≤1 ng/ml (n=317)	AMH>1 ng/ml (n=260)	P value
Age	30.8(3.0)	29.3(3.3)	<0.001	38.5(2.8)	37.3(2.1)	<0.001
AMH (ng/ml)	0.5(0.3)	3.8(2.7)	<0.001	0.4(0.3)	2.7(1.8)	<0.001
Basal FSH (IU/L)	10.6(5.7)	6.5(2.3)	<0.001	11.4(6.3)	7.3(3.5)	<0.001
Total gonadotropin used (IU)	2374(1032)	1637(552)	<0.001	2600(1019)	1913(630)	<0.001
Peak E2	687(420)	1429(922)	<0.001	637(415)	1260(787)	<0.001
No. of oocytes	4.1(2.9)	10.7(6.9)	<0.001	3.1(2.5)	8.1(6.1)	<0.001
No. of m2 oocytes	3.2(2.4)	7.8(5.0)	<0.001	2.5(2.3)	6.3(4.4)	<0.001
Low oocyte yield(<6 oocyte)%	75.2	21.0	<0.001	85.5	37.3	<0.001
No. of 2pn	2.5(1.7)	5.4(3.7)	<0.001	2.3(1.7)	4.4(3.3)	<0.001
Obtaining any transferable embryos (%)	84.6	94.7	<0.001	73.5	93.8	<0.001
Reason for ET cancellation (%)			<0.001			<0.001
No oocyte	7.0	0.8		10.7	1.2	
Fertilization or cleavage failure	8.4	4.5		15.8	5.0	
All freeze	2.3	6.1		2.5	2.3	
(%) of patients underwent ET	82.2	88.6	0.014	71.0	91.5	<0.001
Single ET (%)	89.2	86.5	0.368	48	18.5	<0.001
Pregnancy/cycle (%)	26.6	35.9	0.012	17.7	36.2	<0.001
Clin.Preg/cycle (%)	25.2	34.4	0.011	16.7	33.5	<0.001
Miscarriage/cycle (%)	4.2	5.3	0.515	4.1	13.5	<0.001
Live birth/cycle (%)	21.0	29.1	0.020	12.6	20.0	0.016
Pregnancy/et (%)	32.4	40.5	0.050	24.9	39.5	<0.001
Clin. Preg/et (%)	30.7	38.8	0.047	23.6	36.6	0.002
Miscarriage/et (%)	5.1	6	0.656	5.8	14.7	0.002
Live birth/et (%)	25.6	32.8	0.065	17.8	21.8	0.273

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD)

Categorical variables were expressed as percentages (%)

$\chi^2$  or student-t test used for the comparison

Logistic regression analyses were used to evaluate the association between AMH levels and ovarian response, clinical pregnancy/live births. To assess the predictive capacity of AMH on the ovarian response (obtaining more than 5 oocytes), adjustments were made for female age, basal FSH, total dose of gonadotropins. AMH was found as a significant independent predictor for the ovarian response as with both age and basal FSH levels (Table2). As expected, increase in age and basal FSH levels were independently associated with decreased chance of a good ovarian response, whereas the AMH value of >1 ng/ml was significantly and independently associated with obtaining more than 5 oocytes (OR:6.7; 95% CI: 4.9-9.1) (Table2).

OR: 1.417, 95% CI; 1.048-1.925, p=0.024) were found to be statistically significant factors to achieve a clinical pregnancy (Table 3).

**Table 2.** Predictors for obtaining more than 5 oocytes

	Adjusted p-value	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Basal FSH (IU/L)	.000*	0.853	0.817	0.891
Gonadotropin dose (IU)	.240	1.000	1.000	1.000
Age>35	.000*	0.550	0.418	0.723
AMH>1 ng/ml	.000*	6.724	4.945	9.145

OR: Odds' Ratio, CI: Confidence Interval, \*donates statistically significance

To determine the predictive value of baseline and cycle characteristics on clinical pregnancy and live birth outcomes, the univariate and multivariate regression analyses were performed. The female age, AMH level, basal FSH level, total gonadotropin doses, number of metaphase-2 oocytes and number of transferred embryos (double vs. single) were included to the analyses as possible predictive factors on the cycle outcomes. Concerning to the univariate analyses; female age, AMH levels, basal FSH levels, total gonadotropin doses and number of metaphase-2 oocytes were found as significantly associated factors for the clinical pregnancy and live birth outcomes. However, when the adjustments for these confounders were made by multivariate regression analysis, only the female age (OR: 0.960, 95% CI; 0.930-0.990, p=0.01), number of metaphase-2 oocytes (OR:1.091, 95% CI;1.054-1.129, p<0.001) and number of transferred embryos (double vs. single,

**Table 3.** Regression Analyses for the Predictors of Clinical Pregnancy Outcome

	Univariate LRA				Multivariate LRA			
	Unadjusted <i>P</i> -value	OR	95% CI		Adjusted <i>P</i> -value	OR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.000*	0.946	0.925	0.967	0.010*	0.960	0.930	0.990
AMH (ng/ml)	0.000*	1.102	1.054	1.152	0.433	0.976	0.919	1.037
Basal FSH (IU/L)	0.000*	0.926	0.898	0.955	0.385	0.984	0.949	1.020
Gonadotropin dose (IU)	0.001*	1.0	1.0	1.0	0.831	1.0	1.0	1.0
Number of M2 oocytes	0.000*	1.135	1.105	1.166	0.000*	1.091	1.054	1.129
Number of transferred embryos=2	0.407	1.108	0.869	1.413	0.024*	1.417	1.048	1.915

LRA: Logistic Regression Analysis

OR: Odds' Ratio CI: Confidence Interval,\*donates statistically significance

The multivariate regression analysis for the live birth outcome showed after adjustment for potential confounders that only the female age and number of metaphase-2 oocytes were significantly associated factors for the live birth outcome (Table 4). Increase in age was significantly associated with decreased probability of live birth (OR:0.937, 95% CI:0.906-0.969,  $p < 0.001$ ), whereas increase in number of metaphase-2 oocytes was significantly associated with increase in probability of a live birth (OR:1.075, 95 % CI; 1.038-1.113,  $p < 0.001$ ) after embryo transfer. However, AMH levels were not significantly associated with probability of clinical pregnancy and live birth outcomes after the adjustment of confounders.

(Table 4)

When cycles with AMH $\leq$ 1 ng/ml were considered (n=531); only the female age was found as a significant predictive factor for live birth outcome ( $P=0.001$ ).

Table 4. Regression Analyses for the Predictors of Live Birth Outcome

	Univariate LRA				Multivariate LRA			
	Unadjusted <i>P</i> -value	OR	95% CI		Adjusted <i>P</i> -value	OR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.000*	0.923	0.901	0.946	0.000*	0.937	0.906	0.969
AMH (ng/ml)	0.000*	1.093	1.044	1.144	0.379	0.972	0.912	1.036
Basal FSH (IU/L)	0.000*	0.923	0.892	0.955	0.336	0.981	0.944	1.020
Gonadotropin dose (IU)	0.007*	1.0	1.0	1.0	0.322	1.000	1.000	1.000
Number of M2 oocytes	0.000*	1.124	1.093	1.155	0.000*	1.075	1.038	1.113
Number of transferred embryos=2	0.222	0.84	0.65	1.10	0.220	1.225	0.886	1.695

LRA: Logistic Regression Analysis,

OR: Odds' Ratio CI: Confidence Interval, \*donates statistically significance

## DISCUSSION

Granulosa cells in small follicles continuously produce AMH during the menstrual cycle. Thereby, in determining the ovarian reserve, AMH is a better marker than periodically produced gonadotropins (FSH, LH) and ovarian steroids (E2, Progesterone). Many studies and meta-analyses indicate that decreased AMH levels are associated with poor IVF outcomes (14-18). In addition, low AMH levels are thought to associate with decreased pregnancy outcomes by a lower rate of euploid embryos (23). But there are studies that do not support the results of these publications by reporting the AMH results do not predict pregnancies in IVF cycles (10-12, 19). These incompatible data in the literature possibly due to the heterogeneity of the study methods, and the results are still conflicting. In the present study, we found that AMH values were associated with ovarian response to stimulation; however, did not predict pregnancy results in women who underwent embryo transfer. AMH has been one of the most important biomarker in the evaluation of ovarian reserve for infertile women. Predictive capacity of AMH levels for ovarian response to gonadotropin stimulation in ART treatments have been shown in numerous studies previously (9-13,19). A significant positive correlation between AMH levels with numbers of

obtained oocytes and peak E2 levels were shown in our study results, in accordance with these previous studies. Higher AMH levels were associated with higher peak E2 levels and higher oocyte yield after ovarian stimulation including both long agonist and antagonist protocols in our study results. In addition, AMH level >1ng/ml was found as an independent predictor for obtaining more than five oocytes in the present study. Although total gonadotropin used (IU) for ovarian stimulation was significantly higher in the group of patients with low AMH (<=1 ng/ml), their peak E2 levels and total oocyte yield were significantly lower compared to patients with AMH>1 ng/ml, in our study cohort. Since AMH levels reflect the quantity of the early antral follicles which have growing potential after gonadotropin stimulation, our study findings and previous reports are supporting that AMH testing prior to the ART treatments is an effective tool for the prediction of ovarian response.

Our study results indicated that the most important factor in predicting live birth seems to be female age and the number of metaphase two oocytes. Although the AMH levels were found to be associated with the oocyte yield, the direct association with pregnancy



outcome was not found for the first fresh embryo transfer cycles of these women.

Female age is a simple way to have knowledge about the ovarian reserve of a woman. However, it is necessary to discriminate women who have reduced or sufficient ovarian reserve in between similar age groups. Recently, Zhao et al. reported a total of 1281 IVF cycle outcomes from 999 women, according to their age-specific AMH values. In their study, age-specific reference intervals for AMH values were calculated by regression analysis. They reported significantly lower clinical and ongoing pregnancy rates with higher miscarriage rates in women aged <35 years with low AMH levels (below 10<sup>th</sup> centile for their age) compared to women with normal AMH group (24). In our study, we observed higher CP and LB rates per cycle in women both age<35 and ≥35 years groups with AMH levels>1 ng/ml, however, the differences in LB rates per embryo transfers did not reach the statistically significant level. Additionally, higher miscarriage rates were noticed in women aged>35 years and with serum AMH>1 ng/ml group. This finding may be explained by the dominant effect of the female age on oocyte quality rather than the effect of AMH on quantitative oocyte yield and suggesting that AMH levels may not directly be correlated with oocyte quality.

Reproductive potential includes both oocyte quality and quantity. Oocyte quality is a complex phenomenon, and it is well known that chromosomal abnormalities of the oocytes and thereby embryos increase with advancing maternal age (25-28). Also, oocyte quantity associates with female age. Therefore, female age has been found as a significant predictor for ART outcomes (29-31). Although the predictive capacity of ovarian response to stimulation has been clearly shown for AMH levels, no added value to the age on the prediction of ongoing pregnancy after IVF has been found in an individual patient data meta-analysis including 28 studies (10). Similar results were also reported by several other studies (11, 12, 19, 32). In another two meta-analyses, a weak association between AMH levels and pregnancy outcomes has been shown in women undergoing IVF (15, 33). Tal et al. (2018) evaluated SART (Society for Assisted Reproductive Technology) national database from the USA, including 85,000 autologous fresh and frozen cycles with AMH

values over the two years (34). Although the AMH has been found an independent predictor of live birth after controlling potential confounders, they reported that it is a weak predictor for this outcome.

Although there are many related publications in the literature, the results are still contradictory. Taken together with previous studies, this study supports that AMH is a valuable predictor for the ovarian response to gonadotropin stimulation; however, its predictive capacity on pregnancy outcomes after ART treatments is limited. When combined with female age, AMH levels have a value in evaluating ART outcomes, particularly in quantitative oocyte yield, and thus indirectly on pregnancy outcomes.

The strength of our study is the availability of detailed information in a large number of cycles included from a tertiary single IVF center. However, the retrospective design of the study is a limitation. Secondly, AMH measurements were not all centralized and heterogeneity of the measurement of the AMH is a limitation for the present study. However, the inclusion of a large number of cycles from recent 5-year period and the AMH value categorization as ≤1 ng/ml and >1 ng/ml allowed us to evaluate the AMH levels on the ART outcomes of women for daily practices. Thirdly, the evaluation of cumulative pregnancy rates per patient, including frozen-thawed embryo transfer cycles, might give more clear answers.

In conclusion, although AMH levels are highly correlated with the oocyte yield in ICSI cycles, the ability to predict clinical pregnancy/live births seems limited. The effect of female age seems more dominant on the success of ART treatments as it reflects oocyte quality better than AMH levels.

#### Acknowledgements

The authors acknowledge Prof. Dr. Mehmet Orman for his help on statistical analyses.

## REFERENCES

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org); Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-1157.
2. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002;8:141-154
3. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.
4. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(4):463-9.
5. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 May-Jun;20(3):370-85. Erratum in: *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):804.
6. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357-62.
7. La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12(7):545-8.
8. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4650-5.
9. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16(2):113-30.
10. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al.; IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):26-36.
11. Zheng H, Chen S, Du H, Ling J, Wu Y, Liu H, et al. Ovarian response prediction in controlled ovarian stimulation for IVF using anti-Müllerian hormone in Chinese women: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13):e6495.
12. Huang J, Lin J, Gao H, Wang Y, Zhu X, Lu X, et al. Anti-müllerian Hormone for the Prediction of Ovarian Response in Progesterin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for IVF. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:325.
13. Hamdine O, Eijkemans MJ, Lentjes EW, Torrance HL, Macklon NS, Fauser BC, et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2015;30(1):170-8.
14. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimüllerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1107-14.
15. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):560-70.
16. Lehmann P, Vélez MP, Saumet J, Lapensée L, Jamal W, Bissonnette F, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocyte quality in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(4):493-8.

17. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol.* 2014;14(3):176-81.
18. Tarasconi B, Tadros T, Ayoubi JM, Belloc S, de Ziegler D, Fanchin R. Serum antimüllerian hormone levels are independently related to miscarriage rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2017;108(3):518-524.
19. Anckaert E, Smits J, Schiettecatte J, Klein BM, Arce JC. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1829-39.
20. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA.* 2017;318(14):1367-1376.
21. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, et al. Is Anti-Müllerian Hormone Associated With Fecundability? Findings From the EAGeR Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4215-21.
22. Hvidman HW, Bang AK, Priskorn L, Scheike T, Birch Petersen K, Nordkap L, et al. Anti-Müllerian hormone levels and fecundability in women with a natural conception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:44-52.
23. La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G, Greco P, Argento C, Grisendi V, et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2017;108(5):777-783.e2.
24. Zhao D, Fan J, Wang P, Jiang X, Yao J, Li X. Age-specific definition of low anti-Müllerian hormone and associated pregnancy outcome in women undergoing IVF treatment. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):186.
25. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod.* 1996 ;11(10):2217-22
26. Thomas C, Cavazza T, Schuh M. Aneuploidy in human eggs: contributions of the meiotic spindle. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(1):107-118.
27. Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet.* 2012;13(7):493-504.
28. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res.* 2020;785:108320.
29. McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women. *BMJ.* 2016;355:i5735.
30. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril.* 2017;107:641-648.
31. Van Loendersloot LL, Van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, Van Der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16:577-89.
32. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2013 ;30(5):657-65)

33. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;103(1):119-30.e3.
34. Tal R, Seifer DB, Wantman E, Baker V, Tal O. Antimüllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertil Steril*. 2018;109(2):258-265.

# The effect of maternal anxiety during delivery on birth outcomes

DOĞUM SIRASINDAKİ ANKSİYETENİN DOĞUM SONUÇLARINA ETKİSİ

 Ayşe Rabia ŞENKAYA<sup>1</sup>,  Alper İLERİ<sup>2</sup>,  Hüseyin ABACI<sup>2</sup>,  Alaattin KARABULUT<sup>2</sup>,  Mehmet Buğrahan GÜRCAN<sup>4</sup>,  Hakkı AYTAÇ<sup>3</sup>,  Suna YILDIRIM KARACA<sup>2</sup>,  Deniz Can ÖZTEKİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> İzmir Eşrefpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Türkiye

<sup>4</sup> Erzurum Horasan Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Erzurum

## ABSTRACT

Birth anxiety can be defined as the fear of direct pain, the fear of the birth process. The aim of this study is to investigate the effect of anxiety level at the time of birth on the birth process and maternal and neonatal outcomes.

**Materials and Methods:** Anxiety scores of the patients were recorded. Demographic data of the patients, cervical examination findings, place of residence, education level, type of delivery, APGAR score, presence of episiotomy or dehiscence in normal deliveries, 1st, 2nd and 3rd stages of labor, analgesia needs, prenatal and postnatal hemoglobin variability were recorded. The patients were divided into two groups as those with low (n=76) and moderate/high (n=24) anxiety levels, and the effect of anxiety level on birth outcomes was compared.

**Results:** 53.9% (n=41) of pregnant women with low level of anxiety were nulliparous, and 91.7% (n=22) of patients with moderate/high level of anxiety were nulliparous (p=0.001). Postpartum hemoglobin change in pregnant women with low level of anxiety, was higher than the pregnant women with moderate/high level of anxiety (p=0.00). A statistically significant relationship was found between age and anxiety level, the anxiety score of younger pregnant women was significantly higher (p=0.001).

**Conclusion:** Although we did not find a statistically significant relationship between prepartum anxiety level and fetal and neonatal outcomes in our study, the amount of bleeding was less in pregnant women with low anxiety. We also concluded that previous birth experience and maternal age affect the anxiety score.

**Keywords:** Anxiety, birth, fear, fetal, maternal

## Ayşe Rabia ŞENKAYA

İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [dr.aysekanbak@gmail.com](mailto:dr.aysekanbak@gmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0003-1538-6965>

**ÖZ**

**Amaç:** Doğum kaygısı ilk hastaneye yatışta çoğu kadının karşılaştığı doğrudan acı korkusu, doğum süreci korkusu, anne olduğunda anlaşılama, saygı duyulmama korkusu olarak tanımlanabilir. Bu çalışmanın amacı doğum sırasındaki anksiyete düzeyinin doğum sürecine ve maternal ve neonatal sonuçlara etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya katılan 100 hastaya Beck anksiyete envanteri (BAI) uygulandı ve anksiyete skorları kaydedildi. Hastaların demografik verileri, servikal muayene bulguları, yaşadığı yer, eğitim durumu, doğum şekli, APGAR skoru, normal doğum yapanlarda epizyotomi veya deşirür varlığı, doğumun 1. 2. ve 3. evre süreleri, analjezi ihtiyaçları, doğum öncesi ve sonrası hemogloblin değışkenliği kaydedildi. Hastalar düşük (n=76) ve orta/yüksek (n=24) anksiyete düzeyine sahip olanlar olarak iki gruba ayrılarak anksiyete düzeyinin doğum sonuçlarına etkisi karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Düşük düzeyde anksiyetesi olan gebelerin %53,9'u (n=41) nulliparken; orta/yüksek düzeyde anksiyetesi olan hastaların % 91,7'si (n=22) nullipardı (p=0,001). Düşük düzeyde anksiyetesi olan gebelerdeki postpartum hemogloblin değışimi orta/yüksek düzeyde anksiyetesi olan gebelere göre daha fazla idi (p=0,00). Yaş ile anksiyete düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı, yaşı daha genç olan gebelerin anksiyete skoru anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001). Anksiyete skoru orta/ yüksek olan hastaların aile yapısı geniş aile yapısındaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

**Sonuç:** Çalışmamızda prepartum ölçülen anksiyete düzeyi ile fetal, neonatal sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamamış olsak da, düşük anksiyetesi olan gebelerde kanama miktarı daha azdı. Ayrıca önceki doğum tecrübesinin ve maternal yaşın anksiyete puanına etki ettiği sonucuna ulaştık.

**Anahtar Kelimeler:** Anksiyete, doğum, fetus, korku

Anxiety is a feeling of fear that bothers a person and is known as inner distress of unknown cause. It is the emotional state of any situation that the person perceives and interprets as dangerous, or the possibility of danger from the inner or outer world olacak (1). Women often experience feelings of fear and anxiety during childbirth. Birth anxiety can be defined as fear of direct pain, fear of the birth process, fear of not being understood, and disrespect when most women are hospitalized for the first time (2). This concern is most likely related to the psychological and physiological changes that occur during pregnancy (3). Perinatal anxiety is complex and remains uncertain (4-5). There is a lack of standardization in the definition of birth anxiety that includes both medical and emotional definitions. In the studies conducted, there is no consensus on the relationship between maternal anxiety, pregnancy process and delivery (6-9).

The aim of this study is to investigate the effect of anxiety level during delivery on the birth process and maternal and neonatal outcomes and to prevent the potential negative effects of high anxiety level on the birth process.

**MATERIALS AND METHODS**

Our study was designed prospectively. Inclusion criteria; to apply to our hospital for delivery and to be pregnant between 37-42 weeks. Between January 2020 and April 2020, a total of 216 pregnant women were admitted to our hospital for delivery. Of these patients, those with known chronic diseases (n: 76), with fetal anomaly (n: 23) and with a diagnosis of psychiatric disease (n: 7) were not included in the study. Ten pregnant women refused to participate in the study. Informed consent forms were signed by the remaining 100 patients.

Sociodemographic and clinical characteristics data form: Height, weight, body mass index, place of residence, educational status, gravidity, parity, gestational week, amount of effacement and dilatation in cervical examination, delivery types, 1st, 2nd and 3rd stages of labor, presence of episiotomy and dehiscence, 1st and 5th minute APGAR scores, newborn birth weight, antepartum and postpartum hemoglobin variability and postpartum analgesia need were recorded.

The Beck Anxiety Inventory (BAI): BAI is a self-assessment scale developed by Beck et al. in 1988 used to determine the frequency of anxiety symptoms experienced by individuals. It is a Likert-type scale consisting of 21 items and scored between 0-3. Its validity and reliability in Turkey was done by Ulusoy et al. (1998) (10).

Beck Anxiety Inventory was performed while the anamnesis of the patients were taken when they first admitted to the hospital for delivery. The anxiety scores of the patients were recorded. Demographic data of the patients, cervical examination findings, place of residence, education status, delivery type, APGAR score, presence of episiotomy or dechirure in normal deliveries, duration of 1st, 2nd and 3rd stages of labor, analgesia needs, prepartum and postpartum hemoglobin variability were recorded. The patients with low (n = 76) and moderate / high (n = 24) anxiety levels were divided into two groups and the effect of anxiety level on birth outcomes was compared. Approval was obtained from the ethics committee for our study (registration number: 2020 / 2-9).

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 22 package program. Descriptive analyzes in the study are mean, median, standard deviation, minimum-maximum value for numerical variables; for categorical variables, the number is presented using percentages. The compliance of the data with the normal distribution was tested with Shapiro-Wilk. Mann-Whitney U test to compare numerical variables that do not show normal distribution between two groups; Chi-square and Student t-test tests were used for intergroup comparisons of categorical variables. Values with a p value less than 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 100 pregnant women were included in the study. The median age of the pregnant women included in the study was 25 (17-43) years. While 8% (n: 8) of all pregnant women were illiterate, 26% (n: 26) were primary school graduates, 26% (n:26) were secondary school graduates, 30% (n: 30) were high school graduates, 3% (n: 3) were associate degree graduates and 7% (n: 7) were undergraduate. The mean BMI was  $28.75 \pm 4.29$  kg / m<sup>2</sup>. 71% of the pregnant women lived with their elementary family. Mean week of gestation was found to be  $39.69 \pm 1.53$  (min-max: 37-42). 65% of the pregnant women delivered by normal spontaneous way. Episiotomy was performed in 38 (58.5%) of the pregnant women who gave birth normally, and it was found that dechirure occurred in 21 (32.3%) of them.

Beck Anxiety Inventory (BAI) scores of all cases were evaluated and it was determined that 76% (n = 76) of the cases had low level, 15% (n = 15) had moderate and 9% (n = 9) had high level of anxiety. No statistically significant difference was found in BAI scores of pregnant women according to delivery type, cervical dilatation and effacement, education status (p = 0.327; 0.912; 0.602; 0.412 respectively). However, 53.9% of pregnant women with low level anxiety (n = 41) nulliparous; 91.7% (n = 22) of the patients with moderate / high level of anxiety were nulliparous (p = 0.001). Postpartum hemoglobin change in pregnant women with low level of anxiety was higher than those with moderate / high level anxiety (p = 0.00). A statistically significant relationship was found between age and anxiety level, the anxiety score of younger pregnant women was significantly higher (p = 0.001) (Table 1).

**Table 1.** Distribution of demographic, obstetric and clinical characteristics according to Beck Anxiety Inventory Score

	Beck Anxiety Inventory Score		p
	Low Median (Q1-Q3) (n=76)	Moderate/High Median (Q1-Q3) (n=24)	
Gravidity	2 (1 - 3)	1 (1 - 1)	0,000
Parity	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0,001
Gestational Week	40 (39-40)	40 (39-40)	0,580
Dilatation (cm)	3 (2 - 5)	4 (1,25 - 5 )	0,912
Effacement (%)	50 ( 30 - 60)	50 (30 - 70)	0,602
Delivery stage 1(hour)	4 ( 0 - 7)	6 ( 0,25 - 11,5)	0,186
Delivery stage 2(min)	20 ( 0 - 30)	17,5 (2,5 - 42,5)	0,293
Delivery stage 3(min)	7 ( 0 - 10)	10 (1,25 - 15)	0,195
APGAR 1. min	7 (7 - 8)	8 (7 -8)	0,423
APGAR 5. min	8 (8 - 9)	8,5 (8 - 9)	0,779
Hb (mg/dl)	-0,4 (-0,6- -0,2)	-0,95 (-1,7- -0,6)	0,000
	Low n (%)	Moderate/High n (%)	
Nulliparous	41 (53,9)	22 (91,7)	0,001 <sup>#</sup>
Multiparous	35 (46,1)	2 (8,3)	
Type of delivery			
NSVD	47 (61,8)	18 (75)	0,327 <sup>#</sup>
CS	29 (38,2)	6 (25)	
Induction			
Spontaneous	43 (56,6)	17 (70,8)	0,209
Oxitocyn	30 (39,5)	5 (20,8)	
Propess	3 (3,9)	2 (8,3)	
Dechirure	14 (18,4)	7 (29,2)	0,264



Episiotomy	25 (32,9)	13 (54,2)	0,103
Postpartum analgesia	45 (59,2)	18 (75)	0,248
	Low $\bar{x} \pm SD$	Moderate/High $\bar{x} \pm SD$	
Neonatal birth weight	3190,30 $\pm$ 519,09	3131 $\pm$ 455,69	0,621*
Prepartum Hb (mg/dl)	11,6 $\pm$ 1,23	11,8 $\pm$ 1,29	0,492*
Postpartum Hb (mg/dl)	11,14 $\pm$ 1,25	10,8 $\pm$ 1,08	0,225*
	Low Medyan (Q1-Q3) (n=76)	Moderate/High Medyan (Q1-Q3) (n=24)	
Age	26 ( 23 - 31,75)	21,50 ( 20 - 24,75)	0,001
Weight (kg)	73 (67 - 80)	73,50 (65,5 - 83,5)	0,971
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,6 ( 25,72- 28,6)	27,6 (24,8 - 30,1)	0,274
	Low $\bar{x} \pm ss$	Moderate/High $\bar{x} \pm ss$	
Height (cm)	161 $\pm$ 6,49	164,04 $\pm$ 7,17	0,054*
	Low n (%)	Moderate/High n (%)	
Family			
Elementary	57 (75)	14 (58,3)	0,001 <sup>#</sup>
Extended	19 (25)	10 (41,7)	
Education Level			
Illiterate	7 (9,2)	1 (4,2)	
Primary school	18 (23,7)	8 (33,3)	
Secondary school	17 (22,4)	9 (37,5)	0,412 <sup>#</sup>
High school	25 (32,9)	5 (20,8)	
Associate degree	3 (3,9)	0 (0,0)	
University	6 (7,9)	1 (4,2)	

Hb: Hemoglobin, NSVD: Normal spontaneous vaginal delivery, CS: Cesarian section Mann Whitney U test

\*Student t-test

<sup>#</sup>Chi-square test

No significant difference was found between stage 2 delivery time, 1st and 5th minute APGAR scores of pregnant women who delivered normally with low and moderate / high anxiety level ( $p = 0.840$ ;  $0.225$ ;  $0.400$ , respectively) (Table 2)

**Table 2:** Comparison of the second stage of delivery and APGAR scores of the patients with normal delivery according to the Beck Anxiety score

	Beck Anxiety Inventory Score		p
	Low	Moderate/High	
Delivery stage 2 (min)	32,26±19,88	33,26±21,82	0,840
APGAR 1.min	7,40±0,66	7,57±1,30	0,224
APGAR 5.min	8,38±0,58	8,52±0,95	0,400

## DISCUSSION

In our study, Beck Anxiety Inventory (BAI) scores of all cases were evaluated and it was determined that 76% ( $n = 76$ ) of the cases had low level, 15% ( $n = 15$ ) had moderate and 9% ( $n = 9$ ) had high level of anxiety. In the literature, there are studies and systematic reviews examining anxiety level during pregnancy and maternal, fetal and neonatal outcomes, there is no consensus (11). Moreover, it is difficult to validate and compare results across studies, as most studies use different rating scales and / or criteria for the diagnosis of anxiety (12). Although the prevalence of anxiety during pregnancy varies in the literature, it varies between 21% and 54% (13-16).

In a systematic review by Alder et al. in 2007, they concluded that maternal anxiety may lead to adverse maternal, fetal and neonatal consequences regardless of biochemical risks (11). In another study conducted by Andersson et al. in 2004, they claimed that antenatal anxiety disorder was associated with poor neonatal outcomes, preterm delivery and small baby for gestational age (SGA) (17). In 2005, Cheung et al. suggested that maternal anxiety level during delivery made birth control difficult (18). In our study, we did not find a significant

relationship between the anxiety score of the patients and their fetal and neonatal outcomes. During the follow-up processes in the delivery room, we did not observe a significant difference between the patients' adaptation to birth. As a result of a systematic review conducted by Johnson in 2003, it was argued that maternal anxiety is not clearly related to obstetric complications. It has been emphasized that the reason for this is the lack of a standard anxiety measurement method and that complex factors may also play a role [12]. Contrary to this study, we found that the amount of bleeding during delivery of pregnant women with high anxiety levels was significantly higher.

In the study conducted by Bayrampour et al. in 2015, they argued that maternal anxiety may have different obstetric consequences, but more studies should be conducted to associate anxiety with increased cesarean delivery (19). In our study, there was no significant difference between normal delivery and cesarean rates and anxiety score. However, this may be because not all patients were selected from nulliparous patients. According to the study conducted by Dayan et al. in 2002, they concluded that maternal anxiety and depression are associated with spontaneous preterm birth (20). In our study, no comment could be made on this issue because all of the volunteer patients were in term.

In a study conducted by Dencker et al. in 2018, it was recommended to arrange a birth environment where women would feel safe and centered on them, and to prevent traumatic birth. It is associated with the fear of birth, stress, anxiety, depression, and a lack of social support. In the presence of psychiatric care and traumatic stress, prolonged delivery, increased use of epidural analgesics and obstetric complications have been reported. Nulliparous and multiparous women have similar levels of fear, but for different reasons. The most important factor in labor anxiety in multiparous women is bad labor experience (21). In a study conducted by Koelewijn et al. in 2017, they concluded that high maternal anxiety levels require more intervention during labor. Although this situation was the same in ethnic origins, it was different between nulliparous and multiparous women (22). As a result of our study, anxiety scores were found to be statistically significantly higher in nulliparous patients

compared to multiparous patients. It was thought that the reason for this might have been that the women had a previous birth experience, which decreased their anxiety scores. In addition, hemoglobin variability was higher in the group with moderate / high anxiety, mostly nulliparous patients. The reason for this was thought to be the lower anxiety scores of the multiparous patients and the increased compliance with delivery.

In our study, the number of patients was small and not all of them were selected from nulliparous women. These are the limitations of the study. However, there is no consensus in the literature on how anxiety affects the birth process. In this respect, our study contributes to the literature.

In conclusion, although we could not find a statistically significant relationship between prepartum anxiety level and fetal and neonatal outcomes in our study, the amount of bleeding was less in pregnant women with low anxiety. Additionally, we concluded that previous birth experience and maternal age affect the anxiety score. There is no consensus on this issue in the literature. Studies involving more patient populations and applying different anxiety scales together should be included in order to reach a clearer conclusion on this issue.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association, "American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.," in Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2013.
2. Nyman E, Miettunen J, Freimer N, Joukamaa M, Mäki P, Ekelund J, et al. Impact of temperament on depression and anxiety symptoms and depressive disorder in a population-based birth cohort. *J. Affect. Disord.*, 2011. Jun;131(1-3):393-7.
3. Vänskä M, Punamäki RL, Tolvanen A, Lindblom J, Flykt M, Unkila-Kallio L, et al. Maternal pre- and postnatal mental health trajectories and child mental health and development: Prospective study in a normative and formerly infertile sample. *Int. J. Behav. Dev.*, 2011.;35(6):517-531.
4. Gaignic-Philippe R, Dayan J, Chokron S, Jacquet AY, Tordjman S. Effects of prenatal stress on fetal and child development: a critical literature review. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2014 Jun 1;43:137-62.
5. Huizink AC, Mulder EJ, de Medina PG, Visser GH, Buitelaar JK. Is pregnancy anxiety a distinctive syndrome?. *Early human development*. 2004 Sep 1;79(2):81-91.
6. Reading AE. The influence of maternal anxiety on the course and outcome of pregnancy: A review. *Health Psychology*. 1983;2(2):187.
7. Istvan J. Stress, anxiety, and birth outcomes: a critical review of the evidence. *Psychological Bulletin*. 1986 Nov;100(3):331.
8. Levin JS, DeFrank RS. Maternal stress and pregnancy outcomes: a review of the psychosocial literature. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 1988 Jan 1;9(1):3-16.
9. Lobel M. Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes. *Journal of behavioral medicine*. 1994 Jun;17(3):225-72.
10. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988 Dec;56(6):893.
11. Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösl I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2007 Jan 1;20(3):189-209.
12. Johnson RC, Slade P. Obstetric complications and anxiety during pregnancy: is there a relationship? *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2003 Jan 1;24(1):1-4.
13. Yücel P, Çayır Y, Yücel M. Depression and anxiety among first trimester pregnancies. *Turkish Journal of Clinical Psychiatry*. 2013;16(2):83-7.
14. Da Costa D, Larouche J, Dritsa M, Brender W. Psychosocial correlates of prepartum and postpartum depressed mood. *Journal of affective disorders*. 2000 Jul 1;59(1):31-40.

15. Akbaş E, Vırt O, Savaş AH, Sertbaş G. Gebelikte Sosyodemografik Değişkenlerin Kaygı ve Depresyon Düzeyleriyle İlişkisi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*. 2008 Sep 1;45(3).
16. Lee AM, Lam SK, Lau SM, Chong CS, Chui HW, Fong DY. Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression. *Obstetrics & Gynecology*. 2007 Nov 1;110(5):1102-12.
17. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Åström M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 2004 Sep 1;104(3):467-76.
18. Cheung W, Ip WY, Chan D. Maternal anxiety and feelings of control during labour: a study of Chinese first-time pregnant women. *Midwifery*. 2007 Jun 1;23(2):123-30.
19. Bayrampour H, McDonald S, Tough S. Risk factors of transient and persistent anxiety during pregnancy. *Midwifery*. 2015 Jun 1;31(6):582-9.
20. Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M, Herbel C, Baranger E, Savoye C, Thouin A. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *American journal of epidemiology*. 2002 Feb 15;155(4):293-301.
21. Dencker A, Nilsson C, Begley C, Jangsten E, Mollberg M, Patel H, Wigert H, Hessman E, Sjöblom H, Sparud-Lundin C. Causes and outcomes in studies of fear of childbirth: a systematic review. *Women and Birth*. 2019 Apr 1;32(2):99-111.
22. Koelewijn JM, Sluijs AM, Vrijkotte TG. Possible relationship between general and pregnancy-related anxiety during the first half of pregnancy and the birth process: a prospective cohort study. *BMJ open*. 2017 May 1;7(5):e013413.

# İkinci Seri Radyoterapi Uygulanan Nazofarenks Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarımız ve Prognostik Faktörler

TREATMENT RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS FOR NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AFTER RE-IRRADIATION

Hasan Oğuz ÇETİNAYAK<sup>1</sup>, Adem ŞENGÜL<sup>2</sup>, Volkan SEMİZ<sup>1</sup>, Aslı ÇAKIR<sup>3</sup>, Nuri KARABAY<sup>4</sup>, Zümre ARICAN ALICIKUŞ<sup>1</sup>, Merve TEKER<sup>1</sup>, Fadime AKMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD.

<sup>2</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Birimi

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD.

<sup>4</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Birimi

## ÖZ

**Amaç:** Yerel ve/veya bölgesel yineleme sonrası ikinci seri radyoterapi (İSRT) uygulanan nazofarenks kanserli hastalardaki tedavi sonuçlarımızı retrospektif olarak irdelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 1991 ve 2018 yılları arasında nazofarenks kanseri için definitif radyoterapi ± kemoterapi aldıktan sonra lokal ve/veya bölgesel yineleme saptanan 44 hastadan 27'sine ikinci seri radyoterapi uygulanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** İlk tedavi sonrası medyan takip 49 (13-255) aydır. Primer radyoterapi sonrası yinelemeye kadar geçen süre medyan 18 ay (3-216) olup, 20 (%74) hastada yerel, 5 (%19) hastada bölgesel ve 2 (%7,4) lokal ve bölgesel yineleme saptanmıştır. İSRT, 16 (%59) hastaya konvansiyonel, 5 (%18) hastaya konformal, 4(%11) hastaya VMAT ve 2(%7) hastaya Stereotaksik Radyoterapi tekniği kullanılarak, medyan 30 (4-35) fraksiyon ve 2 Gy (2-7) fraksiyon dozu ile medyan toplam doz 60 Gy (15-70) olacak şekilde uygulanmıştır. RT sonrası yanıt değerlendirmede; 7 (%26) tam yanıt, 11 (%41) kısmi yanıt ve 9 (%33) hastada progresyon saptanmıştır. İki-5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %85-%47, yineleme sonrası ise %44-%24'dür. İSRT sonrası 2 ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları ise %34 ve %20'dir. Tek değişkenli analizde; genel sağkalım için, yinelemeye kadar geçen süre ( $p < 0,001$ ), ISRT doz ( $p = 0,048$ ); PSK'da ise, ISRT tekniği ( $p = 0,01$ ), yenilemeye kadar geçen süre ( $p < 0,001$ ), ISRT doz ( $p = 0,002$ ) anlamlı olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde sadece yinelemeye kadar geçen süre ( $p < 0,001$ ) istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Sınırlı sayıda hasta olmasına rağmen sağkalım oranları tatmin edici bulunmuştur. Gelecekte teknolojik gelişmelerin de yardımıyla bu tür yüksek riskli hastalıklarda daha az yan etki ile daha iyi sağkalım oranları elde edilebilecektir.

## Hasan Oğuz ÇETİNAYAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD. İzmir/ Türkiye

E-posta: [ocetinayak@yahoo.com](mailto:ocetinayak@yahoo.com)

<https://orcid.org/0000-0002-8823-8341>

**Anahtar Sözcükler:** Nazofarenks kanseri, İkinci Seri Radyoterapi, Prognostik Faktör

#### ABSTRACT

**Introduction:** To investigate the treatment results of re-irradiation for local and/or regional relapse of nasopharyngeal cancer.

**Methods:** There were forty four patients between 1991 and 2018 who recurred locally and/or regionally after receiving definitive radiation ± chemotherapy for nasopharyngeal cancer. Twenty-seven of them received reirradiation and were recruited in our study.

**Results:** Median follow-up period after the first treatment was 49 (13-255) months. Twenty patients (74%) locally, 5 (19%) regionally, and 2 tumors (7.4%) recurred both locally and regionally recurrence. Seven (26%) had complete, 11 (41%) had partial, and 9 (33%) patients had progressive response after re-irradiation. Overall survival for 2 and 5 years was 85% and 47% from the first treatment and 44% and %24 from recurrence. 2 and 5 years were 34% and 20%, respectively. Univariate analyses for overall survival showed statistical significance for interval between first treatment and recurrence ( $p < 0.001$ ) and re-irradiation dose ( $p = 0.048$ ) while it was re-irradiation technique ( $p = 0.01$ ), interval between first treatment and recurrence ( $p < 0.001$ ) and re-irradiation dose ( $p = 0.002$ ) for progression-free survival. Time to recurrence ( $p < 0.001$ ) was found to be statistically significant at multivariate analysis.

**Conclusion:** Survival rates are found to be satisfying despite the limited number of patients. Better survival rates with less adverse effects at such high-risk organs involving area are going to be gained by the help of technological developments in the future.

**Keywords:** Nasopharyngeal Carcinoma, Re-Irradiation, Prognostic Factors

Nazofarenks kanseri Asya gibi endemik bölgeler dışında nadir görülen bir malignitedir. Bununla birlikte dünyada her yıl 129,079 yeni vaka gözlenmekte ve 72,937 kişi hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (1). Erkeklerde daha sık gözlenir. Etyolojisinde Epstein-Barr virüsü (EBV), alkol, duman maruziyeti, aşırı tuzlama balık tüketimi, formaldehit ve sigara kullanımı bulunmaktadır.

İlk tanı anında en sık gözlenen semptomlar boyunda kitle, işitme kaybı veya kulak ağrısı, burun kanaması veya tıkanıklığı ve kraniyal sinir hasarıdır. Primer tedavisi erken evre ve lenf nodu tutulumu olmadığı durumlarda tek başına radyoterapi (RT), bunun dışındaki tüm evrelerde (neoadjuvan, konkomitan) kemoterapi ve radyoterapi şeklindedir. Anatomik yerleşimi nedeniyle cerrahi tedavi zor ve morbidite nedeniyle önerilmemektedir. Beş yıllık sağkalım oranları özellikle erken evrede oldukça ümit vericidir (%84-%90) (2).

Modern tedavi yaklaşımlarıyla da lokal ileri evre hastalıkta yineleme riski %10-20 oranlarına ulaşmaktadır

(3). Yinelemelerin yaklaşık yarısı primer tedavi sonrası ilk iki senede ve %60'ı primer tümör yerleşimi olan nazofarenks bölgesinde gözlenmektedir (4-5). Primer tümör yinelemesine sıklıkla bölgesel yineleme eşlik etmekte, izole bölgesel yineleme ender görülmektedir (6). Yinelemelerin en sık karşılaşılan sebepleri; radyo dirençli tümör varlığı, yetersiz doz uygulanması ve coğrafik kaçaklardır. Geçmişte, nazofarenks yinelemelerinde eksternal RT, kemoterapi (KT), intrakaviter brakiterapi, stereotaktik radyocerrahi, nazofarenjektomi ve bunların kombinasyonları ile tedaviler ve sonuçları bildirilmiştir. Bununla beraber lokal yineleme yapmış nazofarenks kanserlerinde cerrahi ve kemoterapinin avantajlarına rağmen tekrar RT uygulaması en etkin tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Fakat normal doku toleransları verilecek dozu sınırlamaktadır (7-9).

Yineleme sonrası RT küçük lokal hastalıkta öne çıkar. Özellikle yineleme evresi T1 ve T2 olan seçilmiş olgularda 3 yıllık sağkalım oranları %60'a kadar

çıkabilmektedir (10). Sadece lenf nodu tutulumu ile ortaya çıkan yinelemelerde radikal boyun diseksiyonu önerilen bir tedavi yöntemidir. Tekrarlamaya kadar geçen sürenin uzun olması prognozu olumlu etkilemektedir. Ayrıca yineleme anındaki TNM evresi, uygulanan ikinci seri RT (İSRT) dozu ve eşzamanlı kemoradyoterapi kullanımı da önemli prognostik belirteçlerdir (11-13).

Anatomik yerleşim, hayati organlara yakınlık, primer tedavide kullanılan yüksek dozlar ve gelişen RT direnci İSRT uygulamasını güçleştirmektedir. Özellikle yoğunluk ayarlı RT (YART) tekniği ile hedef dokulara yüksek doz uygulanabilirken normal dokular daha yüksek oranda korunabilmektedir (14). Sık karşılaşılan geç dönem yan etkiler işitme kaybı, trismus, beyin nekrozu, kranyal nöropati ve yumuşak doku nekrozudur. Yeni tanı nazofarenks kanserli olgularda YART tekniği ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir ancak yineleme yapmış hastalardaki sonuçlar henüz yeterli değildir. Kısıtlı hasta sayısına sahip çalışmaların sonuçları, özellikle yan etkiler açısından ümit vericidir (15-16).

Bu çalışmada; nazofarenks kanseri tanısıyla RT uygulandıktan sonra takiplerinde yineleme saptanarak İSRT uygulanan hastaların tedavi sonuçları ve sonuçlara etki eden prognostik faktörler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

### Hastalar ve yöntem

Nazofarenks kanseri tanısıyla RT uygulanmış ve izlemlerinde yerel ve/veya bölgesel yineleme saptanmış olan 44 hastadan 1991-2018 yılları arasında İSRT uygulanan 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik tedavi ve patoloji bilgileri dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Hastaların ilk tanı ve yineleme evreleri AJCC-8'ye göre tekrar düzenlenmiştir. Radyoterapi yan etkileri değerlendirilmesinde RTOG/EORTC geç yan etki şeması kullanılmıştır. Primer tedavi öncesinde hastalar ayrıntılı öykü, fizik muayenesi ve kulak burun boğaz (KBB) bakılarının yanı sıra, hemogram ve biyokimya, baş-boyun BT ve/veya MRG tetkikleri ve uzak metastaz açısından PET-BT ile değerlendirilmektedir. Son yıllarda hastalardan tedavi öncesi ve sonrası EBV-DNA da istenmektedir.

Hastaların primer tedavilerine ait klinik ve tedavi özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların Klinik ve Primer Tedavi Özellikleri

Hasta Özellikleri	n, (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	19 (%70,4)
Kadın	8 (%29,6)
<b>Yaş</b>	
Medyan	51 (42-67)
<b>Histopatoloji</b>	
indiferansiye karsinom	22 (%81)
keratinize karsinom	4 (% 15)
Diğer	1 (%4)
<b>Tanıda Klinik Evre</b>	
II	1 (%3,7)
III	3 (%11,1)
IV	19 (% 70,4)
Bilinmiyor	4 (%14,3)
<b>Primer Tedavi</b>	
RT	19 (%70,4)
KT+ RT	8 (%29,6)
<b>Primer RT'ye Yanıt Oranları</b>	
Tam	18 (%70)
Kısmi	9 (%30)

RT:Radyoterapi, KT: Kemoterapi

İlk tedavi sonrası medyan takip 49 (13-255) aydır. Primer radyoterapi sonrası yineleme/progresyona kadar geçen süre medyan 18 ay (3-216) olup, 20 (%74) hastada yerel, 5 (%19) hastada bölgesel ve 2 (%7,4) lokal ve bölgesel yineleme saptanmıştır.

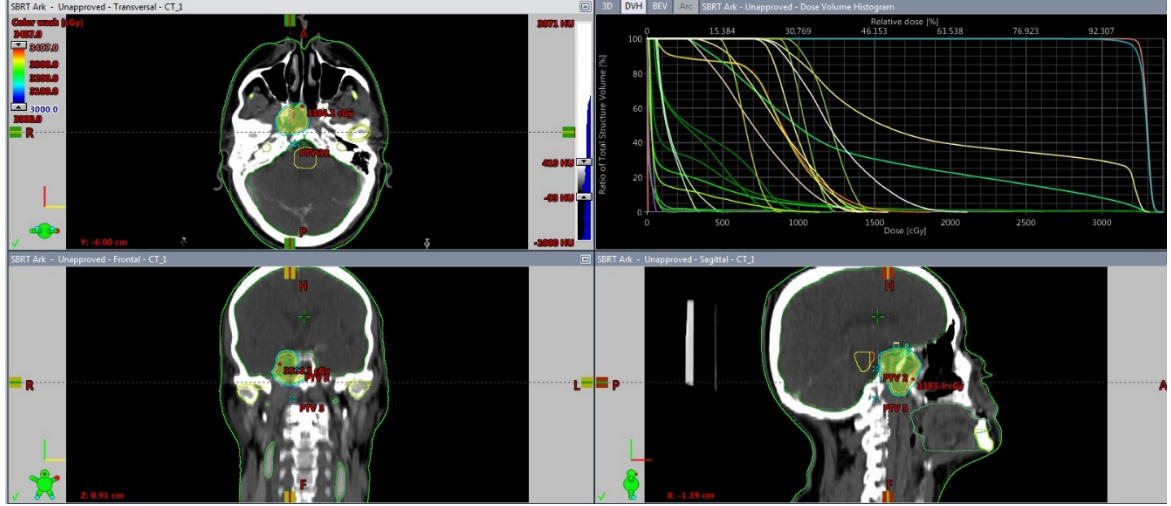
### İkinci seri radyoterapi tekniği

Konvansiyonel planlamada primer tümör için eşmerkezli iki yan alan ile GTV'ye emniyet marjı ile 2 Gy fraksiyon (fr) dozuyla 30-33 fraksiyonda 60-66 Gy RT uygulanmıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi; primer tümöre (GTV) ve riskli oranlara yakınlığına göre gerekli sınır verilerek 2 Gy fraksiyon dozuyla toplam 60-66 Gy, nonkoplanar 3-7 alanla planlanmıştır.

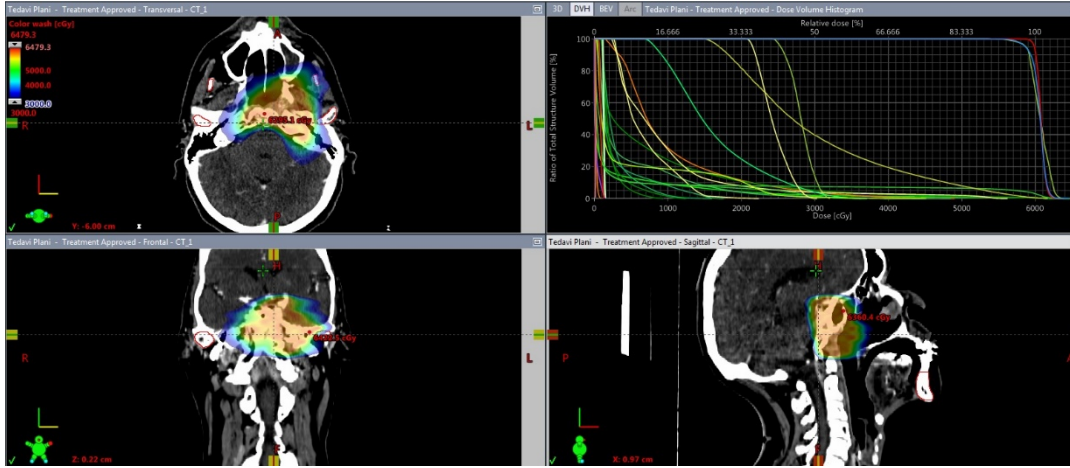
YART-Volümetrik ark tekniği (VMAT) ile planlanan hastalarda; primer tümöre 60-66 Gy, 30-33 fraksiyonda planlanmıştır. Kemoterapi; eş zamanlı 1-22-43.

günlerde 75-100mg/m<sup>2</sup> sisplatin şeklinde planlanmıştır (Şekil 1-2).

**Şekil 1:** Radikal KRT sonrası 6. ay yenileme alanına 5x7 Gy SBRT planlama örneği



**Şekil 2:** Radikal KRT sonrası 108. ay yenileme alanına 30 fr' da 2 Gy, toplam 60 Gy VMAT planlama örneği



Stereotaksik radyoterapi GTV'ne 1-2 mm PTV marj verilerek, Volümetrik ark tekniği (VMAT) ile, 6 FFF kullanılarak uygulanmıştır. SBRT uygulamalarında verilecek olan fraksiyon ve toplam doz; 60 Gy ve üstü eşdeğer doz olacak şekilde hesaplanmıştır. Genel sağkalım (GSK) primer RT'den itibaren hastanın son kontrolüne veya ölümüne kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım

(PSK) İSRT sonrası progresyona kadar geçen süre ve başlangıç tedavisi sonrası tam yanıt saptanmayan olgularda progresyon tarihi radyolojik olarak progresyonun saptandığı ilk tetkik baz alınarak hesaplanmıştır. Sağkalımlar Kaplan-Meier; tek ve çok değişkenli analizler ise Log Rank ve Cox-regresyon istatistiksel yöntemi ile değerlendirilmiştir.



Prognostik faktör olarak; primer RT'den yinelemeye kadar geçen süre ( $\leq 18$  ay vs  $>18$  ay), yineleme bölgesi (primer vs bölgesel), AJCC-2018 yineleme evresi, İSRT dozu ( $<60$  Gy vs  $\geq 60$  Gy), İSRT tekniği (konvansiyonel, 3BKRT, VMAT, SBRT) yinelemede kemoterapi kullanımı (yok vs var), İSRT sonrası yanıt (yok vs var) değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0,05$  kabul edilmiştir.

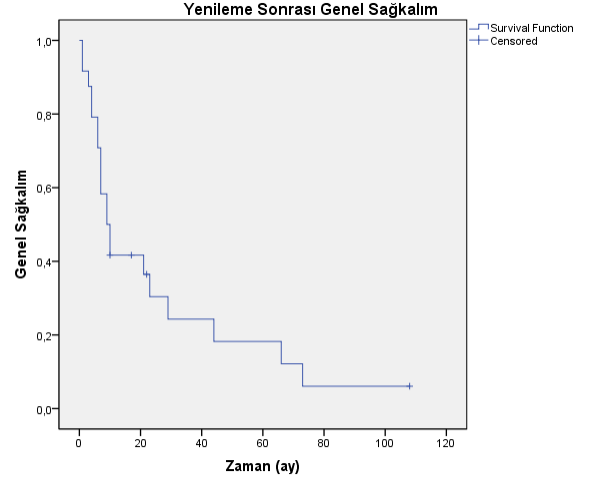
Hastalar İSRT süresince yan etkiler açısından haftalık olarak değerlendirilmiştir. İSRT sonrası takipler ilk 2 sene 3 ayda, 5 seneye kadar 6 ayda ve sonrasında yılda bir yapılmıştır. Takiplerde sistemik muayene ve ayrıntılı KBB bakısı yanı sıra nazofarenks ve tüm boyuna yönelik radyolojik görüntüleme yöntemleri de (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) kullanılmıştır. Her muayenede geç yan etkiler değerlendirilmiştir.

#### BULGULAR

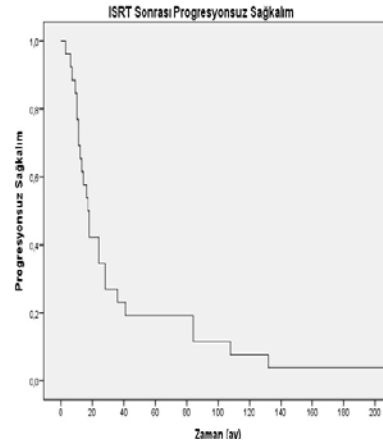
İSRT, 16 (%59) hastaya konvansiyonel, 5 (%18) hastaya konformal, 4 (%11) hastaya VMAT ve 2 (%7) hastaya SBRT tekniği kullanılarak, medyan fraksiyon sayısı ve dozu sırasıyla 30 (4-35) ve 2 Gy (2-7), medyan toplam doz 60 Gy (15-70) olacak şekilde uygulanmıştır. Hastaların 14 (%52)'üne KT eklenmiştir. İSRT sonrası yanıt değerlendirmede; 7 (%26) tam yanıt, 11 (%41) kısmi yanıt ve 9 (%33) hastada progresyon saptanmıştır.

Hastaların ilk tanıdan itibaren 2-5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %85 - %47, yineleme sonrası ise %44 - %24'dür. İSRT sonrası 2 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise %34.6 ve %19.2'dir. (Şekil 3-4)

Şekil 3: İSRT sonrası genel sağkalım eğrisi



Şekil 4: İSRT sonrası progresyonsuz sağkalım eğrisi



Tek değişkenli analizde; genel sağkalım için, yineleme/progresyona kadar geçen süre ( $p < 0,001$ ), ISRT doz ( $p=0,048$ ) 60 Gy ve üstü lehine anlamlı bulunmuştur. PSK'da ise, ISRT tekniği ( $p= 0,01$ , konformal teknikler

lehine), yenilemeye kadar geçen süre ( $p<0,001$ ), ISRT doz ( $p=0,002$ ) anlamlı olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde sadece yineleme/progresyona kadar geçen süre ( $p<0,001$ ) istatistiksel anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 2:** Tek değişkenli analizler

Prognostik faktörler	n	Genel Sağkalım		p	ISRT sonrası PSK		p
		2yıl	5yıl		2y	5y	
<b>Yenileme/progresyona kadar geçen süre</b>							
18 ay ve önce	13	%53	%20	< 0,001	%15	%7	<0,001
18 ay sonra	14	%92	%69		%69	%38	
<b>ISRT Tekniği</b>							
Konvansiyonel	16	%68	%31	0,53	% 37	% 6	0,01
3BKRT	5	%80	%60		% 75	% 75	
VMAT	4	%67	%33		% 66	% 33	
SBRT	2	%50	%50		% 50	% 0	
<b>ISRT Doz</b>							
60 Gy altı	10	% 70	%26	0,048	% 20	% 10	0,002
60 Gy ve üstü	17	% 78	%53		% 63	% 31	

### Yan etkiler

Primer RT uygulanması sonrasında RTOG derece 3-4 ağız kuruluğu, cilt ve cilt altı etkileri, işitme kaybı, trismus, optik sinir hasarı, temporal lob nekrozu geç yan etkileri hiçbir olguda saptanmamıştır. İSRT sonrasında ise derece 3-4 geç yan etkilerden ağız kuruluğu 3 (%11), işitme kaybı 4 (%14), optik sinir hasarı 1 (%3), trismus 2 (%6), temporal lob nekrozu 1 (%3) hastada saptanmıştır. Derece 3-4 yan etki görülen 8/11 hastanın radyoterapi planlaması konvansiyonel teknikle yapılmıştır. Üç boyutlu ve daha gelişmiş tekniklerle 2. Seri RT uygulanan hasta grubunda geç yan etkiler daha az gözlenmiştir.

### TARTIŞMA

İSRT uygulanan nazofarenks kanseri tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda hasta sayısı oldukça kısıtlıdır. Çalışmamız, 27 hastayı içermektedir. İSRT uygulanan nazofarenks kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmaların az olması ve mevcut çalışmaların çoğunluğunun hasta sayısının kısıtlı olması bu çalışmaların önemini arttırmaktadır.

Primer RT sonrası yinelemiş nazofarenks kanseri, anatomik lokalizasyonu, daha önce yüksek doz RT uygulanmış olması, gelişebilecek yan etkiler ve olası radyo dirençliliği nedeniyle tedavisi zor ve tartışmalı bir durumdur. Yanıt oranları değerlendirilen çalışmalarda %50'den fazla yanıt elde edilen hasta oranının %60 yakın olduğu görülmektedir (13). Çalışmamızda yanıt oranı %67 bulunmuştur. İSRT uygulanan nazofarenks kanserlerine yaklaşım da değişmekte olup, özellikle son 20 yılda yoğunluk ayarlı RT ve stereotaktik radyocerrahi ön plana çıkmıştır. Eksternal RT'ye brakiterapi etkilemenin sağkalımı değiştirmese de yan etkileri azalttığı gösterilmiştir (17).

Han ve ark; 2001-2008 yılları arasında 239 hastalık serisinde; 5 yıllık genel sağkalım oranları %44,9, lokal yenilemesiz sağkalım %85,8, Hua ve ark; 2001-2006 yıllarında yaptıkları 151 hastalık çalışmada; 5 yıllık GS % 38, lokal yenilemesiz sağkalım ise % 80,7 olarak bildirmişlerdir (18-19). Diğer çalışmalarda da 5 yıllık genel sağkalım oranları %20-%67 ve 5 yıllık lokal yenilemesiz sağkalım oranları %38-%85,7 oranları arasında

değişmektedir. Bu çalışmalarda değerlendirilen hasta sayıları 17-239 arasında değişmektedir (20-28).

Yiat Horng Leong ve ark; 2005-2016 yılları arasında yapılmış 12 çalışma ve 1768 İSRT uygulanmış nazofarenks kanserli hastaların uzun dönem sonuçlarını ele aldıkları meta-analizlerinde, 5 yıllık lokal yenilemesiz sağkalım %72, uzak metastazsız sağkalım % 85 ve genel sağkalımı %41 olarak bulmuşlardır (29). Bu meta-analizde, YART ile ISRT uygulanan hastalarda daha uzun sağkalım ve lokal kontrol sağlanmıştır. İyi prognostik faktörleri olan, küçük tümör volümü, düşük nodal tutulum yükü, 60 Gy ve üstü RT dozu, yenilemenin 3 yıldan sonra oluşması istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır. Yirmi yedi hastanın değerlendirildiği çalışmamızda ise, hastaların ilk tanıdan itibaren 2-5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %85-%47, yineleme sonrası ise %44 - %24'dür. İSRT sonrası 2 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise %34 ve %20 olarak saptanmıştır. Sağkalımların literatür verilerine göre daha düşük olarak saptanması, ISRT uygulanan hasta grubunun %60 oranında konvansiyonel radyoterapi tekniği ile tedavi edilmeleri olabilir. Daha gelişmiş RT teknikleri ile tedavi edilen hasta grubumuzda; istatistiksel olarak da anlamlılığı saptanan, 3BKRT ve VMAT ile tedavi edilenlerde oranlar % 75'e kadar çıkmaktadır.

Chua ve ark'ları, yaş, cinsiyet, rT evre, rN evre, yenilemeye kadar geçen zaman, RT doz ve tümör volümünü istatistiksel olarak değerlendirmişler ve tek değişkenli analizde sadece rT evresini anlamlı olarak bulmuşlardır (15). Çalışmamızda da tek değişkenli analizde yenilemeye kadar geçen süre, ISRT doz ve tekniği, çok değişkenlide yenilemeye kadar geçen süre istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır. Bu istatistiksel anlamlılık, 18 aydan daha sonra yenileyen, 60 Gy ve üstü RT doz alan ve gelişmiş RT teknikleri ile tedavi olan hastalarda daha belirginleşmiştir. İSRT'yi konvansiyonel teknikle alan özellikle 2004 öncesi yıllarda tedavi almış hastalarda görüntüleme tekniklerine ulaşım yeterli olmadığı için rT ve rN evrelemesi yapılamamış ve istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca grup kısmi yanıt sonrası progresyon gösteren hastaları da içermektedir ve bu hastaların daha radyo dirençli olduğu bilinmektedir.

Nazofarenks kanserlerinde uzak metastaz önemli problemlerden biridir. En sık metastaz kemiklerde gözlenir. Kemik metastazı saptandıktan sonra medyan sağkalım genellikle bir yıl civarındadır. Çalışmamızda ise tek bir hasta olmakla beraber kemik metastazı ve lokal yinelemesi saptanan ve her ikisi de tedavi edilen hastanın İSRT'den uzun yıllar sonra takibine devam edilebilmiştir. Soliter veya akciğer metastazı saptanan hastaların sağkalımlarının diğer metastazlara göre daha iyi olduğu bilinmektedir (30-31).

İSRT uygulanan hastalarda yapılan çalışmalar incelendiğinde tedavi tekniğiyle değişen çeşitli oranlarda derece 3 ve 4 yan etkiler görülmektedir. Bir çalışmada konvansiyonel İSRT uygulanan olgulardaki ciddi yan etki oranı, konformal uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur (%23 -%9). Brakiterapi ve YART uygulanan diğer çalışmalarda ise hastaların sırasıyla %47 ve %34'ünde ciddi yan etkilerin görüldüğü saptanmıştır (19-20). Çalışmamızda ise bu oran %40 saptanmıştır. Hastaların çoğunluğunun konvansiyonel teknikle ışınlandığı grubumuzda bu yan etki oranı kabul edilebilir olmakla beraber konformal ve YART tekniklerle tedavi alan hastaların oranı arttıkça yan etki sıklığının da azalacağı düşünülmektedir. Saptadığımız grade 3-4 geç yan etkilerin büyük çoğunluğu konvansiyonel RT alan gruptadır. RT tekniği geliştikçe yan etki oranları da azalmaktadır.

Trismus, hastaların beslenmelerini zorlaştırarak yaşam kalitesini oldukça bozabilen bir yan etkidir. Eksternal RT, brakiterapi veya kombinasyonu ile İSRT uygulanan olguların kıyaslandığı bir çalışmada herhangi bir derecede trismus görülme oranı sırasıyla %37, %13 ve %24 bulunmuştur. Bu çalışmada eksternal tedaviye brakiterapi eklenmesinin yan etki gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Sadece YART tekniği ile İSRT uygulanan diğer bir çalışmada ise derece 3 veya 4 trismus görülme oranı %8,6 bulunmuştur (19). Çalışmamızda ise bu yan etki %6 gibi düşük bir oranda bulunmuştur.

İSRT sonrası işitme kaybı; literatürde çok çeşitli oranlarda bulunmuştur. Bunun sebebi işitme kaybının konunun uzmanı değil takip eden hekimi tarafından değerlendirilmesi olabilir. İSRT YART tekniği ile uygulanan bir çalışmada herhangi bir derecede veya

şiddetli işitme kaybı görülme sıklığı %42 ve %10 bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada eksternal RT ve brakiterapi kombine şekilde verildiğinde derece 1-3 ve derece 3 yan etki sıklığı %29 ve %2 olarak saptanmıştır (12). Çalışmamızda ise bu oran %14'tür. Bu oranlar beklendiği gibi brakiterapi sonrası gözlenen işitme kaybı oranları kadar iyi olmasa da YART tekniği sonuçlarıyla kıyaslandığında kabul edilebilir olduğu düşünülmüştür.

YART, daha iyi doz dağılımı ve organ koruma nedeniyle yan etkileri azaltması bakımından umut vaat etmektedir (9). Nörolojik defisitlerin YART ile iki boyutlu ve konformal tedaviden daha az olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda İSRT uygulanan olguların çoğunda konvansiyonel yöntemler kullanılmasına rağmen yan etki sonuçlarımız ileri teknik uygulananlarla kıyaslanabilir durumdadır.

## SONUÇ

Yineleme yapmış nazofarenks kanserli hastalarda uygulanan İSRT sonrası yanıt elde edilmesi, hastalarda tekrar progresyona kadar geçen süreyi uzatmaktadır. Sağkalımlar az hasta sayısına rağmen tatmin edici olup ciddi geç yan etkiler açısından yoğun riskli organların bulunduğu bu bölgede yeni teknolojik gelişmelerle uygulanacak olan tedavilerle daha az yan etki ve daha iyi yaşam niteliği sağlanabilecektir.

## KAYNAKLAR

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;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
2. Anne W M Lee, W M Sze, Joseph S K Au, S F Leung, T W Leung, Daniel T T Chua, et al., Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(4): p. 1107-16.
3. Gang Peng, Tao Wang, Kun-Yu Yang, Sheng Zhang, Tao Zhang, Qin Li, et al., A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs.

- conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 2012. **104**(3): p. 286-93.
4. Jia-Xin Li, Tai-Xiang Lu, Ying Huang, Fei Han Clinical characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma in high-incidence area. *ScientificWorldJournal*, 2012. **2012**: p. 719754.
  5. Zhang, E.P., et al., Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. **16**(2): p. 301-5.
  6. E P Zhang, P G Lian, K L Cai, Y F Chen, M D Cai, X F Zheng et al., Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Head Neck*, 2005. **27**(5): p. 397-405.
  7. D T Chua, J S Sham, K N Hung, L H Leung, P W Cheng, P W Kwong Salvage treatment for persistent and recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma by stereotactic radiosurgery. *Head Neck*, 2001. **23**(9): p. 791-8.
  8. Tai-Xiang Lu, Wei-Yuan Mai, Bin S Teh, Chong Zhao, Fei Han, Yin Huang, et al., Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(3): p. 682-7.
  9. Carlos Suárez, Juan P Rodrigo, Alessandra Rinaldo, Johannes A Langendijk, Ashok R Shaha, Alfio Ferlito Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010. **267**(12): p. 1811-24.
  10. Kai-Ping Chang, Sheng-Po Hao, Ngan-Ming Tsang, Shir-Hwa Ueng Salvage surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma-A 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. **131**(4): p. 497-502.
  11. Tatsuya Nakamura<sup>1</sup>, Takeshi Kodaira, Hiroyuki Tachibana, Natsuo Tomita, Takuya Tomoda, Rie Nakahara, et al., Chemoradiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol*, 2008. **38**(12): p. 803-9.
  12. T W Leung, S Y Tung, W K Sze, W M Sze, V Y Wong, C S Wong et al., Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(5): p. 1331-8.
  13. Donald Poon, Swee-Peng Yap, Zee-Wan Wong, Yin-Bun Cheung, Swan-Swan Leong, Joseph Wee, et al., Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(5): p. 1312-8.
  14. Nancy Lee, Ping Xia, Jeanne M Quivey, Khalil Sultanem, Ian Poon, Clayton Akazawa, et al., Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(1): p. 12-22.
  15. Daniel T T Chua, Jonathan S T Sham, Lucullus H T Leung, Gordon K H Au, et al., Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2005. **77**(3): p. 290-4.
  16. Suzanne L Wolden, William C Chen, David G Pfister, Dennis H Kraus, Sean L Berry, Michael J Zelefsky, et al., Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(1): p. 57-62.
  17. Lawrence Koutcher, Nancy Lee, Michael Zelefsky, Kelvin Chan, Gilad Cohen, David Pfister, Dennis Kraus, et al., Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(1): p. 130-7.
  18. Fei Han, Chong Zhao, Shao-Min Huang, Li-Xia Lu, Ying Huang, Xiao-Wu Deng, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;**24**:569-576.
  19. Yi-Jun Hua, Fei Han, Li-Xia Lu, Hai-Qiang Mai, Xiang Guo, Ming-Huang Hong, et al. Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage

- intensity modulated radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48:3422-3428.
20. Chen HY, Ma XM, Ye M, Hou YL, Xie HY, Bai YR. Effectiveness and toxicities of intensity-modulated radiotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2013;8:e73918.
  21. Y-M Tian, Y-H Tian, L Zeng, S Liu, Y Guan, T-X Lu, , et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensitymodulated radiotherapy. *Br J Cancer*. 2014;110:297-303.
  22. Tian YM, Zhao C, Guo Y, Huang Y. Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase2, single-center, randomized controlled trial. *Cancer*. 2014;120: 3502-3509.
  23. WeiWei Xiao,<sup>#1</sup> Shuai Liu, YunMing Tian, Ying Guan, ShaoMin Huang, ChengGuang Lin, et al. Prognostic significance of tumor volume in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity-modulated radiotherapy. *PLoS One*. 2015; 10:e0125351.
  24. You R, Zou X, Hua YJ, Fei Han, Li Li, Chong Zhao, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – a case-matched comparison. *Radiother Oncol*. 2015;115:399-406.
  25. Yun-Ming Tian, Wei-Wei Xiao, Li Bai, Xue-Wen Liu, Chong Zhao, Tai-Xiang Lu, et al. Impact of primary tumor volume and location on the prognosis of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2015;34:247- 253.
  26. F. Puebla, J. L. Lopez Guerra, J. M. Garcia Ramirez, R. Matute, I. Marrone, C. Míguez, et al. Effectiveness and toxicity of helical tomotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17:925-931.
  27. Zou, Xiong ; Han, Fei ; Ma, Wen-Juan ; Deng, Man-Quan ; Jiang, Rou , et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy and intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in treating locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:1108-1115.
  28. Tian YM, Guan Y, Xiao WW, Lei Zeng, Shuai Llu, Tai-Xiang Lu, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016; 38:225-231.
  29. Yiat Horng Leong, Yu Yang Soon, Khai Mun Lee, Lea Choung Wong, Ivan Weng Keong Tham, Francis Cho Hao Ho. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis. *Head Neck* 2018 Mar;40(3):622-631. doi: 10.1002/hed.24993. Epub 2017 Nov 11.
  30. AbderrahimFandi , Mounir Bachouchi , Nacer Azli , Abdelkrim Taamma , Hammouda Boussen , Pierre WibaultFrançois Eschwege et al., Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol*, 2000. 18(6): p. 1324-30.
  31. Chang-Chuan PAN, Jin Lu, Jing-Rui YU, Ping Chen, i, Zi-lin Huang, et al., Challenges in the modification of the M1 stage of the TNM staging system for nasopharyngeal carcinoma: A study of 1027 cases and review of the literature. *Exp Ther Med*, 2012. 4(2): p. 334-338.

# Ewing Sarkom Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

EVALUATION OF PATIENTS WITH EWING SARCOMA: SINGLE CENTER EXPERIENCE

 Deniz KIZMAZOĞLU<sup>1</sup>,  Zuhul ÖNDER SIVIŞ<sup>1</sup>,  Burçak TATLI GÜNEŞ<sup>1</sup>,  Esin ÖZCAN<sup>1</sup>  Meral TÜRKER<sup>1</sup>,  Berna ATABAY<sup>1</sup>  Haldun ÖNİZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde Ewing sarkom tanısı ile izlenen hastaların klinik özellikleri, tedavi detayları ve tedavi yanıtları değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 1985– Ocak 2020 tarihleri arasında Çocuk Onkoloji Kliniğinde Ewing sarkom tanısı ile takip ve tedavi edilen 56 olgunun dosyaları incelendi. Klinik karakteristikleri, uygulanan tedavi, yaşam hızları analiz edildi.

**Bulgular:** Ewing sarkom tanılı 56 hastanın 48'inin verilerine ulaşılabildi. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 12 yaş (0-17 yaş), Erkek/Kız oranı 0,8 idi. Semptomların başlangıcından tanıya dek geçen ortalama süre 10 hafta (0-108 hafta) idi. Primer tümör yerleşim yeri: ekstremiteler %35,4 (n:17), paravertebral %8,3 (n:4), pelvik %20,8 (n:10), göğüs duvarı %20,8 (n:10), kafa ve yüz kemikleri %8,3 (n:4), yumuşak doku %6,4 (n:3) idi. Histopatolojik incelemede, %75'i Ewing (ekstraosseöz 17, osseöz 19), %25'i PNET (n:12) idi. Hastaların %35,4'ü tanıda metastatikti (akciğer n: 13, kemik n: 5, kemik iliği n: 3, uzak lenf nodu n: 2, karaciğer n: 1). Ortalama izlem süresi 23 ay (2 ay– 22 yıl) olup olaysız yaşam hızı 5 yıllık %37, 10 ve 15 yıllık %33 bulundu. Genel yaşam hızı 5 yıllık %42,10 ve 15 yıllık %33 bulundu.

**Sonuç:** Kemoterapi ve primer bölge radyoterapisine rağmen olgularımızın yarısı kaybedilmiştir. Olaysız ve genel yaşam hızları düşük olmasına rağmen literatür ile uyumludur. Hastaların ileri evre hastalıklı olmaları, tedavi altında progresyon gelişmesi ve cerrahi oranlarının düşük olması ile ilişkili olabilir. Son 10 yılda sonuçların daha iyi olması, multidisipliner tedavi yaklaşımındaki gelişmeler ile ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ewing sarkom, Tek merkez deneyimi, Tedavi sonuçları

## ABSTRACT

In this study, clinical features, treatment details and treatment responses of patients who were followed up with a diagnosis of Ewing sarcoma in our clinic were evaluated.

## Deniz KIZMAZOĞLU

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İzmir,  
Türkiye

E-posta: [denizcakil23@yahoo.com](mailto:denizcakil23@yahoo.com)

 <https://orcid.org/0000-0003-3349-7140>

**Methods:** The medical records of 56 patients who were followed and treated with the diagnosis of Ewing sarcoma at our Child Oncology Clinic between January 1985- January 2020 were analyzed retrospectively. Clinical characteristics, treatment, life rates were analyzed.

**Results:** 48 of 56 cases were eligible and analyzed. Median age at diagnosis was 12 yrs (6mos-17yrs), M/F ratio was 0.8. The median time from onset of symptoms to diagnosis was 10 weeks (0-108 weeks). Primary tumor site: extremity 35.4% (n:17), paravertebral 8.3% (n:4), pelvic 20.8% (n:10), chest wall 20.8% (n:10), head and face bones 8.3% (n:4), soft tissue 6.4% (n:3). Histopathologic examination revealed Ewing sarcoma in 75% (extraosseous 17, osseous 19) and PNET in 25% (n:12) of cases. The rate of metastatic cases was 35.4% (lung 13, bone 5, bone marrow 3, lymph node 2, liver 1). In the median 23 mos follow-up time (2mos-22years), 5 years EFS 37%, 10-15 yrs 33%; 5 yrs OS 42%, 10-15 yrs 33%.

**Conclusion:** Despite chemotherapy and primary site radiotherapy, half of our cases have been lost. Although event free and overall survival rates are low, it is compatible with the literature. Our low survival rates may be associated with advanced disease, development of progression under treatment and low surgical rates. Better results in the last 10 years are associated with improvements in the multidisciplinary treatment approach.

Keywords: Ewing sarcoma, Single center experience, Treatment results

Ewing sarkom ilk kez 1921'de kemiğin diffüz endoteliyomasi olarak James Ewing tarafından tanımlanmıştır. (1) Çocuk ve genç erişkinlerde osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen kemik tümörüdür. Kemik kaynaklı (osseöz), kemik dışı (ekstraosseöz) ve periferik primitif nöroektodermal tümör (pPNET) olarak karşımıza çıkar. Ewing tümör ailesi eski bir terminoloji olup, tümü Ewing sarkom olarak isimlendirilir (2).

En sık kemiklerde (%85) görülür. Pelvik kemikler, alt ekstremitelerin uzun kemikleri, göğüs duvarı kemikleri tutulur. Yumuşak doku kökenli Ewing sarkom %15 oranında görülür. Olguların %75'i nonmetastatik olup, metastatik olgularda en sık akciğer tutulur. Kemik, kemik iliği metastazını takiben, nadiren karaciğer, santral sinir sistemi ve lenf nodu metastazı görülebilir. Ayırıcı tanıda tendinit, osteomyelit, sinovit özellikle fizik incelemede akla gelir. Bunlar, tanı gecikmesine de neden olabilecek ön tanılardır. Ayrıca osteosarkom, lenfoma gibi maligniteler de ayırıcı tanıda benzer yakınma ve radyolojik bulguları nedeni ile önemlidir (2).

Tanıda iki yönlü direkt grafi önemini korumaktadır. MRG lezyonun sinir-damar ilişkilerini de daha iyi gösterdiği için önemlidir. Metastaz taramasında Toraks BT, PET BT ve kemik iliği aspirasyon/biyopsisi önemlidir. Kemik metastazlarını taramada PET BT, kemik sintigrafisine göre daha duyarlıdır (3).

Tanıda sıklıkla insizyonel biyopsi tercih edilir. Patolojide küçük mavi yuvarlak hücreler, vimentin, NSE, S-100 proteini pozitifliği görülür. Hücre yüzey glikoproteini CD99'un güçlü ekspresyonu Ewing sarkom için karakteristiktir. Koşulları uygun olan merkezlerde moleküler ve sitogenetik incelemeler de yapılır. Olguların %85'inde t (11-22) patognomiktir. (4).

Tedavide temel prensip olarak biyopsi ile tanı sonrası indüksiyon kemoterapisi (KT) uygulanır. Sonrasında lokal tedavi olarak cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanır. Adjuvan kemoterapi ile devam edilir. Cerrahide güvenli cerrahi sınır ile tümörün çıkarılması önemlidir. Patolojide canlı tümör varlığında ya da cerrahi sonrası geride kalan tümör varsa tedaviye radyoterapi de eklenir. Akciğer metastazlarında ya da yaygın metastatik hastalarda palyatif amaçlı da radyoterapi uygulanır.



Kemoterapi olarak vinkristin, aktinomisin-D ve siklofosamid ilk kullanılan ajanlar iken tedaviye doksorubisin, ifosfamid ve etoposidin eklenmesi ile sağkalım hızlarında artış sağlanmıştır (5). Metastatik hastalığı olan ya da nüks olan olgularda yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli düşünülebilir (6-7).

Hedefe yönelik tedaviler için, ideal hedef EWS-ETS füzyon proteini olup, CD99 diğer önemli diğer adaydır. Yine vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavide kullanılabilir (8).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1985 – Ocak 2020 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniğinde Ewing sarkom tanısı ile takip ve tedavi edilen olguların dosyaları incelendi. Çocukluk çağı lösemi, lenfoma ve solid tümör tanılı toplam 1948 kayıtlı hastanın 56'sı Ewing sarkom idi. Değerlendirilebilir bulunan yani dosya verilerine ulaşılabilen 48 hastanın klinik karakteristikleri, uygulanan tedavi, yaşam hızları analiz edildi. Klinik karakteristikler ve tedavi uygulamaları için tanımlayıcı analizler yapıldı. Sağkalım analizleri, Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Olaysız sağkalım hızı, tanıdan hastalık tekrarı ya da hastalık progresyonu / tedaviye yanıtızlığın saptandığı tarihe dek geçen süre; genel yaşam hızı ise tanıdan son izlem tarihine dek geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım sonuçlarının metastaz durumuna göre karşılaştırmasında log-rank testi kullanıldı.

## BULGULAR

Dosyaları sağlıklı olarak değerlendirilebilen 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca tanı yaşı 12 yaş (0-17 yaş) idi. Erkek/Kız oranı 21/27 (0,8) idi. Semptomların başlangıcından tanıya dek geçen ortanca süre 10 hafta (0-108 hafta) idi.

Primer tümör yerleşim yeri: ekstremitte %35,4 (n:17), paravertebral %8,3 (n:4), pelvik %20,8 (n:10), göğüs duvarı %20,8 (n:10), kafa ve yüz kemikleri %8,3 (n:4), yumuşak doku %6,4 (n:3) idi.

Histopatolojik incelemede, %75'i Ewing (ekstraosseöz 17, osseöz 19), %25'i PNET (n:12) idi. Hastaların %35,4'ü tanıda metastatiktir (akciğer n:13, kemik n:5, kemik iliği n:3, uzak, lenf nodu n:2, karaciğer n:1). Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların klinik karakteristikleri

	Hasta sayısı (n)	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	21	44
Kız	27	56
<b>Ortanca tanı yaşı</b>	12	
< 14 yaş	32	66,7
≥14 yaş	16	33,3
<b>Primer tümör yerleşimi</b>		
Ekstremitte	17	35,4
Paravertebral	4	8,3
Pelvik	10	20,8
Göğüs duvarı	10	20,8
Kafa ve yüz kemikleri	4	8,3
Yumuşak doku	3	6,4
<b>Histopatoloji</b>		
Ewing	36	75
PNET	12	25
<b>Hastalık evresi</b>		
Lokalize hastalık	31	64,6
Metastatik hastalık	17	35,4
<b>Metastaz yeri</b>		
Akciğer	13	27
Kemik	5	10,4
Kemik iliği	3	6,4
Lenf nodu	2	4,2
Karaciğer	1	2

Hastaların 39'u biyopsi sonrası tanı almıştı; diğer 9 hasta, cerrahi sonrası patoloji tanısı ile gelmişti. Tedavi uygulamalarını şu şekilde özetleyebiliriz:

**1. Primer cerrahi uygulananlar (n:9):** Bu hastalar başka merkezlerde cerrahi uygulandıktan sonra merkezimize başvurmuştu. Cerrahi 6 hastada makroskopik rezidüleri, ikisinde mikroskopik rezidüleri, birinde tam rezeksiyon ile sonuçlanmıştı. Bu olgulara adjuvan kemoterapi başlandı.

## 2. Neoadjuvan kemoterapi uygulananlar (n:39):

Biyopsi sonrası tam alan ve primer kemoterapi alan 8 olguda IECESS 92 protokolü, 19 olguda POG 8850 ve 935 çalışmaları temel alınarak vinkristin-aktinomisin /adriamisin-siklofosfamid ile alterne ifosfamid-etoposid, 12 olguda AEWS0031 protokolü uygulanmıştır. İndüksiyon kemoterapisine yanıt %84 (1 tam yanıt + 32 parsiyel yanıt) idi. İndüksiyon kemoterapisi sonrası yapılan değerlendirmeye göre, uygulanan protokole uygun olarak tedavi planlamaları yapılmıştır.

**a.Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulananlar (n:19):** Cerrahi 16'sında tam, üçünde kısmi rezeksiyon ile sonuçlanmıştı. Tam rezeksiyon uygulanan olguların 4'ünde cerrahi sırasında kemik çıkarılarak ekstrakorperial ışınlama uygulanmıştı.

**b.Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulanmayanlar (n:20):** Primer cerrahi sonrası merkezimize başvuran hastalara kemoterapinin yanı sıra yaşı küçük olan bir hasta ve kemoterapisi devam etmekte olan biri haricinde diğer 7 hastaya primer tümör bölgesine RT uygulandı. Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulanan olgularda, operasyon sonrası cerrahi sınır ve canlı tümör durumu da dikkate alınarak 5 hastaya primer bölgeye RT uygulanmıştı. İki olgu akciğer metastazları nedeni ile radyoterapi almıştı.

Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulanmayan 11 hastada primer tümör bölgesine RT uygulandı. Tanıda kord basısı nedeni ile primere RT alan 1 hasta vardı. Bir hastada da progresyon sonrası primer bölgeye RT uygulanmıştı.

Özetle hastaların tümü kemoterapi almıştı. Radyoterapi %65 hastaya uygulanmıştı: Bir hasta tanıda spinal kord basısı nedeni ile öncelikli RT almıştı. Olguların dördünde cerrahi sırasında kemiğin ışınlanması şeklinde idi. Bu olgulardan birine geç cerrahi ile çıkan dokuda canlı tümör olması ve cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle primer bölgeye de RT verilmişti. 21 olgu primer bölgeye RT almıştı, akciğer metastazlarına RT alan 3 olgu, ağrı palyasyonu için RT uygulanan bir olgu vardı. Radyoterapi bilgisine ulaşamayan 2 olgu vardı.

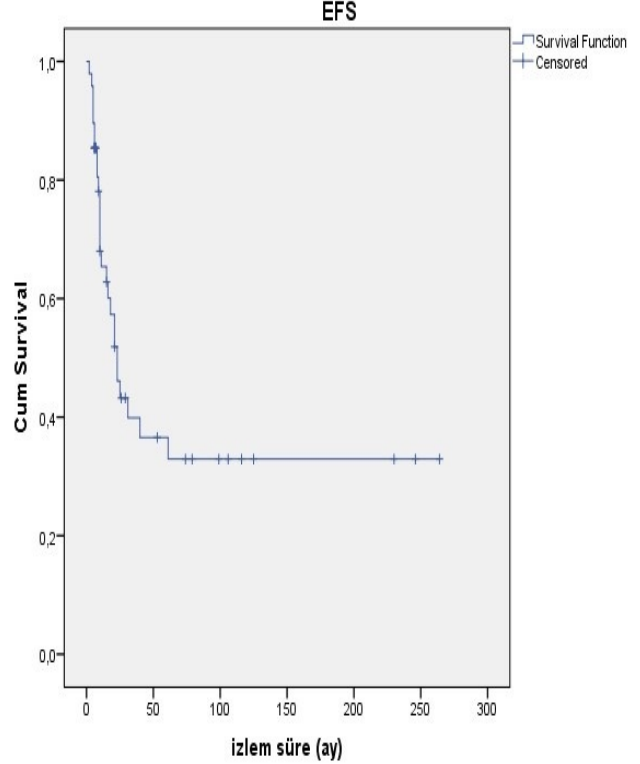
Olguların 16'sında tedaviye yanıtızsızlık / tedavi altında progresyon gelişmişti. On hastada tedavi kesimi

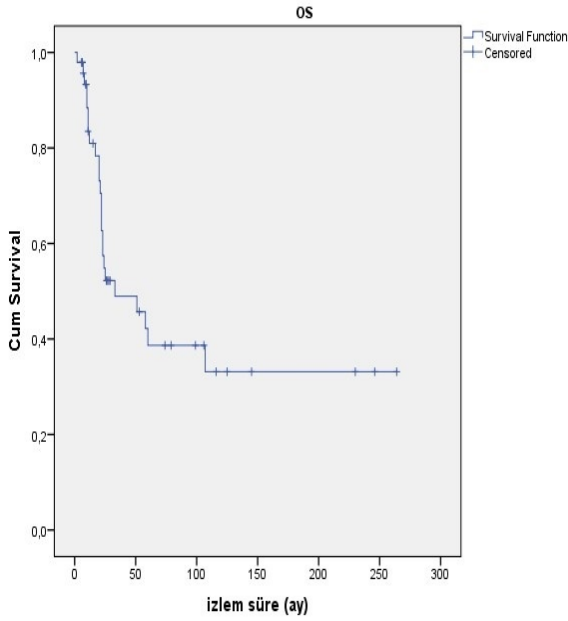
sonrası relaps gelişmişti. İkinci sıra tedavi 14 hastada uygulanmıştı. ICE (ifosfamid-etoposid-karboplatin), irinotekan, topotekan, temozolomid, paklitaksel, gempitabin, talidomid, sorafenib kullanılan ajanlardan olup sadece bir hasta dışında tümü kaybedilmişti.

48 olgunun beşinde aktif tedavi devam etmekte olup tedavisi tamamlanan ve hala izlemimizde olan 16 hastamız vardır. Dört hasta tedavisinin bir döneminde başka bir merkeze gitmiştir, 4 hasta ise tedaviyi terk etmiştir. Kalan 24 hasta kaybedilmiştir.

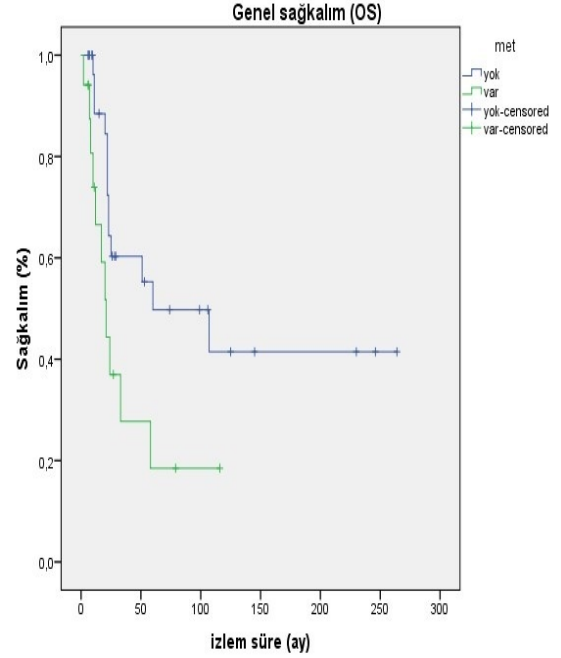
Geç yan etkiler açısından değerlendirdiğimizde 48 hastanın 6'sında izlemde toksisite izlenmiştir. Dört hastada renal etkilenme, bir hastada osteoporoz, bir hastada ise sekonder malignite gelişmişti. Ortanca izlem süresi 23 ay (2 ay – 22 yıl) olarak hesaplandı. Merkezimizde tedavisi biten hastaların izlemi erişkin dönemde de devam etmektedir. Olaysız yaşam hızı 5 yıllık %37, 10 ve 15 yıllık %33 bulundu. Genel yaşam hızı 5 yıllık %42, 10 ve 15 yıllık %33 bulundu (Şekil 1 ve 2).

Şekil 1: Tüm hastalarımızın olaysız sağkalım eğrisi



**Şekil 2:** Tüm hastalarımızın genel sağkalım eğrisi

Sağkalıma etki eden faktörlere baktığımızda; cinsiyet ( $p=0,847$ ), histopatolojik tip ( $p=0,331$ ) ve yaşın ( $p=0,422$ ) prognoza etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tümörün yerleşim yerinin, prognozu istatistiksel anlamlı olarak etkilediği görüldü ( $p=0,041$ ). Pelvik yerleşimli hastalıkta sağkalım düşük iken, baş boyun yerleşimli hastalıkta prognozun daha iyi olduğu saptandı. Tanı anında metastazı olan olguların sağkalım hızı, metastazı olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,026$ ) (Şekil 3).

**Şekil 3:** Hastalarımızın metastaz durumuna göre sağkalım eğrisi (Nonmetastatik olgular için 5 yıllık OS %55, metastatik olgularda %19,  $p=0,026$ )

## TARTIŞMA

Osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen kemik tümörü olan Ewing sarkom, çocuk çağı maligniteleri arasında kötü seyredenlerin başında gelmektedir. Son yıllarda multidisipliner yaklaşımdaki gelişmeler, çok ilaçlı kemoterapi protokolleri ve cerrahideki ilerlemeler sayesinde sağkalım oranları artmıştır (9). Ewing sarkom erkeklerde kızlara oranla biraz daha fazla görülür (E/K 1.2), ortanca tanı yaşı 15 yaştır (2). Literatürden farklı olarak bizim serimizde kız hastalar sayısı olarak daha fazla idi, ortanca tanı yaşı ise literatür ile uyumlu idi.

Ele gelen kitle, ağrı en sık karşılaşılan yakınmalardır. Yakınmaların ortanca süresi 2-9 ay arasında değişir (10). Çalışmamızda semptomların başlangıcından tanıya dek geçen ortanca süre 10 hafta (0-108 hafta) idi. Yakınmaların başlamasından sonra tanı alma süresi 2 yıla dek uzayan bir olgu dikkat çekiciydi. Yerleşim yeri olarak en sık ekstremitelerde %35,4 yerleşimi görülürken, baş boyun yerleşimi serimizde %8,4 idi. Çok nadir olan baş boyun yerleşimi Grevener ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada da belirtildiği gibi %4-9 sıklıkta idi (11).

Sağkalıma etkili prognostik faktörler arasında en önemlisi tanıda metastaz varlığıdır. Bosma ve ark.larının yayınladığı sistematik derlemede tanıda metastaz olması en anlamlı prognostik faktör olup, tümör volümünün  $\geq 200$  ml olması, pelvik yerleşim ve histolojik yanıt diğer önemli faktörlerdir (12). Friedman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tanıda büyük olması ve metastaz varlığının mortalite ilişkili iken tümör yerleşiminin ilişkili olmadığını saptamışlardır (13). En önemli prognostik faktör, metastaz varlığı olup, izole akciğer metastazı diğerlerine göre nispeten daha iyidir. EuroEWING99 sonuçlarına baktığımızda tümör volümünün  $>200$  ml olması, yaş  $>14$  olması ve uzak metastaz varlığı bağımsız risk faktörleridir.

Özetle tanıda metastatik olan hastaların sağkalım oranları çok daha düşüktür (14). Beklenen tanıda metastatik hastalık oranı %25 iken, bizim serimizde hastaların %35,4'ü tanı anında metastatik idi. Literatür ile uyumlu olarak en sık akciğer metastazı mevcut idi. Sağkalım oranlarımızın düşük olmasına, tanıdaki yüksek metastaz oranlarının da katkıda bulunduğunu düşünüyoruz.

Tanı döneminden itibaren tedavi planı yapılırken multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Genel prensip, biyopsi ile tanı, indüksiyon kemoterapisi, lokal tedavi (cerrahi / radyoterapi), adjuvan kemoterapi şeklindedir. Tedavi planları yapılırken özellikle Çocuk Onkolojisi, Çocuk Cerrahisi / Ortopedi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji ve Patoloji bölümleri ile hastanın tartışıldığı konseyler önemlidir (15).

Ewing sarkom tedavisi ile ilgili ilk grup çalışması 1990 yılında yayınlanmış ve multimodal tedavinin önemi vurgulanmıştır (16).

Özellikle lokalize hastalıkta indüksiyon kemoterapisi sonrası lokal tedavi çok önemlidir. En az morbidite ile sonuçlanacak cerrahi ve sonrasında radyoterapi ile sağkalım artmıştır (17).

Vinkristin, doksorubisin / aktinomisin, ifosfamid bazlı tedaviye etoposid eklenmesi ile sağkalımın arttığı bildirilmiştir (18-19).

Kliniğimizde uygulanan tedavi protokollerine baktığımızda 2000 yılı öncesinde POG 8850 ve POG9354 temelli tedavi rejimi uygulanırken 2000 yılı sonrası IECESS 92, 2017 ve sonrasında ve halen AEWS0031 (Kuzey Amerika) (COG) tedavi protokolü kullanılmaktadır. Bu son

kullanılan güncel protokolde tedavinin 21 günde bir yerine iki haftada bir verilmesi ile 5 yıllık EFS %65'ten %73'e yükseldiği gösterilmiştir. Toksikite oranları benzer bulunmuştur (20). Kliniğimizde de eğer kan değerleri uygunluğu sağlanabilirse iki haftada bir olarak uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalar ifosfamid-etoposid kombinasyonunun vinkristin-doksorubisin-siklofosfamid ile dönüşümlü uygulanmasının sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (21).

Ewing sarkom tanılı hastaların yaklaşık %30'unda hastalık tekrarı (rekürrens) gelişir. Tanıda metastatik olan hastalarda tekrar daha sık görülür. Hastalık tekrarı görülen olgularda sağkalım oranı %25'in altındadır. İlk 2 yılda görülen erken rekürrenste bu oran %10'un altına düşer (2). Bizim çalışmamıza baktığımızda, tedavi kesimi sonrası %20 olguda hastalık tekrarı gelişmişti. Olguların %33'ünde ise tedavi altında progresyon dediğimiz verilen tedaviye yanıtızlık izlenmişti. İki olgu dışında diğer tüm olgular literatür ile uyumlu olarak tanı anında metastatikti.

Topotekan - siklofosfamid, irinotekan - temozolomid kombinasyonları hastalık tekrarıda uygulanabilecek tedavi seçeneklerindedir (22,23). Bizim çalışmamızda da hastalık tekrarı görülen hastalara (14 hasta) ikinci sıra tedavi uygulanmıştı. ICE (ifosfamid-etoposid-karboplatin), irinotekan, topotekan, temozolomid, paklitaksel, gemsitabin, talidomid, sorafenib uygulanan ajanlardı.

Olgularımızın ortanca izlem süresi 23 ay (2 ay - 22 yıl) idi. Hastaların '25'inin izlem süresi 5 yıl ve üzerinde idi. Sağkalım hızlarına baktığımızda, olaysız yaşam hızı 5 yıllık %37,10 ve 15 yıllık %33 bulundu. Genel yaşam hızı 5 yıllık %42,10 ve 15 yıllık %33 bulundu.

Paripovic ve ark.larının yaptıkları çalışmada, Ewing sarkom tanılı 107 hastalık serilerinde ortanca tanı yaşı, bizim çalışmamızdaki gibi 14 yaş idi. Metastatik hastalık oranı %32 olup, bizim serimiz ile benzer idi. Sağkalım oranlarına baktığımızda 5 yıllık genel sağkalım %43,8 iken metastatik hastalarda bu oran %17,6 idi (24).

Litvanya'dan bildirilen 40 olguluk seride, metastaz oranı %30 olarak bildirilmiştir. 2008 sonrası moleküler inceleme de yapılmaya başlanmış, sağkalım hızları 2000-2007 ve 2008-2014 olarak iki periyotta incelenmiştir. Bu çalışmada da ilerleyen yıllarda yaşam oranlarının arttığı ve metastatik hastalıkta sağkalımların

düşük olduğu görülmüştür. Farklı olarak olguların yarısından fazlasına (23/40) yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli uygulanması dikkat çekicidir (25).

Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda, Hacettepe Üniversitesi'nden Kutluk ve ark.larının 133 olguluk serilerinde 10 yıllık EFS %19, OS %31 olarak verilmiştir(26). Sarı ve ark.larının serisinde ise 5 yıllık OS 87 olgu için %47 bulunmuştur (27). Özkan ve ark.larının 20 yıllık Cerrahpaşa serisinde ise 4 yıllık EFS %30,8, OS %31,1 bildirilmiştir (28).

Sağkalım hızlarımız literatür ile uyumlu olup, düşük olaysız ve genel yaşam hızları hastaların ileri evre hastalıklı olmaları, tedavi altında progresyon gelişmesi ve cerrahi oranlarının düşük olması ile ilişkili olabilir. Tanı anında metastazı olan olguların genel sağkalım hızı, nonmetastatik olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 3).

Tedavisi biten ve iyileşme sağlanan hastalarda geç dönem yan etkilere baktığımızda kardiyomiyopati, infertilite, nefrotoksisite gelişebilir. Sekonder malignite olarak lösemi görülebilir. Yine radyoterapi alanında meme kanseri ve osteosarkom olguları bildirilmiştir.

Tedavideki gelişmeler, çoklu ajanların kullanımı ve nüks olgularda yüksek doz kemoterapi seçeneğinin gündeme gelmesi ile geç yan etkiler de artmıştır. Hastalarımızı geç yan etkiler açısından değerlendirdiğimizde 49 hastanın 6'sında izlemde toksisite izlenmişti. Dört hastada renal etkilenme, bir hastada osteoporoz, bir hastada ise sekonder malignite gelişmişti. Yapılan bir çalışmada geç yan etkilere bağlı mortalite değerlendirilmiş; en sık ikincil maligniteler, kardiyak ve pulmoner geç yan etkilere bağlı mortalite izlenmiştir (29). Bizim serimizde geç yan etkilere bağlı ölüm yoktu.

## SONUÇ

Ewing sarkom biyolojisindeki ilerlemeler, hastalığın alta yatan moleküler temeli hakkında artan bilgiye yol açmıştır. Fakat buna rağmen tekrarlayan ve refrakter hastalığı olan hastaların tedavisinde halen daha etkili ve tedavi sağlayabilecek yeni tedavi yaklaşımları henüz mevcut değildir. Bu konuda devam etmekte olan çalışmaların sonuçlarına ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar ışığında, uzun dönem yan etkilerin de azaltılması yeni tedavi seçenekleri ile hedeflenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. Proc NY Pathol Soc. 1921;21:17-24.
2. Hawkins DS, Brennan BMD, Bölling T, Davidson DJ, Dirksen U, DuBois SG, et al. Ewing sarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th Ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016:855-76.
3. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of (F-18)-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1113-7.
4. Hattinger CM, Zoubek A, AmbrosPF. Molecular cytogenetics in Ewing tumors: diagnostic and prognostic information. *Onkologie* 2000;23:416-22.
5. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: Results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:2440-8.
6. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 6;JCO2018782516.
7. Anderton J, Moroz V, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. International randomized controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours – EURO EWING 2012 Protocol. *Trials.* 2020;21:96.
8. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33:3036-46.
9. Esiasvili N, Goodman M, Marcus RB, Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma

- patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2008;30:425-30.
10. Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *J Clin Oncol* 2014;32:1935-40.
  11. Grevenor K, Haveman LM, Ranft A, van den Berg H, Junk S, Ladenstein R, et al. Management and outcome of Ewing sarcoma of the head and neck. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:604-10.
  12. Bosma SE, Ayu O, Fiocco M, Gelderblom H, Dijkstra PDS. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surg Oncol*. 2018;27:603-10.
  13. Friedman DN, Chastain K, Chou JF, Moskowitz CS, Adsuar R, Wexler LH, et al. Morbidity and mortality after treatment of Ewing sarcoma: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11).
  14. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary disseminated multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-Ewing 99 Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:3284-91.
  15. Kreyer J, Ranft A, Timmermann B, Juergens H, Jung S, Wiebe K, et al. Impact of the Interdisciplinary tumor board of the cooperative Ewing Sarcoma Study Group on local therapy and overall survival of Ewing sarcoma patients after induction therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:27384.
  16. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8:1664-74.
  17. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: Results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:168-77.
  18. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the EICESS-92 Study: Two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assesment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008;26:4385-93.
  19. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJH, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003;348:694-701.
  20. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:4148-54.
  21. Chin M, Yokoyama R, Sumi M, Okita H, Kawai A, Hosono A, et al. Multimodal treatment including standard chemotherapy with vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for the Ewing sarcoma family of tumors in Japan: Results of the Japan Ewing sarcoma study 04. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:28194.
  22. Büyükkapu Bay S, Kebudi R, Görgün O, Zülfiyar B, Darendeliler E, Çakır FB. Vincristine, irinotecan and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single-center experience. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25:1343-48.
  23. Metts JL, Alazraki AL, Clark D, Amankwah EK, Wasilewski-Masker KJ, George BA, et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel for pediatric relapsed/refractory sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:27246.
  24. Paripovic L, Ilic V, Slovic MP, Bokun J, Cirkovic P, Djordjevic A, et al. Treatment results of childhood Ewing sarcoma of the bone in Serbia. *J BUON*. 2018 Nov-Dec;23:1874-81.

25. Jakutis G, Rageliene L, Rascon J. Survival of children treated for Ewing sarcoma in Lithuania: a single center experience. *Acta Med Litu.* 2017;24:199-208.
26. Kutluk MT, Yalçın B, Akyüz C, Ruacan Ş, Büyükpamukçu M. Treatment results and prognostic factors in Ewing sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;2:957-610.
27. Sarı N, Togrul G, Çetindağ MF, Güngör BS, İlhan IE. Treatment results of the Ewing sarcoma of bone and prognostic factors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:19-24.
28. Özkan A, Celkan T, Apak H, Karaman S, Canpolat A, Ocak S, ve ark.. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ewing sarkom deneyimi: 1983-2003. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:232-4.
29. Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, Ness KK, Meyers PA, Wolden SL, et al. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: Report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1272-83.

# Lise öğrencilerinde internet bağımlılığı ve obezite ilişkisinin belirlenmesi

RELATIONSHIP BETWEEN INTERNET ADDICTION AND OBESITY AMONG HIGH SCHOOL STUDENTS

Şirin GEDİK<sup>1</sup>, Hatice ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Tolga İNCE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada 2018-2019 eğitim ve öğretim döneminde İzmir'in Balçova İlçesi'ndeki bir lisenin 9-10-11. sınıftaki öğrencilerinde internet bağımlılığı ile obezite ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipteki araştırmanın evrenini 2018-2019 eğitim ve öğretim döneminde İzmir'in Balçova İlçesi'ndeki bir lisenin 9-10-11. sınıfındaki 461 öğrenci oluşturmaktadır. Örnek seçilmeyip tüm evrene ulaşmak hedeflenmiştir. Bağımlı değişken obezite varlığıdır. Bağımsız değişken internet bağımlılığıdır. Öğrencilerden 391'ine ulaşılmıştır (ulaşma oranı: %84,8). Veri yüz-yüze görüşme yöntemi ile toplanmış ve Ki-kare, t testi ve Lojistik Regresyon Analizi ile çözümlenmiştir.

**Bulgular:** Katılımcıların ortalama yaşı 15,9±0,8 (15-17), %53,5'i kızdır. Öğrencilerin persentile göre %12,8'i fazla ağırlıklı, %10,0'ı obezdir. İnternet bağımlılığı ölçeğine göre öğrencilerin %18,2'si sınırlı semptom göstermiş, %0,5'i internet bağımlısıdır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı ilişki bulunan değişkenlere göre düzeltme yapıldığında internet bağımlısı olmayanlara göre internet bağımlısı-sınırlı semptom gösterenlerde fazla ağırlıklı- obez olma riski 9,2 kat anlamlı olarak fazladır (OR=9,19, p<0,001, %95GA=4,90-17,23).

**Sonuç:** Liselerde her dört öğrenciden birisi fazla ağırlıklı ya da obez, her beş öğrenciden birisi sınırlı semptom ya da internet bağımlılığı göstermektedir. Aynı zamanda lise öğrencilerinde internet bağımlılığının obezite için bir risk oluşturduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Lise öğrencisi, internet bağımlılığı, obezite.

## ABSTRACT

The aim of this study is to determine the relationship between internet addiction and obesity in the students of the 9th, 10th and 11th grade of a high school in Balçova, İzmir of 2018-2019 academic year.

**Materials and Methods:** The population of this cross-sectional study is composed of 461 students of the 9th, 10th, 11th grade of a high school in Balçova, İzmir of 2018-2019 academic year.

## Şirin GEDİK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: [siringedik33@gmail.com](mailto:siringedik33@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3797-6798>



A sample was not chosen, it was aimed to reach the whole population. The dependent variable was the presence of obesity. The independent variable is internet addiction. 391 of the students were contacted (Access rate was 84.8%). Data were collected by face-to-face interviews and analyzed with chi-square, t test, logistic regression analysis.

**Results:** Mean age of the participants was 15.9±0.8 (15-17), and 53.5% of them were girls. According to the percentile of the students, more than 12.8% of them were overweight and 10.0% of them were obese. According to the internet addiction scale, 18.2% of the students showed limited symptoms, 0.5% of them were internet addicts. When revising in univariate analyses according to variables for which significant relationships were found, it was 9.2 times riskier of being overweight or obese in those showing internet addiction or limited symptom than those who were not internet addicts (OR=9.19, p<0.001, 95%CI= 4.90-17.23).

**Conclusion:** One in four students in the high school was overweight or obese, one in five is showing limited symptom or internet addiction. Moreover, it was found that the internet addiction in high school students posed risk for obesity.

**Keywords:** High school student, internet addiction, obesity.

Günümüzde obezite, tüm dünyada sıklığı giderek artan önlenebilir bir halk sağlığı sorunudur. Her yaş grubunda görülebilen obezite sadece erişkinlerde kronik hastalıklara yol açmaz, aynı zamanda çocuk ve ergen sağlığı için de önemli bir risk faktörüdür (1). Öyle ki, 2020 yılında 5 yaşın altındaki 39 milyon çocuk fazla ağırlıklı veya obezdir (2). Obezitenin çok etmenli ve karmaşık yapısının altında genetik etmenler ve çevresel koşullar yer almaktadır (2). Her yaş grubundaki obezite varlığı ve artışı yalnızca genetik etmenlerle açıklanamayacak kadar fazla olduğu için obezite oluşumunda ve artışında çevresel etmenler ön plana çıkmaktadır (3). Beslenme (sağlıksız besinlerle öğünlerini geçiştirme, ayaküstü beslenme, hazır ve yağlı yiyeceklerin, gazlı ve şekerli içeceklerin tüketimi, yeme bozuklukları), fiziksel aktivitede yetersizlik (okula servisle gitme, beden eğitimi dersini aksatma, kentsel yaşam koşulları, sporsal etkinlik alanlarının yetersizliği, masa başında fazla zaman geçirme, bilgisayar, tablet ve cep telefonunda geçirilen ekran süresindeki artış) ve psikososyal etmenler obezitenin başlıca çevresel etmenleridir (4). Günümüzde internet kullanım sıklığı özellikle çocuk ve ergenler arasında artmaktadır. Yapılan çalışmalarda bilgisayar ve internet kullanımı oranlarının en

fazla olduğu yaş grubu 16-24'tür. Bu durum özellikle bu yaş grubunda yer alan lise ve üniversite öğrencilerini etkilemektedir. Ergenlerde internetin fazla ve yanlış kullanımı birçok fiziksel ve psikososyal zararlara neden olmaktadır (5).

İnternet bağımlılığı; son zamanlarda internetin aşırı kullanılması, internette geçirilen sürenin yetmemesi, internette gittikçe daha fazla zaman geçirilmesi, internete girilmediği zamanda yoksunluk hissedilmesi ve zamanın önemini yitirmesi ile karakterizedir. Aynı zamanda internete girilmediğinde gerginlik, huzursuzluk, sinirlilik halinin ortaya çıkması ve bireyin sosyal, iş ve aile hayatının sekteye uğraması olarak tanımlanabilmektedir (6). İnternet bağımlılığının isimlendirilmesinden tanımlanmasına kadar birçok noktada bir uzlaşının olmaması çok sayıda ölçek geliştirilmesine ve kullanılmasına neden olmuştur. Ancak farklı ölçütlerle de olsa bugüne kadar yapılan çalışmalar internet bağımlılığı yaygınlığının %0,2-37,9 arasında değiştiğini bulmuştur. İnternetin problemleri kullananı genç popülasyonda ve erkeklerde daha sık görülmektedir (7-11).

Yapılan çalışmalarda internet bağımlılığı ile obezite arasındaki ilişkinin en önemli nedeni olarak her

gün uzun süre internette geçirilen zaman ve bu nedenle yapılamayan fiziksel aktivite bulunmuşken (12), internet bağımlısı olan kişilerde görülen düzensiz ve besleyici değeri olmayan atıştırmalıkların tüketilmesi (13-14) ve internet bağımlılarının uyku düzensizliği yaşamaları da diğer önemli nedenler olarak göze çarpmaktadır (15-16).

Bu araştırmanın amacı 2018-2019 eğitim öğretim yılında İzmir'in Balçova İlçesi'ndeki bir lisenin 9-10-11. sınıftaki öğrencilerinde internet bağımlılığı ile obezite ilişkisinin belirlenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini İzmir İli Balçova ilçesindeki bir lisede 2018-2019 yılında öğrenim gören 9-10-11. sınıflarda okuyan 461 öğrenci oluşturmaktadır. Örnek seçilmeyip tüm evrene ulaşmak hedeflenmiştir. Öğrencilerden 70 kişi veri toplama anında okulda bulunmadığı için ulaşılması hedeflenen 461 öğrenciden 391'ine ulaşılmıştır (ulaşma oranı %84,8).

Araştırmanın bağımlı değişkeni; obezite varlığı, bağımsız değişkeni; internet bağımlılığı durumudur. Olası karıştırıcı etmenleri; yaş, cinsiyet, anne-babanın öğrenim durumu, anne-babanın çalışma durumu, gelir gider algısı, uyku düzeni, beslenme özellikleri, fiziksel aktivite durumu, ailede obezite varlığıdır. Araştırmanın tanımlayıcı değişkenleri; beden ağırlığı algısı, bilgisayar ve internet kullanma özellikleridir. Obezite varlığı öğrencilerin Beden Kitle İndeksi'ne (BKİ) bağlı persentillerine göre belirlenmiştir. BKİ kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine ( $\text{kg/m}^2$ ) bölünmesiyle tanımlanır. BKİ değerleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş 5-19 yaş arası çocuklar için belirlediği referans değerlere göre belirlenmiştir (17). Bu değerlendirmede; 5 persentil altı çok zayıf, 5 persentil ile 15 persentil arası zayıf, 15 persentil ile 85 persentil arası normal, 85 persentil ile 95 persentil arası fazla ağırlıklı, 95 persentil ve üzeri obez olarak tanımlanmıştır.

İnternet bağımlılığını belirlemek için; Young (1996) tarafından oluşturulan 20 soruluk likert tipi bir ölçek olan "İnternet Bağımlılık Ölçeği" kullanılmıştır (18). Ölçek Bayraktar F. tarafından 2001 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır (19). Ölçekte 80 ve üzeri puan alanlar

"internet bağımlısı", 51-79 puan arası alanlar "sınırlı semptom gösterenler", 50 puan ve altı alanlar "semptom göstermeyenler" olarak tanımlanmaktadır.

Öğrencilere veri toplama formları okulun rehberlik saatinde dağıtılmış, araştırmacı tarafından formun nasıl uygulanacağı açıklanmış, öğrencilerden doldurduktan sonra toplanmıştır. Öğrencilerin antropometrik ölçümleri veri toplanmadan önceki ay içinde beden eğitimi öğretmenleri tarafından yapıldığı için araştırmacı tarafından tekrar ölçülmemiş, beden eğitimi öğretmenlerinin ölçüm sonuçları kullanılmıştır.

Veri analizinde SPSS 24.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular için kategorik değişkenler sayı ve yüzdelere, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapmaları ile sunulmuştur. Nedenselliği belirlemek için tek değişkenli analiz olarak ki-kare analizi ve bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizlerde fazla ağırlıklı-obez olma ile anlamlı ilişki belirlenen cinsiyet, ailede obezite varlığı, abur cubur tüketme durumu değişkenleri modele olası karıştırıcı etmenler olarak eklenmiş ve Çoklu Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Olasılıklar Oranı (OR) değerleri %95 güven aralığında (GA) sunulmuştur.

Etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2019/10-29, 17.04.2019) alınmıştır. Ayrıca İzmir İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nün kurum izni, ölçeği kullanım izni alınmış, aileler araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve ailelerden yazılı onam alınmıştır.

## BULGULAR

Öğrencilerin ortalama yaşı  $15,9 \pm 0,8$  (15-17) yıl iken, %46,5'i (n=182) kızdır. Çalışmaya katılan öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı

Özellik (n=391)		n (%)
Yaş	15	145 (37,1)
	16	135 (34,5)
	17	111 (28,4)
Gelir-gider algısı	Gelir giderden çok	78 (19,9)
	Gelir gidere eşit	164 (67,5)
	Gelir giderden az	49 (12,5)
Annenin öğrenimi	Okuryazar değil	6 (1,5)
	Okuryazar	6 (1,5)
	İlkokul	70 (17,9)
	Ortaokul	86 (22,0)
	Lise	157 (40,2)
	Üniversite	66 (16,9)
Babanın öğrenimi	Okuryazar değil	3 (0,8)
	Okuryazar	5 (1,3)
	İlkokul	47 (12,0)
	Ortaokul	86 (22,0)
	Lise	166 (42,5)
	Üniversite	84 (21,5)
Annenin işi	Ev kadını	227 (58,1)
	Memur- işçi	101 (25,8)
	Esnaf	19 (4,9)
	Emekli	18 (4,6)
	İşsiz	10 (2,6)
	İşveren	9 (2,3)

	Günderlik iş	7 (1,8)
Babanın işi	Memur- işçi	160 (40,9)
	Esnaf	105 (26,9)
	Emekli	49 (12,5)
	İşveren	45 (11,5)
	Günderlik iş	18 (4,6)
	Çalışmıyor	12 (3,1)
	İşsiz	2 (0,5)

Öğrencilerin %62,9'u internete günde birkaç kez, %66,0'ı internete en çok akşam saatlerinde bağlandığını belirtmiştir. İnternete en çok sosyal ağlar (%62,7), sohbet etme (%60,6), müzik ve video indirme (%59,1) amacıyla bağlandığını belirtmiştir. Öğrencilerin interneti kullanım süresi ortalama hafta içi 236,5±162,7 (0-1080), hafta sonu 312,1±213,9 (10-1200) dakikadır.

Öğrencilerin %48,3'i uykularının düzensiz olduğunu, %48,8'i düzenli spor yapmadığını, %13,6'sı ailesinde obez birey olduğunu belirtmiştir. Öğrencilerin %46,5'i yemek aralarında abur cubur tükettiğini ve %22,8'i haftada 2-4 kez, %2,8'i haftada 5 ya da daha fazla fast food tüketmekte olduğunu belirtmiştir. Öğrencilerin %60,9'u öğün atladığını ve en sık atladığı öğünün sabah kahvaltısı olduğunu belirtmiştir (%48,3). Öğrencilerin çoğunluğu (%68,3) internet kullanırken besin tüketmekte olduğunu belirtmiş ve tüketilen besinlerin %79,4'ünün sağlıksız olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Öğrencilerin internet bağımlılığı, obezite ve sağlıklı yaşam davranışlarına göre dağılımı

Özellik (n=391)		n(%)
Uyku düzeni varlığı	Düzenli	202(51,7)
	Düzensiz	189(48,3)
Düzenli spor yapma durumu	Evet	200(51,2)
	Hayır	191(48,8)
Düzenli spor sıklığı (n=200)	Haftada 1-2 gün	74(38,0)
	Haftada 3-4 gün	73(36,5)

	Her gün	53(25,5)
<b>Yemek aralarında abur cubur tüketme durumu</b>	Evet	182(46,5)
	Hayır	209(53,5)
<b>Fast food tüketim sıklığı</b>	Hiçbir zaman	9(2,3)
	Ayda 1'den az	74(18,9)
	Ayda 1'den fazla	118(30,2)
	Haftada 1'den az	90(23,0)
	Haftada 2-4 kez	89(22,8)
	Haftada 5 ya da daha fazlası	11(2,8)
<b>Öğün atlama durumu</b>	Evet	238(60,9)
	Hayır	153(39,1)
<b>Atlanan öğün (n=238)</b>	Sabah	115(48,3)
	Öğlen	99(41,6)
	Akşam	24(10,1)
<b>İnternet kullanırken besin tüketme durumu</b>	Evet	267(68,3)
	Hayır	124(31,7)
<b>İnternet kullanırken tüketilen besin durumu (n=267)</b>	Sağlıklı	55(20,6)
	Sağlıksız	212(79,4)
<b>Persentil gruplamasına göre ağırlık durumu</b>	Zayıf	49(12,6)
	Normal	253(64,7)
	Fazla ağırlıklı	50(12,8)
	Obez	39(10,0)
<b>İnternet bağımlılığı durumu</b>	Semptom göstermeyen	318(81,3)
	Sınırlı semptom gösteren	71(18,2)
	İnternet bağımlısı	2(0,5)

Öğrencilerin %12,8'i fazla ağırlıklı, %10,0'ı obezdir. İnternet bağımlılığı ölçeğine göre öğrencilerin %81,3'ü semptom göstermezken, %18,2'si sınırlı semptom göstermiş, %0,5'i internet bağımlısıdır (Tablo 2).

Tek değişkenli analizlerde yaş, anne ve babanın öğrenim durumu, anne ve babanın işi, aileye ilişkin gelir-gider durumu, uyku düzeni, düzenli spor yapma durumu, düzenli spor yapma sıklığı, öğün atlama durumu, atlanan öğün, öğün atlama sayısı, fast food tüketim sıklığı, internet başında besin tüketim durumuyla fazla ağırlıklı- obez olma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Cinsiyetin erkek olması ( $p<0,001$ ), ailede obez birey varlığı ( $p=0,005$ ), yemek aralarında abur cubur tüketmeme ( $p=0,006$ ) ile fazla ağırlıklı- obez olma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Öğrencilerde sınırlı semptom gösteren-internet bağımlısı olanlar olmayanlara göre fazla ağırlıklı- obez olma durumu anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Lojistik Regresyon Analizi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Bazı değişkenlerin fazla ağırlıklı-obez olma varlığına etkisi- LR analizi

Özellik (Referans grup)		Fazla ağırlıklı- obez var		
		p	OR	%95 GA
İnternet bağımlılığı (Yok)	Var	<0,001	9,19	4,90-17,23
Cinsiyet (Kız)	Erkek	<0,001	4,00	2,19-7,31
Ailede obez birey (Yok)	Var	0,058	1,98	0,97-4,05
Abur cubur tüketme (Tüketmiyor)	Tüketiyor	0,001	0,39	0,22-0,69

\* Model alınırken, cinsiyet; kız, erkek (referans grup; kız), internet bağımlılığı; yok, var (referans grup; yok), ailede obezite varlığı; yok, var (referans grup; yok), abur cubur tüketme durumu; tüketiyor, tüketmiyor (referans grup; tüketmiyor) olarak gruplandırılmıştır.

Fazla ağırlıklı-obez olma; internet bağımlılığı sınırlı semptom gösterenlerde 9,2 kat ( $p<0,001$ ; %95GA=4,9-17,2), erkeklerde 4,0 kat ( $p<0,001$ ; %95GA=2,2-7,3) anlamlı olarak fazladır. Abur cubur tüketenlerde tüketmeyenlere göre fazla ağırlıklı-obez olma riski 0,4 kat ( $p=0,001$ ; %95GA=0,2-0,7) anlamlı olarak fazladır yani abur cubur tüketme fazla ağırlıklı-obez olma açısından koruyucu bulunmuştur. Ailede obez birey varlığı fazla ağırlıklı-obez olma riskini anlamlı olarak etkilememektedir ( $p=0,058$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, İzmir'in Balçova İlçesindeki bir lisenin 9, 10, 11. sınıflarında öğrenim gören lise öğrencilerinde internet bağımlılığı ile obezite arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmamızda yaklaşık her dört öğrenciden birinin fazla ağırlıklı ya da obez olduğu saptanmıştır.

Yurt dışında ulusal ölçekte yapılan çalışmalarda çocuk ve ergenlerde fazla ağırlıklı ya da obez olma sıklığı %10,0-24,5 arasında değişmektedir (20-22). Türkiye'de ulusal ölçekte yapılan çalışmalarda fazla ağırlıklı olma sıklığı %14,3-14,6; obezite sıklığı %6,5-9,9 (23-25); bölgesel çalışmalarda fazla ağırlıklı olma sıklığı %7,1-28,0, obezite sıklığı %0,5-20,7 arasında değişmektedir (26-29).

Çalışmalarda obeziteyi belirlemek için farklı ölçüm yöntemlerinin ve değerlendirme ölçütlerinin kullanılması, öğrencilerin sosyo demografik yapılarının farklı olması ve çalışmanın yapıldığı yer ve zamanın değişkenlik göstermesi sıklıktaki farklılıklara neden olmuş

olabilir. Çalışmamızda yaklaşık her beş öğrenciden biri sınırlı semptom ya da internet bağımlılığı göstermiştir. İnternet bağımlılığını belirlemek için çok sayıda ölçek geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Farklı ölçütlerin kullanıldığı çalışmalarda internet bağımlılığı sıklığı %0,2-37,9 arasında değişmektedir (7-11). Çalışmalarda internet bağımlılığını belirlemek için farklı ölçeklerin kullanılması ve ölçeklerin uygulandığı zaman, bölgenin ya da öğrencilerin demografik özelliklerinin farklı olması sıklıktaki farklılığa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda internet bağımlılığı sınırlı semptom gösterenlerde fazla ağırlıklı- obez olma riski 9,2 kat anlamlı olarak fazla saptanmıştır. COVID-19 pandemisinde öğrencilerin eğitimlerini çevrim içi sürdürmeleri nedeniyle internette geçirdikleri zaman artmıştır. Bu nedenle bu bulgunun önemi daha da artmıştır. Çin'de ortaokul öğrencilerinde yapılan araştırmada internet bağımlılığının obezite için bağımsız bir risk etmeni olduğu ve obezite riskini 1,8 kat (30); Avrupa ülkelerinde (Almanya, Yunanistan, İzlanda, Hollanda, Polonya, Romanya ve İspanya) 14-17 yaş grubunda yapılan araştırmada internet bağımlılığı, fazla ağırlıklı- obez olma riskini 1,14 kat (31); İsviçre'de ortaokul öğrencilerinde yapılan araştırmada internet kullanımı, fazla ağırlıklı olma riskini 1,74 kat (32); İzmir'de üniversite öğrencilerinde yapılan araştırmada internet bağımlılığının fazla ağırlıklı- obez olma riskini 2,14 kat arttırdığı saptanmıştır (33). Belirtilen araştırmaların sonuçları araştırmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Bu ilişkide altta yatan nedenlerin uzun süreli internet kullanımının neden olduğu fiziksel

inaktifliğin, sağlıksız atıştırma tüketiminin ve uyku bozukluklarının olduğu belirtilmektedir (12-16). Ancak literatürde internet bağımlılığı ile fazla ağırlıklı ya da obezite arasında anlamlı ilişki bulunmayan araştırmalar da vardır (34-35).

Bizim çalışmamızda ayrıca erkek cinsiyet ve yemek aralarında abur cubur tüketiminde fazla ağırlıklı obezite riskini arttırmaktadır. Araştırmanın sonuçlarına benzer şekilde Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda (23) ve Türkiye'de yapılan toplum tabanlı kesitsel çalışmalarda erkeklerde fazla ağırlıklı ve obezite sıklıkları kızlara göre daha fazla bulunmuştur (36-37). Erkeklerde fazla ağırlıklı ya da obez olma durumunun daha fazla bulunmasının nedeni ağırlık algısından kaynaklanabilir. Özellikle kızlar toplum beklentisi ve estetik standartlardan daha fazla etkilenip fazla ağırlık ya da obeziteden kaçınmak için diyet ya da egzersizi daha fazla yapıyor olabilir. Erkeklerde ise bedensel farkındalık konusunda daha az sosyal stres hissettikleri için ağırlık ve beden görünümüne daha az dikkat ediyor olabilir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak abur cubur tüketiminde fazla ağırlıklı ve obez olma ile ilişkili olduğu çalışmalar bulunmaktadır (38-39). Ancak çalışmamızda abur cubur tarzı besinleri tüketmeyenlerde fazla ağırlıklı obez olma durumu anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu durum fazla ağırlıklı ya da obez olanların abur cubur özellikli gıdaları daha az tüketmeye çalışmasından veya abur cubur tüketim durumunu gizleme eğiliminden kaynaklanabilir.

Çalışmamızdan farklı olarak ailede obezite öyküsünün fazla ağırlıklı ve obez olma ile ilişkili olduğu çalışmalar bulunmaktadır (40-41). Bizim sonuçlarımıza paralel olarak ailede obezite öyküsünün risk etmeni olarak bulunmadığı çalışmalarda vardır (42-43).

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Nedenselliği belirlemede kanıt değerinin daha az olduğu kesitsel tipte yapılması; fiziksel aktivite, beslenme alışkanlığı, internet ve bilgisayar kullanım özellikleriyle birlikte uyku düzenine ilişkin verilerin beyana dayalı olarak toplanmış olması; boy-ağırlık ölçümlerinin araştırmacı tarafından yapılmayıp beden eğitimi öğretmenleri tarafından yapılmış olması araştırmamızın sınırlılıklarındandır. Ayrıca internet bağımlılığına bağlı

sedanter yaşam tarzı dışında diğer sedanter yaşam tarzlarına ilişkin davranışların dikkate alınmamış olması ve sonuçların bir okula genellenebilir olması çalışmamızdaki diğer kısıtlılıklardır. Çalışmamız elde ettiğimiz sonuçla internet bağımlılığının artan çocuk ve ergen obezitesi için bağımsız bir risk etmeni olduğu bilgisine katkı sağlamaktadır.

## SONUÇ

Çalışmamızda yaklaşık her dört öğrenciden birinin fazla ağırlıklı ya da obez olduğu saptanmış, her beş öğrenciden birinin de sınırlı semptom ya da internet bağımlılığı gösterdiği bulunmuştur. İnternet bağımlılığının artan çocuk ve ergen obezitesi için bağımsız bir risk etmeni olduğu bulunmuştur.

Obeziteyi önlemede aileler ve okul yönetimleri ile işbirliği içinde çocuk ve ergenlerde; internetin kontrol dışı ve zararlı kullanımının önlenmesi, ekranlı cihazlarda geçirdikleri sürenin kısıtlanması, alternatif aktivitelere yönlendirilerek fiziksel aktivitelerinin artırılması ve başta kahvaltı öğünü olmak üzere öğün atlanılmamasına dikkat edilmesi gereklidir. Bunları yaparken tüm öğrencilere ve velilere eğitimler; obez ve fazla ağırlıklı olanlara ve ailelerine bireysel danışmanlık verilebilir.

Bunlar yapılırken de okuldaki rehber öğretmenler ve İlçe Sağlık Müdürlüğündeki Sağlıkli Beslenme ve Obezite Danışma Birimleriyle işbirliği içinde planlamalar yapılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Tam A, Çakır B. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. Ankara Medical Journal, 2012; 12(1): 37-41.
2. WHO. besity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim tarihi: 13.09.2021.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. Obezitenin nedenleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezitenin-nedenleri.html> Erişim tarihi: 13.09.2021.
4. Köksal G, Özel HG. Okul öncesi dönemde obezite. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 729. Ankara; 2012.

5. Karacic S, Oreskovic S. Internet addiction and mental health status of adolescents in Croatia and Germany. *Psychiatr Danub*, 2017; 29(3): 313-321.
6. Bozkurt H, Şahin S, Zoroğlu S. İnternet bağımlılığı: güncel bir gözden geçirme. *J Contemp Med*, 2016; 6(3): 235-236.
7. Adiele I, Olatokun W. Prevalence and determinants of internet addiction among adolescents. *Computers in Human Behavior*, 2014; 31(1): 100-110.
8. Yoo HJ, Cho SC, Ha J, Yune SK, et al. Attention deficit hyperactivity symptoms and Internet addiction. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2004; 58(5): 487-494.
9. Leung, L. Net-generation attributes and seductive properties of the internet as predictors of online activities and internet addiction. *CyberPsychology and Behavior*, 2004; 7(3): 333-348.
10. Doğan, M. Ergenlerin değer yönelimleri ve değer yönelimlerinin internet bağımlılığıyla ilişkisinin incelenmesi. *Uluslararası Sosyal ve Eğitim Bilimleri Dergisi*, 2018; 5(10): 263-285.
11. Günay O, Öztürk A, Arslantaş EE. Öğrencilerinde internet bağımlılığı ve depresyon düzeyleri. *Neurological Sciences*, 2018; 31: 79-88.
12. Park S, Lee Y. Associations of bodyweight perception and weight control behaviors with problematic Internet use among Korean adolescents. *Psychiatry Res*, 2017; 251: 275-80.
13. Peltzer K, Pengpid S, Apidechkul T. Heavy Internet use and its associations with health risk and health-promoting behaviours among Thai university students. *Int J Adolesc Med Health*, 2014; 26(2): 187-94.
14. Sampasa-Kanyinga H, Chaput JP, Hamilton HA. Associations between the use of social networking sites and unhealthy eating behaviours and excess body weight in adolescents. *Br J Nutr*, 2015; 114(11): 1941-7.
15. Angelo T, Jean-Philippe C. Obesity: the allostatic load of weight loss dieting. *Physiol Behav*, 2012; 106:16-21.
16. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: A big picture. *pharmacoeconomics*. 2015; 33(7): 673-689.
17. WHO. Growth reference 5-19 years. [https://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/) Erişim tarihi: 13.09.2021.
18. Young KS. Internet addiction. *American Behavioral Scientist*, 2004; 48(4): 402-415.
19. Bayraktar, F. İnternet kullanımının ergen gelişimindeki rolü. Ege Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 2001.
20. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*, 2012; 131(82): 1-8.
21. WHO. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Factsheet. Highlights 2015-17. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/nutrition/publications/2018/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-factsheet-highlights-2015-17-2018> Erişim tarihi: 13.09.2021
22. WHO. Social determinants of health and well-being among young people. *health behaviour in school-aged children (HBSC) study: International Report from the 2009/2010 Survey*. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/163857/Social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/163857/Social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.pdf?ua=1). Erişim tarihi: 13.09.2021
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye beslenme ve sağlık araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Yayın no:931. Ankara;2014. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayatdb/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf> Erişim tarihi: 12.09.2021.
24. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,

- T.C. Milli, Eğitim Bakanlığı Sağlık İşleri Başkanlığı. Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (toçbi) projesi araştırma raporu. Yayın no:834. Ankara; 2011. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/toçbi-kitap.pdf> Erişim tarihi: 10.09.2021
25. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, Sağlık Bakanlığı. Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması - COSI-TUR 2016. Yayın no:1080, Ankara;2017.
  26. Çayır S. Lise öğrencilerinde obezite prevalansı ve etkileyen etmenler. Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2019.
  27. Çınar S, Çavuşoğlu H. Farklı sosyo-ekonomik düzeylerdeki 7-14 yaş grubu çocuklarda obezitenin incelenmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences, 2016; 8(2): 112-121.
  28. Limnili G. Balçova bölgesi 15-17 yaş arası lise öğrencilerinde obezite sıklığı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının obeziteyle ilişkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2010.
  29. Atıcı Şimşek, M. Adölesanların obezite ve hipertansiyon açısından taranması. Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2016.
  30. Li M, Deng Y, Ren Y, Guo S, et al. Obesity status of middle school students in Xiangtan and its relationship with Internet addiction. *Pediatr Obes*, 2014; 22(2): 482-487.
  31. Tsitsika AK, Andrie EK, Psaltopoulou T, Tzavara CK, et al. Association between problematic internet use, sociodemographic variables and obesity among European adolescents. *Eur J Public Health*, 2016; 26(4): 617-22.
  32. Surís JC, Akre C, Piguët C, Ambresin AE, et al. Is internet use unhealthy? A cross-sectional study of adolescent internet overuse. *Swiss Medical Weekly*, 2014; 144: 1-7.
  33. Yıldız, Ü. Üniversite öğrencilerinde obezite oluşumunda internet bağımlılığının etkisinin saptanması. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi. İzmir, 2014.
  34. Çam H. Adölesanlarda internet bağımlılığı prevalansı ile psikopatolojik semptomlar ve obezite arasındaki ilişkinin incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Sivas, 2014.
  35. Kerner MS, Kurrant AB, Kalinski M. Leisure-time physical activity, sedentary behavior, and fitness of high school girls, *European Journal of Sport Science*, 2004; 4(2): 1-17.
  36. Kabaran S, Gezer C. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti’ndeki çocuk ve adölesanlarda akdeniz diyetinin uyum ile obezitenin belirlenmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2013; 7(1): 11-20.
  37. Daştan İ, Çetinkaya V, Delice ME. İzmir ilinde 7-18 yaş arası öğrencilerde obezite ve fazla kilo prevalansı. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2014; 10(4): 139-46.
  38. Ok E. Lise Öğrencilerinin Fast Food Tüketim, Tutum Ve Davranışlarının Obeziteye Etkisi. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2018.
  39. Zhang J, Wang H, Wang Y, Xue H, Wang Z, et al. Dietary patterns and their associations with childhood obesity in China. *British Journal of Nutrition* 2015; 113(12): 1978-1984.
  40. Patnaik S, Patnaik L, Patnaik S, Hussain M. Prevalence of overweight and obesity in a private school of Orissa, India. *Internet J Epidemiol* 2011; 10(1): 20-36.
  41. Bhuiyan MU, Zaman S, Ahmed T. Risk factors associated with overweight and obesity among urban school children and adolescents in Bangladesh: a case-control study. *BMC Pediatr* 2013; 13(1): 72.
  42. Öztora S, İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.



43. Yıldırım B, Elazığ Kent Merkezinde Bulunan Ortaöğretimde Okuyan Öğrencilerde Obezite Sıklığı Ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Elazığ, 2010. Across Low and High Volume Centers. Ann Surg. 2019;270:1147-55.

# Impact of respiratory rehabilitation on anxiety and depression in post-operative lung cancer patients

POSTOPERATİF AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA SOLUNUM REHABİLİTASYONUNUN ANKSİYETE VE DEPRESYON ÜZERİNE ETKİLERİ

 Hakan ÇELİKHİSAR<sup>1</sup>,  GÜLAY İLKHAN DAŞDEMİR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İBB Eşrefpaşa Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir,  
<sup>2</sup>Tire Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir,

## ABSTRACT

**Introduction:** Whether respiratory rehabilitation is beneficial for patients, who have undergone lung resection due to cancer, is still under debate. We investigated the impact of respiratory rehabilitation on the quality of life, and anxiety and depression levels of patients.

**Method:** Patients, to whom respiratory rehabilitation was recommended after lung resection, were assessed with the 6-minute Walk Test (6MWT), Visual Analog Pain Scale (VAS), Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) on date of first admission and date of discharge. These questionnaires were repeated 6 months after respiratory rehabilitation ended.

**Results:** 186 patients applying to the physiotherapy unit after lung resection were included in the study. 78 (42%) of these patients received respiratory rehabilitation services and the assessment questionnaires were repeated with these patients 6 months after discharge. During respiratory rehabilitation the average quality of life score increased from 55.4 to 67.9 ( $p<0.05$ ), the average anxiety score dropped from 5 to 3 and the average depression score from 3.5 to 2.5 ( $p<0.05$ ). 6 months after discharge, the average quality of life score remained stable at 66.9 ( $p=0.8$ ), the average anxiety score increased to 5.5 ( $p<0.05$ ) and the average depression score to 5 ( $p<0.05$ ).


**Conclusion:** This observational study carried out during respiratory rehabilitation has shown that after treatment there is an improvement in the quality of life, and anxiety and depression levels of patients. It was observed that after discharge, the quality of life score of patients remained stable, whereas anxiety and depression levels deteriorated.

**Keywords:** Lung cancer, pulmonary resection, respiratory rehabilitation, quality of life

**Hakan ÇELİKHİSAR**

İBB Eşrefpaşa Hastanesi, Göğüs Hastalıkları,  
İzmir, Türkiye

E-posta: hcelikhisar@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-0109-3208>

**ÖZ**

**Amaç:** Kanser nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanan hastalar için solunum rehabilitasyonunun faydalı olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Solunum rehabilitasyonunun hastaların yaşam kalitesi ile anksiyete ve depresyon düzeyi üzerindeki etkilerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** 2017 ve 2019 yılları arasında akciğer rezeksiyonu sonrası solunum rehabilitasyonu önerilen hastalara, hastaneye ilk girişleri ve taburcu oldukları zaman dilimlerinde, 6 dakika yürütme testi (6DYT), Görsel Analog Ağrı Ölçeği (VAS), Yaşam Kalitesi Anketi (EORTC QLQ C30) ve Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) ile değerlendirildi. Bu anketler, solunum rehabilitasyonunun bitiminden 6 ay sonra tekrarlandı.

**Bulgular:** Akciğer rezeksiyonu uygulanıp fizik tedavi ünitesine başvuran 186 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 78'i (%42) solunum rehabilitasyonu hizmeti aldı ve bu hastalara taburcu olduktan 6 ay sonra değerlendirme anketleri tekrar yapıldı. Solunum rehabilitasyonu sırasında, ortalama yaşam kalitesi skoru 55,4'ten 67,9'a ( $p < 0,05$ ) yükselirken, ortalama anksiyete skoru 5'ten 3'e ( $p < 0,05$ ) ve ortalama depresyon skoru ise 3,5'ten 2,5'e düştü ( $p < 0,05$ ). Taburcu edildiklerinden 6 ay sonra ise, ortalama yaşam kalitesi skoru 66,9'da stabil kalırken ( $p = 0,8$ ), ortalama anksiyete skoru yeniden yükselerek 5,5'e çıktı ( $p < 0,05$ ) ve ortalama depresyon skoru ise 5'e yükseldi ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Solunum rehabilitasyonu sırasında yapılan bu gözlemsel çalışma, tedavi sonunda hastaların yaşam kalitesi ile anksiyete ve depresyon düzeylerinde iyileşme olduğunu göstermiştir. Hastaların, taburcu olup eve döndükten sonra yaşam kalitesi skoru stabil kalırken, anksiyete ve depresyon düzeylerinde kötüleşme olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, pulmoner rezeksiyon, solunum rehabilitasyonu, yaşam kalitesi

Lung cancer is on the rise due to the increase in smoking, environmental pollution brought about by industrialization and the aging of the world population (1). In women, it is the fifth most common type of cancer after breast, thyroid, colorectal and uterine malignancies, and ranks first with 19.4% of cancer-related deaths in the world (2-3). Surgical resection is the most radical treatment at the appropriate stage in the treatment of lung cancer, but chemotherapy and radiotherapy appear as treatment options in advanced stages of the disease (4). In cases where the general performances of the patients are not suitable for these treatment methods, the methods that come to the fore and become popular in recent years are respiratory physiotherapy and palliative care (5).

Pulmonary resection, when applicable, is a preferred treatment for thoracic tumours. Additionally, this surgical procedure is related to thoracic trauma, which has

significant impact on the respiratory function (4-5). Although surgical resection results in higher survival rates, it is correlated to significant morbidity, functional restrictions and low quality of life (3). All of these factors cause a significant decrease in the quality of life, which has serious effects on wellbeing. (4-6). The pulmonary rehabilitation program was created by evaluating the patient in detail; not limited to exercise, education and life change; It is a comprehensive treatment approach that aims to improve the physical and emotional state of patients with chronic diseases and to ensure the continuation of gains in the long term. It has been proven that pulmonary rehabilitation improves the quality of life exercise capacity and dyspnea perception and it is recommended as one of the non-pharmacological treatment methods (6-7). The aim of respiratory rehabilitation is to reduce symptoms, preserve long-term respiratory functions and prevent decline in lung function, increase exercise capacity, reduce

complications, and maintain and improve quality of life. There are very contradictory views on the use of post-operative respiratory rehabilitation in patients, who have undergone lung resections due to cancer. Although its efficiency on physical parameters is proven, its impact on the quality of life is not yet clearly determined (8-11). There are different opinions about the effectiveness of respiratory rehabilitation in patients who have undergone lung resection surgery. Studies that increase pulmonary functions and capacity are scientifically supported, but the effect of respiratory rehabilitation on quality of life is controversial. (12-13). The purpose of our study is to assess the quality of life, as well as, levels of anxiety and depression during and after RR.

## METHODS

We have carried out a prospective observational study on patients admitted to the chest diseases Department of Okmeydanı Training and Research Hospital and Esrefpasa Metropolitan Municipality Hospital between January 2017 and December 2019. Demographic, clinical and surgical data were collected prospectively and a surgical approach was offered to all patients (thoracotomy or videothoracoscopy). Perioperative pain management includes the administration of epidural anaesthesia (naropein), mostly in combination with paracetamol, tramadol and morphine. It was ensured that level I (paracetamol) and level II (tramadol) analgesics as defined by the World Health Organization, which are partly associated with a specific neuropathic pain treatment (gabapentin or pregabalin) were administered orally.

All patients included in the study signed informed consent forms. Six months after being discharged from our institution, for each patient, Quality of Life Questionnaire and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were repeated by phone/mail. During the first 2 weeks, a basic spirometry test, capillary arterial blood gas analysis and 6-minute walk test were performed on all patients, and the patients completed the quality of life questionnaire and the HAD scale assessing their levels of anxiety and depression (14). Before exercise, the patients underwent an incremental functional exercising test on the cycle-ergometer. On the

last week of treatment, spirometry test, capillary arterial blood gas analysis and 6-minute walk test were performed once more, and the patients were again asked to complete the quality of life questionnaire and the HAD scale. Six months after being discharged, Quality of Life Questionnaire and Hospital Anxiety and Depression Scale were repeated by phone/mail.

In this patient group, the methodology recommended for the assessment of pulmonary function included the 6-minute walk test and functional exercising test (15-17). The team providing the respiratory rehabilitation (RR) in question, consisted of a pulmonologist, physiotherapists, nurses, dieticians and a psychologist. Respiratory rehabilitation schedule, consisted of an exercise schedule (cycle-ergometer or treadmill), relaxation sessions, respiratory physiotherapy, massaging the scapulohumeral region operated, strengthening the upper muscles and gymnastic sessions. Nutrition recommendations were given after medical consultation. Exercise sessions were planned in accordance with the doctor's opinion, at an intensity corresponding to the ventilation threshold, 5 to 7 times a week -if that is not feasible - in a manner that will correspond to 50% of the maximum load observed during functional exercise. Sessions were carried out under the provision of a physiotherapist and lasted 20-40 minutes, depending on the patient. The program load (Watt) was re-evaluated each week based on heart frequency. Exercise sessions generally started two weeks later and continued for the 3-week portion of the 4-week process. The 2-week time limit was a pragmatic approach based on the clinical reflections on tissue healing, allowing safety while putting pressure on the surgery wound during exercise.

Regarding pain, Visual Analog Pain Scale (VAS) was carried out every day for the first 3 days, one week later every other day and after that twice a week until discharge. It was ensured that the attending physician of the patient was involved when any value is equal to or greater than 4/10. Quality of life was assessed using a specific 30-item questionnaire, EORTC QLQ-C30 (version 3.0) (18). EORTC QLQ-C30 included five functional scales (physical capacity, role capacity, cognitive state, emotional state and social functionality), three multiple-symptom scales (fatigue, pain, nausea-vomiting) and a single simple scale for

assessing overall wellbeing and quality of life. Other questions were related to the symptoms commonly reported by cancer patients (shortness of breath, lack of appetite, insomnia, constipation and diarrhoea), and the financial impact of the disease. The answer categories for the majority of the questions provided four levels ranging from “not at all” and “very much”. The answer categories for overall wellbeing and quality of life provided seven levels ranging from the option “very poor” to “excellent”. Specific module questionnaire (EORTC QLQ-LC13) is designed especially for lung cancer patients, and the side effects of chemotherapy and radiotherapy.

HAD scale is a questionnaire used for screening anxiety and depressive disorders and includes 14 questions rated between 0 and 3 (19). Seven questions are related to anxiety (total A) and the other seven questions are about the depressive dimension (total D); providing two different scores. (Maximum points for each score = 21). The following interpretation may be suggested for each score (A and D), in order to screen the anxiety-related and depressive symptoms. 7 or less = no symptoms, 8 to 10 = symptoms suspected, 11 or more = definite symptoms. The study has been reviewed and approved by a certified Ethical Committee, including the number of the approval document and the date of the approval. The registration number (Bezmialem University): 2011- KAEK-25 2020/01-02-1965.

### Statistical analysis

Firstly, a definitive analysis was performed on the study population and the parameters studied. The comparison of demographic characteristics between the group of patients completing the questionnaire and the patients not completing the questionnaire was carried out with the Chi-Square Test, and the Non-Small-Cell Lung Carcinoma (NSCLC) stages were compared using the Fisher’s Exact Probability Test. The parameters related to the period before RR, after RR and 6 months after RR were compared in accordance with the Wilcoxon matched pairs (Wilcoxon Signed Rank Test) using a common non-parametric comparison test. The relation between the dichotomous variables- namely anxiety and depression -

and chemotherapy, was studied using the Fisher’s exact probability test. The comparison of HAD score grades (<8, 8-10,> 10) at different periods of time was carried out with the Bhapkar test. All tests were bilateral with a significance level of 5%. Statistical analysis was carried out with the software Statistical Package for Social Sciences version 11.0 (SPSS, Carry, USA).

### Results

198 patients, on whom thoracotomy or videothoracoscopy was performed because of lobectomy, pneumectomy or bilobectomy operations due to tumour resection between January 2017 to December 2019, were evaluated for the study. 186 of the patients agreed to take part in the study. 6-month assessment questionnaires were received from 78 (42%) of these patients. The comparison of lung cancer demographic data and TNM classification between patients completing the questionnaire and the patients who discontinued the study during the follow-up phase, did not reveal any differences. (Table 1).

**Table 1.** Characteristics of the Patients.

Number of patients (n:178)	Patients Discontinued During Follow-up (n: 108)	Patients Followed-up (n: 78)	P
Demographic characteristics			
Sex Ratio	2.4 (77 M/31F)	1.7 (50M/28F)	
Age (years)	64 (58-74)	66 (60-72)	NS
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	22 (20-27)	23 (21-26)	
Hospital stay (average number of days)	27 (18-31)	26 (22-28)	NS
FEV1 Pre-op (expected %)	87 (74-104)	83 (72-100)	
***TNM classification	n (%)	n (%)	NS
Stage I	44/97 (46)	40/70 (58)	
Stage II	23/97 (23)	13/70 (18)	
Stage IIIA	18/97 (19)	14/70 (20)	
Stage IIIB	7/97 (7)	3/70 (4)	
Stage IV	5/97 (5)	0	
Histology	n (%)	n (%)	NS
**NSCLC	97 (89)	70 (89)	
***Others	11 (11)	8 (11)	

NS: not statistically significant; M: Male, F: Female.

\*T: tumour; N: node=lymph node; M: metastasis, TNM classification 2017.

\*\* Non-Small-Cell Lung Carcinoma.

\*\*\* Others: metastases (count = 17), small cell carcinoma (count = 2).

The average time between the day these 78 patients had undergone a surgical intervention and the date they applied to our institution is  $9\pm 3.7$  days. 72 patients underwent thoracotomy and 6 videothoracoscopy. All patients were offered respiratory rehabilitation (RR). (Fundamental characteristics of these 78 patients are provided in Table 1). 73 patients underwent a functional exercising test and the remaining 5 underwent an exercise

electrocardiogram. Functional exercising averages and the standard deviations are as follows: at 12.1, ( $\pm 2.3$ ) VO<sub>2</sub> peak (mL / kg / minute), maximum load supported at 60.6 watt ( $\pm 25.2$ ).

Average hospital stay duration of the patients was  $26\pm 3.8$  days. The average for the completed sessions was recorded as  $14\pm 6.8$ . Significant improvements were observed with regard to the levels of pain, pulmonary function and the 6-minute walk test from admission to discharge. (Table 2).

**Table 2.** The change in functional parameters between the start and end of the respiratory rehabilitation provided by the institution

	Start	End	p
Pain (n:75)			
*VAS (millimetres)	3 (2-4)	1 (1-2)	< 0.0001
Spirometry (n:70)			
FVC (expected%)	70 (62-79)	78 (72-91)	< 0.0001
FEV1 (expected%)	62 (51-68)	67 (57-76)	< 0.0001
6MWT (n:71)			
Distance (meters)	374 (303-438)	472 (432-532)	< 0.0001
Arterial Blood Gas (ABG) (n:70)			
PO <sub>2</sub> (mmHg)	68 (65-76)	73 (66-79)	NS
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	37 (34-38)	35 (32-38)	NS

\*VAS: Visual Analog Pain Scale; FVC: Forced vital capacity; FEV1: Forced Expiration Volume per second; 6MWT: 6-minute walk test; ABG: arterial blood gas NS: not statistically significant

70 patients completed the questionnaires, QLQ-C30 (version 3.0) and QLQ-LC13 at the start, end and 6-months after discharge. Overall wellbeing, all functional scales and several symptom scales (fatigue, pain, lack of appetite, cough) have shown improvement between the

start and end of RR. Overall wellbeing remained stable from the end of RR to the date corresponding to 6-months after discharge, however, a deterioration in the emotional

state, and shortness of breath, diarrhoea, pain (outside the region of operation) and peripheral neuropathy were noted. (Table 3).

**Table 3 a.** Quality of life: The changes observed between the start and end of respiratory rehabilitation and from the date rehabilitation ended to the date corresponding to 6 months after discharge

n:70	Start	End		6 months later	
QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE	Average (standard deviation)	Average (standard deviation)	P1	Average (standard deviation)	P2
Overall Wellbeing	55.4 (±21)	67.9 (± 16)	< 0.0001	66.9 (± 22)	NS
<b>Functional scales</b>					
Physical capacity	71.8 (± 23)	81.3 (± 18)	0.0031	81.5 (± 19)	NS
Role capacity	65.9 (±31)	77.4 (± 23)	0.0005	79.6 (± 22)	NS
Emotional State	77.2 (± 24)	84.9 (± 21)	< 0.0001	76.8 (± 27)	< 0.0001
Cognitive State	82.6 (± 21)	87.3 (± 18)	< 0.0001	83.3 (± 22)	NS
Social functionality	73.8 (±30)	86.8 (± 20)	0.0006	83.3 (± 27)	NS
<b>Symptom Scales</b>					
Fatigue	45.8 (±31)	29.7 (± 24)	< 0.0001	33.6 (± 26)	NS
Nausea	10.9 (±20)	5.9 (± 19)	NS	5.1 (± 12)	NS
Pain	36.1 (± 31)	20.4 (± 18)	< 0.0001	21.5 (± 22)	NS
Shortness of Breath	39.8 (±32)	31.8 (± 23)	NS	41.2 (± 31)	0.031
Insomnia	32.3 (± 34)	26.6 (± 28)	NS	33.4 (± 32)	NS
Lack of Appetite	31.8 (± 36)	24.1 (± 33)	0.041	19.2 (± 31)	NS
Constipation	31.8 (± 34)	20.9 (± 32)	0.040	16.7 (± 25)	NS
Diarrhoea	7.5 (± 21)	1.8 (± 11)	NS	9.3 (± 18)	0.023
Financial Challenges	9.7 (±21)	6.7 (± 14)	NS	8.1 (± 16)	NS

Table 3 b. (continued)

Symptom Scales	Start Average (standard deviation)	End Average (standard deviation)	P1	6 months later Average (standard deviation)	P2
Shortness of breath at rest	15.3 (± 22)	9.1 (± 17)	0.007	12.9 (± 20)	NS
Shortness of breath during exercise	28.6 (± 25)	26.9 (± 22)	NS	33.2 (± 26)	0.01
Cough	31.1 (± 23)	21.9 (± 25)	< 0.05	23.8 (± 26)	NS
Haemoptysis	1.8 (± 11)	0.5 (± 6)	NS	0.0 (± 0)	NS
Dry mouth	1.9 (± 7)	1.8 (± 10)	NS	4.7 (± 15)	NS
Dysphagia	8.3 (± 17)	3.2 (± 12)	NS	7.0 (± 16)	NS
Peripheral neuropathy	3.7 (± 14)	4.3 (± 12)	NS	16.9 (± 26)	0.0005
Alopecia	3.7 (± 16)	3.8 (± 15)	NS	8.9 (± 21)	NS
Chest pain	22.6 (± 28)	16.1 (± 21)	< 0.04	15.1 (± 16)	NS
Arm or shoulder pain	20.7 (± 24)	20.1 (± 27)	NS	22.7 (± 31)	NS
Pain at other regions	13.1 (± 26)	14.2 (± 22)	NS	22.1 (± 32)	0.03

p1: difference between the start and end of rehabilitation; p2: difference between the end of rehabilitation and 6 months after discharge; NS: not statistically significant; QOL: quality of life. For various scales, scores are between 0 to 100. An overall wellbeing quality of life score closer to 100 indicates an excellent level of quality of life. Likewise, a functional scale score closer to 100 indicates a close-to-excellent level of functioning. In contrary, a score closer to 100 on a symptom scale points to a critical problem or symptom.

68 patients completed the HAD (anxiety and depression scale) questionnaire at the beginning and end of RR, and 6 months after discharge. The average anxiety and depression levels significantly decreased at the start and end of SR; however, they showed an increase within the 6-month period following discharge (Table 4). The increase in the anxiety and depression scores of the patients 6 months after discharge was not related to chemotherapy: a deterioration was observed in the anxiety scores of 75% of the patients receiving chemotherapy, and 70% of the patients not receiving chemotherapy. Additionally, a deterioration was observed in the depression scores of 68%

of the patients receiving chemotherapy, and 63% of the patients not receiving chemotherapy. ( $p = 0.35$ )

The number of patients with an anxiety or depression score below 8 did not show any changes between the start and end of treatment, however, this number decreased significantly 6 months after discharge. (Table 4).



**Table 4.** Anxiety and depression level: The changes observed between the start and end of respiratory rehabilitation and from the date rehabilitation ended to the date corresponding to 6 months after discharge

Number of patients (n:68)	Start	End	p1	6 months	p2
<b>HADS</b>					
Anxiety score (A)					
A<8	54	56	NS	48	0.012
A > 8 and < 10	4	7		8	
A>10	10	5		12	
Depression Score (D)					
Number of patients					
D<8	58	61	NS	50	0.012
D> 8 and < 10	4	2		7	
D>10	6	5		11	
Average Anxiety	5.0 (2-7)	3.0 (1-7)	0.0041	5.5 (3-9)	< 0.0001
Average depression	3.5 (1-5)	2.5 (1-4)	0.011	5.0 (2-8)	< 0.0001
Patients with both A and D < 8	52	56		44	

p1: difference between the start and end of rehabilitation; p2: difference between the end of rehabilitation and 6 months after discharge; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; NS: Not statistically significant; HAD Score: If the score is lower than 8, no symptoms; if the score is between 8-10 Suspected Anxiety or Depression Symptoms; if the score is above 10, definite anxiety or depression symptom.

## DISCUSSION

This observational study carried out during respiratory rehabilitation has shown that an improvement is observed in the quality of life, and anxiety and depression levels of patients at the end of treatment.

Thoracotomy has a great influence on both pulmonary function and quality of life (1). Right after surgical intervention, FEV1 and vital capacity decrease immediately and these are automatically recovered 1 month after thoracotomy (pulmonary resection) (1,2).

The improvement observed in our investigations on FEV1 and vital capacity, definitely resulted from this automatic recovery. Furthermore, two other studies carried out right after surgery (less than 2 weeks after surgery) had the same finding (9,10). However, in contrary, all studies on respiratory rehabilitation (RR) programs offered after surgical intervention (3 weeks to 3 months later) did not cause any improvement in the respiratory function (11). In two randomized trials (comparison between two groups with and without RR), the improvement in the 6-minute walk test is very significant (11,12). In the study carried out by Stigt, as a decrease was observed in the distance travelled by the control group, this improvement is even more significant (13).

This improvement determined with the walk test has allowed us to differentiate studies providing a real respiratory rehabilitation programs from other studies suggesting an indefinite increase in exercise. Thus, in Arbane study, where no differences were observed between the muscle strengthening group and the group without muscle strengthening, no effort tests were carried out, the use of cycle-ergometer was not made clear and the number of total exercise sessions were unknown (14). Undergoing lung resection due to cancer causes a significant deterioration on the quality of life of the patients operated (14,17). Right after surgical intervention, the quality of life decreases, and although it is not possible to recover it to the value pre-operation, it shows incremental increase from 6 months to one year (13,14). It is debated whether respiratory rehabilitation (RR) program has an effect on this increase in the quality of life. A previous randomized study carried out on only 15 patients has shown that the benefits are observed on quality of life in

just 3 months in the group with RR (14). However, in the randomized study carried out by Stigt on 57 patients did not show any differences between the group with RR and without RR within the 12-month period, in terms of quality of life (15).

With this study, we can confirm that RR significantly increases the quality of life of patients receiving RR. It is remarkable that this improvement was achieved in only 1 month, dissimilar to the studies, where improvement is obtained at months 3 to 6. In our study, it was shown that six months after discharge, generally, the quality of life is maintained. In this period, wellbeing, physical capacity, role capacity, cognitive state and social functionality were maintained without any deterioration.

Among functional scales, only "emotional state" deteriorated significantly. Regarding symptoms, after 6 months chemotherapy-related symptoms (peripheral neuropathy and diarrhoea) were observed, in addition to shortness of breath and intensified pain that are unrelated to the surgical scar were observed. This was also reported in previous studies. In the study carried out by Handy, it was noted that shortness of breath deteriorated 6 months following surgery (17). In the studies of Sarna and Schulte, same was observed after 2 to 5 years (18,19). The shortness of breath problem in question starts abruptly and is persistent. The most common factor known is concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (20-22).

Even if shortness of breath is moderate before surgery, it will undoubtedly worsen with major lung resection. Diffusion Capacity (DLCO) being lower than 45% is correlated to shortness of breath after surgery in a more specific context (22). It can be said that the increase in the level of pain intensity outside the region of surgery is caused by potential chemotherapy. As pain has a multi-dimensional characteristic, cancer's heavy and dominant nature lowers the pain detection threshold of these patients. Unlike Stigt's study, we did not observe any deterioration in pain during RR, on the contrary, both the assessment performed with Visual Analog Pain Scale (VAS) and the quality of life questionnaire, we identified significant improvement in pain levels (13).

Finally, during RR and 6 months after discharge, we examined the anxiety and depression levels of our patients with the hospital anxiety and depression (HAD)

scale. It was surprising to see that the change in these two levels (anxiety and depression) was not parallel with the level of "overall wellbeing" portion of the quality of life score. However, the change in these anxiety and depression levels followed the same trend with "emotional state" portion of the quality of life score. Therefore, we noticed that these two levels improved during RR but significantly deteriorated 6 months after discharge. The most significant change was the deterioration of the levels of anxiety and depression within the 6-month period following discharge. Indeed, the number of patients with an anxiety or depression score over 7 increased significantly.

However, the anxiety and depression scores assessed with the HAD scale were surprisingly low in this population, without regard to how and when these were assessed. In our study, the average score for anxiety varies from 3 to 5.5 and for depression from 2.5 to 5. This finding was previously noted. For example; in Myrdal's study, on average, HAD test was performed 23 months after the lung cancer surgery. The average anxiety score was 4.96 and depression score was 4.02 (21). We were actually expecting higher scores, and accordingly, higher levels of anxiety and depression. Myrdal argued that the patients not responding to the questionnaires sent by mail in their study were the ones who were most affected and who experienced the most complications. (21). In our study, this did not seem to be the case, as the patients not responding to the questionnaires were not significantly different than the ones completing the questionnaires in terms of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) classification. In the meantime, we analysed whether the deterioration in anxiety and depression levels were related to chemotherapy in the 6-month period following discharge, however no such effect was observed. This increase in the scores of depression and anxiety was observed in almost all of the patients. The low effect of the first chemotherapy sessions on the quality of life were already shown (22). The temporary improvement during RR could have been caused by the psychological management of our institution. As a matter of fact, the majority of patients receiving cancer treatment, after receiving consent, benefit from the psychological consultancy services provided, if deemed necessary by the psychologist. Additionally, it is for the benefit of the

patients in many aspects that they are receiving respiratory rehabilitation under the supervision of an institution. First of all, they no longer need to deal with their daily responsibilities. Additionally, as it is not allowed for the relatives to accompany the patient at all times, the patient is provided with an environment that will allow them to focus on themselves. This significant deterioration in their emotional state makes it necessary for us to provide specialized care to our unstable patients, also after discharge.

In this observational study, 42% of the relative patients completed their 6-month questionnaire. Additionally, it should be noted that these patients are probably the most motivated ones. In fact, it cannot be said that our study is based on the broadest data that can be obtained. For example, we did not have any functional respiration data, and again, we also did not have any information on the level of anxiety, depression, and the quality of life before surgery. Similarly, we had not reviewed the psychotropic medicine use of our patients, and we cannot tell whether psychological management decreases the use of medication. Most importantly, our study was not randomized, meaning, we cannot officially conclude that RR is superior to conventional treatment.

Thoracotomy, a procedure performed for major pulmonary resection, is an important cause of morbidity and mortality. (23). It is interesting that peri-operative respiratory rehabilitation decreases this rate. RR provided prior to surgery is directed at mitigating complications that may be observed after the surgery, especially in fragile patients. The purpose of post-operative respiratory rehabilitation is to accelerate recovery and to make the patient autonomous as quickly as possible. (23).

Finally, the increasing use of videothoracoscopy in major pulmonary resections constitutes real progress, as it mitigates the post-operative complications and most importantly, pain. (24). In conclusion, RR provided right after surgery makes it possible to improve the quality of life rapidly and sustainably. However, the improvement in the emotional state, more precisely anxiety and depression, is temporary. Nevertheless, it will be possible to identify the unstable patients with the in-patient treatment to be provided at the hospital, thus it may be possible to consider providing care to these patients at their homes after

discharge. The physicians of the relative fields should consider directing the patients with to an exercise program following lung resection. More research is required for verifying the effectiveness of exercise in post-operative lung cancer patients and whether the effects will be maintained after the period of active intervention.

### Acknowledgements

We would like to thank Physiotherapist Saniye Aydınoğlu for her contributions.

### Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Funding

The authors declared that this study has received no financial support.

### Author contributions

CH: Literature search and analysis, design and concept of the article, case collection, data gathering and workflow planning, forming the general lines and framework of the study, regulation of the presentation of the information and data in the article. DGI: Processing, preparation and writing of the collected information, critically and intellectually evaluating the content of the article, analysis of the content of the article, evaluating the accuracy of the data, Statistical evaluation of the article data and the arrangement and interpretation of these data.

### REFERENCES













1. Miyoshi S, Yoshimasu T, Hirai T, et al. Exercise capacity of thoracotomy patients in the early postoperative period. *Chest* 2000; 118:384-90.
2. Cavalheri V, Tahirah F, Nonoyama M, Jenkins S, Hill K. Exercise training for people following lung resection for non-small cell lung cancer – a Cochrane systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 585–594.

3. Shannon VR. Role of pulmonary rehabilitation in the management of patients with lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(4):334–9.
4. Edvardsen E, Skjonsberg OH, Holme I, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 244–250.
5. Beaumont M, Péran L, Berriet AC, Le Ber C, Le Mevel P, Courtois-Communier E, Couturaud F. Effect of different form of upper limb muscles training on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: A study protocol. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 18;99(38): e22131. doi: 10.1097/MD.00000000000022131. PMID: 32957334.
6. Pouwels S. et al. The usefulness of preoperative exercise therapy in patients scheduled for lung cancer surgery; a survey among Dutch pulmonologists and cardiothoracic surgeons. *Support Care Cancer.* 2020 Apr;28(4):1983-1989. doi: 10.1007/s00520-019-05014-6. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31385099.
7. Zheng Y. et al. Does a pulmonary rehabilitation based ERAS program (PREP) affect pulmonary complication incidence, pulmonary function and quality of life after lung cancer surgery? Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2020 Feb 18;20(1):44. doi: 10.1186/s12890-020-1073-6. PMID: 32070326; PMCID: PMC7029521.
8. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, Fulham MJ, McCaughan BC. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):233–41.
9. Arbane G, Tropman D, Jackson D, et al. Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: randomised controlled trial. *Lung Cancer* 2011; 71:229–34.
10. Edvardsen E, Skjonsberg OH, Borchsenius F, Anderssen SA. Effect of training on maximal oxygen uptake and muscular strength after lung cancer surgery - a randomized controlled trial. *Eur Respir J.* 2013;42(Suppl 57):369.
11. Carreon LY, Jespersen AB, Støttrup CC, Hansen KH, Andersen MO. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale Associated with Outcomes After Lumbar Spine Surgery? *Global Spine J.* 2020 May;10(3):266-271. doi: 10.1177/2192568219845662. Epub 2019 May 1. PMID: 32313791; PMCID: PMC7160812.
12. Arbane G, Douiri A, Hart N, Hopkinson NS, Singh S, Speed C, et al. Effect of postoperative physical training on activity after curative surgery for non-small cell lung cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Physiotherapy.* 2014;100(2):100–7.
13. Salhi B, Haenebalcke C, Perez-Bogerd S, Nguyen MD, Ninane V, Malfait TLA, et al. Rehabilitation in patients with radically treated respiratory cancer: a randomised controlled trial comparing two training modalities. *Lung Cancer* 2015; 89: 167–174.
14. Ni H-J, Pudasaini B, Yuan X-T, Li H-F, Shi L, Yuan P. Exercise training for patients pre- and postsurgically treated for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2017; 16: 63–73.
15. Stigt JA, Uil SM, van Riesen SJH, et al. A randomized control- led trial postthoracotomy pulmonary rehabilitation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8:214-21.
16. Cavalheri V, Jenkins S, Cecins N, Gain K, Hill K. Comparison of the six-minute walk test with a cycle-based cardiopulmonary exercise test in people following curative intent treatment for non-small cell lung cancer. *Chron Respir Dis* 2016; 13: 118–127.
17. Handy JR, Asaph JW, Skokan L, et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of live before and after surgery. *Chest* 2002; 122:21-30.
18. Sarna L, Evangelista L, Tashkin D, et al. Impact of respi- ratory symptoms and pulmonary function on quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *Chest* 2004; 125:439-45.
19. Schulze T, Schniewind B, Dohrmann P, et al. The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2009; 135:322-9.
20. Criner GJ, Dreher M, D'Ambrosio CM, Zuwallack R, Geiseler J, Pépin JL. COPD Advanced Patient Management. *Chest.* 2018 Jun;153(6):1497-1498. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.054. PMID: 29884254.

21. Myrdal G, Valtysdottir S, Lambe M, et al. Quality of life following lung cancer surgery. *Thorax* 2003; 58:194-7.
22. Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, et al. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. *Br J Cancer* 2013; 109:2301-8.
23. Voisin F, D'après la communication de R. Gauthier (Amiens). *Rehabilitation périopératoire en chirurgie thoracique (hors réduction de volume pulmonaire et transplantation)*. *Rev Mal Respir Actualités* 2014; 6:267-9.
24. Cattoni M. Et al. Analysis of pneumothorax recurrence risk factors in 843 patients who underwent videothoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax: results of a multicentric study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Jul 1;31(1):78-84. doi: 10.1093/icvts/ivaa064. PMID: 32353121.

# Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi COVID-19 İzlem Merkezi: İşleyiş ve Ön Bulgular

DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY HOSPITAL COVID-19 FOLLOW-UP CENTER: PERFORMANCE AND PRELIMINARY FINDINGS

 Belgin ÜNAL<sup>1</sup>,  Ahmet Naci EMECEN<sup>1</sup>,  Salih KESKİN<sup>1</sup>,  ÖYKÜ TURUNÇ<sup>1</sup>,  Ecem BAŞOĞLU ŞENSOY<sup>1</sup>,  Neslişah ŞİYVE<sup>1</sup>,  Ahmet Furkan SÜNER<sup>1</sup>,  Arzu NAZLI<sup>2</sup>,  Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK<sup>3</sup>,  Arzu SAYINER<sup>4</sup>,  Oğuz KILINÇ<sup>3</sup>,  Vildan AVKAN OĞUZ<sup>2</sup>,  Murat DUMAN<sup>5</sup>,  Naciye Sinem GEZER<sup>6</sup>,  Hasan Can CİMİLLİ<sup>7</sup>,  Tolga BİNBAY<sup>7</sup>,  Mehmet Birhan YILMAZ<sup>8</sup>,  Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ<sup>9</sup>,  Serdar BAYRAK<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>7</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>8</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>9</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>10</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** COVID-19 yeni bir hastalıktır ve kısa ve uzun dönem etkilerinin tanımlanması gerekmektedir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi'nde COVID-19 tanısı alan kişilerin sağlık durumu açısından izlenmesi, verilerinin kaydı, raporlanması ve yorumlanmasını sağlamak amacıyla COVID-19 İzlem Merkezi kurulmuştur. Bu yazının amacı, DEÜ COVID-19 İzlem Merkezi'nin işleyişini ve kullanılan yöntemleri tanıtarak görüşülen kişilerin temel özelliklerini sunmaktır.


**Gereç ve Yöntem:** DEÜTF'de PCR ile COVID-19 tanısı alan 9896 kişi izleme alınmıştır (15 Temmuz 2021 itibarıyla). İzlem kapsamında hastalar 1'inci, 3'üncü ve 6'ncı aylarda telefonla aranarak sosyo demografik özellikler, sağlık durumu, kronik hastalık öyküsü, başlangıçtaki ve son 7 gün içindeki semptomlar, yaşam kalitesi, COVID-19 sonrası sağlık hizmet kullanımı ve nedenleri hakkında veri toplanmıştır. Veriler R programı ile analiz edilmiş ve tanımlayıcı bulgular sunulmuştur.

**Bulgular:** DEÜ COVID-19 İzlem Merkezi, çalışmalarına Ocak 2021'de başlamıştır. Merkezde 15 Temmuz 2021 tarihine kadar 4210'u birinci ay, 4403'ü üçüncü ay ve 4763'ü altıncı ay izlemi olmak üzere toplam 13375 görüşme tamamlanmıştır. İzlem merkezinin ulaşma oranı yaklaşık olarak %85'tir. Görüşme yapılan kişilerin %51,4'ü kadındır, yaş ortalaması ise 44'tür.

## Belgin ÜNAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: [belgin.unal@deu.edu.tr](mailto:belgin.unal@deu.edu.tr)

 <https://orcid.org/0000-0003-2860-7413>

Görüşülen kişilerin %10,3'ü sağlık çalışanıdır. Hastaların %39,9'unun en az bir kronik hastalık öyküsü vardır. Hastaların %88,4'nün başvuru sırasında bir semptomu vardır ve %14,6 sı COVID-19 nedeniyle hastaneye yatarak tedavi almıştır.

**Sonuç:** DEÜ-COVID-19 İzlem Merkezi'nde, COVID-19 hastalarının izlemi için gerekli veri kayıt altyapısı oluşturulmuştur. Oluşturulan hasta kayıtları, hastalığın tanı, tedavi ve önlenmesine yönelik multidisipliner araştırmaların planlanmasında kullanılabilir. Merkezde oluşturulmuş olan izlem sisteminin sürdürülebilmesi açısından kurumsal, güçlü bir bilgi-işlem altyapısının kurulması ve kalıcı personel desteğinin sağlanması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** post-covid 19, izlem, sağlık durumu

#### ABSTRACT

COVID-19 is a new disease and its short- and long-term multidimensional effects need to be defined. Dokuz Eylül University (DEU) Hospital Covid-19 Follow-up Centre was established in January 2021. The aim of this article is to introduce the methods used in the operation of the DEU-COVID-19 Follow-up Center and present the basic characteristics of the patients interviewed.

**Materials and Methods:** In total 9896 people who diagnosed with COVID-19 by PCR in DEU Hospital were included in the follow-up (as of 25 June 2021). Patients were called on the 1st, and 6th months of diagnosis by phone. Data on sociodemographics, health status, chronic disease histo, existing symptoms, at the diagnosis and in the last 7 days, quality of life and health service use were collected. Descriptive statistics were presented.

**Results:** DEU Covid-19 Follow-up Center started to work in January 2021. Until July 15th 2021, a total of 13375 interviews, 4210 of which were in the first month 4403 in the third month and 4763 in the sixth month were completed. The response rate was approximately 85%.

The average age of participants is 51,4% of them are women, 10,3% are health workers, 39,9% of patients have a history of at least one chronic disease. 88,4% of patients had a symptom at diagnosis and 14,6% of the patients were hospitalized for treatment due to COVID-19.

**Conclusion:** The infrastructure of DEU-COVID-19 Follow-up Center been established. The patient records created can be used in planning multidisciplinary studies for the diagnosis, treatment and prevention of the disease. In order to sustain the work of the center, an institutional, strong IT infrastructure and permanent personnel support is crucial.

**Keywords:** post-covid 19, follow-up, health status

2019 yılı Aralık ayının sonunda Çin'in Wuhan eyaletinde coronavirus ailesine ait yeni bir viral etkenin neden olduğu atipik pnömoni vakaları rapor edilmiştir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS-CoV-2) olarak tanımlanan etkenin oluşturduğu hastalık, Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ) tarafından "Coronavirusedisease-19" (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19, 2020'nin başından bu yana dünyanın her köşesine ulaşmış, pek çok ülkenin sağlık sistemini zorlamıştır (1). Ülkemizde ilk vakanın saptandığı 11 Mart 2020'den bu yana toplam 5.409,027 vaka

saptanmış ve 49576 ölüm olmuştur (2). Dünya genelinde ise DSÖ'nün yayınladığı verilere göre 25.06.2021 tarihi itibari ile 179,686,071 vaka ve 3,899,172 dir (3).

COVID-19, asemptomatik enfeksiyon kliniği ile seyredebileceği gibi ateş, öksürük, halsizlik, diare, baş ağrısı, kas ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla ilerleyen hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan solunum yetmezliğine neden olan ağır bir pnömونيye hatta ölüme kadar ilerleyen geniş klinik spektrumu olan bir hastalıktır (4). Solunum yolları COVID-19'dan en çok etkilenen sistem olmakla birlikte, öksürük ve nefes darlığı gibi bazı semptomların iyileşme sonrası kalıcı olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (5). Çin'de yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise COVID-19 hastalarının BT bulgularının taburculuktan 3 ay sonra da devam ettiği görülmüştür (6).

COVID-19'un solunum sisteminin yanı sıra vücuttaki diğer organ ve sistemleri de etkilediği belirtilmektedir (4-7). Pandeminin başından bu yana iyileşip taburcu olan hasta sayısı arttıkça COVID-19'un yol açtığı ikincil sorunlar hakkındaki bilgi artmaktadır (8). Özellikle uzun süre yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda fiziksel, bilişsel ve duygusal komplikasyon riskinin arttığı öne sürülmüştür (9). İtalya'da yapılan bir çalışmada iyileşmiş COVID-19 hastalarında inflamasyonun psikiyatrik hastalıklar için bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmış ve bir aylık takip sonrası psikiyatrik sekel riskini arttırdığı gözlenmiştir (10).

Hastalığın uzun dönem etkileriyle ilgili bilgi zaman geçtikçe artmaktadır. Daha önce influenza ve MERS için takip programları geliştirmiş olan DSÖ, COVID-19 için takip programı oluşturulması gerektiğini vurgulamıştır (11). ISARIC, PHOSP-COVID gibi ulusal ve uluslararası kohort çalışmaları hastalığın uzun dönem etkilerini ortaya koyabilmeyi hedeflemektedir (12-13). Hastalığın uzun dönem etkilerini ve oluşturabileceği komplikasyonları bilmek; aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlamak ve sağlık sistemleri üzerindeki yükün hafifletilmesi adına büyük yarar sağlayacaktır (4-14).

Hastalığın uzun dönem etkileri sadece klinik sekeller ile sınırlı değildir. COVID-19 geçiren hastaların aile, sosyal hayat, sosyal ilişkiler, sağlık davranışları,

fiziksel ve ruhsal sağlık, yeti yitimi, işsizlik, sosyoekonomik durum, işgücüne katılım, yalnızlık, sosyal dışlanma ve ayrımcılık gibi pek çok boyut açısından da izlenmesi önerilmektedir (15).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde COVID-19 tanısı alan kişilerin sağlık durumu açısından multidisipliner bakış açısıyla izlenmesi, verilerinin kaydı, raporlanması ve yorumlanmasını sağlamak amacıyla COVID-19 İzlem Merkezi kurulmuştur. Bu yazının amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi COVID-19 İzlem Merkezi'nin (DEÜ-COVİMER) işleyişini ve kullanılan yöntemleri tanıtır ve görüşülen kişilerin temel özelliklerini sunmaktır.

### Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, PCR ile kesin COVID-19 tanısı alan kişilerin sağlık durumu açısından multidisipliner bakış açısıyla izlenmesi amacıyla Ocak 2021'de COVID-19 İzlem Merkezi kurulmuştur. Merkez, DEÜ Hastanesi Başhekimliğine bağlı bir birim olarak yapılandırılmıştır. Merkezin oluşturulması aşamasında COVID-19 hastalığının tanı, tedavi ve sürveyansında çalışan birimlerden öğretim üyeleri ile toplantılar yapılarak merkezin amacı ve işleyiş tanımlanmıştır.

### Merkezin personel yapısı

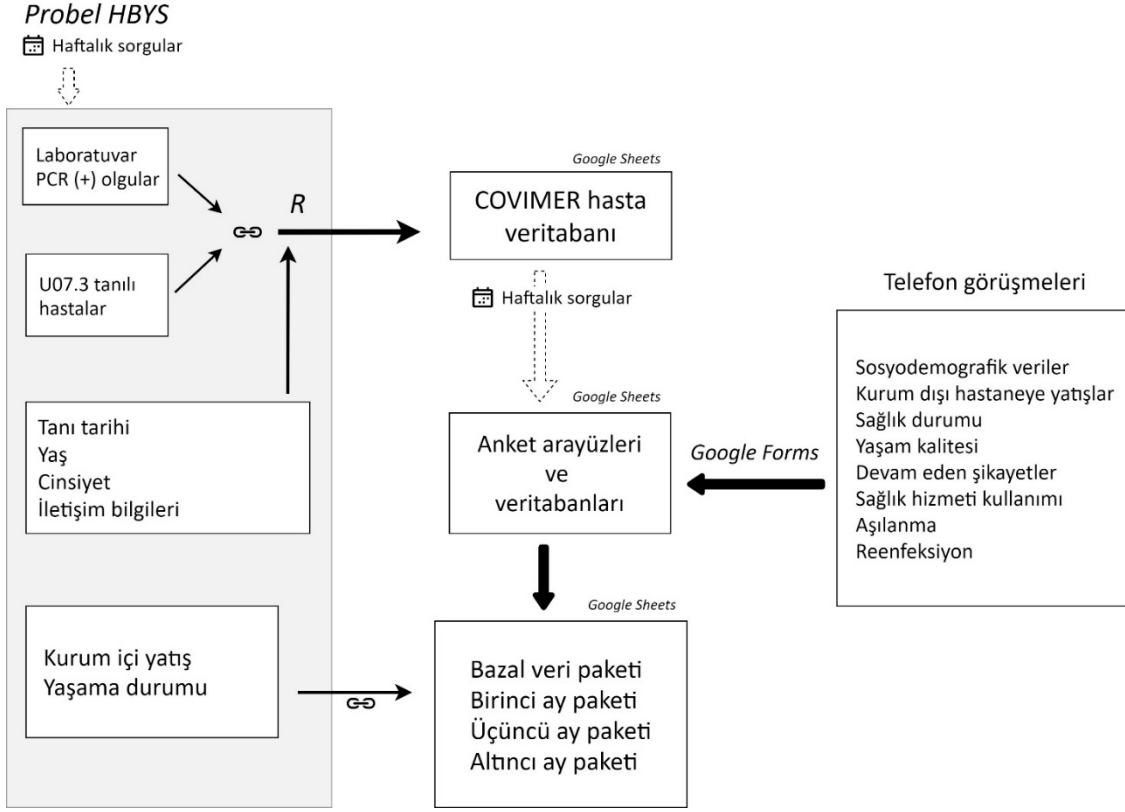
Merkezin işleyişini sağlamak için bir Başhekim yardımcısı (S.B.) sorumluluk üstlenmiştir, koordinatörlüğünü ise Halk Sağlığı AD' dan bir öğretim üyesi (BÜ) yürütmektedir. Merkezin bilgi işlem altyapısı, veri toplama ve izlem işleri Halk Sağlığı AD' dan bir Epidemiyoloji Yan Dal Uzmanı ve beş araştırma görevlisi tarafından sağlanmaktadır. Hasta aramalarını ise beş sekreter yürütmektedir.

### İzlem altyapısı

DEÜ Hastanesinde U07.3 tanı kodu alan hastalar ve PCR testi pozitif olan hastalar Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden belirli aralıklarla taranarak hasta veri tabanı oluşturulmuştur (Şekil 1).



Şekil 1.

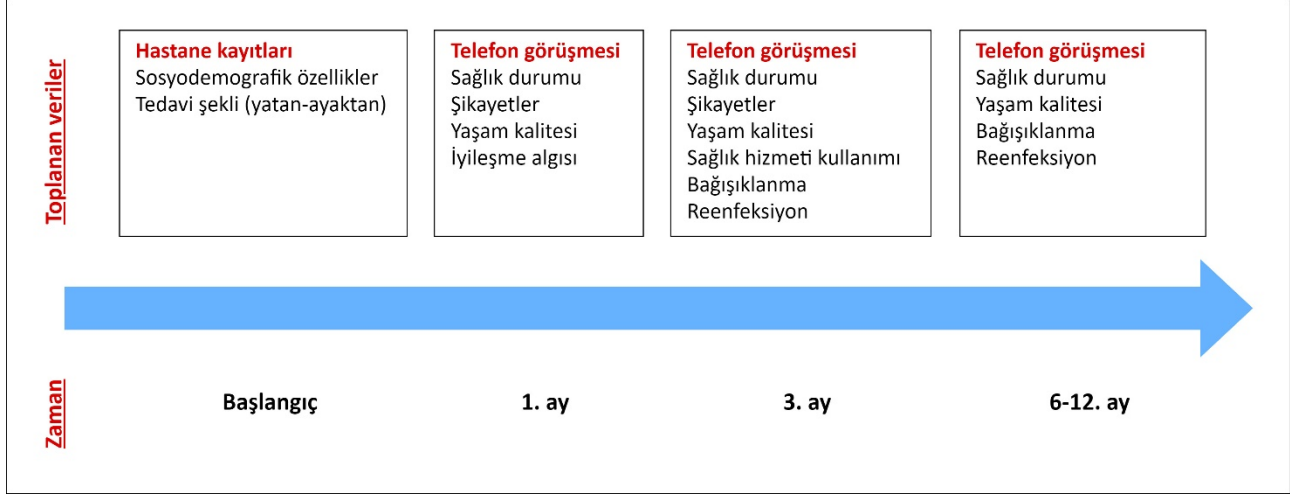


### İzlem Yöntemi

Hastaların tanı tarihi, yaş, cinsiyet ve iletişim bilgileri HBYS üzerinden elde edilmektedir. Hastaya ulaşılamadığı durumda iletişim bilgileri Sağlık Bakanlığı'nın Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) üzerinden kontrol edilmiştir. Hasta verileri işlenmeden önce anonim hale getirilmiştir. Hasta veri tabanına aktarılan kişilerin belirli periyotlardaki izlemlerinin sistematik olarak planlanması, personele belirli sayıda izlemin tanımlanması, görevli personelin izlem formlarına ulaşımının sağlanması, gerçekleştirilen her bir izlemde elde edilen verilerin ayrı bir veri tabanında saklanması için web tabanlı Google Sheets ve Google Forms programlarından yararlanılmıştır. Görüşme formları için web tabanlı ara yüz oluşturulmuş ve görüşmeler sırasında veri kaydı yapılmıştır.

İzlem kapsamında hastaların 1., 3. ve 6. aylarda telefonla aranması ve yapılandırılmış bir görüşme formu yardımıyla veri toplanması planlanmıştır (Şekil 1 ve Şekil 2). Her izlem zamanı için ayrı ayrı görüşme formları oluşturulmuştur. Görüşme formları ilgili literatür gözden geçirilerek oluşturulmuş (16-17); az sayıda sağlık çalışanı ve sağlık çalışanı olmayan kişide denenmiş, anlaşılmayan ya da işlemeyen kısımlar gözden geçirildikten sonra kullanılmaya başlanmıştır. Görüşme formu Google Forms'da oluşturulmuş, görüşmeler sırasında elde edilen bilgiler anında elektronik ortama kaydedilmiş ve bir veri tabanında depolanmıştır. Görüşmeler ortalama 15-20 dakikalık bir sürede tamamlanmaktadır.

Şekil 2.



### İzlemlerde toplanan veriler

Sosyodemografik özellikler, hastanın ölü ya da sağ olma durumu, hastanın beyanına dayalı doktor tarafından tanı konmuş kronik hastalık öyküsü, başlangıçtaki ve son 7 gün içindeki semptom sorgusu, yaşam kalitesi, hastanın beyanına dayalı COVID-19 tanısı aldıktan sonra sağlık hizmet kullanımı (poliklinik başvuruları, hastane yatış vb) ve kullanma nedenleri incelenmiştir (Şekil 2). Her izlemlerde toplanan veriler ayrı veri paketleri şeklinde kaydedilmiştir (Şekil 1). Bazal veri paketi hastaların yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, medeni durum, meslek, algılanan ekonomik durum, sigara-alkol kullanım durumu, kronik hastalıklar, ilk başvurudaki şikayetler ve hastaneye yatış durumunu içermektedir. Birinci ay veri paketi, devam eden şikayet varlığı, yaşam kalitesi (EQ5D), iyileşme algısı ve sağkalm bilgisini içermektedir. Üçüncü ay veri paketi, birinci aydaki bilgilere ek olarak reenfeksiyon, yeni ortaya çıkan hastalıklar, sağlık hizmet kullanımı, COVID-19 aşısı olma bilgilerini içermektedir. Altıncı ve 12'inci ay veri paketleri, sağlık hizmet kullanımı bilgisi hariç olmak üzere 3. ayda toplanan verileri içermektedir. 18 yaş altı çocuk hastalar da izlemlerin kapsamındadır. Toplanan veriler izlem aylarına göre ayrı veri paketleri şeklinde elektronik olarak arşivlenip yedeklenmektedir.

### Görüşmecilerin eğitimi ve standardizasyonu

Görüşme ekibinde beş sekreter ve iki aylık bir dönem için tıp fakültesi 6. sınıf öğrencileri yer almıştır. Görüşmeleri yapan personelin veri toplama formları, telefonla yapılacak görüşmeler ve veri kaydı konusunda eğitim ve standardizasyonunu sağlamak için uygulamalı eğitimler yapılmıştır. Görüşmecilere COVID-19 hakkında genel bilgiler ve bu hastalıktan korunma önlemleri hakkında bilgiler sunulmuş, veri kayıt akışı anlatılmış, anket formu ve yönergeleri tanıtılmış ve görüşmeler için gerekli temel iletişim becerileri eğitimi verilmiştir. Sekreterlerin "role-play" yöntemiyle senaryo üzerinden farklı özellikteki hastalarla görüşme yapma uygulamaları sağlanmış ve geribildirim verilmiştir.

### İstatistik değerlendirmeler

Veri temizleme ve birleştirme çalışmaları devam ettiğinden bu yazıda sadece tanımlayıcı temel bulgular sunulmuştur. Değişkenlerin tanımlayıcı analizleri için sınıflanmış veriler sayı ve yüzde olarak; sayısal veriler ise ortalama ve standart sapma şeklinde sunulmuştur. Analizler R versiyon 4.0.2 (<https://www.r-project.org/>) ile yapılmıştır. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 18.01.2021- Karar No: 2021/02-66).

**BULGULAR**

DEÜ hastanesine başvurup COVID-19 tanısı alan hasta sayısı 15 Temmuz 2021 itibarıyla 9896 kişidir.

DEÜ-COVİMER; Ocak 2021'de, Aralık 2020'de başvuran hastaların birinci ay izlemleriyle çalışmalarına başlamıştır. Kasım 2020'de başvuran hastalar ise üçüncü ay izleminden başlayarak programa alınmıştır. DEÜ-COVİMER'de 15

Temmuz 2021 tarihine kadar 4210'u birinci ay, 4395'ü üçüncü ay ve 4763'ü altıncı ay izlemi olmak üzere toplam 13368 görüşme tamamlanmış, 590 kişi ise arandığı halde görüşmeyi kabul etmemiştir.

Tablo 1'de aylara göre tanı alan ve izlemi tamamlanan hasta sayıları görülmektedir.

**Tablo1.** Aylara göre DEÜ COVİMER COVID-19 tanısı alan hasta sayısı ve izlem oranları, 15 Temmuz 2021

		Birinci ay izlemi						Üçüncü ay izlemi						Altıncı ay izlemi					
		Tamamlanan		Ulaşılamayan		Red		Tamamlanan		Ulaşılamayan		Red		Tamamlanan		Ulaşılamayan		Red	
Ay-Yıl	Hasta Sayısı	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Mart-Ekim 2020	2499													1566	63	259	10	61	2
Kasım-2020	2386							2149	90	94	4	136	6	1907	80	147	6	31	1
Aralık-2020	1560	1342	86	133	9	85	5	1216	78	168	11	55	4	1068	69	120	8	17	1
Ocak-2021	275	244	89	18	7	13	5	235	85	16	6	4	1	222	81	9	3	4	2
Şubat-2021	175	159	91	8	5	8	5	135	77	14	8	7	4						
Mart-2021	680	605	89	52	8	23	3	498	73	77	11	30	4						
Nisan-2021	1764	1378	78	298	17	88	5	162	9	9	1	5	0						
Mayıs-2021	557	482	87	52	9	23	4												
Toplam	9896	4210	84 <sup>a</sup>	561	11 <sup>a</sup>	240	5 <sup>a</sup>	4395	87 <sup>b</sup>	378	7 <sup>b</sup>	237	5 <sup>b</sup>	4763	71 <sup>c</sup>	535	8 <sup>c</sup>	113	2 <sup>c</sup>

a: Paydadan Kasım 2020 ve önceki hastalar çıkarılmış, b: Paydadan Mart-Ekim 2020 ve Nisan-Mayıs 2021 hastaları çıkarılmış c: Payda Şubat 2020 ve öncesi hastaları içermektedir.

Buna göre Aralık 2020'den bu yana DEÜ hastanesine başvurup birinci ay izlem planına alınan 5011 hastanın %84'ü ile görüşme yapılmış, %11'ine ulaşılamamış %5'i ise görüşmeyi reddetmiştir. Kasım 2020'den bu yana başvuran tüm hastalar için üçüncü ay izlemi planlanmıştır. Makale hazırlandığı dönemde henüz arama zamanı gelmemiş olan hastalar dışarıda bırakıldığında kalan 5076 kişiden %87'si ile görüşülmüş, %7'sine ulaşılamamış %5'i ise görüşmeyi kabul etmemiştir. Başvuran tüm hastaların (n=9896) altıncı ay izlemi planlanmıştır. 15 Temmuz 2021'e kadar 6.ay anketi için görüşülen hasta sayısı 4763'tür. Tamamlanan görüşmelerin oranı %71'dir. Aranan kişilerden %2'si görüşmeyi kabul etmemiştir.

Tablo 2'de görüşme yapılan hastaların tanımlayıcı bilgileri sunulmuştur. 26 Temmuz 2021 tarihine kadar en az bir kez görüşme yapılan erişkin hasta sayısı 7236'dır. Görüşme yapılan kişilerin %51,4'ü kadındır, yaş ortalaması ise 44'tür. Görüşülen kişilerin %10'u sağlık çalışanıdır. Hastaların %39,9'unun en az bir kronik hastalık öyküsü vardır. Hastaların %88'inin başvuru sırasında bir semptomu vardır. Hastaların %14,6'sı COVID-19 nedeniyle hastaneye yatarak tedavi almıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Görüşme yapılan en az bir anketi yanıtlamış olan 18 yaş ve üzerindeki hastaların demografik özellikleri ve hastaneye yatış durumları, 26 Temmuz 2021

	Sayı (%)	n
Yaş, ort±S	44±16	7236
Kadın	3725 (51,4)	7236
Sağlık çalışanı	746 (10,3)	7236
Kronik hastalık öyküsü	2872 (39,9)	7183
Başvuruda şikayet varlığı	5132 (88,4)	5801 <sup>a</sup>
Hastaneye yatış varlığı	1054 (14,6)	7236

a: Payda Kasım 2020 ve sonrasında tanı alan hastaları içermektedir.

## TARTIŞMA

DEÜ-COVİMER'de Pandeminin başından bu yana hastanede tanı almış tüm hastalar (15 Temmuz 2021 itibarıyla 9896 kişi) izlem programına alınmıştır. İzlem takvimine uygun olarak hastalar telefonla aranarak sağlık durumu ve süren şikayetlerle ilgili veri toplanıp analiz edilmektedir. COVID-19 hastalarının hastalık sonrası izlemi, hastalığın doğal gidişini ve klinik sekellerini saptamak kadar hastalığın sosyo ekonomik sonuçlarını izlemek açısından da önemlidir. DEÜ-COVİMER'in COVID-19 hasta izlemlerinde ulaşma oranı yaklaşık olarak %85'tir. Ulaşıldığı halde görüşmeyi reddetme oranı yaklaşık %5'tir. Görüşülen hastaların yaklaşık %40'ının altta yatan bir kronik hastalığı vardır ve %88'i herhangi bir semptoma sahiptir. Hastaların %14,6'sı hastaneye yatarak tedavi olmuştur.

COVID-19 hastalığının doğal gidişini ve klinik sekellerini saptamak amacıyla pek çok kohort çalışması planlanmıştır(18–20). İlk çalışmalar daha çok hastaneye yatan hastaları (6) ya da hastalığı ağır semptomlarla geçiren ve yoğun bakıma yatan hastaları kapsamıştır (7-20-21). İzleyen dönemde Covid-19'u hafif geçiren hasta gruplarını izleme alan çalışmaların kısa dönem izlem sonuçları yayınlanmıştır (19). Pandeminin ilk dönemindeki çalışmalar ağırlıklı olarak Çin ve Batı ülkeleri kaynaklı iken son dönemde İran, Bangladeş gibi ülkelerin çalışmaları da yayınlanmaya başlamıştır (6-7-18-20-22). Son dönemde bir yıllık izlem sonuçlarıyla ölüm riskini tahmin etmeyi amaçlayan çalışmaların sonuçları yayınlanmıştır (19). Ayrıca hastaları kardiyak (23) ve nörolojik sonuçlar (24) açısından izleyen çalışmalar da vardır.

DSÖ, hastaların COVID-19 sonrası klinik izlemi ve terminoloji birliği konusunda rehberlik etmektedir. DSÖ önderliğinde post-covid klinik durumlarını tanımlamak amacıyla uzman gruplarla toplantılar düzenlenmiş ve bu konuda raporlar hazırlanmıştır. (25).

Uluslararası ağır akut solunumsal enfeksiyonlar ve yeni ortaya çıkan enfeksiyonlara karşı 2011'de oluşturulmuş bir federasyon olan "International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium" (ISARIC) COVID-19'un ortaya çıkmasıyla birlikte hazırlıklarını bu alana kanalize etmiştir (12). ISARIC'un

temel amaçları klinik tedaviyi geliştirmek, halk sağlığı kontrol önlemleri için kanıt oluşturmak ve yeni tanı yöntemleri, ilaç ve aşıların geliştirilmesini desteklemek olarak açıklanmaktadır (12). COVID-19 hastalığının akut döneminden sonra bireylerin klinik sonuçlar, sağkalım yanısıra sosyoekonomik durumlar, sağlık davranışları açısından izlenmeleri de çok önemlidir. ISARIC oluşturulan kapsamlı veri toplama protokollerini bilim çevrelerinin kullanımına açmıştır (26). DEÜ-COVİMER'in izlem protokolleri ve veri toplama formları oluşturulurken DSÖ, ISARIC ve benzeri kaynaklardan yararlanılmıştır.

Salgının başlangıcında ülkemizde de COVID-19 izlem merkezleri kurulmuştur. İstanbul Tıp Fakültesi Covid İzlem Merkezi hastaları klinik ve laboratuvar bulguları açısından izlemeye başlayan ilk merkezdir (27). Basından öğrenildiği kadarıyla Eskişehir Şehir Hastanesi'nde de bir COVID-19 İzlem merkezi açılmıştır (28).

#### **Çalışmanın güçlü ve kısıtlı yanları**

DEÜ-Covid-19 İzlem Merkezi, hastaneye başvuran tüm COVID-19 hastalarını kapsamaktadır. DEÜ hastanesi pandemi hastanesi olduğu ve başvuran tüm hastaları ücretsiz kabul ettiği için başvuran hastaların toplumu yansıttığı düşünülebilir. Literatür incelendiğinde yayınlanan çalışmaların daha çok belli bir klinikte izlenen ya da hastane yatışı olan, sayıca küçük hasta gruplarını içerdiği görülmektedir (6-20). İzlem kapsamına alınan hasta sayısının büyüklüğü, her spektrumdan hasta içermesi ve topluma genellenebilirliği açısından

DEÜ-COVİMER hasta izlem verileri çok değerlidir.

DEÜ-COVİMER kayıtları gelecekte yapılacak çalışmalar açısından önemli fırsat sunmaktadır. Öncelikle pandeminin başından beri hastaneye başvuran tüm hastalar DEÜ- COVID-19 kohortunu oluşturmaktadır. Kohort, kısa ve uzun dönem klinik, laboratuvar ve sosyo ekonomik sonuçlar gibi pek çok sonuç değişkeni açısından izlenebilir. İzlem programında veri bağlantılandırmaya (data linkage) olanak verecek bir tasarım kurgulandığından hastane bilgi sistemindeki klinik veri ve laboratuvar verisi, SGK verisi ve ulusal veri tabanları olan Aile Hekimliği Bilgi Sistemi ve Ölüm Bilgi Sistemi verisiyle bağlantılandırılarak kayıtlar üzerinden uzun dönem izlem

çalışmaları planlanabilir. Ayrıca kayıt sisteminde yer alan belli özellikteki hastalar belirlenerek ileri multidisipliner, temel ve klinik çalışmalar planlanabilir.

COVID-19 geçiren hastalarda hastalığın kısa, orta ve uzun dönem etkilerini tanımlamak için ileriye doğru yapılan izlemler gereklidir. Hastalardaki değişiklikleri COVID-19 'la ilişkilendirebilmek için ise hastaların hastalık öncesi durumunu da bilmek gerekir. Bunun için varsa hastaların sağlık kayıtlarından yararlanılabilir. Ancak sağlık kayıtlarında, özellikle kronik hastalıklarla izlenmekte olan hastaların bazı sağlık verilerini bulmak mümkün olabilir. COVID-19 öncesi sağlık sorunu olmayan kişilerin sağlık kayıtlarında veri bulunmayacaktır. O nedenle başka amaçlarla izlenmekte olan kohortların bu konuda bir fırsat olabileceği düşünülmektedir (15). Türkiye'de Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması (2011) ulusal bir kohort olması ve Türkiye'deki her aile hekimine kayıtlı 15 yaş üstü nüfusu kapsayan 18 binin üzerinde kişi içermesi nedeniyle bu konuda bir fırsat oluşturmaktadır (16)

COVID-19 izlem merkezinde veriler telefon görüşmeleri yoluyla toplanmaktadır. Görüşmecilerin eğitim ve standardizasyonu için başlangıçta bir günlük eğitim yapılmış sonrasında da bire bir veri kalitesi açısından monitorizasyon sürdürülmüştür.

DEÜ-COVİMER veri tabanındaki verilerin hastaların beyanına dayalı olması kısıtlılık olabilir. Bu kısıtlılığın aşılması açısından hastaların ya da yakınlarının yanlış veya eksik hatırlamasına bağlı olarak bazı verilerin birkaç kaynaktan doğrulanması gerekebilir. Özellikle ilk başvuru semptomu, hastaneye yatış ve çıkış tarihi gibi veriler araştırma amaçlı kullanılacağına hastane kayıtlarından da doğrulanmalıdır.

#### **Covid izlem merkezinin sürdürülebilirliği**

Merkezde oluşturulmuş olan izlem sisteminin sürdürülebilmesi açısından kurumsal, güçlü bir bilgi-işlem altyapısının kurulması ve kalıcı bilgi-işlem çalışanının sağlanması gereklidir. Merkezde çalışmakta olan arama ekibinin sayı ve niteliğinin artırılması gerekmektedir. COVID-19 izlem merkezi çalışmalarının ilgili kliniklerle hasta izlemi ve bilgi-işlem açısından entegrasyonu geliştirilmelidir. COVID-19 izlem merkezinde telefonla

aranıp semptom sorgusu yapılan hastalardan klinik izlemi gerekenlerin ilgili polikliniklere yönlendirilmesi ve takibinin yöntemi belirlenmelidir. COVID-19 sonrası semptomları süren hastaların klinik izlem sıklığı ve niteliği konusunda Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon hastalıkları, İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Nöroloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Psikiyatri, Pediatri, Radyoloji ve diğer ilgili klinikler tarafından protokol ve algoritmalar oluşturulma konusunda çalışmalar sürmektedir.

### Sonuç

DEÜ- COVID-19 İzlem Merkezi'nde, COVID-19 hastalarının kohort olarak kısa, orta ve uzun dönem izlemi için gerekli veri kayıt altyapısı oluşturulmuştur. Oluşturulan hasta kayıtları, gelecekte yapılacak multidisipliner çalışmalar aracılığıyla klinik tedaviyi geliştirmek, halk sağlığı kontrol önlemleri için kanıt oluşturmak, yeni tanı yöntemleri, ilaç ve aşuların geliştirilmesini desteklemek amacıyla kullanılacak niteliktedir. Merkezde oluşturulmuş olan izlem sisteminin sürdürülebilmesi açısından kurumsal, güçlü bir bilgi-işlem altyapısının kurulması ve kalıcı personel desteğinin sürdürülmesi gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. 11 Mart 2020 [a.yer 28 Temmuz 2021]; Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
2. Genel Koronavirüs Tablosu [İnternet]. [a.yer 28 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [İnternet]. [a.yer 28 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>
4. Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Senthil Kumar N, Laldinmawii G, vd. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? *Sci Total Environ*. 10 Ağustos 2020;729:139021.
5. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, vd. Follow up of patients with

- severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 01 Kasım 2020;174:106197.
6. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, vd. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. Ağustos 2020;25:100463.
  7. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, vd. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 06 Haziran 2020;395(10239):1763-70.
  8. CDC. COVID-19 and Your Health [İnternet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 30 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>
  9. Rousseau A-F, Minguet P, Colson C, Kellens I, Chaabane S, Delanaye P, vd. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. *Ann Intensive Care*. 29 Temmuz 2021;11(1):118.
  10. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, vd. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. Ekim 2020;89:594-600.
  11. Unity Studies: Early Investigation Protocols [İnternet]. [a.yer 28 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>
  12. Sigfrid L, Cevik M, Jesudason E, Lim WS, Rello J, Amuasi J, vd. What is the recovery rate and risk of long-term consequences following a diagnosis of COVID-19? A harmonised, global longitudinal observational study protocol. *BMJ Open*. 01 Mart 2021;11(3):e043887.
  13. PHOSP [İnternet]. [a.yer 28 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.phosp.org/>

14. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J, European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med.* 15 Nisan 2020;52(4):jrm00044.
15. Demakakos P. Importance of population-based longitudinal studies to understanding the impact of COVID-19. *J Epidemiol Community Health.* 24 Mayıs 2021;jech-2021-217114.
16. Türkiye Kronik Hastalıkları ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması T.C. Sağlık Bakanlığı - E-Kütüphane Sistemi [İnternet]. [a.yer 30 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/462>
17. COVID-19 Long term protocol [Internet]. ISARIC. 2021 [a.yer 30 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/covid-19-long-term-follow-up-study/>
18. Sami R, Soltaninejad F, Amra B, Naderi Z, Javanmard SH, Iraj B, vd. A one-year hospital-based prospective COVID-19 open-cohort in the Eastern Mediterranean region: The Khorshid COVID Cohort (KCC) study. *PLOS ONE.* 05 Kasım 2020;15(11):e0241537.
19. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufiles E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, vd. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 01 Şubat 2021;27(2):258-63.
20. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley A, Viner J, Attwood M, vd. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up; results from a prospective UK cohort. *medRxiv.* 14 Ağustos 2020;2020.08.12.20173526.
21. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, vd. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* 16 Ocak 2021;397(10270):220-32.
22. Mahmud R, Rahman MM, Rassel MA, Monayem FB, Sayeed SKJB, Islam MS, vd. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PloS One.* 2021;16(4):e0249644.
23. Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. One-year Cardiac Follow-up of Patients With COVID-19 Pneumonia [İnternet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04501822); 2020 Ağu [a.yer 28 Temmuz 2021]. Report No.: NCT04501822. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04501822>
24. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, vd. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* Haziran 2020;41(6):1355-9.
25. Expanding our understanding of post COVID-19 condition: report of a WHO webinar - 9 February 2021 [Internet]. [a.yer 02 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240025035>
26. About us [Internet]. ISARIC. [a.yer 04 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://isaric.org/about-us/>
27. Üniversitesi İ. İstanbul Tıp Fakültesi'nde "COVID-19 Hastaları İzlem Merkezi" Açıldı [İnternet]. 2021 [a.yer 30 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.istanbul.edu.tr/tr/haber/istanbul-tip-fakultesinde-covid-19-hastalari-izlem-merkezi-acildi-550069006C007100670054007600350048003200370039007900700046006200610041004F003200370077003200>
28. Eskişehir Şehir Hastanesinde "Kovid-19 İzlem Merkezi" açıldı [İnternet]. [a.yer 30 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/eskisehir-sehir-hastanesinde-kovid-19-izlem-merkezi-acildi/2068398> .

# Koronavirüs Hastalığı-2019 Pandemisi Sırasında Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi; Niteliksel ve Niceliksel Olarak Neler Değişti?

F-18 FDG PET/CT STUDIES DURING COVID-19 PANDEMIA; THE QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHANGES

Özhan ÖZDOĞAN<sup>1</sup>, Bekir Emre KARADEMİRCİ<sup>1</sup>, Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN<sup>1</sup>, Ayşegül AKSU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Covid-19 pandemisi sonrası Hastanemiz Nükleer Tıp bölümünde yapılan F-18 FDG PET/BT tetkiklerinde sayısal azalma, hasta refere eden bölümlerde ve tetkik endikasyonlarında bir farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Pandemi öncesi ve sonrası Nisan-Aralık dönemlerinde yapılmış F-18 FDG PET tetkikleri hastane görüntü arşiv sisteminden taranarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların tetkik anındaki yaşı, cinsiyeti, tetkiki isteyen bölüm ve tanısı istem formlarından bilgi sistemi aracılığıyla aratılarak elde edildi. Tetkik endikasyonları ise hasta tetkik raporları taranarak rapor metinlerinden bulundu. İstatistiksel analizler için salgın öncesi tetkikler kontrol grubu olarak kullanıldı.

**Bulgular:** Tetkiklerin %54,7'si (2778) Covid-19 salgını öncesinde, %45,3'ü (2298) ise salgın sonrasında yapılmıştı. Covid-19 salgını sonrası PET/BT tetkik sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı. Onkolojik PET/BT tetkikleri %16,5, onkoloji dışı tetkikler ise %68 oranında azalmıştı. Tetkik isteklerinde en belirgin azalma göğüs hastalıkları bölümünde görüldü. Salgın sonrası hem tanı-evreleme amaçlı, hem de yeniden evreleme-tedaviye yanıt amaçlı yapılmış tetkikler azalmıştı ama sisteme yeni hasta girişini gösteren tanı-tedavi amaçlı tetkiklerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı. Tanı kodları ile değerlendirildiğinde farklı organ sistemi kanserlerinde tetkik sayıları benzer şekilde azalmıştı.

**Sonuç:** Salgın döneminde kanser hastalarında yapılmış F-18 FDG PET tetkikleri salgın öncesine göre azalmıştı ve bu azalmada yeni tanı alan hasta tetkikleri daha belirgindi.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Pozitron Emisyon Tomografisi, Nükleer Tıp

## Özhan ÖZDOĞAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: [ozhan.ozdogan@deu.edu.tr](mailto:ozhan.ozdogan@deu.edu.tr)

<https://orcid.org/0000-0002-3357-4778>



**ABSTRACT**

To evaluate the changes in the number, referring department and indications of PET/CT studies performed at nuclear medicine department of the hospital as a result of COVID-19 pandemic.

**Materials and Methods:** F-18 FDG PET/CT images obtained between April 1st to December 31st before and after COVID-19 pandemic were searched from the hospital archive. Patient age during imaging, patient sex, referring department, and diagnosis of the patient were also obtained from referring physicians notes. The indications were also obtained from PET/CT reports. The imagings performed before pandemia was used as the control group for statistical purposes.

**Results:** The 54.7% (2778 study) of the PET/CT studies were performed before and 45.3% (2298 studies) were performed after the COVID-19 pandemic. There was a statistically significant decrease in the number of PET/CT studies after the pandemic. There was a 16.5% decrease in oncologic PET studies whereas the drop in non-oncologic studies was 68%. The most significant decrease was observed in patients referred by chest diseases. PET/CT studies performed both for diagnosis/staging and re-staging/response to therapy were decreased. But, the decrease in studies performed for diagnosis/staging which points of newly diagnosed cancer patients was significant statistically. PET/CT studies were also analysed according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. The ratio of the uppermost five cancers referred for PET/CT imaging were all decreased during pandemia similarly.

**Conclusion:** Oncologic F-18 FDG PET/CT studies performed during pandemia was decreased during COVID-19 pandemic. The decrease was more apparent in the newly diagnosed cancer patients.

**Keywords:** COVID-19, Positron-Emission Tomography, Nuclear Medicine

Koronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) 2019 yılı sonlarında başlayarak kısa zamanda pandemi oluşturmuştur. Türkiye’de ilk vaka 11 Mart 2020’de tanı almıştır (1).

Sağlık Bakanlığı salgının Türkiye’de görülmesinden önce olduğu gibi sonrasında da etkin ve erken önlemler almış, bu kapsamda 20 Mart günü yayınlanan genelge ile tüm özel ve vakıf hastaneleri kamu hastaneleri gibi pandemi hastanesi olarak ilan edilmiştir (2). Okullar 25 Mart günü yayınlanan genelge ile tatil edilmiştir (3). Sokağa çıkma yasağı ilk kez 11-12 Nisan 2020’de getirilmiş ve yasak 30 büyükşehirde ve Zonguldak’ta uygulanmıştır. Takiben 14 Nisan’da önce 65 yaş üstü bireylere, sonra 20 yaş altına sokağa çıkma kısıtlamaları getirilmiştir (4). Bu

süreçte hastanelere Covid-19 dışı nedenlerle başvuru azalmış, poliklinikler esnek çalışma sistemiyle tamamen kapanmış veya kısmi hizmet vermiştir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi’nde birçok bölümde poliklinik hizmetleri azalırken bazı bölümler çalışmaya devam etmiştir. Nükleer Tıp, tanı ve tedavi işlemlerinin yapıldığı ve bu amaçla radyoaktif maddelerin kullanıldığı bir bölümdür. Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) Nükleer Tıp bölümünde yapılan ve kanser hastalarında tanı, evreleme, tedavi yanıtını belirleme ve yeniden evreleme amaçlı kullanılan bir tetkiktir.

Covid-19 pandemisi döneminde bölümümüzde bazı tetkik randevuları sınırlandırılırken kanser

hastalarının tedavi ve takiplerinin planlamasında en önemli tetkiklerden biri olan F-18 FDG PET/BT randevularında hiç kısıtlamaya gidilmemiş ve rutin çalışma devam etmiştir.

Salgını daha erken yaşamaya başlayan Avrupa ülkelerinin nükleer tıp bölümlerinde tetkik sayılarının erken dönemde düşmeye başladığı bilinmektedir. Bir çalışmada Almanya, Avusturya ve İsviçre'den bazı nükleer tıp bölümlerindeki tetkik ve tedavi sayıları araştırıldığında Mart-Nisan 2020 de farklı tetkik ve tedavi uygulamalarında %60'a varan azalmalar saptanmıştır (5).

Kanser hastalığı, tedavi-tetkik hizmetlerinin kesintisiz sürmesi gereken bir sağlık problemidir. Hastanemizde salgın döneminde bu hasta gruplarına yönelik poliklinik ve tedavi hizmetleri Covid-19 öncesi gibi devam etmiştir. Ancak, kanser hastaları aynı zamanda Covid-19 enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortalite yönünden en hassas gruplardandır (6). Kanser bağışıklık sistemi bozukluklarında ortaya çıkabildiği gibi kanser tedavisi de bağışıklık sistemini bozarak enfeksiyonlara yol açıp, enfeksiyonların daha ölümcül olmasına neden olabilir (7). Freudenberg Nisan-Mayıs 2020 döneminde 72 farklı ülkeden 434 farklı nükleer tıp bölümü tetkik ve tedavileri üzerindeki Covid-19 pandemisi etkilerini bir anketle araştırmış ve tüm diğer tetkikler gibi PET/BT sayılarında da azalma saptamıştır (8).

Bu çalışmanın amacı pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde yapılan F-18 FDG PET/BT tetkiklerinin sayısında, tetkik endikasyonlarında, hasta refere eden bölümlerde, hastaların demografik verilerinde bir farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Bu retrospektif çalışma için hastane etik kurulundan 29.03.2021 tarih ve 2021/10-54 sayı numarası ile onay alınmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Veri toplama

Türkiye'de Covid-19 vakalarının ilk tespit edildiği ve kısıtlamaların kademeli olarak başladığı Mart 2020 ayında yapılmış tetkikler çalışmaya dahil edilmedi. 1 Nisan 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihlerinde yapılmış tüm F-18 FDG

PET/BT tetkikleri pandemi dönemi tetkikleri olarak, 1 Nisan 2019 ile 31 Aralık 2019 arasında yapılmış tetkikler ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Belirlenen tarih aralıklarında yapılmış F-18 FDG PET/BT çalışmaları hastane görüntü arşivleme ve iletişim sisteminden (PACS) tetkik adı ile bulundu. Tüm hastaların tetkik anındaki yaşı, cinsiyeti, tetkiki isteyen bölüm ve tanısı istem formlarından bilgi sistemi aracılığıyla aratılarak Excel dosyası olarak elde edildi. Tetkik endikasyonları ise hasta tetkik raporları taranarak rapor metinlerinde bulunup eklendi.

### İstatistiksel analiz

İstatistik analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Armonk, NY) v. 24.0 programı kullanıldı,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi. Covid-19 öncesi ve sonrası F-18 FDG PET/BT yapılan hasta grupları arasındaki yaş farkı ve hasta sayıları Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Bu iki grup arasındaki cinsiyet, tanı, tetkik endikasyonu arasındaki ilişki ise ki-kare testi (Fisher exact) ile değerlendirildi.

### BULGULAR

Covid-19 salgını öncesi ve sonrası Nisan-Aralık döneminde arıza ve tatil günleri çıkarıldığında çalışılan gün sayıları benzerdi. Covid-19 öncesi 2778 PET/BT tetkiki yapılmışken, Covid-19 salgını sonrası 2298 F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılmıştı. Bu iki dönemde yapılmış toplam 5076 tetkikin %54,7'si (2778/5076) Covid-19 salgını öncesinde, %45,3'ü (2298/5076) ise salgın sonrasında yapılmıştı. Covid-19 salgını sonrası F-18 FDG PET/BT tetkik sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı ( $p < 0,001$ ).

Toplam 5076 hastanın yaş ortalaması  $59 \pm 16$  (2-95) iken Covid-19 öncesi tetkiklerde yaş ortalaması  $59 \pm 15$  (3-95), Covid-19 sonrası ise  $58 \pm 17$  (2-93) bulundu. Covid-19 salgını öncesi hastaların %54,2'si sonrasında ise %53,8'i erkek hastaydı. Covid-19 salgını öncesi ve sonrası hastaların yaş ortalamasında ve cinsiyetinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu. F-18 FDG PET/BT tetkikleri gönderen birimlere göre değerlendirildiğinde en çok hasta refere eden bölümün tıbbi onkoloji olduğu görüldü. Toplam 5076 hastanın 2184'ü (%43,0) bu bölümden refere edilmişti. Göğüs hastalıkları

bölümünden 930 (%18,3), hematoloji bölümünden 546 (%10,8) radyasyon onkolojisinden 288 (%5,7) ve genel cerrahiden 215 (%4,2) hasta refere edilmişti. Tetkik için refere edilen hastaların %82'si bu 5 bölümden gelirken diğer %18'lik grubu oluşturan hastalar 23 farklı bölümden gelmişti.

En çok hasta refere eden 3 bölüm analiz edildiğinde tıbbi onkoloji bölümü Covid-19 salgını öncesi hastaların %40,8'ini (1133/2778), Covid-19 salgını sonrasında ise %45,7'sini (1051/2298) sevk etmişti. Bu bölümden yapılan tetkik istek sayısı Covid-19 salgını sonrası sayısal olarak azalmış görünmekle birlikte tetkik isteklerinin oranları Covid-19 salgını sonrası anlamlı bir şekilde yükselmişti ( $p<0,001$ ). Göğüs hastalıkları bölümünden Covid-19 salgını öncesi 595 (%22,4), sonrasında ise 335 (%15,1) hastadan F-18 FDG PET/BT tetkiki istenmişti.

Göğüs hastalıklarından refere edilen hasta oranı Covid-19 salgını sonrası anlamlı bir şekilde düşmüştü

( $p<0,001$ ). Hematoloji bölümünden Covid-19 salgını öncesi 282 (%10,2), sonrasında ise 264 (%11,5) hastadan F-18 FDG PET/BT tetkiki istenmişti. Hematolojiden refere edilen hasta oranında Covid-19 salgını sonrası anlamlı bir değişiklik yoktu ( $p=0,126$ ).

Covid-19 salgını öncesi ve sonrası yapılmış toplam 5076 hastadan 68 tanesi onkoloji dışı vakalarda (kardiyak-nörolojik PET) yapılmıştı. Bu 68 hastanın 50'si Covid-19 salgını öncesi (%1,8) ve 18'i salgın sonrası (%0,8) görüntülenmişti ve salgın sonrası onkoloji dışı F-18 FDG PET/BT tetkiklerinde anlamlı azalma (%68) vardı ( $p:0,002$ ). Onkoloji dışı vakalar çıkarıldığında Covid 19 sonrası tetkik sayısı (2280), Covid-19 öncesine (2728) göre %16,4 oranında azalmıştı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Tüm onkoloji-onkoloji dışı vaka sayı ve oranları, onkoloji vakalarının gönderen birimlere göre sınıflandırması Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1: Salgın öncesi ve sonrası yapılan PET-BT tetkiklerinin gönderen birimlere göre dağılımı

PET/BT tetkikleri	Covid-19 öncesi	Covid-19 sonrası	Toplam
Onkoloji dışı	50 (%1,8)	18 (%0,8)	68 (%1,3)
Tıbbi Onkoloji*	1133 (%40,8)	1051 (%45,7)	2184 (%43,0)
Göğüs Hastalıkları <sup>φ</sup>	595 (%21,4)	335 (%14,6)	930 (%18,3)
Hematoloji**	282 (%10,2)	264 (%11,5)	546 (%10,8)
Onkoloji			
Radyasyon Onk. **	157 (%5,7)	131 (%5,7)	288 (%5,7)
Genel Cerrahi**	114 (%4,1)	101 (%4,4)	215 (%4,2)
Diğer (23 bölüm)**	447 (%16,1)	398 (%17,3)	845 (%16,6)
Toplam	2778 (%54,7)	2298 (%45,3)	5076

\*  $p<0,001$  (istatistiksel anlamlı artış)

<sup>φ</sup>  $p<0,001$  (istatistiksel anlamlı azalma)

\*\* $p<0,05$

Onkolojik F-18 FDG PET/BT tetkikleri (toplam 5008 tetkik) dört temel endikasyonla refere edilmişti. Bu endikasyonlar "Tanı", "Evreleme", "Tedavi Yanıtı" ve "Yeniden Evreleme" idi. Onkolojik F-18 FDG PET/BT çalışmaları

Covid-19 salgını öncesi ve sonrası sisteme yeni hasta girişini ve sistemdeki hastaların hastane başvurularını değerlendirebilmek amacıyla yeniden gruplandı.

Sisteme yeni hasta girişini gösteren “tanı ve evreleme” amaçlı F-18 FDG PET/BT tetkikleri grup 1, sistemde olan hastalara “tedavi yanıtı ve yeniden evreleme” için yapılan tetkikler grup 2 olarak sınıflandırıldı. Covid-19 salgını öncesi 1153 hastada (%42,3), salgın sonrası ise 847 hastada (%37,1) tanı-evreleme amaçlı tetkik yapılmıştı. Covid-19 salgını öncesi 1574 hastada (%57,7), salgın sonrası ise 1433 hastada (%62,9) tedaviye yanıt ve yeniden evreleme amaçlı tetkik yapılmıştı (tablo 2).

**Tablo 2:** Onkolojik PET-BT tetkiklerinin yeni hasta/takip hastası dağılımı

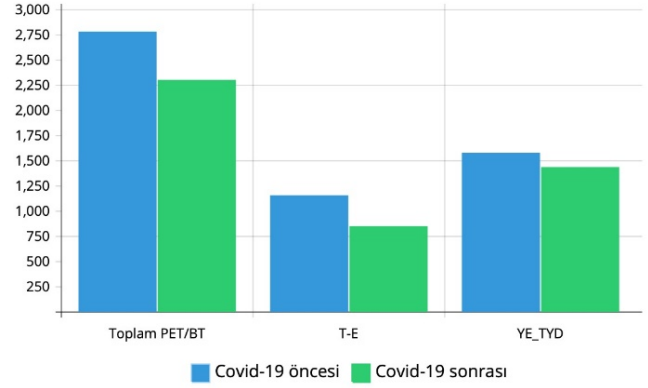
Onkolojik PET/BT	Covid-19 öncesi	Covid-19 sonrası	Toplam
Tanı-evreleme <sup>φ</sup>	1153 (%42,3)	847 (%37,1)	2001 (%40,0)
Tedaviye yanıt-yeniden evreleme*	1575 (%57,7)	1433 (%62,9)	3007 (%60,0)
Toplam	2728 (%54,5)	2280 (%45,5)	5008

\* p<0,001 (istatistiksel anlamlı artış)

<sup>φ</sup> p<0,001 (istatistiksel anlamlı azalma)

Covid-19 öncesi ve sonrası yapılmış “toplam PET/BT”, “tanı ve evreleme amaçlı (T-E)” ve “yeniden evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı (YE\_TYD)” tetkiklerinin sayıları grafik olarak Şekil 1’de verilmiştir.

**Şekil 1:**



Hem grup 1, hem de grup 2’de tetkik sayılarındaki değişimde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:<0,001). Salgın sonrası her iki grupta da yapılan toplam tetkik sayısı azalmıştı. Ancak gruplardaki tetkik sayıları oransal olarak incelendiğinde Covid-19 salgını sonrası 1. grupta (tanı-evreleme) yapılmış tetkiklerin tüm tetkiklere oranı istatistiksel anlamlı olarak azalırken, 2. grupta (yeniden evreleme-tedaviye yanıt) yapılmış tetkiklerin tüm tetkiklere oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı.

Covid-19 salgını öncesi ve sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT tetkikleri “Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10”(ICD-10) tanı kodlarına göre değerlendirildiğinde sırasıyla C34-akciğer kanseri, C50-meme kanseri, C81-C85-lenfomalar, C18-kolon kanseri ve C81-primeri bilinmeyen tümörler en çok istek nedenleriydi. Tetkiklerin tanı kodlarına göre dağılımı ve yüzde oranları tablo 3’de verilmiştir. ICD-10 kodlarına göre değerlendirildiğinde salgın sonrası primeri bilinmeyen tümörler (C80) için yapılan tetkik oranında hafif bir azalma ve lenfomalarda (C81-C85) yapılan tetkik oranında hafif bir artma olmakla birlikte tetkik oranlarındaki değişikliklerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

## TARTIŞMA

Covid-19 vakalarının Türkiye’de tespitini takiben Sağlık Bakanı 1 Nisan 2020’de vakaların tüm Türkiye’ye yayıldığını açıklamıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nda randevu sistemi gözden geçirilmiştir. Randevu planlaması yapılırken Nisan 2020 başında Türkiye’de ve Amerika Birleşik Devletleri’nde yayınlanan, salgında nükleer tıp uygulamaları için önerilerin bulunduğu kılavuzlar dikkate alınmıştır. Kılavuzlara uygun bir şekilde personel eğitimi tamamlanırken, hasta görüntülemelerinde bekleme alanı ve görüntüleme odalarının kullanım stratejileri belirlenmiştir. Öte yandan kılavuzlarda belirtilen “gerçekten gerekli” tetkiklerin yapılması (9), elektif tanısal görüntülemeleri refere eden hekimlerle görüşülerek ötelenmesi (10) önerileri hemen uygulanmaya başlanmıştır. Bu doğrultuda onkoloji vakalarında görüntüleme ve tedaviler sürdürülürken, onkoloji dışı hastaların randevuları sayısal olarak azaltılmıştır. Kanser tanısında, evrelemede, tedavi yanıtı değerlendirmede ve yeniden evrelemede kullanılan F-18 FDG PET/BT tetkiki randevuları günlere göre homojen olarak dağıtılmış, tetkik aralarında oda havalandırması yapılarak hastalar gün içine yayılmış ve randevu talepleri kısıtlanmadan karşılanmıştır.

Pandemiye Türkiye’den daha önce yaşamaya başlayan diğer Avrupa Ülkelerinde Nükleer Tıp bölümlerinde tetkik-tedavi randevuları da azaltılmıştır. Annunziata farklı ülkelerdeki nükleer tıp bölümlerinin çalışma dinamiklerindeki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla bir anket çalışması yapmış ve ankete katılan 220 bölümün %97’sinin pandemide randevulama yöntemlerini değiştirdiğini saptamıştır. Ankete katılan 220 bölümden 198’i (%90) tanısal işlem randevularını, 158 bölüm ise tedavi uygulamalarını pandemi sonrası en az %20 oranında azaltmıştır (11). O çalışmada en çok etkilenen tanısal işlemin %26 azalma ile kardiyolojik tetkikler olduğu görülmüştür. Bunu %20 azalma ile onkolojik görüntülemeler izlemiştir. Bizim hastanemizde de kardiyolojik-nörolojik F-18 FDG PET/BT görüntülemeleri pandemi sonrası %64 azalmıştır. Bu azalma Covid-19 salgını sırasında ilgili polikliniklerin kısmen kapanmasına ve hasta başvurularının azalmasına bağlıdır. İngiltere’de de Covid-19 salgını sonrası akut koroner sendromla hastane

başvurularının azaldığı, hastane dışı kardiyak ölümlerin arttığı ve uzun dönem komplikasyonların artacağı bildirilmiştir (12). Onkoloji vakaları değerlendirildiğinde bölümümüzdeki Covid 19 sonrası F-18 FDG PET/BT tetkik sayısı (2280), Covid-19 öncesine (2728) göre %16,4 oranında azalmıştı. Bu azalma Avrupa ortalamasından (%20) daha düşüktü. Ancak bahsi geçen çalışmada Avrupa nükleer tıp bölümlerinden bildirilen tetkik sayısındaki azalma oranı onkoloji hastalarına yapılan tüm tetkikler içindir.

Ülkemizde kanser nedeniyle hastane başvurularının değerlendirildiği çalışmada hem yeni tanı alan hasta başvurusunda, hem de devam eden tedavilerde hastaneye başvuruların azaldığı gösterilmiştir (13). Biz çalışmamızda salgının kanser hastalarında etkisini araştırmak için PET/BT tetkiklerini inceledik ve benzer şekilde salgın sonrası başvuruların azaldığını gözledik. Freudenberg’in anket çalışmasında Nisan 2020’de Almanya, Avusturya ve İsviçre’de nükleer tıp bölümlerinde tüm tetkiklerde azalma izlenmeye başlanmıştır. Bu çalışmada kalp, tiroid ve kemik sintigrafilerinde azalma %40-%60 oranlarındayken onkolojik PET/BT tetkiklerindeki azalma %14,4 olarak bulunmuştur (5). Amerika Birleşik Devletleri’nde de Covid-dışı hastaların hastane başvurularında %40’ları aşan azalmalar tespit edilmiş ve bu durumun neden olacağı olası sağlık problemlerinin önlenmesi için bu hastaların hastaneye ulaşımının desteklenmesi ve bilgilendirilmeleri gerektiği bildirilmiştir (14). Onkolojik tetkikler salgın döneminde azalmanın en az olduğu tetkikler olmuştur. Buna rağmen salgın öncesine göre salgın sonrası bazı hastalıklara bağlı ölümler artmıştır ve bu hastalıklar arasında solunum yolları enfeksiyonları, pnömoniler ve sepsis gibi kanser ölümleri de belirgindir (15).

Salgın döneminde bölümümüz hiç kapanmamış ve tetkik-tedavilere devam etmiştir. Benzer şekilde tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi gibi bölümler de çalışmaya devam etmiştir. Oysa göğüs hastalıkları bölümü çalışanları pandemi servis ve yoğun bakımlarında görev almışlar ve poliklinikler hizmet vermeyi durdurmuştur. Cerrahi branşlar acil vaka dışında operasyonları ötelemişlerdir. Hastanemiz bölümlerinin salgındaki hizmet stratejileri F-18 FDG PET/BT tetkiklerine yansımıştır. Tıbbi onkoloji tarafından istenilen tetkiklerde Covid-19 sonrası sayısal

olarak bir miktar azalma olmakla birlikte orantısız olarak anlamlı bir artış (%40,8'e karşılık %45,7) izlenmiştir ( $p>0,001$ ). Tıbbi onkoloji tetkik istemlerindeki sayısal azalmaya rağmen oranın artması salgın sonrası kapanan, esnek çalışmaya geçen diğer birimlere hasta başvurularının azalması, poliklinik sayılarındaki düşüğe bağlı görünmektedir. Tetkik isteklerindeki en belirgin azalma göğüs hastalıkları bölümünde izlenmiştir. Göğüs hastalıkları bölümünden salgın öncesinde istenen F-18 FDG PET/BT tetkiklerinin oranı %21,4 iken salgın sonrası %14,6'ya gerilemiştir ve anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0,001$ ). Göğüs hastalıklarından refere edilen vakalar azalırken bölümümüzde yapılan akciğer kanserlerindeki tetkik sayılarının salgın öncesi ve sonrası oranlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır, akciğer kanserli vakaların F-18 FDG PET/BT tetkikine ulaşması diğer onkolojik vakalarla benzer düzeyde azalmıştır. Akciğer kanserleri için yapılan F-18 FDG PET/BT tetkikleri tanı-evreleme, tedaviye yanıt-yeniden evreleme olarak sınıflandırıldığında da yeni akciğer kanseri vaka oranlarında da azalma takipteki hastalarla benzer düzeydedir. Yeni tanı ile gelen hastaların bir kısmı ise olasılıkla özel hastaneler, özel muayeneler sonrası tanı almış ve kısmen göğüs hastalıkları, kısmen de tıbbi onkoloji olmak üzere farklı birimlerden refere edilerek tetkike gelmiş olabileceği düşünülmüştür. İngiltere'de yapılan bir çalışmada meme, kolorektal, özefagus ve akciğer kanserli vakalarda salgın döneminde ilk başvurudaki gecikme veya tedavinin aksamasına bağlı olarak gelecek 5 yıl içinde kansere bağlı ölümlerin %5 ile %16 oranında artacağı öngörülmüştür (16).

Bölümümüze en çok hasta refere eden diğer üç bölümün hematoloji, radyasyon onkoloji ve genel cerrahi olduğu görülmektedir. Bu bölümlerden istenen F-18 FDG PET/BT tetkiklerinin oranlarında salgın öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Hematolojiden yapılan tetkik istemlerinin oranı salgın sonrası artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde lenfoma tanı ve takibi için istenen tetkiklerde de salgın sonrası oransal olarak benzer artış mevcutken, artış oranı anlamlı değildi ( $p>0,5$ ).

Çalışmada dikkati çeken diğer bulgu tanı ve evreleme amaçlı istenen F-18 FDG PET/BT tetkiklerinde salgın

sonrası anlamlı bir azalma olmasıdır. Yeni tanı almış hastalarda yapılan tetkik oranları salgın öncesi %42,3 iken salgın sonrası %37,1'e gerilemiştir ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Oysa, yeniden evreleme ve tedaviye yanıt amaçlı yapılmış F-18 FDG PET/BT tetkiklerinin %57,7 olan salgın öncesi oranı salgın sonrası artarak %62,9 olmuştur. Bu bulgularla salgın sonrası saptanan PET/BT tetkiklerindeki azalmanın öncelikle yeni hasta girişindeki azalmaya bağlı olduğunu düşünülebilir. Covid-19 salgını sonrası kanser tanısında gecikme olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada salgın sonrası kapanmanın neden olduğu tanı gecikmesinin sadece meme, kolorektal, akciğer ve özefagus tümörlerinde 3291 ile 3621 arasında engellenebilir ölüme yol açmış olabileceği öngörülmüştür (16). Bizim de çalışmamızda gösterdiğimiz gibi yeni tanı almış kanser vakalarının pandemi döneminde azalmış olması, pandemi kısıtlamalarına bağlı olarak gelecek dönemlerde daha fazla sayıda ileri evre kanser ile karşılaşılabilirliğine işaret edebilir. Over kanserli vakalarda yapılan bir çalışmada ise hastalarda salgın dönemi hastane ve hekime ulaşamamalarına bağlı gecikme nedeniyle kaygı ve anksiyete duydukları, yüksek oranda depresyon yaşadıkları gösterilmiştir (17). Pandemi çıkışında toplumumuzda tanısı gecikmiş hasta ve ailelerin yaşayacağı benzer kaygı ve depresyonun daha belirgin ve yaygın olarak yaşanabileceği öngörülmüştür.

## SONUÇ

Covid 19 salgını sonrası ilk dokuz ayda onkolojik hastalarda yapılan F-18 FDG PET/BT tetkik sayısı randevu isteklerinin karşılanmasına rağmen azalmıştır. Bu azalma tanı ve evreleme amaçlı istenen tetkiklerde daha belirgindir ve bu durum salgın döneminde bazı vatandaşların yakınma ve/veya bulgularının olmasına rağmen hastane başvurularını geciktirdiğini veya randevu sistemine giremediklerini göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Radyo Televizyon Kurumu [Internet]. Türkiye'de İlk Koronavirüs Vakası Tespit Edildi. [Erişim tarihi: 13 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://www.trthaber.com/haber/gundem/turkiye-de-ilk-koronavirus-vakasi-tespit-edildi-466216.html>
2. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [Internet]. Pandemi Hastaneleri. [Erişim tarihi: 12 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/36907,pandemi-hastaneleripdf.pdf?0>
3. Resmi Gazete [Internet]. PDF Görüntüle. [Erişim tarihi: 12 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/03/20200325.pdf>
4. Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı [Internet]. 2 Gün Sokağa Çıkma Yasağı. [Erişim tarihi: 15 Eylül 2021]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/2-gun-sokaga-cikma-yasagi>
5. Freudenberg LS, Dittmer U, Herrmann K. Impact of COVID-19 on Nuclear Medicine in Germany, Austria and Switzerland: An International Survey in April 2020. *Nuklearmedizin*. 2020;59:294-9.
6. Panagiotidis E. Nuclear Medicine and Oncology in the COVID-19 pandemic era. *Hell J Nucl Med*. 2020;23 (Suppl):S35-S40.
7. Indini A, Rijavec E, Ghidini M, Bareggi C, Cattaneo M, Galassi B, et al. Coronavirus infection and immune system: An insight of COVID-19 in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Sep;153:103059. [Epub ahead of print]
8. Freudenberg LS, Paez D, Giammarile F, Cerci J, Modiselle M, Pascual TNB, et al. Global Impact of COVID-19 on Nuclear Medicine Departments: An International Survey in April 2020. *J Nucl Med*. 2020;61:1278-83.
9. Ayan A, Kırac S. Guide for Nuclear Medicine Applications During the COVID-19 Outbreak. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2020;29:49-58.
10. Mossa-Basha M, Medverd J, Lingnau OF, Lynch JB, Werner MH, Kicska G, et al. Policies and Guidelines for COVID-19 Preparedness: Experiences from the University of Washington. *Radiology*. 2020;296:E26-E31.
11. Annunziata S, Bauckneht M, Albano D, Argiroffi G, Calabrò D, Abenavoli E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic in nuclear medicine departments: preliminary report of the first international survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 May 27: s00259-020-04874-z [Epub ahead of print]
12. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet*. 2020;8:381-9.
13. Guven DC, Aktas BY, Aksun MS, Ucgul E, Sahin TK, Yildirim HC, et al. COVID-19 pandemic: changes in cancer admissions. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2020 July 14: 2020-002468. [Epub ahead of print]
14. Birkmeyer JD, Barnato A, Birkmeyer N, Bessler R, Skinner J. The Impact Of The COVID-19 Pandemic On Hospital Admissions In The United States. *Health Aff*. 2020 Sep 24: 2020.00980. [Epub ahead of print]
15. Bodilsen J, Nielsen PB, Sogaard M, Dalager-Pedersen M, Speiser LOZ, Yndigeegn T, et al. Hospital admission and mortality rates for non-covid diseases in Denmark during covid-19 pandemic: nationwide population based cohort study, *BMJ*. 2021 Apr 26: 373:n1135. [Epub ahead of print]
16. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1023-34.
17. Jacome LS, Deshmukh SK, Thulasiraman P, Holliday NP, Singh S. Impact of COVID-19 Pandemic on Ovarian Cancer Management: Adjusting to the New Normal. *Cancer Manag Res*. 2021;13: 359-66.

# Defensive Medicine in General Surgery: a Questionnaire Study in Turkey

GENEL CERRAHİDE DEFANSİF TIP: TÜRKİYE'DE BİR ANKET ÇALIŞMASI

 Eyüp KEBAPÇI<sup>1</sup>,  Oğuzhan EKİZOĞLU<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> University Center of Legal Medicine, Lausanne-Geneva, Switzerland

<sup>3</sup> Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adli Tıp, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

This study investigated the effects of defensive medicine on the practice of physicians in general surgery

**Methods:** A questionnaire consisting of 30 questions titled "Defensive Medicine in General Surgery" was administered to 229 physicians in general surgery by e-mail. The responses were evaluated by univariate and multivariate analyses.

**Results:** All variables with a statistically significant effect on defensive medicine during univariate analysis were included as candidate factors in multivariate linear regression analysis of defensive medicine. The tendency to adopt defensive medicine practices decreased significantly with an increasing total number of operations performed annually. With increasing degree of regret about working as a general surgeon and increasing scores concerning predictive attitude knowledge-based factors, the tendency to adopt defensive medicine practices also increased significantly. There were no significant correlations between other demographic characteristics and the tendency to adopt defensive medicine practices.

**Conclusion:** Detailed studies on determinant factors identified in this study may aid in resolving problems concerning defensive medicine.

**Keywords:** defensive medicine, general surgery, Turkey

## Eyüp KEBAPÇI

Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [eyupkebacpi@gmail.com](mailto:eyupkebacpi@gmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0001-8900-2325>



**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmada, genel cerrahide defansif tıbbın hekimlerin uygulamalarına etkileri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Genel Cerrahide 229 hekime e-posta yoluyla "Genel Cerrahide Defansif Tıp" başlıklı 30 sorudan oluşan bir anket uygulandı. Yanıtlar tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle değerlendirildi.

**Bulgular:** Tek değişkenli analiz sırasında defansif tıp üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan tüm değişkenler, defansif tıbbın çok değişkenli lineer regresyon analizine aday faktörler olarak dahil edildi. Yılda yapılan toplam ameliyat sayısının artmasıyla defansif tıp uygulamalarını benimseme eğilimi önemli ölçüde azalmıştır. Genel cerrah olarak çalışmaktan duyulan pişmanlık derecesinin artması ve öngörücü tutum bilgi temelli faktörlere ilişkin puanların artmasıyla birlikte defansif tıp uygulamalarını benimseme eğilimi de önemli ölçüde artmıştır. Diğer demografik özellikler ile defansif tıp uygulamalarını benimseme eğilimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada belirlenen belirleyici faktörlere ilişkin detaylı çalışmalar, defansif tıba ilişkin sorunların çözümüne yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** defansif tıp, genel cerrahi, Türkiye

Defensive medicine is defined as the requirement for additional tests, medical procedures, and consultations to avoid malpractice liability, as well as the avoidance of high-risk patients or medical procedures (1). Physicians are increasingly applying non-evidence-based defensive medicine practices to avoid lawsuits. This causes a considerable burden on the healthcare system (2). Malpractice pressure has affected the business practices of physicians worldwide, including the prioritization of medical procedures. These changes directly affect patient access to health services, as well as the costs incurred by individuals or health insurance companies. Although the provision of healthcare services is an important consideration for governments worldwide, changes in healthcare systems do not prioritize the concept of malpractice from the physician's perspective.

There is increasing evidence concerning defensive medicine practices and the burdens that ensue, financial and otherwise. The annual cost of defensive medicine in the United States is estimated to reach 50 billion USD (2, 3). Notably, the prevalence of defensive medicine in the United States can reach up to 93% in some specialties, including emergency medicine, general surgery, neurosurgery, obstetrics/gynecology, orthopedic surgery,

and radiology (5). These specialties are the areas where acute medical problems, chronic diseases, and long-term procedural outcomes require rapid and aggressive decision-making during follow-up. Wrong decisions are inevitable and the physician's experience can affect the results. In all of these areas, especially general surgery, physicians who evaluate trauma or emergency situations experience an increased risk of malpractice related to routine practices and outpatient clinic conditions (4).

There have been few studies concerning defensive medicine in Turkey and there are minimal data relating to the extent of defensive medicine in general surgery (2,5,6,8-11). To evaluate tendencies toward defensive medicine among physicians working in general surgery in Turkey, this study evaluated the prevalence and characteristics by using a questionnaire approach.

## MATERIAL AND METHODS

In this study, questionnaires consisting of questions administered to physicians in different countries (12,13) were modified to match the field of general surgery in Turkey, yielding a questionnaire consisting of 30 questions. This survey investigated the demographics of physicians

working in general surgery and sought responses to questions about defensive medicine practices.

The questionnaire was sent to 300 general surgeons with valid e-mail addresses. The survey was presented to participants using an online survey tool, and its purpose was explained to the participants before they began the survey. In total, 229 respondents completed the survey. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee, as well as the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. This study was approved by the Tepecik Training and Research Hospital Ethics Committee.

### Statistical analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to examine whether continuous numerical variables exhibited normal distributions. The Levene test was used to determine whether the data exhibited homogeneity of variances. Descriptive statistics were generated, such that categorical variables were expressed as the number (%) of patients, while continuous numerical variables were expressed as means  $\pm$  standard deviations.

Total raw scores were obtained from scores given by respondents to questions about predictive attitude, knowledge-based factors, and defensive medicine approach. Raw scores were converted to 100 points using the function  $((\text{raw score} - \text{lowest possible score}) / (\text{highest possible score} - \text{lowest possible score}) \times 100)$ . Thus, both predictive attitude knowledge-based factors and defensive medicine approach scores were transformed to scales of 0–100. A defensive medicine approach score of 0 indicated that the respondent was not inclined toward defensive medicine at all, while a score of 100 indicated that the respondent was strongly inclined toward defensive medicine. Differences between more than two independent groups were evaluated with one-way analysis of variance. Significant between-group differences were assessed using a post hoc Tukey's honest significant difference test. Significant correlations between continuous or categorical

variables and defensive medicine approach levels were examined with Spearman's rank correlation test. Factors that most strongly predicted changes in defensive medicine approach levels were investigated by multivariate linear regression analysis. All variables with a statistically significant effect on defensive medicine during univariate analysis were included as candidate factors in multivariate linear regression analysis. Regression coefficients, 95% confidence intervals and t statistics were calculated for each variable. Results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

Tables 1 and 2 show the respondents' demographic characteristics.

**Table 1.** Demographic characteristics of participants

\* Knowledge-based factors

		n=229
<b>Age (year)</b>		47.5 $\pm$ 9.3
Age range (year)		30-70
<b>Gender</b>		
Male		212 (92.6%)
Female		17 (7.4%)
<b>The institution</b>		
State Hospital Step 2		64 (27.9%)
State Hospital Step 3		79 (34.5%)
University hospital		26 (11.4%)
Foundation-private	university	10 (4.4%)
hospital		
Private hospital		46 (20.1%)
Private office		4 (1.7%)
<b>Title</b>		
Specialist doctor		151 (65.9%)
Minor specialist		12 (5.3%)
Başasistan		4 (1.7%)
Assistant Professor		9 (4.0%)
Associate Professor		34 (14.8%)
Professor		19 (8.3%)
<b>Working time as a general surgery specialist</b>		
1-5 years		24 (10.5%)

6-10 years	51 (22.3%)	3 times	25 (10.9%)
11-15 years	32 (13.9%)	<b>Having to pay compensation</b>	
16-20 years	39 (17.0%)	No	214 (93.4%)
21-25 years	40 (17.5%)	Yes	15 (6.6%)
More than 25 years	43 (18.8%)	<b>Regret being a general surgeon</b>	
<b>Predictive attitude *</b>	73.2±16.9	Never	51 (22.3%)
Predictive attitude score range	28.1-100.0	Rarely	34 (14.8%)
<b>Defensive medicine approach</b>	44.8±21.9	Sometimes	84 (36.7%)
Defensive medicine approach points range	0.0-100.0	Often	42 (18.3%)
		Definitely	18 (7.9%)

\* Knowledge-based factors

**Table 2.** Other demographic characteristics of participants

n=229	
<b>Special interests</b>	
Hepatobiliary surgery	47 (20.5%)
Breast/ endocrine surgery	68 (29.7%)
Oncology	59 (25.8%)
Transplantation surgery	29 (12.7%)
Gastroenterology surgery	75 (32.8%)
Trauma surgery	13 (5.7%)
Colorectal surgery	79 (34.5%)
General surgery all branches	101 (44.1%)
<b>How long has he been on a malpractice policy?</b>	
1-4 years	13 (5.7%)
5-8 years	113 (49.3%)
9-12 years	74 (32.3%)
13 years and above	29 (12.7%)
<b>Total number of surgeries per year</b>	
0-100	51 (22.3%)
101-150	55 (24.0%)
151-200	42 (18.3%)
201-250	28 (12.3%)
>250	53 (23.1%)
<b>The lawsuit against malpractice</b>	
No	143 (62.4%)
Yes	86 (37.6%)
<b>Administrative investigation</b>	
No	84 (36.7%)
1 time	77 (33.6%)
2 times	43 (18.8%)

Eight Likert-type questions (scored between 1 and 5) were asked concerning predictive attitude knowledge-based factors. Total raw scores between 8 and 40 were converted into a 100 point system, using the formula described in the Methods section. Similarly, 10 Likert-type questions were asked concerning tendencies toward defensive medicine practices. Total raw scores between 10 and 50 were converted into a 100 point system, as above.

Table 3 shows the correlations between the respondents' demographic characteristics and their defensive medicine approach levels.

**Table 3.** Correlation coefficients and keyness levels between participants' various demographic characteristics and defensive medicine approach scores

	Correlation coefficient	P-value †
Age	-0.051	0.444
Working time as a general surgery specialist	-0.002	0.980
Malpractice policy processing time	0.013	0.851
Total number of surgeries per year	-0.274	<0.001
Administrative investigation into	0.007	0.912
Regret being a general surgeon	0.493	<0.001
Predictive attitude *	0.683	<0.001

\* Knowledge-based factors, † Spearman's sequence numbers correlation test.

The tendency to adopt defensive medicine practices decreased significantly with an increasing total number of operations performed annually ( $r = -0.274$  and  $p < 0.001$ ). With increasing degree of regret about working as a general surgeon, the tendency to adopt defensive medicine practices also increased significantly ( $r = 0.493$  and  $p < 0.001$ ). With increasing scores concerning predictive attitude knowledge-based factors, the tendency to adopt defensive medicine practices increased significantly ( $r = 0.683$  and  $p < 0.001$ ). There were no significant correlations between other demographic characteristics and the tendency to adopt defensive medicine practices ( $p > 0.05$ ).

Table 4 shows comparisons of defensive medicine approach levels according to the respondents' demographic characteristics.

**Table 4.** Defensive medical approach levels according to various demographic characteristics of the participants

	N	Defensive approach	medicine	p-value
<b>Gender</b>				0.333†
Male	212	45.2±22.0		
Female	17	39.8±19.7		
<b>The institution in which he works</b>				0.010 <sup>~</sup>
State Hospital Step 2	64	51.6±20.8 <sup>a</sup>		
State Hospital Step 3	79	43.4±21.3		
University hospital	36	37.1±20.7 <sup>a</sup>		
Private hospital – practice	50	43.8±23.0		
<b>Title</b>				0.028 <sup>~</sup>
Expert-Başasistan-Assit.Prof.	164	47.2±20.9 <sup>b</sup>		
Minor specialist	12	39.8±19.3		
Professor- Associate Professor	53	38.4±24.1 <sup>b</sup>		
<b>Working time as a general surgery specialist</b>				0.705 <sup>~</sup>
1-5 years	24	50.0±14.9		
6-10 years	51	42.2±21.1		
11-15 years	32	41.8±24.7		
16-20 years	39	46.4±28.4		
21-25 years	40	44.7±20.1		
More than 25 years	43	45.9±18.8		
<b>How long has he been on a malpractice policy?</b>				0.720 <sup>~</sup>
1-4 years	13	41.1±16.3		
5-8 years	113	45.7±21.8		
9-12 years	74	43.1±23.3		
13 years and above	29	47.3±21.2		
<b>Total number of surgeries per year</b>				0.002 <sup>~</sup>
0-100	51	53.3±20.8 <sup>c</sup>		
101-150	55	47.3±23.1		
151-200	42	44.0±24.6		
201-250	28	41.8±16.0		
>250	53	36.3±8.9 <sup>c</sup>		

† Student's t test, ≤ One-Way variance analysis (One-Way ANOVA), a: The difference between the group working in State Hospital Step 2 and the group working in university hospitals is statistically significant (p=0.007), b: Expert, The difference between the group working as a member of the Başasistan or Assistant Prof. and the group working as professors or associate professors is statistically significant (p=0.029), c: The difference between the group that performed 0-100 surgeries per year and the group that performed more than 250 surgeries is statistically significant (p<0.001).

There was a significant change in defensive medicine approach level according to the institution in which respondents worked (p = 0.010), such that surgeons working in public secondary hospitals had a greater tendency to adopt defensive medicine practices than did surgeons working in university hospitals (p = 0.007). There was a significant change in defensive medicine approach

level according to the respondents' titles (p = 0.028), such that surgeons working as specialists, chief residents, or doctor lecturers had a greater tendency to adopt defensive medicine practices than did surgeons working as professors or associate professors (p = 0.029). There was no significant change in defensive medicine approach level according to the duration of employment as a general surgeon (p = 0.705). There was no significant change in defensive medicine approach level according to the duration of malpractice policy (p = 0.720). There was a

significant change in defensive medicine approach level according to the total number of operations performed annually ( $p = 0.002$ ), such that general surgeons who performed 0–100 operations per year had a greater tendency to adopt defensive medicine practices than did

general surgeons who performed > 250 operations per year ( $p < 0.001$ ).

Table 5 shows comparisons of defensive medicine approach levels according to the respondents' professional interests.

**Table 5.** Comparisons in terms of defensive medicine approach scores based on participants' interests

	N	Defensive medicine approach	P-value †
<b>Hepatobiliary</b>			0.285
He's not interested.	182	45.6±21.8	
He's interested.	47	41.7±22.1	
<b>Breast endocrine</b>			0.271
He's not interested.	161	45.8±22.2	
He's interested.	68	42.3±21.0	
<b>Oncology</b>			<b>0.015</b>
He's not interested.	170	46.9±21.7	
He's interested.	59	38.9±21.4	
<b>Transplantation</b>			0.175
He's not interested.	200	45.5±21.1	
He's interested.	29	39.6±26.4	
<b>Gastroenterological surgery</b>			0.469
He's not interested.	154	45.5±22.1	
He's interested.	75	43.3±21.3	
<b>Trauma warfare surgery</b>			0.181
He's not interested.	216	44.3±21.4	
He's interested.	13	52.7±28.1	
<b>Colorectal surgery</b>			0.944
He's not interested.	150	44.7±22.9	
He's interested.	79	44.9±19.9	
<b>General surgery all branches</b>			0.317
He's not interested.	128	43.5±22.1	
He's interested.	101	46.4±21.5	

† Student's t test.

There was no significant difference in defensive medicine approach levels according to the respondents' professional interests, except for oncology ( $p > 0.05$  for all others). The defensive medicine approach levels of surgeons interested in oncology were significantly lower than those of general surgeons who were not interested in oncology ( $p = 0.015$ ).

Table 6 shows comparisons of defensive medicine approach levels according to the respondents' other demographic characteristics.

**Table 6.** Levels of defensive medicine approach according to other demographic characteristics of participants

	N	Defensive medicine approach	p-value
<b>The lawsuit case against malpractice</b>			
No	143	43.9±20.8	0.412†
Have	86	46.3±23.5	
<b>Administrative investigation into</b>			
No	84	45.6±22.0	0.346~
1 time	77	43.2±22.1	
2 times	43	42.2±21.6	
3 times	25	51.3±20.9	
<b>Having to pay compensation</b>			
No	214	44.6±21.7	0.559†
Yes	15	48.0±24.1	
<b>Regret being a general surgeon</b>			
Never	51	32.3±19.4 <sup>a,b,c</sup>	<0.001≤
Rarely	34	32.4±16.5 <sup>d,e,f</sup>	
Sometimes	84	46.8±19.1 <sup>a,d,g</sup>	
Often	42	56.5±18.4 <sup>b,e</sup>	
Definitely	18	66.7±23.2 <sup>c,f,g</sup>	

† Student's t test, √ One-Way variance analysis (One-Way ANOVA), a: The difference between a group that never regrets and sometimes a regretful group is statistically significant ( $p < 0.001$ ), b: A group that regrets often with a group that never regrets the difference between statistically significant ( $p < 0.001$ ), c: The difference between the group that never regrets and the group that certainly regrets it is statistically significant ( $p < 0.001$ ), d: Rarely regretted group the difference between the group that sometimes regrets is statistically significant ( $p = 0.002$ ), e: The difference between the group that rarely regrets and the group that regrets it is statistically significant ( $p < 0.001$ ), f: The difference between the group that rarely regrets and the group that regrets it is statistically significant ( $p < 0.001$ ), g: The difference between the group that sometimes regrets and the group that regrets it is statistically significant ( $p < 0.001$ ).

There were no significant changes in defensive medicine approach levels according to whether respondents had experienced lawsuits for malpractice, the number of investigations respondents had experienced, or whether they were required to pay compensation ( $p = 0.412$ ,  $p = 0.346$ , and  $p = 0.559$ , respectively). There was a significant change in defensive medicine approach level according to whether respondents regretted the choice of a career in general surgery ( $p < 0.001$ ). Notably, general surgeons who sometimes, often, or always regretted this career choice had a greater tendency to adopt defensive medicine practices than did respondents who never or rarely regretted their choice ( $p < 0.01$ ). In addition, general surgeons who often or always regretted this career choice had a greater tendency to adopt defensive medicine

practices than did respondents who sometimes regretted their choice ( $p < 0.001$ ).

Table 7 shows the results of multivariate linear regression analysis to identify the factors with greatest ability to predict changes in defensive medicine approach levels.

**Table 7.** Factors that are most decisive in predicting the change in defensive medicine approach levels as a result of multivariational linear regression analysis

	Regression coefficient	95% Confidence Interval		t statistics	p-value
		Lower limit	Upper limit		
State Hospital Step 2	9.891	3.036	16.746	2.844	<b>0.005</b>
State Hospital Step 3	4.670	-1.631	10.971	1.461	0.146
Private hospital – practice	10.111	3.118	17.105	2.849	<b>0.005</b>
Minor specialist	-1.246	-10.648	8.155	-0.261	0.794
Professor- Associate Professor	0.872	-4.558	6.303	0.317	0.752
Interest in oncology	-4.160	-8.951	0.631	-1.711	0.088
Total number of surgeries per year	-1.011	-2.433	0.411	-1.401	0.162
Predictive attitude *	0.698	0.565	0.830	10.393	<b>&lt;0.001</b>
Regret being a general surgeon	4.378	2.486	6.270	4.560	<b>&lt;0.001</b>

\* Knowledge-based factors.

The factors most able to predict changes in defensive medicine approach were predictive attitude, regret concerning work in general surgery, and the type of institution in which the respondents worked.

Regardless of other factors, each 10-point increase in predictive attitude knowledge-based factors caused a significant 6.98-point increase (95% confidence interval: 5.65–8.30) in defensive medicine approach level ( $p < 0.001$ ). When adjusted for other factors, each 1-step increase in the degree of regret for selection of a general surgery career also caused a significant 4.38-point increase (95% confidence interval: 2.49–6.27) in defensive medicine approach level ( $p < 0.001$ ). When controlling for other factors, working in a public secondary hospital increased the defensive medicine approach level (95% confidence interval: 3.04–16.75), compared with working in a university hospital ( $p = 0.005$ ). Moreover, working in a private hospital or private clinic increased the defensive medicine approach level by 10.11 points (95% confidence interval: 3.12–17.10) ( $p = 0.005$ ).

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the application of defensive medicine and its effects on healthcare provision among physicians in general surgery. Previous studies in Turkey have been

limited and have been less specific (14,15). In this study, the field of general surgery was considered because it is a high-

risk specialty in which defensive medicine is practiced by 60% of physicians in Israel (12), 46% in Australia (17), 75% in England (16), and 93% (5) in the United States. These rates are averages determined in general medical practice, rather than through a specific survey of general surgeons. In the current study, predictive approaches to the practice of defensive medicine on the part of physicians working in general surgery in Turkey and defensive medicine approaches directly evaluated over 100 points and was found  $73.2 \pm 16.9$  and  $44.8 \pm 21.9$ , respectively. In our study, as part of a defensive medicine approach, 36.2% of respondents indicated that they "frequently" or "absolutely" requested observational hospitalization, 42.8% indicated that they requested additional tests or interventional procedures, 17.4% ordered more medication, and 25.4% requested additional consultation. This kind of remarkable approach is unnecessary and poses additional burdens for both the patient and healthcare provider. Furthermore, only 23.6% of invasive interventions, which pose a significant or inevitable risk in terms of ethics and patient health, were never applied by respondents, and were considered to carry a very high risk level of 76.4%.

Notably, physicians' use of a defensive medicine approach can be predicted. A high predictive attitude



score, calculated as  $73.2 \pm 16.9$  in this study, can be interpreted as a physician's view that a patient poses a potential threat to medical practice. Some respondents (74.2%) reduced or stopped high-risk procedures to avoid lawsuits, and the rate at which some surgical interventions were avoided was 79.9%. This defensive medicine approach, which causes physicians to avoid the basic tasks of their profession, carries serious negative implications.

In total, 62.4% of the respondents in this study had been sued, 63.3% had been subjected to an administrative investigation, and 6.6% had been required to pay compensation. The most prominent factor influencing the defensive medicine practices of the respondents in this study was that of the number of patients. In addition, predictive attitude and regret concerning career choice were important influencing factors. The pressures on physicians to perform defensive medicine, in terms of the increasing number of patients and various secondary factors (e.g., fatigue, burnout, and performance anxiety), is generally an expected result. Notably, these pressures were confirmed in our study. The respondents' institutions and titles were also important influencing factors. There was a considerable difference between crowded clinics with more shared responsibilities and smaller clinics in which physicians worked alone. Physicians feel less secure when they are evaluated only in terms of their personal competence. Physicians' past experiences regarding their responsibilities affect clinical decision-making and their tendencies to act defensively (5,18,19). Our study findings support the previous result in which 75% of physicians in low-risk specialties involving patients  $\leq 65$  years of age, as well as 99% of physicians in high-risk specialties, had experienced malpractice claims in the United States (20).

Defensive behaviors can reduce access to care and even cause physical damage. Most respondents in our study (77.7%) reported some degree of regret concerning the selection of a general surgery career. This characteristic is one of the strongest predictive factors for defensive medicine (Table 7). In recent years, the reduction in entrance base scores in the specialty exam has emerged as a factor that should be evaluated in terms of professional status and future.

Transition studies do not suggest a reduction in defensive medicine practices. The causes and effects of defensive medicine should be identified. Notably, each country and specialty has unique dynamics. To make recommendations, factors influencing the causes of defensive medicine and other considerations must be revealed. Malpractice laws or regulations alone will fail to provide adequate solutions (21).

This study had similar limitations to past analyses of defensive medicine. Notably, it was difficult to ensure an objective approach because defensive medicine affects each physician and healthcare systems differently. Moreover, it involves differences and disagreements in diagnosis and/or treatment procedures (1,5,23). Additionally, individuals may have shown bias because of the need to evaluate themselves and consider the effects of their past traumatic experiences on their responses.

## CONCLUSION

This study of defensive medicine among general surgeons in Turkey showed that the factors most able to predict changes and differences in defensive medicine approach levels were predictive attitude, regret concerning work in general surgery, and the type of institution in which the respondents worked. Field-specific problems should be addressed both individually and systematically. The establishment of large databases concerning defensive medicine should be a priority for determining future strategies and suggestions for improvement.

## KAYNAKLAR

1. US Congress Office of Technology Assessment. Defensive medicine and medical malpractice. Publication OTA-H-602. Washington, DC: US Government Printing Office, 2001.
2. Asher E, Parag Y, Zeller L, Yerushalmi R, Reuveni H. Unconscious defensive medicine: The patient of erythrocyte sedimentation rate. *Eur J Intern Med* 2007;18(1): 35–38.
3. Kessler D, McClellan M. Do doctors practice defensive medicine? *Q J Econ* 1996;111: 353–359.
4. Brown TW, McCarthy ML, Kelen GD, Levy F. An epidemiologic study of closed emergency

- department malpractice claims in a national database of physician malpractice insurers. *Acad Emerg Med* 2010;17: 553–560.
5. Studdert D, Mello M, Sage W, DesRoches C, Peugh J, et al. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *JAMA* 2005;293(21): 2609–2617.
  6. Toker A, Shvarts S, Perry ZH, Doron Y, Reuveni H. Clinical guidelines, defensive medicine, and the physician between the two. *Am J Otolaryngol* 2004;25(4): 245–250.
  7. Bleich A, Baruch Y, Hirschmann S, Lubin G, Melamed, et al. Management of the suicidal patient in the era of defensive medicine: Focus on suicide risk assessment and boundaries of responsibility. *Isr Med Assoc J* 2011;13(11): 653–656.
  8. Özata M, Kubilay ÖZER, Akkoca Y. Konya İl Merkezinde Çalışan Hekimlerde Defansif (Çekinik) Tıp Uygulamalarının Araştırılması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018;7(1): 131–138.
  9. Başer A, Kolcu G, Çiğirgil Y, Kadıncık B, Öngel K. İzmir Karşıyaka İlçesinde Görev Yapan Aile Hekimlerinin Defansif Tıp Uygulamaları ile İlgili Görüşlerinin Değerlendirilmesi. *Smyrna Tıp Dergisi* 2014;16: 24.tr.
  10. Asher E, Greenberg-Dotan S, Halevy J, Glick S, Reuveni H. Defensive medicine in Israel—a nationwide survey. *PLoS One* 2012;7(8): e42613.
  11. Nahed BV, Babu MA, Smith TR, Heary RF. Malpractice liability and defensive medicine: A national survey of neurosurgeons. *PloS One* 2012;7(6): e39237.
  12. Ennis M, Clark A, Grudzinskas JG. Change in obstetric practice in response to fear of litigation in the British Isles. *Lancet* 1991;338: 616–618.
  13. Sloan FA, Whetten-Goldstein K, Githens PB, Entman SE. Effects of the threat of medical malpractice litigation and other factors on birth outcomes. *Med Care* 1995;33: 700–714.
  14. Summerton N. Positive and negative factors in defensive medicine: A questionnaire study of general practitioners. *BMJ* 1995;310(6971): 27–29.
  15. Girgis S, Ward JE, Thomson CJ. General practitioners' perceptions of medicolegal risk using patient scenarios to assess the potential impact of prostate cancer screening guidelines. *MJA* 1999;171: 362–366.
  16. Reed DA, Windish DM, Levine RB, Kravet SJ, Wolfe L, et al. Do fears of malpractice litigation influence teaching behaviors? *Teach Learn Med* 2008;20(3):205–211.
  17. Goyert GL, Bottoms SF, Treadwell MC, Nehra PC. The physician factor in cesarean birth rates. *N Engl J Med* 1989;320:706–709.
  18. Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D, Chandra A. Malpractice risk according to physician specialty. *N Engl J Med* 2011;365(7): 629–636.
  19. Michota FA, Donnelly MJ. Medicolegal issues in perioperative medicine: Lessons from real patients. *Cleve Clin J Med* 2009;76(4): S119–S125.
  20. Anderson RE. Billions for defense: The pervasive nature of defensive medicine. *Arch Intern Med* 1999;159: 2399–2402.
  21. Eddy DM. Performance measurement: Problems and solutions. *Health Affairs (Millwood)* 1998;17: 7–25.
  22. Weisman CS, Teitelbaum MA, Morlock LL. Malpractice claims experience associated with fertility control services among young obstetrician-gynecologists. *Med Care* 1988;26: 298–306.
  23. Sclar DI, Housman MG. Medical Malpractice and physician liability: Examining alternatives to defensive medicine. *HHPR* 2003;4(1):75–84.

# Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerinin yaş ayrımcılığına ilişkin tutumları ve ilişkili etmenler

ATTITUDE OF 6 TH GRADE STUDENTS OF FACULTY OF MEDICINE REGARDING AGEISM AND RELATED FACTORS

 Zekiie ALIUMUEROVA<sup>1</sup>,  Özge ŞİMŞEK SEKRETER<sup>1</sup>,  Hatice ŞİMŞEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) 6. sınıf öğrencilerinin yaşlılara yönelik tutumlarını ve yaş ayrımcılığı ile ilişkili etmenleri belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipteki çalışmada hedef grup DEÜTF’de 2019-2020 eğitim öğretim yılında 6. sınıfta öğrenim gören 359 öğrencidir. Çalışmanın bağımlı değişkeni yaşlılara yönelik tutumdur ve Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği (YATÖ) ile belirlenmiştir. Bağımsız değişkenler intern hekimlerin ve ebeveynlerinin sosyo-demografik özellikleri ile öğrencilerin yaşlı bireylerle yaşamaya ilişkin düşünceleridir. Veri öğrencilerin kendi tarafından doldurulan anketler aracılığıyla toplanmış; t testi, Mann Whitney U Analizi ve ANOVA ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışma toplamda 259 öğrenciyi kapsamaktadır. YATÖ’den alınan ortalama puanlar; toplamda 84,6±9,7, yaşının yaşamının sınırlanmasında 37,2±4,4, pozitif ayrımcılıkta 28,0±5,0, negatif ayrımcılıkta 19,4±3,4’ tür. Toplam ortalama puan; kadınlarda (p=0,006), ebeveynleri ile yaşamak isteyenlerde (p=0,001), geriatri kliniğinin gerekliliğine inananlarda (p<0,001), mezun olunca yaşlılarla çalışmak isteyenlerde (p<0,001) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışma genel olarak Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerinin yaşlılara yönelik olumlu bir tutum sergilediklerini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaş ayrımcılığı, yaşlı, tutum, tıp öğrencisi

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine attitudes towards the elderly of 6th grade students in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine and to evaluate the related factors with ageism.

**Material and Methods:** In this cross-sectional study, the target population comprised 359 students of medicine who educated 2019-2020 of years. The dependent variable of the study was the attitude towards the elderly and it was determined by the Ageism Attitude Scale (AAS).

**Zekiie ALIUMUEROVA**

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

E-posta: [valar9054@gmail.com](mailto:valar9054@gmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0001-6252-7199>

Independent variables were socio-demographic characteristics of interns and their parents and students' thoughts about living with elderly individuals. Data were collected through self administered questionnaires and analyzed with t-test, Mann Whitney U and ANOVA.

**Results:** A total of 259 students were included in this study. The total mean score obtained from the AAS was  $84.6 \pm 9.7$ , with a score of  $37.2 \pm 4.4$  for the Restricting the Life of the Elderly dimension,  $28.0 \pm 5.0$  for the Positive Ageism dimension and  $19.4 \pm 3.4$  for the Negative Ageism dimension. Mean total score was found to be significantly higher in women ( $p=0,006$ ), those who want to live with their parents ( $p=0,001$ ), those who believe in the necessity of a geriatric clinic ( $p<0,001$ ), and those who want to work with the elderly after graduation ( $p<0,001$ ).

**Conclusion:** This study showed demonstrated that, in general, medical intern exhibited a positive attitude towards the elderly.

Keywords: Ageism, elderly, attitude, medical student

Son yüzyılda bilim ve teknoloji alanındaki ilerlemeler, önlenebilir hastalık ve ölümlerin azaltılması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile doğumda beklenen yaşam süresi ve toplumdaki yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır (1). Toplam nüfus içindeki 65 yaş ve üzeri nüfus oranı 2019 yılında dünyada ve Türkiye’de %9,1’dir (2). Yaşlı nüfus oranının artması ile birlikte sağlık, sosyal ve ekonomik alanlarda bazı değişiklikler yaşanmakta, daha geri planda kalan bazı sorunlar da daha fazla gündeme gelmektedir. Bu sorunlardan biri de yaş ayrımcılığıdır.

Yaş ayrımcılığı (ageism) terimini ilk defa 1969 yılında kullanan Robert Butler yaş ayrımcılığını, ırk ya da cinsiyet ayrımcılığı gibi yaşlılara yönelik eyleme dönüşebilen bir ideoloji türü olarak tanımlamıştır. Butler’a göre, yaş ayrımcılığı, kişilerin yaşından dolayı maruz kaldıkları farklı ve kalıplaşmış düşünce ve tutumları içeren sistematik bir süreçtir (3). Birçok gelişmiş ülkede, yaşlılık konusunda çalışan sosyal politika analistleri, yaşlılık dönemini, bağımlılık dönemi olarak düşünmekte, yaşlı bireyleri bağımlı, sosyal özerklikten yoksun, dışlanmış ve üretici bir dünya için yük olan bireyler olarak tanımlamaktadırlar (4). Çalışmalarda yaş ayrımcılığının yaşlı bireylerin sağlıklarını, refahlarını, sağlık hizmetine erişimlerini ve aldıkları hizmetin kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (5–7).

Yaşlı bireylerin artması olası sağlık sorunları nedeniyle sağlık ve bakım gereksinimi artmaktadır (8). Bu da gençlere göre sağlık çalışanları ile daha sık karşılaşacakları anlamına gelmektedir. Ayrıca artan yaşlı nüfus nedeniyle hekimlerin her geçen gün artan sayıda yaşlı bireye sağlık hizmeti sunması gerekmektedir. Yaşlıların genç bireylere göre daha karmaşık olan sağlık sorunları sağlık çalışanının olumsuz tutumları nedeniyle daha da karmaşıklaşabilir. Bu noktada sağlık çalışanlarının yaşlı bireylere yönelik algıları ve tutumlarının önemi artmaktadır (9).

Sağlık bakım hizmeti veren meslek grupları ile konu ile ilgili yapılan çalışmada yaşlı ayrımcılığının var olduğu gösterilmiştir (10). Literatürde daha çok hemşirelik öğrencileri üzerinde yapılmış çalışmalar mevcut olsa da çeşitli bölümlerde okuyan üniversite öğrencilerinin yaşlı bireylere karşı olumlu ve/veya olumsuz tutumlara sahip olduklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (11–17).

Bu araştırmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde (DEÜTF) öğrenim gören 6. sınıf öğrencilerinin yaş ayrımcılığına ilişkin tutumlarını ve ilişkili etmenleri belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örnek

Kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini, 2019-2020 eğitim öğretim yılında DEÜTF'de 6. sınıfta öğrenim gören 359 öğrenci oluşturmuş, örnek seçilmeyip öğrencilerinin tümüne ulaşılması hedeflenmiştir. Ancak veri toplama aşamasında staj yerlerinde bulunan ve çalışmaya gönüllü katılan 259 öğrenciye (ulaşma oranı %72,1) ulaşılmıştır.

### Değişkenler

Çalışmanın bağımlı değişkeni yaş ayrımcılığına ilişkin tutumdur. Yaş ayrımcılığını belirlemek için Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği (YATÖ) kullanılmıştır. Bağımsız değişkenler öğrencilerin ve ebeveynlerinin sosyo-demografik özellikleri ve öğrencilerin yaşlı/yaşlılar ile yaşamaya ilişkin düşünceleridir.

### Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği (YATÖ)

Bu ölçek Vefik Uluçay (2008) tarafından geliştirilen ve 23 maddeden oluşan bir ölçektir (18). Bu ölçek "kesinlikle katılmıyorum", "katılmıyorum", "kararsızım", "katılıyorum" ve "tamamen katılıyorum" seçenekleri olan 5'li likert tipi bir ölçektir. Ölçeğin Cronbach Alfa Güvenirlik Katsayısı 0,80 bulunmuştur. Ölçek olumlu ve olumsuz tutum ifadelerini içermektedir. Olumlu tutum ifadeleri; 5=Tamamen katılıyorum, 4=Katılıyorum, 3=Kararsızım, 2=Katılmıyorum, 1=Kesinlikle katılmıyorum şeklinde puanlanmaktadır. Yaşlı ayrımcılığına ilişkin olumsuz tutum ifadeleri ise; yukarıda belirtilen puanlamanın tam tersi olarak puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek maksimum puan "115", minimum puan ise "23"tür. Ölçekten alınan puan arttıkça yaş ayrımcılığına ilişkin olumlu tutum da artmaktadır.

Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği üç boyuttan oluşmaktadır. Bunlar;

**1. Yaşlının yaşamını sınırlama:** Toplumun yaşlı bireyin sosyal yaşamını sınırlamaya ilişkin inanç ve algılarıdır. Bu boyuttan alınabilecek maksimum puan "45", minimum puan ise "9" dur.

**2. Yaşlıya yönelik olumlu ayrımcılık:** Toplumun yaşlı bireye yönelik olumlu inanç ve algılarıdır. Bu

boyuttan alınabilecek maksimum puan "40", minimum puan ise "8" dir.

**3. Yaşlıya yönelik olumsuz ayrımcılık:** Toplumun yaşlı bireye yönelik olumsuz inanç ve algılarıdır. Bu boyuttan alınabilecek maksimum puan "30", minimum puan ise "6" dır (18).

### Verilerin Toplanması ve Analiz

Anketler öğrencilere dağıtılıp öğrenciler kendi kendilerine yanıtladıktan sonra toplanmıştır. Analizler için SPSS 24.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı veri ortalama±standart sapması (en düşük-en yüksek değerler) ve yüzde dağılımları ile sunulmuştur. Sosyo-demografik özellikler ve öğrencilerin yaşlı/yaşlılar ile yaşamaya ilişkin düşünceleri ile yaş ayrımcılığı tutumları arasındaki nedensel çözümleme t testi, Mann-Whitney U ve One-Way ANOVA kullanılmıştır.

### Etik Kurul İzni

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan izin alınmıştır (Karar no: 2019/2305). Ayrıca Tıp Fakültesi Dekanlığı izni yanı sıra ölçeğin kullanım izni de alınmıştır. Ayrıca öğrencilere bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dağıtılarak onay alınmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya katılan 259 intörn hekimin verisi sunulmuştur. Çalışma grubunun ortalama yaşı 25,0±1,6 (22-35), %52,9'u kadındır. Katılımcıların annelerinin ortalama yaşı 51,9±5,3 (39-70), babalarının ortalama yaşı 55,7±5,2 (41-73)'dir. Sosyo-demografik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma grubunun sosyo-demografik özellikleri.

Özellikler		n (%)
Şu anda kaldığı yer (n=259)	Evde arkadaşlarıyla	138 (53,3)
	Ailesi ile	68 (26,3)
	Yurtta	14 (5,4)
	Diğer *	39 (15,1)
En uzun yaşadığı yer (n=259)	Kentsel	237 (91,5)
	Kırsal	22 (8,5)
Annenin öğrenim durumu (n=259)	Okur-yazar değil	10 (3,9)
	Okur-yazar	2 (2,7)
	İlkokul	48 (18,5)
	Ortaokul	21 (8,1)
	Lise	75 (29,0)
	Üniversite	98 (37,8)
Babanın öğrenim durumu (n=259)	Okur-yazar değil	2 (0,8)
	Okur-yazar	4 (1,5)
	İlkokul	28 (10,8)
	Ortaokul	14 (5,4)
	Lise	76 (29,3)
	Üniversite	135 (52,1)
Yetiştirdiği aile tipi (n=257)	Çekirdek aile	232 (90,3)
	Geniş aile	25 (9,7)
Ailenin gelir gider algısı (n=258)	Gelir giderden fazla	100 (38,8)
	Gelir gidere denk	135 (52,3)
	Gelir giderden az	23 (8,9)
Yaşlı bir aile büyüğü ile yaşamış olma (n=259)	Hayır	151 (58,3)
	Evet	108 (41,7)
Ebeveynleri ile birlikte yaşamayı isteme (n=258)	Hayır	204 (79,1)
	Evet	54 (20,9)
Geriatri ve yaşlı sağlığı ile ilgilenen bölümlerin gerekliliğini düşünme (n=258)	Evet	240 (93,0)
	Hayır	18 (7,0)
Geriatri kliniğinde çalışmayı isteme (n=258)	Hayır	196 (76,0)
	Evet	62 (24,0)
Mezun olduktan sonra yaşlılar ile çalışmayı isteme durumu (n=258)	Hayır	151 (58,5)
	Evet	107 (41,5)

\*katılımcılar diğer seçeneğini belirtmemişlerdir.

Öğrencilerin %41,7'si yaşamının herhangi bir döneminde aile içinde bir yaşlı bireyle yaşadığını, %20,8'i de daha sonra ebeveynleri ile yaşamak istediklerini belirtmişlerdir (Tablo 1). Yaşamının bir döneminde yaşlı yakınıyla ortalama yaşama süresi  $32,8 \pm 55,4$  (1-300 ay), ortanca yaşam süresi 12 aydır. Öğrencilerin %92,7'si yaşlı sağlığına ilişkin bölümlerin toplum sağlığı açısından gerekli olduğunu düşünürken mezun olduktan sonra ancak %24,3'ü geriatri kliniğinde çalışmayı, %41,7'si yaşlılarla çalışmayı istediğini belirtmişlerdir (Tablo 1). Çalışmak istememe nedenleri sıklık sırasına göre; farklı bir bölüme ilgi duyulması, yaşlı bakımının zor olması ve hastalıkların komplike olması, yaşlılar ile iletişim kurmanın zor olması, yaşlılara üzülmeleri, yaşlıları sevmemeleri gibi birçok neden yer almaktadır.

Katılımcıların YATÖ'den aldıkları ortalama puanlar toplamda  $84,6 \pm 9,7$  (40-111), yaşlının yaşamını sınırlama alt boyutunda  $37,2 \pm 4,4$  (20-45), olumlu ayrımcılık alt boyutunda  $28,0 \pm 5,0$  (10-39), olumsuz ayrımcılık alt boyutunda  $19,4 \pm 3,4$  (10-30)'tür. Yaşlının yaşamını sınırlama alt boyutunda en düşük puanı "yaşlılar huzurevine yerleştirilmelidir" ( $3,9 \pm 0,9$ ), yaşlıya yönelik olumlu ayrımcılık alt boyutunda "yaşlılar gençlere göre daha sabırlıdır" ( $2,6 \pm 1,1$ ), yaşlıya yönelik olumsuz ayrımcılık alt boyutunda "işe eleman alımında yaşlılar yerine gençler tercih edilmelidir" ( $2,7 \pm 1,0$ ) seçeneği almıştır (Tablo 2, Tablo 3).

**Tablo 2.** "Yaşlıların yaşamını kısıtlama" alt boyutu için tanımlayıcı özellikler

Yaşlıların yaşamını sınırlama	Kesinlikle katılmıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Kararsızım n (%)	Katılıyorum n (%)	Kesinlikle katılıyorum n (%)	Ortalama±standart sapma
Yaşlıların yaşantısı eviyle sınırlı olmalıdır.*	172 (66,4)	75 (29,0)	8 (3,1)	1 (0,4)	3 (1,2)	$4,6 \pm 0,7$
Yaşlıların dış görünüşleri iticidir.*	125 (48,3)	104 (40,2)	16 (6,2)	11 (4,2)	3 (1,2)	$4,3 \pm 0,9$
Yaşlıların ev, araba, eşya, kıyafet almaları gereksizdir.*	136 (52,5)	99 (38,2)	8 (3,1)	9 (3,5)	6 (2,3)	$4,4 \pm 0,9$
Eşlerini kaybeden yaşlılar tekrar evlenmemelidir.*	104 (40,2)	95 (36,7)	40 (15,4)	16 (6,2)	4 (1,5)	$4,1 \pm 1,0$
Yaşlılar huzurevine yerleştirilmelidir.*	71 (27,4)	103 (39,8)	66 (25,5)	17 (6,6)	2 (0,8)	$3,9 \pm 0,9$
Hastanede yaşlılar yerine öncelikle gençlere bakım verilmelidir.*	86 (33,2)	119 (45,9)	38 (14,7)	10 (3,9)	6 (2,3)	$4,0 \pm 0,9$
Çalışma yaşamında, yaşlılara gençlerden daha düşük ücret ödenmelidir.*	102 (39,4)	118 (46,6)	23 (8,9)	12 (4,6)	3 (1,2)	$4,2 \pm 0,9$
Yaşlılar poşetlerini ve paketlerini yardım almadan taşıyamazlar.*	41 (15,8)	142 (54,8)	59 (22,8)	15 (5,8)	2 (0,8)	$4,2 \pm 0,9$
Yaşlıların bakımı aile bireyleri tarafından ekonomik yük olarak görülmemelidir.	6 (2,3)	11 (4,2)	17 (6,6)	119 (45,9)	106 (40,9)	$4,2 \pm 0,9$

\*Tersten puanlama yapılan olumsuz cümleleri göstermektedir.

**Tablo 3.** “Yaşlıya yönelik pozitif ayrımcılık” ve “Yaşlıya yönelik negatif ayrımcılık” alt boyutları için tanımlayıcı özellikler

	Kesinlikle katılmıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Kararsızım n (%)	Katılıyorum n (%)	Kesinlikle katılıyorum n (%)	Ortalama±standart sapma
<b>Yaşlıya yönelik pozitif ayrımcılık</b>						
Yaşlılar gençlere göre daha sabırlıdır.	40 (15,4)	101 (39,0)	50 (19,3)	60 (23,2)	8 (3,1)	2,6±1,1
Sıra beklenmesi gereken yerlerde yaşlılara öncelik verilmelidir.	14 (5,4)	24 (9,3)	41 (15,8)	120 (46,3)	59 (22,8)	3,7±1,1
Gençler yaşlıların yaşam deneyimlerinden faydalanmalıdır.	7 (2,7)	9 (3,5)	42 (16,2)	139 (53,7)	61 (23,6)	4,0±0,9
Yaşlılar birlikte yaşadığı aile bireyleri tarafından önemsenmelidir.	7 (2,7)	4 (1,5)	3 (1,2)	103 (39,8)	141 (54,4)	4,4±0,8
Yaşlılar sevecendir.	5 (1,9)	21 (8,1)	94 (36,3)	107 (41,3)	31 (12,0)	3,5±0,9
Ailede kararlar alınırken yaşlıların görüşü alınmalıdır.	6 (2,3)	22 (8,5)	66 (25,5)	142 (54,8)	23 (8,9)	3,6±0,9
Yaşlılar gençlere göre daha hoşgörülüdür.	26 (10,0)	79 (30,5)	92 (35,5)	51 (19,7)	10 (3,9)	2,8±1,0
Ailede bütçe oluşturulurken yaşlıların da görüşü alınmalıdır.	7 (2,7)	31 (12,0)	54 (20,8)	147 (56,8)	19 (7,3)	3,5±0,9
<b>Yaşlıya yönelik negatif ayrımcılık</b>						
Yaşlılar sürekli hasta olur.*	15 (5,8)	107 (41,3)	50 (19,3)	81 (31,3)	6 (2,3)	3,2±1,0



Yaşlıların temel sorumluluğu ev ve mutfak işleri, torun bakımı gibi konularda çocuklarına yardımcı olmaktır.*	61 (23,6)	133 (51,4)	42 (16,2)	17 (6,6)	6 (2,3)	3,9±0,9
İşe eleman alımında yaşlılar yerine gençler tercih edilmelidir.*	6 (2,3)	49 (18,9)	87 (33,6)	85 (32,8)	32 (12,4)	2,7±1,0
Yaşlılar değişikliklere gençler gibi uyum sağlayamazlar.*	13 (5,0)	59 (22,8)	61 (23,6)	114 (44,0)	12 (4,6)	2,8±1,0
Çalışma yaşamında bireyler arasındaki terfilerde gençlere öncelik verilmelidir.*	22 (8,5)	70 (27,0)	72 (27,8)	75 (29,0)	20 (7,7)	3,0±1,1
Yaşlıların tek başına dışarı çıkmamaları gerekir.*	73 (28,2)	116 (44,8)	44 (17,0)	25 (9,7)	1 (0,4)	3,9±0,9

\*Tersten puanlama yapılan olumsuz cümleleri göstermektedir.

Çalışma grubu özellikleri ile toplam YATÖ puanları ortalaması karşılaştırıldığında; kadınların ( $p=0,006$ ) ve babasının öğrenimi ortaokul ve altı olanların ( $p=0,025$ ), ebeveynleri ile yaşamak isteyenlerin ( $p=0,001$ ), geriatri kliniğinin gerekli olduğunu düşünenlerin ve mezun olunca yaşlılarla çalışmak isteyenlerin ortalama puanları anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,001$ ) (Tablo 4).

Katılımcı özelliklerinin yaşlıların yaşamını sınırlama, yaşlıya yönelik olumlu ve olumsuz tutum alt boyutlarının ortalama puanları ile ilişkisi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Katılımcı özelliklerinin YATÖ puanı ile ilişkisi

Özellikler		Yaşlılığın yaşamını sınırlama		Yaşlıya yönelik pozitif ayrımcılık		Yaşlıya yönelik negatif ayrımcılık		Toplam puan	
		ortalama ± standart sapma	p*	ortalama± standart sapma	p*	ortalama ± standart sapma	p*	ortalama ± standart sapma	p*
Cinsiyet	Kadın (n=137)	38,2±3,8	<0,001	28,0±4,5	0,912	19,9±3,0	0,012	86,2±8,1	0,006
	Erkek (n=121)	36,0±4,8		28,0±5,7		18,9±3,7		82,8±10,9	
En uzun yaşamılan yer	Kır (n=22)	36,4±5,2	0,382	29,1±6,3	0,287	17,9±3,2	0,023	83,3±11,7	0,508
	Kent (236)	37,2±4,3		27,9±4,9		19,6±3,4		84,8±9,5	
Annenin yaşı	≥50 (n=167)	37,1±4,2	0,718	28,4±4,8	0,130	19,4±3,4	0,831	84,9±9,1	0,536
	39-49 (n=91)	37,3±4,8		27,4±5,5		19,5±3,4		84,1±10,7	
Babanın yaşı	≥55 (n=144)	37,3±4,3	0,645	28,7±4,7	0,009	19,5±3,5	0,680	85,6±9,2	0,084
	41-54 (n=114)	37,0 ±4,5		27,1±5,3		19,3±3,3		83,5±10,2	
Yaşlı bir aile büyüğü ile yaşamış olma	Evet (n=108)	37,0±4,3	0,581	29,0±5,4	0,007	19,7±3,4	0,344	85,7±9,7	0,127
	Hayır (150)	37,3±4,5		27,3±4,7		19,3±3,4		83,9±9,6	
Ebeveynleri ile birlikte yaşamayı isteme	Evet (n=54)	37,9±4,5	0,178	30,0±5,7	0,001	20,4±3,9	0,015	88,4±11,1	0,001
	Hayır (n=203)	36,9±4,4		27,5±4,7		19,2±3,2		83,6±9,1	
Geriatrı vb bölümleri gerekli bulma	Evet (n=239)	37,5±4,2	<0,001	28,2±5,0	0,006	19,6±3,4	0,002	85,4±9,2	<0,001
	Hayır (18)	32,4±5,2		24,8±4,3		17,0±3,7		74,3±10,0	
Geriatrı kliniğinde çalışmayı isteme	Evet (n=62)	38,6±3,7	0,002	30,8±4,4	<0,001	20,5±3,0	0,006	89,9±8,1	<0,001
	Hayır (n=195)	36,7±4,5		27,1±4,9		19,1±3,6		83,0±9,6	
Yaşlılarla çalışmayı isteme	Evet (n=107)	38,3±3,4	<0,001	29,6±4,6	<0,001	20,0±3,1	0,029	87,9±7,6	<0,001
	Hayır (n=150)	36,3±4,9		26,8±5,0		19,0±3,6		82,2±10,3	
Annenin öğrenim durumu	Ortaokul ve altı (n=86)	37,0±4,4	0,765	28,8±5,1	0,082	19,3±3,4	0,775	85,2±9,9	0,505
	Lise ve üzeri (n=172)	37,2±4,4		27,6±5,0		19,5±3,4		84,3±9,6	
	Ortaokul ve altı	37,9±4,1	0,195	29,6±5,1	0,013	19,8±3,1	0,351	87,5±9,4	0,025

<b>Babanın öğrenim durumu</b>	(n=48)								
	Lise ve üzeri (n=210)	37,0±4,5		27,6±5,0		19,3±3,5		84,0±9,7	
<b>Şu anda kaldığı yer</b>	Aile ile (n=68)	37,1±4,7	0,917	26,7±5,0	<b>0,016</b>	20,1±3,0	0,051	84,0±8,9	0,564
	Diğer (n=190)	37,2±4,3		28,5±5,0		19,2±3,5		84,8±10,0	
<b>Yetiştigi aile tipi</b>	Çekirdek aile (n=231)	37,3±4,4	0,054	27,9±5,1	0,420	19,4±3,4	0,900 **	84,7±9,9	0,722
	Geniş aile (n=25)	35,5±4,0		28,8±4,6		19,2±2,9		83,9±8,1	
<b>Gelir gider algısı</b>	Gelir giderden az (n=22)	36,2±5,2	0,401 ***	28,6±4,6	0,308 ***	19,6±3,2	0,876 ***	84,5±10,2	0,482 ***
	Gelir gidere denk (n=135)	37,0±4,3		27,5±4,9		19,3±3,6		84,0±10,1	
	Gelir giderden fazla (n=100)	37,5±4,3		28,5±5,3		19,5±3,1		85,5±9,1	

\*t test

\*\*Mann-Whitney U

\*\*\*One-Way Anova

## TARTIŞMA

Amacı 6. Sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumlarını ve ilişkili etmenleri incelemek olan bu çalışmada, öğrencilerin genel olarak olumlu bir tutuma sahip oldukları görülmüştür. Katılımcıların YATÖ ortalama puanları toplamda 84,6, yaşlının yaşamını sınırlama alt boyutunda 37,2, yaşlıya yönelik pozitif ayrımcılık alt boyutunda 28,0 yaşlıya yönelik negatif ayrımcılık alt boyutunda 19,4'tür.

Daha önce Pamukkale ve Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerini kapsayan yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumları inceleyen iki çalışmada da küçük farklar olsa da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda YATÖ ortalama puanları toplamda 80,2-82,9, yaşlının yaşamını sınırlama alt boyutunda 32,8-34,3, yaşlıya yönelik pozitif ayrımcılık alt boyutunda 28,2-29,8, yaşlıya yönelik negatif ayrımcılık alt boyutunda 19,2-18,7'dir (19-20). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma görevlilerinde yapılan bir çalışmada da ortalama

puanlar toplamda 86,9, yaşamını sınırlandırılmasında 37,4, pozitif ayrımcılıkta 30,2, negatif ayrımcılıkta 19,3'tür ve bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur (21).

Öğrencilerde yapılmış diğer çalışmalarda, YATÖ ortalama puanları 71-85 arasında değişkenlik göstermiştir (12,22-24). Bu çalışmaların sonuçlarına göre görece daha az olumlu tutum sergileyen çalışmalarda ortalama puanlar 50-69 arasında değişkenlik göstermiştir (11-13-25-28). Yapılan bu çalışmada YATÖ puanının yüksek olması genel anlamda olumlu bir tutumu gösterirken maddeler halinde incelendiğinde bazı olumsuz tutumların varlığı da görülmüştür. Genel anlamda olumlu tutumun olması toplumumuzda kültürel olarak yaşlı bireylere verilen değerden, seilmeyi ve saygıyı hak eden bireyler olduklarının özendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir (29). Ayrıca öğrencilerin tutumlarında yaşanan bölge, eğitim müfredatlarının içeriği, yaşlı bireylerle ya da hastalarla yaşadıkları deneyimler, akranlarının, öğretim üyelerinin ve ailelerinin yaşlıya karşı tutumları belirleyici

olabilir. Çalışmamızda toplam ve yaşamı sınırlama, negatif ayrımcılık alt boyut puanlarına göre kadınların erkeklere göre daha olumlu tutuma sahip olduğu görülmüştür. Literatüre bakıldığında bu sonuçlara benzer olan ve benzer olmayan çalışmalar bulunmaktadır. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada, YATÖ toplam puanı, kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş fakat alt boyutlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (19). Adıyaman ve Nevşehir Üniversitelerinde sağlık alanında okuyan öğrencilerde yapılan iki çalışmada, yaşamı sınırlama alt boyut puanı kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken toplam puan ve diğer alt boyutlar arasında bir fark bulunmamıştır (12-23). Üniversite öğrencilerinde yapılan iki çalışmada, yaşının yaşamı sınırlama alt boyut puanı ve YATÖ toplam puanı erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken diğer alt boyutlar arasında bir fark bulunmamıştır (24-27). Bu sonuç kız öğrencilerinin Türk toplumunda geleneksel aile yapısı içerisindeki kadının bakım verici, toparlayıcı, düzenleyici rollerinden etkilenmiş olabilirler. Çalışmalar içerisinde cinsiyete göre farklılıklar, örnek büyüklüğü, çalışmaların yapıldığı üniversite, çalışmanın yapıldığı il, fakülte ve kaçınıcı sınıf olduğu gibi farklılıklarından da kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda negatif ayrımcılık alt boyutu puanına göre; en uzun süre kentte yaşayanların daha olumlu tutuma sahip olduğu belirlenmiştir. Doğu Akdeniz ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi hemşirelik öğrencilerinde yapılan iki çalışmada da ilçede yaşayanlarda ilde ve köyde yaşayanlara göre daha olumlu tutum saptanmıştır (22-25).

Bu durum çalışmamızda katılımcıların çok az bir kısmının (%8,5) kırsal alanda yaşıyor olmasından ya da değişken kategorilerinin farklılığından kaynaklanabileceği gibi sosyokültürel özelliklerin farklılıklarından da kaynaklanabilir. Çalışmamızda öğrencilerin büyük çoğunluğu (%89,6) çekirdek aile yapısına sahiptir. Aile yapısı ile öğrencilerin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Öğrencilerde yapılan bazı çalışmalarda da aile yapısı ile yaşlı ayrımcılığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (24-25-30).

Öğrencilerin babalarının öğrenim durumları ortaokul ve altı olanların pozitif ayrımcılık ve toplam puanları daha yüksektir. Yani öğrenim düzeyi daha düşük olan babaların çocukları yaşlılara karşı daha olumlu bir tutum sergilemektedirler. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi ve Süleyman Demirel Üniversitesi öğrencilerinde yapılan üç çalışmada babanın öğrenim düzeyi ile YATÖ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (25-28-31). Bizim çalışmamızda babanın öğrenim düzeyi düştükçe aile büyüklerine evde bakım verme ya da aile büyükleri ile birlikte yaşama olasılığının artması nedeniyle çocukların da yaşlı bireylerle daha fazla birlikte bulunması olumlu tutum üzerine etki etmiş olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da yaşamın herhangi bir döneminde yaşlı bir aile büyüğü ile yaşayanların pozitif ayrımcılıkta daha olumlu tutuma sahip olduğu belirlenmiştir. Pamukkale ve Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmalarda da yaşlı birey ile yaşayanların daha olumlu tutum sergilediği bulunmuştur (19-20). Bu durum yaşlı birey ile yaşayan kişilerin yaşlıları daha iyi anlaması, daha çok şeyin paylaşılması, empati kurabilmeleri ve onların hayatlarına tanıklık etmeleri ile açıklanabilir.

Genel olarak ebeveynleri ile yaşamayı düşünme, geriatri bölümünün gerekli olduğunu düşünme, geriatri kliniğinde ya da yaşlılarla çalışmayı isteme ile olumlu tutum arasında ilişki belirlenmiştir. Bizim çalışmamızla benzer olarak fizik tedavi ve hemşirelik öğrencilerinde ailesi ile yaşamak isteyenlerin daha olumlu bir tutum sergilediği bulunmuştur (12). Pamukkale ve Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerinde yapılan iki çalışmada mezun olduktan sonra yaşlı bireyler ile çalışmak isteyenlerde daha olumlu bir tutum saptanmıştır (19-20). Bu durumu yaşlı birey yani ebeveynleri ile yaşamak isteyen öğrencilerin yaşlılara karşı daha olumlu bir tutum sergiledikleri için istedikleri düşünülebilir. Bu duruma daha önce annee, babaanne, dede gibi yaşlı bireyler ile yaşamış olma, yani ailede yaşlı bireyle yaşamayı öğrenme davranışı da etki etmiş olabilir. Burada ayrıca ters nedensellik de söz konusu olabilir. Yani zaten tutumu daha olumlu olanların yaşlılarla yaşama ya da çalışma isteği daha yüksek olabilir.

Ailesi ile yaşayanlarda aile bağları daha kuvvetli olacağından yaşlı bireye karşı daha olumlu bir tutum sergilemeleri beklenmektedir. Fakat bizim çalışmamızda tersi bir durum gözlemlenmiştir. Namık Kemal ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi öğrencilerinde yapılan iki çalışmada şu anda yaşanan yer ile yaş ayrımcılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (19-25).

Yaş ayrımcılığı çalışmaları çoğunlukla hemşirelik öğrencilerinde daha az da Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılmıştır. Bu çalışmada kısa bir süre sonra hekim olarak yaşlı hastalarla sık sık karşılaşacak olan intörn hekimlerin yaşlılara ilişkin tutumları ortaya konmuştur. Çalışmalarda genellikle toplam ve alt boyut puanları sunulmaktadır. Bizim çalışmamızda ölçeğin sorulara verilen yanıtları da sunulmuştur. Toplamda puanlar yüksek bile olsa ölçeklerin yanıtları ayrımcılığa ilişkin farklı ipuçları verebileceğinden yapılan çalışmalarda yanıtlar da paylaşılmalıdır. Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamıza katılmayan öğrencilerin katılmama nedenleri sorulmamış, dolayısı ile yaşlılara ilişkin tutumları değerlendirilememiştir. Çalışmamızın sonuçları yalnızca DEÜ Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerine genellenebilir. Çalışmanın kesitsel olarak yapılması nedenselliğin ortaya konmasında kısıtlılığa neden olmuş olabilir. Araştırmada kullanılan ölçeğin (YATÖ) kesim noktasının bulunmaması ile değerlendirmede zorluğa neden olmuştur. Ayrıca sonuçlar değerlendirilirken "toplumsal istenirlik yanlılığı" göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinin genel olarak yaşlılığa ilişkin pozitif tutuma sahip oldukları saptanmıştır. Genel olarak; kadın olma, geriatri bölümünü gerekli bulma, yaşlılarla çalışmak isteme, ebeveynleriyle yaşamak isteme ve babanın öğrenim düzeyinin düşük olması ile yaşlılara ilişkin olumlu tutum arasında ilişki bulunmuştur. Özellikle sağlık alanında eğitim görmekte olan öğrencilerin yaşlılık konuları ile ve yaşlı hastalarla ya da bireylerle daha çok karşılaşabilecekleri programların oluşturulması önemlidir. Yaşlı bireylerle zaman geçirmenin çocukluktan itibaren sağlanması yaşlılığa ilişkin olumlu tutum oluşmasında katkı sağlayabilir.

### Çıkar çatışması beyanı

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Özer M. A Study On The Life Satisfaction Of Elderly Individuals Living In Family Environment And Nursing Homes. *Türk Geriatri Dergisi*. 2004;7(1):33-6.
2. Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar, 2019 [İnternet]. TÜİK. 2020. Erişim adresi: <https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33712>
3. Butler RN. Age-Ism: Another Form of Bigotry. *The Gerontologist*, 1969;9(4\_Part\_1):243-6.
4. Çilingiroğlu N, Demirel S. Aging and Ageism. *Turk J Geriatr*, 2003;7(4). Erişim adresi: <http://geriatri.dergisi.org/abstract.php?lang=en&id=239>
5. Westerhof GJ, Barrett AE. Age Identity And Subjective Well-Being: A Comparison Of The United States And Germany. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2005;60(3):S129-136.
6. Nelson TD. Ageism: Prejudice Against Our Feared Future Self. *Journal of Social Issues*, 2005;61(2). Erişim adresi: <https://www.readcube.com/articles/10.1111%2Fj.1540-4560.2005.00402.x>
7. Burnes D, Sheppard C, Henderson CR, Wassel M, Cope R, Barber C, vd. Interventions to Reduce Ageism Against Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health*, 2019;109(8):e1-9.
8. Simsek H, Erkoyun E, Aköz A, Ergör A, Uçku R. Unmet health and social care needs and associated factors among elderly people aged  $\geq 80$  years in Balçova, Izmir, Turkey, *Eastern Mediterranean Health Journal*, 2021

9. Deasey D, Kable A, Jeong S. Influence Of Nurses' Knowledge Of Ageing And Attitudes Towards Older People On Therapeutic Interactions In Emergency Care: A Literature Review. *Australas J Ageing*, 2014;33(4):229-36.
10. Angus J, Reeve P. Ageism: A Threat to "Aging Well" in the 21st Century. *J Appl Gerontol*, 2006;25(2):137-52.
11. Yelboğa N. Üniversite Öğrencilerinin Yaşlılık Algısı: Borçka Acarlar Myo Örneği. *jisr*, 2020;13(70):1084-97.
12. Can R, Tambağ H, Hüzmeli ED, Duman F. Öğrencilerin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları: Bir Üniversite Örneği *Attitudes Of Students Towards Ageism: An Example Of University. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;6(1):68-76.
13. Altun A, Demirel B. Üniversite Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığıyla İlgili Tutumları: Keskin MYO Örneği. *MANAS Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2020;9(1):423-34.
14. Bozdoğan Yeşilot S, Yeşil Demirci P, Öztunç G. Hemşirelik Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına Yönelik Tutumlarının Ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;10(1). Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.33631/duzcesbe.d.537976>
15. Olak A, Tümer A. Hemşirelik 1. ve 4. Sınıf Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*. 2018;8(14):15.
16. Akifusa S, Liu H-Y, Huang M-S, Funahara M, Izumi M, Harada K, vd. Comparison Of Attitudes Towards Persons With Dementia, Knowledge Of Dementia And Ageism Amongst Students In Taiwan And Japan: A Cross-Sectional Study. *Eur J Dent Educ*. 2020;24(2):301-9.
17. Lee J, Yu H, Cho HH, Kim M, Yang S. Ageism Between Medical and Preliminary Medical Persons in Korea. *Ann Geriatr Med Res*. 2020;24(1):41-9.
18. Vefikuluçay D. Üniversitede Öğrenim Gören Öğrencilerin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları (doktora tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. 2008;
19. Malak İM. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları ve İlişkili Faktörler [yüksek lisans]. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
20. Aksoy M. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına Yönelik Tutumları [Tez]. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
21. Şimşek Keskin H, Bahadır H, Bilgin AC. Physicians Attitudes Towards The Elderly: Ageism In A University Hospital In Turkey. *Türk Geriatri Dergisi*. 2019;22(1):101-11.
22. Türkleş S. Hemşirelik Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları. *Ejons*, 2020;4(16). Erişim adresi: <http://www.ejons.co.uk/DergiTamDetay.aspx?ID=358>
23. Güven ŞD, Muz Ucakan G, Efe Ertürk N. Üniversite Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları Ve Bu Tutumların Bazı Değişkenlerle İlişkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;15(2):7.
24. Ayyıldız Nİ, Evcimen H. Yaşlı Bakım Programı Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2018;6(2):14-24.
25. Altay B, Aydın T. Evaluation of attitudes of nursing students Towards ageism. *HEAD*. 2015;12(1):11-8.
26. Mohammed RF, Omar AAA. Knowledge about Elderly Care and Its Relation to Ageism Attitude among Undergraduate Nursing Students. *American Journal of Nursing Research*. 2019;7(1):73-8.
27. Çınar D, Karadakovan A, Karaca Sivrikaya S. Investigation Of The Attitudes Of University Students To Discrimination of Elderly. *North Clin Istanbul*. 2017;5(1):25-30.
28. Köse G, Ayhan H, Taştan S, İyigün E, Hatipoğlu S, Açıkel CH. Sağlık Alanında Farklı Bölümlerde

- Öğrenim Gören Öğrencilerin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2015;57(2):145-51.
29. Şahin H, Erdem Y. Hemşirelik Öğrencilerinin Yaşlılara Yönelik Tutumlarının Belirlenmesi. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2017; Erişim adresi:<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/355955>
30. Çilingir D, Bulut E, Hintistan S. Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına. *DEUHFED*. 2017;10(3):137-43.
31. Yazıcı SÖ, Kalaycı I, Kaya E, Tekin A. Yaşlı Bakım Programı Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2015;(2):77-87.

# Evaluation of infections developing during autologous hematopoietic stem cell transplantation in AML patients

AML HASTALARINDA OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE GELİŞEN ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

 Selda KAHRAMAN<sup>1</sup>,  Seçkin ÇAĞIRGAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Medicalpark İzmir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

Infections are the leading treatment-related cause of mortality and morbidity associated with high dose therapy with autologous hematopoietic stem cell support (HSCT). The aim of the study is to evaluate the data of 47 patients with AML who developed infections in association with autologous HSCT in Izmir Medicalpark Hospital between November 2012 and April 2018.

**Materials and Methods:** This study is a retrospective evaluation of the data from 47 patients with AML who developed infections in association with autologous HSCT. All infection episodes were noted, beginning from the neutropenia period until the development of neutrophil engraftment.

**Results:** 24 patients were female and 23 patients were male. The median age at the occurrence of the condition was 39 years (range:18-68). Neutrophil engraftment occurred at an average of 11 days after the transplantation, platelet engraftment occurred at an average of 21 days. In 41 (87.2%) patients neutropenic fever occurred during transplantation. The cause of fever remained unknown in 20% of the patients, 70% of the patients had a microbiologically documented infection and 10% of the patients had only clinically documented infection. 19 patients had a catheter related infections, 7 patients had pneumonia, 8 patients had urinary tract infection and 3 patients had possible invasive pulmonary aspergillosis.

**Conclusion:** In our department, infections do not present a significant risk for mortality in autologous HSCT among patients with AML. Early detection of the causative agent of the infection is of crucial importance for an optimal treatment and prognosis.


**Keywords:** AML, autologous stem cell transplantation, infection

ÖZ

**Selda KAHRAMAN**

Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

E-posta: [sel\\_ad@yahoo.com](mailto:sel_ad@yahoo.com)

 <https://orcid.org/0000-0002-8706-2874>



Enfeksiyonlar, olog hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) esnasında gelişen tedaviye bağlı mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Çalışmamızın amacı, İzmir Medicalpark Hastanesi'nde Kasım 2012-Nisan 2018 tarihleri arasında olog HSCT'ye bağlı enfeksiyon gelişen 47 AML hastasının verilerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmanın amacı; olog HSCT ile ilişkili enfeksiyon gelişen 47 AML hastasının verilerinin retrospektif bir değerlendirmesidir. Nötropeni döneminden nötrofil engraftmanı gelişimine kadar tüm enfeksiyon atakları değerlendirildi.

**Bulgular:** 24 hasta kadın, 23 hasta erkekti. Durumun ortaya çıktığı ortalama yaş 39 idi (aralık: 18-68). Transplantasyondan ortalama 11 gün sonra nötrofil engraftmanı, ortalama 21 gün trombosit engraftmanı meydana geldi. 41 (%87,2) hastada transplantasyon sırasında nötropenik ateş meydana geldi. Hastaların %20'sinde ateşin nedeni bilinmiyordu, hastaların %70'inde mikrobiyolojik kanıtlı ve %10'unda sadece klinik olarak belgelenmiş bir enfeksiyon vardı. 19 hastada kateter ilişkili enfeksiyon, 7 hastada pnömoni, 8 hastada idrar yolu enfeksiyonu ve 3 hastada olası invaziv pulmoner aspergilloz mevcuttu.

**Sonuç:** Bölümümüzde AML hastalarında olog HSCT'de enfeksiyonlar önemli bir mortalite riski oluşturmamaktadır. Enfeksiyona neden olan ajanın erken tespiti, optimal tedavinin seçimi ve prognoz için çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** AML, olog kök hücre nakli, enfeksiyon

Infections are the leading treatment-related cause of mortality and morbidity associated with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)(1). Patients experience severe neutropenia for a time period of two to three weeks during this treatment modality. A number of factors contribute to the development of infections associated with HSCT, including neutrophil engraftment time, severity of the disease at the time of transplantation, conditioning regimens used before the transplantation, immunosuppressive treatments, infections experienced during previous neutropenia periods, interventional procedures, indwelling catheters, hospital hygiene and the use of HEPA filter rooms (2,3). Acute Myeloid Leukemia (AML) is the most prevalent type of acute leukemia in adult age groups. Autologous HSCT is indicated as a consolidation therapy in a group of patients with AML, including those classified as good or intermediate 1 risk group, according to cytogenetic and molecular alterations. Recent advances in supportive therapies have reduced the prevalence of infections in this patient population. A meticulous assessment and a close observation are needed

to timely initiate the treatment. The aim of the study is to evaluate the data of 47 patients with AML who developed infections in association with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in İzmir Medicalpark Hospital between November 2012 and April 2018.

## MATERIALS AND METHODS

This study is a retrospective evaluation of the data from 47 patients with AML who developed infections in association with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in İzmir Medicalpark Hospital between November 2012 and April 2018. All patients received a regimen including busulfan and cyclophosphamide at myeloablative doses and later on autologous peripheral hematopoietic cells harvested from peripheral blood, frozen at -80°C were administered via a central venous line after thawing.

As an infection prophylaxis strategy, all patients were interned to isolated HEPA filter rooms with visitor restriction, in the bone marrow transplant unit. All healthcare professionals used masks, galoshes and bonnets.

All study subjects received prophylaxis with levofloxacin 500 mg PO, acyclovir 400 mg PO 3 times daily and fluconazole 400 mg PO, before the onset of fever. All infection episodes were noted, beginning from the neutropenia period until the development of neutrophil engraftment. Blood, urine and sputum cultures were obtained from patients who had a body temperature of 38°C.

Blood cultures and sputum cultures were plated on blood agar, EMB agar and chocolate agar (RTA, Turkey) and isolated strains were identified by automatized Phoenix system (BD, USA). The antimicrobial susceptibility was also studied by automatized Phoenix system (BD, USA). Urine cultures were plated on blood agar and EMB agar (RTA, Turkey) and isolated strains were identified by automatized Phoenix system (BD, USA). The antimicrobial susceptibility was also studied by automatized Phoenix system (BD, USA).

### Definitions

Neutropenia is defined as an absolute neutrophil count of  $<500/\text{mm}^3$  in peripheral blood and neutrophil engraftment is defined as the first day of two consecutive days where the absolute neutrophil count is  $>500/\text{mm}^3$ . Neutropenic fever is defined as a body temperature greater than 38.3°C for once or a body temperature greater than 38°C sustained for more than 1 hour (4). All patients with fever have to undergo a physical examination; catheter, peripheral blood, urine and sputum cultures should be obtained and any suspected area have to be sampled. All these procedures have to be repeated every 24 hours if fever persists.

Infections during a neutropenic period are defined as;

- 1- Microbiologically documented, if any etiological agent grows in a culture medium
- 2- Clinically documented; if any etiological agent cannot be identified, even though symptoms and signs of an localized infection are present
- 3- Fever of unknown origin; if fever is not accompanied by any symptoms or signs indicating the

cause of fever and any etiological agent cannot be identified in a culture

All patients with fever who had a central venous line were empirically started on meropenem and teicoplanin at the onset of fever. Amikacin and/or colistin, tigecycline were added to the therapy regimen in the occurrence of a septic shock. Initiation of antifungal therapy was taken into the consideration if fever persisted longer than 72 hours.

Treatment was adjusted according to the infectious agent responsible for the fever, if identified. Antibiotics were discontinued 3 to 5 days after the neutrophil engraftment occurred and a fever response was obtained(5,6).

### Statistical Analysis

Data are demonstrated as mean $\pm$ SD for normally distributed continuous variables, median (minimum-maximum) for skew distributed continuous variables, and frequencies for categorical variables. Pearson chi-square test was performed for the comparison of categorical variables. Means of normally distributed continuous variables were compared by ANOVA. Skew distributed continuous variables were compared by Mann Whitney U test. Overall survival (OS) was calculated as the time relapsed from the date of diagnosis to the date of last contact or death. Leukemia-free survival (LFS) was calculated from the diagnosis until last follow-up or leukemic progression. Cox regression analysis was used for the multivariate analysis. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago) was used for the analysis and two sided p value of  $<0.05$  was considered as significant.

### RESULTS

Twenty four patients were female and 23 patients were male. The median age at the occurrence of the condition was 39 years (range: 18 -68 years). 37 patients (78.7%) had a ECOG performance status score of 1.

Thirty five out of 47 patients had a complete response to the first line therapy with 7+3 cytosine arabinoside- daunorubicin. 45 patients received autologous hematopoietic stem cell transplant in the first complete

remission and 2 patients received autologous hematopoietic stem cell transplant in the second complete remission. All patients received a preparation regimen including busulfan and cyclophosphamide. The mean time from diagnosis to transplantation was 7.94 months (range: 2-90 months) while the average CD34 count in the harvest was  $10.14 \times 10^6/\text{kg}$ . A temporary 3-way catheter was placed into the subclavian vein under the guidance of ultrasound

by an interventional radiologist. Neutrophil engraftment occurred at an average of 11 days after the transplantation while platelet engraftment occurred at an average of 21 days (Table 1).

**Table 1:** General characteristics of patients

Patients	47	
Female	24	51.1%
Male	23	48.9%
Age at diagnosis (median) (years), range	39	18-68
Leukocyte count at diagnosis ( $\text{mm}^3$ ), range	367007/ $\text{mm}^3$	range: 2000-270000/ $\text{mm}^3$
Hemoglobin concentration at diagnosis (mg/dl)	8	range: 3.5-12.3
Lactate dehydrogenase	471	range: 220-1477
Bone marrow blast count at diagnosis	76	range: 23-97
Apheresis, days	2	range: 1-5 days
CD34 cell yield	10.14	range: 5-53.34
Time from diagnosis to transplantation	7.94	range: 2-90
Neutrophil engraftment (days)	11	range: 9-19
Platelet engraftment (days)	21	range: 9-110

Developed febrile neutropenia	41	87.2%
Possible invasive pulmonary aspergillosis	3	6.4%
Transplant-related mortality	1	2.1%
Mortality within 100 days after transplantation	1	2.1%
Overall follow-up, months	26	range:4-116
Progression-free survival (average), months	20	range:3-69
Follow up after transplantation (average) months	18.08	range:25-51
Final survival status	Alive	29
	Died	18

Neutropenic fever developed in 41 (87.2%) of 47 patients during autologous hematopoietic stem cell transplantation. A treatment regimen including meropenem and teicoplanin was initiated empirically at the onset of fever. The treatment regimen was adjusted according to the infectious agent when the underlying cause of fever was identified. The cause of fever remained unknown in 20% of the patients while 70% of the patients had a microbiologically documented infection and 10% of the patients had only clinically documented infection. 3 patients were considered to have possible invasive pulmonary aspergillosis (IPA) and started on antifungal treatment and they were given to 7 other patients as an empirical treatment (21.27%).

Nineteen patients had a catheter related infections, 7 patients had pneumonia, 8 patients had urinary tract infection and 3 patients had possible invasive pulmonary aspergillosis. The assessments of catheter and

peripheral blood cultures of 14 the patients revealed methicillin-resistant coagulase negative staphylococcus aureus (MRCNS) growth while methicillin-resistant staphylococcus epidermidis (MRSE) grew in catheter and peripheral blood cultures of 2 patients, ESBL positive *E. coli* grew in peripheral blood cultures of 4 patients and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* grew in catheter and peripheral blood cultures of 1 patient. The assessments of urine cultures revealed *E. coli* growth in five patients, *Enterococcus faecium* growth in 1 patient, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* growth in one patient, vancomycin resistant enterococci growth in one patient. The assessments of sputum cultures revealed carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* growth in one patient and carbapenem-sensitive ESBL positive *Klebsiella pneumoniae* growth in one patient (Table 2).

**Table 2** Positive culture results of patients

Blood cultures	Patients.(Noun)	Urine culture	Patients.(Noun)	Sputum culture	Patients(Noun)
MRCNS	14	E. coli	5	Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae	1
MRSE	2	Enterococcus faecium	1	ESBL+ Klebsiella pneumoniae	1
MSSE	2	Vancomycin resistance	1		
ESBL+E. Coli	4	Carbapenem-resistance	1		
CRKP	1				

MRCNS: Metisiline resistance coagulase negative Staphylococcus Aureus

MRSE: Metisiline resistance Staphylococcus Epidermidis

MSSE: Metisiline sensitive Staphylococcus Epidermidis

CRKP: Carbapenem resistance Klebsiella Pneumonia

A patient developed diffuse pneumonia before the onset of neutrophil engraftment and died. All Gram positive isolates were susceptible to glycopeptides and all carbapenem resistant *K. pneumoniae* species were sensitive to colistin. The comparisons between culture-positive patients and culture-negative patients did not reveal any statistically significant difference in sex, peripheral blast counts at diagnosis, leukocyte count, hemoglobin concentrations, LDH levels, ECOG performance scores, the degree of mucositis, cytogenetic risk group, time to platelet engraftment, and CD34+ cell harvest whereas bacterial growth was statically significantly less common in cultures from those under the

age of 45 and in patients who had a more rapid neutrophil engraftment.( $p < 0.005$ )

No statistically significant intergroup differences were found in overall survival and progression free survival when the patients were stratified according to whether or not their cultures were positive and/or whether or not febrile neutropenia is present.

## DISCUSSION

Infections caused by gram-negative or gram-positive microorganisms have a particular impact on the prognosis of immunocompromised patients. In a study of Reich et al. evaluating NPA during autologous

transplantations in a number of malignancies including multiple myeloma and lymphoma, elevated body temperatures were observed in 63% of study subjects (3). However, in patients who receive more intensive cytotoxic treatments and chemotherapy at myeloablative doses, such as patients with AML, neutrophil engraftment occurs relatively late and elevated body temperatures are observed more commonly. In our study, 87.2% of the patients experienced elevated body temperatures. In a study conducted by Bodey et al., they emphasized that infections became more prevalent with prolonged neutropenia, independently from the underlying disease. (7). In our study only one patient (2.1) died due to gram negative bacteremia.

In a study conducted by Auner et al. in 114 patients with hematological malignancies who underwent autologous bone marrow transplantation, elevated body temperatures were observed in 88% of the patients during neutropenic period; the cause of fever remained unknown in 60% of patients, while clinically documented infections were detected in 29% of the patients and microbiologically documented infections were detected in 11% of the patients who experienced fever (8). In a study conducted in 314 patients with hematological malignancies who underwent autologous bone marrow transplantation, Gil et al. reported elevated body temperatures in 92.3% of the patients during neutropenic period, the cause of fever was unknown in 51.7% of these patients while clinically documented infections were detected in 9.3% and microbiologically documented infections were detected in 38.9% of these patients (9). In our study fever was noted in 87.2% of the patients, the cause of fever remained unknown in 20% of these patients while 10% had only clinically documented infections and 70% had microbiologically documented infections. Gram (+) microorganisms were detected in most of the microbiologically documented infections. This result is closely linked to the use of a central venous line (10) and suggests inadequacy of sterile barriers used in transplantations. Therefore, the use of antimicrobial-coated catheters have been suggested and this type of catheters were found to be associated with a reduced incidence of infections in a study conducted in intensive care patients (11). In our center, central venous

lines are placed by the same interventional radiologist and sterile catheter dressings are changed every 48 hours.

Possible invasive pulmonary aspergillosis was detected in three (6.38%) of the patients who developed neutropenic fever and these patients were treated with antifungal therapy whereas 7 (14.9%) patients received empirical antifungal therapy.

Higher rates of microbiologically documented infections in our study might be related to catheter, urine, sputum and 10 cc of peripheral blood sampling for cultures every 24 hours as long as the patient remained febrile, beginning from the onset of febrile neutropenia, along with effective working of the Microbiology Laboratory .

We achieved a higher detection rate for documented infections in this patient population by catheter, urine, sputum and peripheral blood sampling every 24 hours during febrile periods and by using imaging modalities more frequently. In addition to measures to prevent infections in this patient population, early detection of the causative agent of the infection is of crucial importance for an optimal treatment and prognosis.

## CONCLUSION

Infections caused by gram-negative or gram-positive microorganisms have a particular impact on the prognosis of immunocompromised patients. In our department, infections do not present a significant risk for mortality in autologous HSCT among patients with AML. In addition to measures to prevent infections in this patient population, early detection of the causative agent of the infection is of crucial importance for an optimal treatment and prognosis. Conflict of interest, The authors declare that they have no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J, Greco FA, Li W, Buckner CD, West WH: Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 671–678.

2. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R: infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002; 81: 374–377.
3. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dorken B, Maschmeyer G: Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:525–529.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R et al: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25: 551–573.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the Use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 52:56-93.
6. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98:1826-35.
7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328–340
8. Auner HW, Zebisch A, Ofner P, Sill H, Linkesch W, Krause R. Evaluation of potential risk factors for early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative diseases. *Ann Hematol.* 2005;84: 532–537.
9. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M, Infectious Complication in 314 Patients after High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors Analysis and Outcome, *Infection* December 2007, Volume 35, Issue 6 pp 421–427 |
10. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, Young LS: Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 1–31.
11. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD: Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 281: 261–267.
12. Torphy RJ, Friedman C, Halpern A, Chapman BC, Ahrendt SS, McCarter MM, et al. Comparing Short-term and Oncologic Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy Across Low and High Volume Centers. *Ann Surg.* 2019;270:1147-55.

# Postanesteziik Bakım Ünitesi'nin cerrahi olgularda preoperatif bekleme süresine ve yoğun bakım olgu profili üzerine etkileri

EFFECTS OF POSTANESTHESIC CARE UNIT ON PREOPERATIVE WAITING TIME AND INTENSIVE CARE PATIENT PROFILE IN SURGICAL CASES

 Ayten ERKAN<sup>1</sup>,  Erol GÖKEL<sup>2</sup>,  Volkan HANCI<sup>2</sup>,  Düriye Gül İNAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Postanesteziik bakım ünitesi (PABÜ), anestezi sonrası dönemde olguların tedavi ve bakımı için kısa süreli izlem ve müdahalelerin yapıldığı birimlerdir. Araştırmamızda hastanemizde Postanesteziik Bakım Ünitesi (PABÜ) açıldıktan sonra PABÜ'nün Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) olgu profiline ve preoperatif bekleme süresine olan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Temmuz-Aralık 2013 arası yoğun bakım ünitesinde, Ocak-Haziran 2014 arası yoğun bakım ünitesinde, Ocak-Haziran 2014 arası postanesteziik bakım ünitesinde izlenen 942 olgunun verileri kayıt edildi. Yeterli veri elde edilemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.  $p<0,05$  değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza toplam 942 olgu dahil edildi. (PABÜ) öncesi YBÜ'de postoperatif olgu oranı %56 iken, bu oranın PABÜ açıldıktan sonra, %23'e indiği görüldü. Gruplara göre operasyon bekleme sürelerine bakıldığında ise PABÜ açılmadan önceki 6 aylık dönemde, operasyon sonrası YBÜ'ne gelen olgularda, operasyon bekleme süresi  $12,00\pm 14,48$  gün iken, PABÜ'nün açılmasından sonra PABÜ'ye gelen olgularda operasyon bekleme süresi  $7,66\pm 11,45$  güne düştüğü belirlendi ( $p<0,05$ ). Tüm postoperatif cerrahi olgularda yatış süreleri arasındaki korelasyon ilişkilerine bakıldığında, operasyon bekleme süresi ile servise çıkış sonrası taburculuk süresi ( $r=0,180$ ), operasyon sonrası yatış süresi ( $r=0,137$ ) ve hastane yatış süresi ( $r=0,597$ ) arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). Operasyon öncesi bekleme süresi ile mortalite arasında da pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu belirlendi ( $r=0,121$ ;  $p<0,05$ ).


**Sonuç:** PABÜ'nün etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda; PABÜ açılması sonrasında, YBÜ'ne kabul edilen postoperatif olguların azaldığı, olguların preoperatif bekleme sürelerinin kısalması, toplam yatış sürelerinin azaldığı belirlenmiştir. Yoğun bakım sirkülasyonuna daha az giren postoperatif olguların bekleme ve yatış sürelerinde azalma olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mortalite, postanesteziik bakım ünitesi, yatış süresi

## Düriye Gül İNAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İzmir

E-posta: [dgulinal@gmail.com](mailto:dgulinal@gmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0002-3247-576X>



**ABSTRACT**

We aimed to determine the impact of PACU on the intensive care unit's (ICU) patient profile and preoperative waiting period after the Postanesthetic Care Unit (PACU) was opened in our hospital.

**Materials and Methods:** In our study, 942 cases were recorded in the intensive care unit from July to December 2013, in the intensive care unit from January to June 2014, and from January to June 2014 in the postanesthetic care unit. Patients with insufficient data were excluded from the study. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** In our study a total of 942 cases were included. The preoperative rate of postoperative patient was 56% in before PACU opening, whereas it decreased to 23% after PACU opening. According to the groups, according to the waiting periods of operation, the waiting time for the operation was  $12,00 \pm 14.48$  days in the patients who came to the ICU after the operation in the 6 months before the PACU was opened. In the patients who came to the PABU after the opening of the PACU,  $7,66 \pm 11.45$  days. Correlations between hospital stay and post-discharge discharge scores, post-operative hospitalization and hospital admission (correlated positively with correlations between hospitalization durations in all postoperative surgical patients. It was also found that there was a positive correlation between mortality and pre-operation waiting time.

**Conclusion:** It has been determined that the postoperative cases have been effectively reduced in the waiting time and the length of stay, which are less frequent in the intensive care unit circulation, have decreased.

**Keywords:** mortality, Postanesthetic care unit, length of stay

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) için, farklı olgu gruplarından oluşan ve giderek artan talepler, YBÜ kapasitelerinde sınırlamalara yol açmaktadır. Bu sınırlamalar, acil servisten olgu kabulünde gecikmelere ve postoperatif yoğun bakım endikasyonu konulmuş, elektif cerrahi için bekleyen cerrahi olguların operasyon süreçlerinde uzamalara ve beraberinde mortalite ve morbiditede artışa neden olabilir (1-2). Yüksek yoğun bakım maliyetleri, artan ve çeşitlenen cerrahi işlemler, ek hastalıkları olan, eskiye göre daha yaşlı olgularda giderek artan cerrahi girişimler özel erken postoperatif bakım ünitelerine ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır. Postanesteziik Bakım Ünitesi (PABÜ), olguların postoperatif dönemde gerekli müdahaleleri ile kısa süreli ve yakın izlemlerinin yapılması amacıyla kurulmuş ve geliştirilmiş ünitelerdir (3). Günümüzde Cerrahi ve Anesteziyoloji bilimlerindeki ilerlemelere paralel olarak cerrahi girişimler de hızla gelişme göstermektedir. Daha

komplike hale gelen cerrahi girişimler ve opere olan olguların yaş ortalamasının yüksek olması, yoğun bakım ünitelerinin yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır. Bu da cerrahi olgularının yoğun bakım nedeniyle bekleme sürelerinin uzamasına yol açmaktadır. Cerrahi olguların bekleme süresinde sarkma olmaması için PABÜ gibi birimlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır (3).

PABÜ, yüksek riskli olguların tedavi ve müdahalelerin başarıyla yapıldığı ünitelerdir. Kritik olguların bakımında yoğun bakım ünitesine gereksiz olgu girişinin önlenmesini sağlayarak sağlık maliyetlerini azaltmakta ve cerrahi olgulara uygun postoperatif bakım için iyi bir alternatif oluşturmaktadır (4).

Araştırmamızda hastanemizde 2014 yılında yeni açılan PABÜ'ne giriş yapan ve YBÜ'nde sağaltımı yapılan olgu verilerine ulaşarak, PABÜ açılması sonrasında YBÜ ve PABÜ talebi olan cerrahi olguların, PABÜ'nün olmadığı

dönemle kıyaslandığında operasyon öncesi bekleme süresi, operasyon sonrası yatış süresi ve yoğun bakım ünitesinden faydalanan cerrahi olgu sayısını belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır (Etik izin no 2015/24-11 tarih: 22/10/2015). Çalışma retrospektif olarak planlandığı için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden arşiv kullanımı için gerekli izinler alınmıştır.

Çalışmamızda, 2014 yılında açılan PABÜ açılmadan önceki 6 aylık dönemde (Temmuz-Aralık 2013 arası) YBÜ'ne kabul edilen olgular, PABÜ açıldıktan sonraki 6 aylık dönemde (Ocak-Haziran 2014 arası) YBÜ'ne kabul edilen olgular ve PABÜ açıldıktan sonraki 6 aylık dönemde (Ocak-Haziran 2014 arası) PABÜ'ye kabul edilen olguların demografik verileri, anestezi ve operasyon özellikleri, bekleme süreleri, çıkış özellikleri kayıt edildi. Temmuz-Aralık 2013 arası yoğun bakım ünitesine yatış yapan, Ocak-Haziran 2014 arası yoğun bakım ünitesine yatış yapan, Ocak-Haziran 2014 arası postoperatif anestezi bakım ünitesine yatış yapan, doğru ve yeterli verileri elde edilen olgular çalışmaya dahil edildi. Yeterli ve doğru veri elde edilemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Veri girişi kaydı yapılırken aynı olgunun farklı tarihlerdeki PABÜ ya da YBÜ'ne girişleri tekrar yeni olgu olarak kayıt edildi. Çalışmada olguların yaş, cinsiyet, ASA sınıflaması, cerrahi tipleri, operasyon şekli (elektif/acil), olgunun geldiği klinik, CCI (Charlson Komorbidite İndeksi) skorlaması, olguların geliş tanısı, yapılan cerrahi, uygulanan anestezi şekli, cerrahi grade, hastaneye yatış tarihi, PABÜ veya YBÜ'ne geliş tarihi, operasyon tarihi, operasyon bekleme süresi, operasyon sonrası PABÜ veya YBÜ'de yatış süresi, YBÜ veya PABÜ'ye giriş sayısı, operasyon sonrası hastanede yatış süresi, PABÜ veya YBÜ'de toplam yatış süresi, PABÜ veya YBÜ'den servise çıkış sonrası yatış süresi, toplam hastane yatış süresi, PABÜ veya YBÜ çıkış durumu (taburculuk, servise/yoğun bakım ünitesine devir, eksitus), hastaneden çıkış durumu (taburculuk, servise/yoğun bakıma ünitesine devir, eksitus) kayıt edildi.

## İstatistiksel Analiz

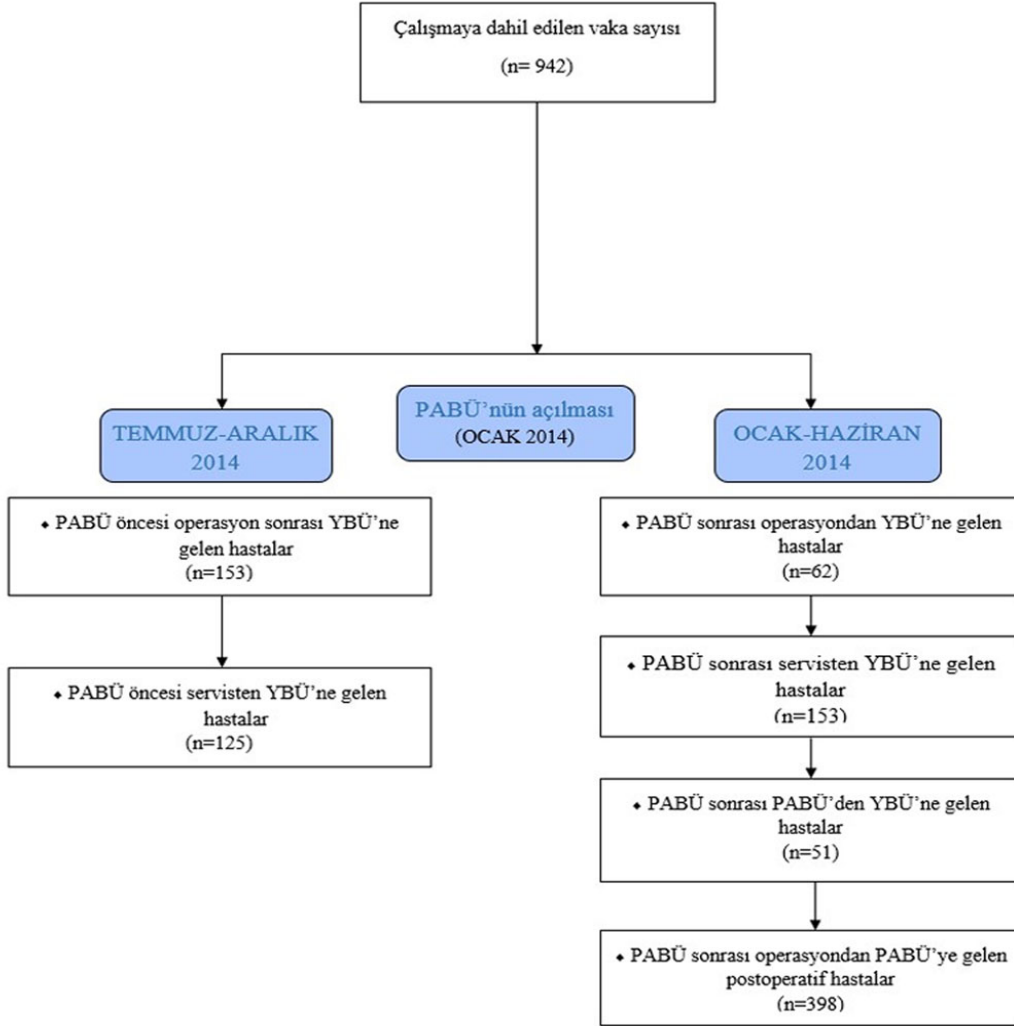
Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama ve standart sapma, sıklık belirten veriler frekans ve yüzdeler ile sunuldu. Normal dağılıma uygunluk testleri Kolmogorov Smirnov ile yapıldı. Normal dağılıma uygun olduğu belirlenen sürekli değişkenlerin analizinde, t testi ve One Way ANOVA testi, normal dağılıma uygun olmadığı belirlenen sürekli değişkenlerin analizinde Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U-testleri kullanıldı. Sıklık belirten verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson Korelasyon testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Bu retrospektif klinik çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu" onayı ve gerekli izinler alındıktan sonra, Temmuz-Aralık 2013 arası yoğun bakım olguları, Ocak-Haziran 2014 arası yoğun bakım olguları, Ocak-Haziran 2014 arası postoperatif anestezi bakım ünitesinde izlenen olgularda gerçekleştirildi.

Çalışmamıza toplam 942 olgu dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen 942 olgudan, 125'i PABÜ açılması öncesi servisten YBÜ'ne gelen olgular, 153'ü postanestezi bakım ünitesi açılmadan önce postoperatif dönemde yoğun bakıma gelen olgular, 153'ü PABÜ açılması sonrası servisten YBÜ'ne gelen olgular, 62'si PABÜ açılması sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen olgular, 398'i postanestezi bakım ünitesi açılması sonrasında postoperatif dönemde PABÜ'ye gelen olgular, 51'i ise PABÜ açılması sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen olgulardı. Postanestezi bakım ünitesi açıldıktan sonraki 6 aylık periyotta, operasyon sonrası PABÜ'ye gelen 398 olgu, operasyon sonrası YBÜ'ne gelen 62 olgu, diğer servislerden YBÜ'ne gelen 153 olgu, PABÜ'den YBÜ'ne gelen 51 olmak üzere toplam 664 olgu kabul edilmiştir (Şekil-1).

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen olguların dağılımı



Postanestezik bakım ünitesinin açılması öncesindeki 6 aylık periyotta servislerden ve operasyon salonlarından YBÜ'ne gelen tüm olgular incelendiğinde, servislerden YBÜ'ne gelen olguların oranı %45, operasyondan YBÜ'ne gelen olguların oranı %55 olarak tespit edilmiştir. Postanestezik bakım ünitesi açılması sonrasındaki 6 aylık periyotta servislerden ve operasyon salonlarından YBÜ'ne gelen olgular incelendiğinde ise

servislerden YBÜ'ne gelen olgu oranı %58, operasyon salonlarından YBÜ'ne gelen olgu oranı %42 olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine postoperatif olarak alınan olguların sayısının, YBÜ'ne alınan tüm olgu sayısına oranı, PABÜ açılmadan önceki 6 aylık periyotta %55'ten, PABÜ açıldıktan sonraki 6 aylık periyotta anlamlı olarak %42'ye düştüğü belirlenmiştir ( $p=0,003$ ). Olguların kliniklere göre dağılımına bakıldığında zaman en yüksek

oranın genel cerrahi (%45,2) ve ortopedi (%20,8) olduğu tespit edilmiştir. Üçüncü sırada ise acil servis (%13,3) gelmektedir. Postanesteziik bakım ünitesi açılmadan önce

postoperatif YBÜ'ne gelen olgular ile PABÜ açıldıktan sonra postoperatif YBÜ'ne gelen olguların geldiği servis oranlarında anlamlı farklılık olmamıştır (p=0,197)(Tablo-1).

**Tablo-1:** Gruplara gelen olguların geldiği klinik dağılımları

Geldiği Servis	PABÜ öncesi op.'dan YBÜ'ne gelen (n/%)	PABÜ sonrası op.'dan YBÜ'ne gelen (n/%)	PABÜ öncesi servisten YBÜ'ne gelen (n/%)	PABÜ sonrası servisten YBÜ'ne gelen (n/%)	PABÜ sonrası op.'dan PABÜ'ye gelen (n/%)	PABÜ sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen (n/%)	TOPLAM (n/%)
Genel Cerrahi	84 (%54,9)	42 (%67,7)	23 (%18,4)	23 (%15)	219 (%55)	35 (%68,6)	426 (%45,2)
Ortopedi	38 (%24,8)	9 (%14,5)	13 (%10,4)	12 (%7,8)	117 (%29,4)	7 (%13,7)	196 (%20,8)
Acil	0 (%0)	0 (%0)	45 (%36)	79 (%51,6)	0 (%0)	1 (%2)	125 (%13,3)
Nöroşirurji	9 (%5,9)	4 (%6,5)	18 (%14,4)	7 (%4,6)	20 (%5)	4 (%7,8)	62 (%6,6)
Üroloji	4 (%2,6)	1 (%1,6)	1 (%0,8)	2 (%1,3)	12 (%3)	1 (%2)	21 (%2,2)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	3 (%2)	0 (%0)	2 (%1,6)	0 (%0)	13 (%3,3)	2 (%3,9)	20 (%2,1)
Kulak Burun Boğaz	7 (%4,6)	0 (%0)	2 (%1,6)	2 (%1,3)	7 (%1,8)	0 (%0)	18 (%1,9)
Göğüs Hastalıkları	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,6)	10 (%6,5)	0 (%0)	0 (%0)	12 (%1,3)
Plastik Cerrahisi	2 (%1,3)	1 (%1,6)	1 (%0,8)	0 (%0)	7 (%1,8)	1 (%2)	12 (%1,3)
Çocuk Cerrahisi	2 (%1,3)	4 (%6,5)	0 (%0,9)	2 (%1,3)	1 (%0,3)	0 (%0)	9 (%1)
Çocuk Hastalıkları	0 (%0)	0 (%0)	5 (4)	4 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%1)
Gastroenteroloji	3 (%2)	1 (%1,6)	0 (%0)	1 (%0,7)	1 (%0,3)	0 (%0)	6 (%0,6)
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	0 (%0)	0 (%0)	6 (%4,8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%0,6)
Koroner YBÜ	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,8)	4 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%0,5)
Enfeksiyon Hastalıkları	0 (%0)	0 (%0)	3 (%2,4)	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%0,4)
Nöroloji	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,6)	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%0,3)
Göz Hastalıkları	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,3)	0 (%0)	1 (%0,1)
Göğüs Cerrahisi	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,1)
Geriatri	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,1)
Fizik Tedavi Rehabilitasyon	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,1)
Ağrı Servisi	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,1)
Psikiyatri	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,1)

<b>Dermatoloji</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,1)
<b>Dahiliye YBÜ</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,1)
<b>TOPLAM (n/%)</b>	<b>153 (%100)</b>	<b>62 (%100)</b>	<b>118 (%100)</b>	<b>153 (%100)</b>	<b>398 (%100)</b>	<b>51 (%100)</b>	<b>942 (%100)</b>

Çalışmamıza dahil edilen olguların 410'u(%43,5) kadın, 532'si (%56,5) erkek olgulardan oluşmaktaydı. Çalışmamıza dahil edilen olguların yaş ortalaması 59,96±21,48 olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Çalışmamıza dahil edilen 942 olgunun 664 tanesi postoperatif olgulardan oluşmaktadır. ASA sınıflamasında

dağılıma bakıldığı zaman 417(%63) postoperatif olgunun ASA 3 sınıfında olduğu ve bu olguların en çok dağılıma sahip olduğunu görmektedir. Çalışmamıza alınan grupların ASA dağılımları anlamlı olarak farklı bulundu (p<0,001) (Tablo 2).

**Tablo-2:** Olguların gruplara göre ASA dağılımı

<b>GRUP</b>	<b>ASA 1</b>	<b>ASA 2</b>	<b>ASA 3</b>	<b>ASA 4</b>	<b>ASA 5</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>PABÜ öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen olgular</b>	13 (%8.5)	24 (%15.7)	102 (%66.7)	13 (%8.5)	1 (%0.7)	153 (%100)
<b>PABÜ sonrası operasyon YBÜ'ne gelen olgular</b>	4 (%6.5)	3 (%4.8)	49 (%79)	6 (%9.7)	0 (%0)	62 (%100)
<b>Operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olgular</b>	22 (%5.5)	89 (%22.4)	238 (%59.8)	40 (%10.1)	9 (%2.3)	398 (%100)
<b>PABÜ Sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen olgular</b>	2 (%3.9)	6 (%11.8)	28 (%55.1)	11 (%21.6)	4 (%7.8)	51 (%100)
<b>TOPLAM</b>	41 (%6.2)	122 (%18.4)	417 (%62.8)	70 (%10.5)	14 (%2.1)	664 (%100)

Gruplara dahil edilen olgular yandaş hastalıkları açısından CCI ile değerlendirildiğinde en yüksek CCI ortalaması (5,8±2,91), PABÜ açılması sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen olgularda belirlendi. En düşük CCI değeri (3,74±3,0) ise PABÜ açılması öncesi servisten YBÜ'ne gelen olgularda belirlendi (p<0,05). Opere edilen olgulardan oluşan gruplar arasında CCI ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık belirlenmemesine karşın, PABÜ açılması öncesi servisten YBÜ'ne gelen olgularda CCI diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05).

Gruplardaki opere olan olgularda anestezi türüne bakıldığında, PABÜ açılması öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen olguların %95,4'üne, PABÜ açılması sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen olguların %100'üne, operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olguların %92,5'ine, PABÜ sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen olguların %96,1'ine genel anestezi uygulandığı görüldü. Gruplara göre anestezi türüne bakıldığı zaman anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,325) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Gruplara göre anestezi türü oranları

Anestezi Türü				
Gruplar	Genel	Rejyonal	Lokal	Total
PABÜ açılması öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen	146 (%95,4)	7 (%4,6)	0 (%0)	153 (%100)
PABÜ açılması sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen	62 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	62 (%100)
Operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olgular	368 (%92,5)	29 (%7,3)	1 (%0,3)	398 (%100)
PABÜ sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen olgular	49 (%96,1)	2 (%3,9)	0 (%0)	51 (%100)

Çalışmamıza operasyon tiplerinin gruplara göre dağılımı değerlendirildiğinde; tüm gruplarda en yüksek oranda majör intraabdominal cerrahi sonrası olguların yer

aldığı belirlendi. Tüm grupları içeren analizde cerrahi tiplerinin dağılımı anlamlı olarak farklı bulunmasına rağmen (p=0,004), PABÜ açılması öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen ve PABÜ açılması sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen olguların dağılımı karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,606) (Tablo-4).

Tablo-4: Gruplarda cerrahi tiplerinin dağılımı

	PABÜ açılması öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen	PABÜ açılması sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen	Operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olgular	PABÜ sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen olgular	TOPLAM
Major intraabdominal cerrahi	87 (%56,9)	44 (%71)	163 (%41)	32 (62,7)	326 (%49,1)
Minör intraabdominal cerrahi	5 (%3,3)	3 (%4,8)	56 (%14,1)	5 (%9,8)	69 (%10,4)
Ekstremiteler cerrahisi	31 (%20,3)	7 (%11,3))	105 (%26,4)	8 (%15,7)	151 (%22,7)
İntrakraniyal cerrahi	8 (%5,2)	4 (%6,5)	17 (%4,3)	4 (%7,8)	33 (%5)
Baş boyun cerrahisi	9 (%5,9)	1 (%1,6)	13 (%3,3)	0 (%0)	23 (%3,5)
Laparoskopik endoskopik cerrahi	0 (%0)	0 (%)	4 (%1)	0 (%)	4 (%0,6)
Jinekolojik obstetrik cerrahi	2 (%1,3)	0 (%)	9 (%2,3)	1 (%0,2)	12 (%1,8)
Göz cerrahisi	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,3)	0 (%0)	1 (%0,2)
Ürolojik cerrahi	3 (%2)	1 (%1,6)	14 (%3,5)	1 (%2)	19 (%2,9)
Omurga cerrahisi	6 (%3,9)	2 (%3,2)	15 (%3,8)	0 (%0)	23 (%3,5)
Akciğer operasyonu	1 (%0,7)	0 (%0)	1 (%0,3)	0 (%0)	2 (%0,3)
Yara yeri debridman	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,2)
TOPLAM	153 (%100)	62 (%100)	398 (%100)	51 (%100)	664 (%100)

Postanesteziik bakım ünitesi açılmadan önce operasyon sonrası YBÜ'ne gelen olguların %65,4'ü grade-4 iken, PABÜ açıldıktan sonra operasyon sonrası YBÜ'ne gelen olguların grade-4 oranı %77,4 olarak belirlendi. Postanesteziik bakım ünitesine gelen postoperatif olgulara bakıldığında ise 398 olgunun %56,8'inin grade-4, hemen sonrasında ise en büyük oranın %29,4 ile grade- 3 olduğu bulundu. Postanesteziik bakım ünitesi açıldıktan sonra ise PABÜ'den YBÜ'ne gönderilen olgulara bakıldığında ise yine %57,1 oranında grade-4 olgulardan oluştuğu

belirlendi. Olguların gruplarına göre, cerrahi grade dağılımları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,223$ ). Tüm olgularda yaşın CCI, ASA ve cerrahi grade ile ilişkisine bakıldığında, yaş ile CCI ( $r=0,656$ ;  $p<0,001$ ) ve ASA ( $r=0,299$ ;  $p<0,001$ ) arasında pozitif yönde bir korelasyon ilişkisi olduğu görüldü.

Çalışmamıza alınan olguların 500'ünün (%75,3) elektif, 164'ünün (%24,7) acil olgulardan oluştuğu belirlendi. Elektif ve acil olguların gruplara göre dağılımı incelendiğinde, tüm gruplarda elektif olgular daha yüksek

oranda bulundu. Bununla birlikte PABÜ öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen olgularda ve PABÜ sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen olgularda Elektif/Acil cerrahi oranı benzer şekilde belirlenirken (%70/%30), operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olgularda Elektif/Acil oranı %80/%20 olarak belirlenmiştir. Postanesteziik bakım ünitesi açıldıktan sonra PABÜ'den YBÜ'ne gelen olgularda Elektif/Acil oranı %53/%47 olarak belirlendi. Gruplar arasında olguların Elektif/Acil oranları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,001$ ).

Gruplara göre operasyon bekleme sürelerine bakıldığında PABÜ açılmadan önceki 6 aylık periyotta, operasyon sonrası YBÜ'ne gelen olgularda, operasyon bekleme süresi  $12,00\pm14,48$  gün iken, PABÜ'nün açılmasından sonra PABÜ'ye gelen olgularda operasyon bekleme süresi  $7,66\pm11,45$  güne düşmüştür ( $p<0,005$ ). Postanesteziik bakım ünitesi açıldıktan sonra ise 6 aylık

dönemde YBÜ'ne gelen olgularda operasyon bekleme süresi  $10,97\pm12,60$  güne gerilemiştir. Postanesteziik bakım ünitesi açıldıktan sonraki 6 aylık periyotta, PABÜ'den YBÜ'ne geçen postoperatif olguların ise ortalama operasyon bekleme süresi  $9,18\pm15,24$  gün olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Postanesteziik bakım ünitesi öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen olguların ortalama hastane yatış süresi  $31,10\pm28,31$  gün iken, PABÜ öncesi servisten YBÜ'ne gelen olgularda  $40,08\pm41,37$  gün, operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olgularda  $21,41\pm23,05$  gün, PABÜ sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen olgularda  $32,67\pm28,84$  gün, PABÜ sonrası servisten YBÜ'ne gelen olgularda  $31,39\pm40,02$  gün, PABÜ sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen olgularda  $37,33\pm40,53$  gün olarak belirlenmiştir. Süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ ) (Tablo-5).

**Tablo-5:** Gruplara göre operasyon bekleme süreleri ve yatış süreleri (gün)

	Operasyon bekleme süresi (gün)	PABÜ/YBÜ yatış süresi (gün)	#PABÜ/YBÜ toplam yatış süresi (gün)	Servise çıkış sonrası taburculuk süresi (gün)	Operasyon sonrası yatış süresi (gün)	Hastane yatış süresi (gün)
PABÜ öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen	12,00±14,48	4,56±8,62	5,34±10,02	12,55±16,59	19,17±23,25	31,10±28,31
PABÜ sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen	10,97±12,60	6,22±18,25	6,77±18,31	13,60±14,46	21,25±24,01	32,67±28,84
PABÜ öncesi servisten YBÜ'ne gelen		14,92±19,59	15,91±21,43	17,42±30,24		40,08±41,37
PABÜ sonrası servisten YBÜ'ne gelen		12,49±15,77	13,42±16,47	9,73±23,11		31,39±40,02
Operasyon sonrası PABÜ'ye gelen	7,66±11,45	1,33±0,86	1,35±0,94	11,63±17,60	13,84±19,04	21,41±23,05
PABÜ sonrası PABÜ'den YBÜ'ne gelen	9,18±15,24	9,60±16,12	14,78±34,08	10,31±16,43	29,16±40,50	37,33±40,53

#PABÜ veya YBÜ'ne mükerrer girişlerin toplamı



Olguların cerrahi grade ile operasyon bekleme süresi, PABÜ/YBÜ yatış süresi, PABÜ/YBÜ toplam yatış süresi, operasyon sonrası yatış süresi, hastane yatış süresi ile ilişkisi incelendi. Olguların cerrahi grade arttıkça PABÜ/YBÜ yatış süresi ( $r=0,126$ ;  $p<0,001$ ) ve PABÜ/YBÜ toplam yatış süresinin ( $r=0,122$ ;  $p<0,001$ ) de artmakta

olduğu görüldü. Tüm postoperatif cerrahi olgularda yatış süreleri arasındaki korelasyon ilişkilerine bakıldığında operasyon bekleme süresi arttıkça; servise çıkış sonrası taburculuk süresi ( $r=0,180$ ;  $p<0,001$ ), operasyon sonrası yatış süresi ( $r=0,137$ ;  $p<0,001$ ) ve hastane yatış süresinin ( $r=0,597$ ;  $p<0,001$ ) arttığı görüldü (Tablo-6).

**Tablo-6:** Tüm postoperatif cerrahi olguların Pearson Korelasyon katsayısı değerleri

	Operasyon bekleme süresi	PABÜ-YBÜ yatış süresi	PABÜ-YBÜ toplam yatış süresi	Servise çıkış sonrası taburculuk süresi	Operasyon sonrası yatış süresi	Hastane yatış süresi
Operasyon bekleme süresi		0,011	0,002	0,180**	0,137**	0,597**
PABÜ-YBÜ yatış süresi	0,011		0,684**	0,008	0,445**	0,364**
YBÜ toplam yatış süresi	0,002	0,684**		0,010	0,680**	0,549**
Servise çıkış sonrası taburculuk süresi	0,180**	0,008	0,010		0,697**	0,651**
Operasyon sonrası yatış süresi	0,137**	0,445**	0,680**	0,697**		0,873**
Hastane yatış süresi	0,597**	0,364**	0,549**	0,651**	0,873**	

\*:  $p<0,05$ ; Pearson Corelation Test

\*\* :  $p<0,001$ ; Pearson Corelation Test

Operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olgularda, süreler arasındaki korelasyon ilişkilerine bakıldığında; operasyon öncesi bekleme süresi arttığında, PABÜ-YBÜ yatış süresinin ( $r=0,122$ ;  $p<0,05$ ), YBÜ toplam yatış süresinin ( $r=0,125$ ;  $p<0,05$ ), servise çıkış sonrası taburculuk süresinin ( $r=0,122$ ;  $p<0,05$ ), operasyon sonrası yatış süresinin ( $r=0,111$ ;  $p<0,05$ ), hastane yatış süresinin ( $r=0,570$ ;  $p<0,001$ ) arttığı görüldü. Postanestezik bakım ünitesi açılmadan önce YBÜ'ne gelen postoperatif olguların

korelasyon değerlerine bakıldığında, operasyon bekleme süresinin artması bu olgularda sadece hastane yatış süresinin ( $r=0,595$ ;  $p<0,001$ ) artışı ile korele olarak bulunmuştur. Olgularımızın PABÜ veya YBÜ'den çıkış durumuna bakıldığında, PABÜ açılmadan önceki 6 aylık periyotta operasyondan YBÜ'ye gelen olguların % 12,4'ünün eksitus olduğu görülürken, PABÜ açıldıktan sonraki 6 aylık periyotta operasyon sonrası YBÜ'ye gelen olguların %16,1'inin eksitus olduğu görülmüştür.

Postanesteziik bakım ünitesi öncesi servisten YBÜ'ne gelen olguların %37,6'sının, PABÜ sonrası servisten YBÜ'ne gelen olguların %40,5'inin eksitus olduğu görülmüştür. Operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olguların mortalite oranının %1,3 olduğunu, servise çıkış yüzdesinin %85,7 olduğunu gördük. Postanesteziik bakım ünitesi açıldıktan sonra PABÜ'den YBÜ'ne giden postoperatif olguların mortalite oranının %45,1 olduğunu görmekteyiz.

Tüm olgularda mortalitenin yaş, CCI, ASA ve cerrahi grade ile ilişkisine bakıldığında; yaş ( $r=0,201$ ;  $p<0,001$ ), CCI ( $r=0,223$ ;  $p<0,001$ ), ASA ( $r=0,242$ ;  $p<0,001$ ), cerrahi grade ( $r=0,092$ ;  $p<0,05$ ) arttıkça, mortalitenin de arttığı görülmektedir. Tüm cerrahi olgularında mortalite ile bekleme süreleri arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi ile analiz edildiğinde; operasyon öncesi bekleme süresinin artışı ile mortalitenin pozitif yönde korele olduğu belirlendi. Bununla beraber PABÜ olgularında ( $r=0,097$ ;  $p>0,05$ ) ve PABÜ öncesi YBÜ'ne gelen olgularda ( $r=0,022$ ;  $p>0,05$ ), operasyon bekleme süresi ile mortalite arasında bir korelasyon ilişkisi belirlenmemiştir (Tablo 7).

**Tablo-7** Tüm cerrahi olgularda, PABÜ olgularında, PABÜ öncesi YBÜ'ne gelen olgularda mortalite ile operasyon bekleme süresinin Pearson Korelasyon katsayısı değerleri

	Tüm Cerrahi Olgularda Mortalite	PABÜ Olgularında Mortalite	PABÜ Öncesi YBÜ'ne Gelen Olgularda Mortalite
Operasyon bekleme süresi	0,121*	0,097	0,022
PABÜ-YBÜ yatış süresi	0,212**	0,253**	0,292**
YBÜ toplam yatış süresi	0,219**	0,283**	0,262**
Servise çıkış sonrası taburculuk süresi	-0,049	0,063	-0,073
Operasyon sonrası yatış süresi	0,107*	0,086	0,058
Hastane yatış süresi	0,146**	0,121*	0,051

\*:  $p<0,05$ ; Pearson Corelation Test,

\*\* :  $p<0,001$ ; Pearson Corelation Test,

## TARTIŞMA

Çalışmamızda; PABÜ açılması öncesi operasyondan yoğun bakıma gelen olguların ortalama operasyon bekleme süresi  $12,00\pm 14,48$  gün olarak belirlenirken, PABÜ açılması sonrası PABÜ'ye alınan olgularda bu süre  $7,66\pm 11,45$  olarak belirlenmiştir. Postanesteziik bakım ünitesi öncesi yoğun bakıma gelen olguların operasyon sonrası yatış süresi  $19,17\pm 23,25$  gün olarak belirlenirken, PABÜ açılması sonrası PABÜ'ye alınan olgularda bu süre  $13,84\pm 19,04$  olarak belirlenmiştir. Postanesteziik bakım ünitesi öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen olgu sayısının YBÜ'ye gelen tüm olgulara oranı %55 iken, PABÜ sonrası operasyondan YBÜ'ne gelen olgu sayısının YBÜ'ye gelen tüm olgulara oranı %42'ye düşmüştür.

Postanesteziik bakım ünitesi cerrahi işlem ve beraberinde uygulanan anestezinin tamamlanmasını takiben olgunun bakımı için gereken aktiviteleri uyguladığımız alanlardır (5). Günümüzde, yoğun bakım ünitelerinin mevcut yoğunluğunu azaltmak, cerrahi işlemlerde planlama sarkmalarına neden olmamak için PABÜ'ye olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Kritik bakım ihtiyacı duyabilecek postoperatif cerrahi olgularda, güvenliğin sağlanması ve etkin maliyet kontrolü açısından, tüm olguların uygun postoperatif monitörizasyon ve yakın takibinin sağlandığı, gerekli durumlarda kritik bakım desteğinin sağlanıp sürdürülebileceği bir PABÜ sisteminin gerekli olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle giderek daha fazla sağlık kuruluşunda postoperatif bakım üniteleri açılmaya başlamıştır (6-7). Hastanemizde de bu tarzda bir ünite Ocak 2014'te açıldı ve postoperatif olguları kabul etmeye başladı.

Bu ünitelerin uygulama özellikleri ve etkinlikleri ile ilgili bilimsel çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır. İsviçre Cenevre'de Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği ve Göğüs Cerrahisi Bölümü'nde, abdominal aort anevrizma onarımı yapılan 448 olgu, kanser nedeniyle akciğer rezeksiyonu yapılan 467 olgu olmak üzere toplam 915 olgu incelenmiştir. Yeni açılan postanesteziik bakım ünitesinden sonra yoğun bakım kullanımı vasküler olgular için %35'ten %16'ya, torasik cerrahi olguları için ise %57'den %4'ün de altına düşmüştür (8). Toronto' da bir başka merkezde, kardiyak cerrahi işlemlerin ana kısıtlayıcı etkenin YBÜ yatak sayısı olduğu kanısına varılmış. Ve bu nedenle, 14

yataklı multidisipliner respiratuar yoğun bakım ünitesi olan, Toronto Üniversite Hastanesi'nde, 4 yataklı yeni bir ara bakım ünitesi açılmıştır. Ara bakım ünitesi açılmadan önce ve sonra yoğun bakıma giriş yapan postoperatif kardiyak cerrahi olgular incelendiğinde yeni açılan ara bakım ünitesi sonrası yoğun bakım kullanımında etkin şekilde azalma olduğu bildirilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda, kliniğimizde yeni açılan postanestezik bakım ünitesinden sonra, YBÜ'ne kabul edilen postoperatif olgu oranı %55'ten %42'ye anlamlı şekilde azalmıştır. Postanestezik bakım ünitesi öncesinde 6 aylık zaman diliminde YBÜ'ne ihtiyaç duyan olguların %100'ü yoğun bakım ünitesine alınmak ve bir yatak açılmasını beklemek zorundaydı ve bu olanaklardan toplam 278 olgu yararlanabilmişti. Postanestezik bakım ünitesi sonrası 6 aylık zaman diliminde operasyon sonrası YBÜ veya bir PABÜ ünitesine ihtiyaç duyan olguların %40'ı YBÜ'ne %60'ı PABÜ'ye alınmışlardır. Bu olanaklardan toplam 664 olgu yararlanmıştır. Postanestezik bakım ünitesi açılmadan önce operasyon sonrası YBÜ ihtiyacı olan 153 olgu opere edilebilmişken, PABÜ sonrasında aynı durumda olan 511 olgu operasyon fırsatını bulmuştur. Dolayısıyla 3,3 misli daha fazla olgu ameliyat edilebilme şansı bulmuştur.

NewYork-Presbyterian Hospital'de 2004 yılında yapılan çalışmada yeni açılan bakım ünitesi öncesi ve sonrasında 1 yıllık periyod boyunca yoğun bakım olguları, yeni açılan ara bakım ünitesi açıldıktan sonra da 1 yıllık periyod boyunca bu yeni üniteye giriş yapan olgular incelenmiştir. Bu incelemede tüm olguların demografik ve mortalite verileri toplanmıştır. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen olgu sayısı yeni açılan ara bakım ünitesinden önce 666 iken, ara bakım ünitesi açıldıktan sonra YBÜ ve ara bakım ünitesine toplamda kabul edilen olgu sayısı 1117'ye çıkmıştır. Bizim çalışmamızda ise bu sayı, PABÜ açılmadan önceki 6 aylık periyotta 278 olgu iken, PABÜ açıldıktan sonraki 6 aylık periyotta, PABÜ ve YBÜ olmak üzere toplamda 664'e yükselmiştir. NewYork-Presbyterian Hastanesi'nde yeni açılan bakım ünitesinden sonraki, 1 yıllık periyoddaki yoğun bakım olgularına bakıldığında, APACHE III skorlarının yükseldiği, aynı zamanda YBÜ'ne giriş yapan olguların postoperatif olgu oranının azaldığı görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda da PABÜ açıldıktan sonra YBÜ'ne gelen olguların ASA 3 dağılımının %66,7'den

%79'a yükseldiği, postoperatif olgu oranının ise PABÜ açılmadan önce YBÜ'de %55 iken PABÜ açıldıktan %42'ye azaldığı görülmüştür. Postanestezik bakım ünitesi öncesi yoğun bakıma giriş yapan yoğun bakım olgularının %65,4'ü grade-4 cerrahisi geçirmiş olgular iken, PABÜ sonrası bu oran %77,4'e çıkmıştır. Çalışmamızda bu veriler arasında anlamlı farklılıklar olduğu belirlenmiştir ve elde edilen verilerin analizi, çalışmamızda da Echempati ve ark. (10) çalışmasına benzer şekilde, yeni açılan PABÜ sonrası YBÜ'ne daha büyük cerrahi geçiren olguların daha yüksek oranda kabul edilmeye başlandığı sonucunu desteklemektedir. NewYork-Presbyterian Hastanesi'nde yapılan çalışmada, yeni açılan ara bakım ünitesinden sonra, olguların acil olarak YBÜ'ne alınma oranında artış olduğu görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda ise PABÜ öncesi operasyondan YBÜ'ne gelen olgularda ve PABÜ sonrası operasyondan dan YBÜ'ne gelen olgularda Elektif / Acil cerrahi oranı (%70 / %30) benzer şekilde bulunmuştur.

Yapılan diğer bir çalışmada California'da, Ortopedik Çocuk Hastanesi'nde Shan ve ark. (11), İdiyopatik Adelosan Skolyoz için vertebral füzyon cerrahisi geçirecek olguları, postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesine transfer etmek yerine, bir süre postanestezik bakım ünitesinde izledikten sonra servise transfer etmeye başlamışlardır. Değiştirilen bu postoperatif bakım protokolünden sonra, bir süre postanestezik bakım ünitesinde izlenerek servise gönderilen olgularla, operasyon sonrası yoğun bakıma gönderilen olguların hastanede total kalış süresi karşılaştırılmış ve operasyon sonrası bir süre postanestezik bakım ünitesinde izlendikten sonra servise gönderilen olgularda hastane kalış süresinin anlamlı şekilde kıaldığı görülmüştür. Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, yatış sürelerinin PABÜ olgularında anlamlı olarak kıaldığı tespit edilmiştir. Shan ve ark. (11) çalışmasında, total hastane süresindeki kıalmayla birlikte olguların tıbbi tedavi ihtiyacı, laboratuvar tetkiki, fizyoterapi seans sayısı da azalmış, maliyette de %16 kadar bir düşme saptanmıştır.

Çalışmamızda da PABÜ olgularında toplam hastane yatış süresinin kıaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda maliyet analizi yapılmamıştır. Bununla birlikte yatış süresi kıaldığı zaman maliyetlerde de bir azalma olacağı düşünülebilir. 2008-2011 yılları arasında Kastrup ve ark. (12) yaptıkları bir çalışmada,

51040 olguya cerrahi işlem uygulanmıştır. Bu çalışmada PABÜ'ye 3317 olgu transfer edilmiş, 5969 olgu YBÜ'nde takip edilmiştir. Çalışmacılar postanestezik bakım ünitesinin hizmete girmesiyle, yoğun bakımda postoperatif olguların aylık olgu takibinde anlamlı bir düşüş saptamışlardır. Yoğun bakımda tedavi gören postoperatif olgu sayısı ortalaması  $164,65 \pm 14,37$ 'ten  $133,80 \pm 19,42$ 'e önemli ölçüde düşmüştür. Genel olarak tüm cerrahi olgularda hastanede kalış süresi belirgin bir şekilde kısalmıştır ( $8,3 \pm 11,8$  günden  $7,71 \pm 10,99$  güne) (12).

Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, PABÜ ünitesinin açılması ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen postoperatif olgu sayısında 153'ten 62'ye (%55'ten %23'e) anlamlı şekilde bir düşüş belirlenmiştir. Çalışmamızda PABÜ'ye kabul edilen olguların hastanede kalış süresi de ( $21,41 \pm 23,05$  gün), PABÜ öncesi postoperatif yoğun bakıma gelip tedavi edilen olgulardan ( $31,10 \pm 28,31$  gün) anlamlı olarak kısa bulunmuştur.

Günümüzde kritik olguların bakımındaki maliyet sorunu önemli bir problem teşkil etmektedir (13). Ara bakım üniteleri yoğun bakım kaynaklarının tamamını kullanmayı gerektirmeyen kritik olgular için bir alternatif oluşturur (14). Bizim hastanemizde yeni açılan postanestezik bakım ünitesinden önceki altı aylık periyotta yoğun bakım ünitesine giden postoperatif olguların ortalama total hastane yatış süresine baktığımızda  $31,10 \pm 28,31$  gün iken, yeni açılan postanestezik bakım ünitesinden sonraki altı aylık periyotta operasyon sonrası postanestezik bakım ünitesine gelen olguların ortalama total hastane yatış süresinin  $21,41 \pm 23,05$  güne kısalacağını belirledik. Dolayısıyla açılan yeni ünitenin postoperatif olgularda, yatış süresinin kısalmasıyla maliyeti de azalttığı düşünülebilir.

Bazı çalışmalar, elektif kraniyotomi sonrası bile rutin yoğun bakım girişinin gerekli olmadığını belirtmektedir (15-16). Iowa Üniversitesi'nde Eisen ve ark. (17) rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizması nedeniyle elektif endovasküler cerrahi geçiren olguların postoperatif yönetimini değiştirmiş ve olguları operasyon sonrası yoğun bakım yerine postanestezik bakım ünitesine göndermeye başlamışlardır. Retrospektif olarak Temmuz 2009 ve Eylül 2012 tarihleri arasında operasyon sonrası PABÜ'ye giden 131, operasyon sonrası YBÜ'ne giden 39,

toplamda 170 olgu incelenmiştir. Bu çalışmada operasyon sonrası PABÜ'ye giden ve operasyon sonrası YBÜ'ne giden olguların postoperatif 1. gün taburculuk oranlarına bakıldığı zaman, sırasıyla %82 ve %36 olduğu görülmüştür. Operasyon sonrası yoğun bakıma transfer edilen olgularda mortalite oranı %13 bulunmuş ve bu oran olgular operasyon sonrası PABÜ'ye geçmesine rağmen değişmemiş şekilde %13 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise PABÜ açılmadan önce YBÜ'ne giden postoperatif 153 olgunun mortalite oranı %12,4, operasyon sonrası PABÜ'ye gelen 398 olgunun mortalite oranı ise %1,3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda olguların operasyon sonrası YBÜ yerine PABÜ'ye gönderilmesinin mortalite üzerine negatif etkisi olmadığı kanaatine vardık.

Pearse ve ark. (18) çok merkezli olarak yaptıkları bir çalışmada çeşitli hastanelere başvurmuş olan 4.117.727 cerrahi olgusu arasından 513.924 tanesinin yüksek riskli olduğu tanımlanmıştır. Bu yüksek riskli cerrahi olguların YBÜ'ne yatırılabilir oranı %15 (59.424 olgu) olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan olgularda mortalitenin %19 (1.1398 olgu) olduğu görülmüştür. Yine bu olgular arasında elektif cerrahi sonrası mortalitenin %10,1 (3.199 olgu), acil cerrahi sonrası mortalitenin %28,6 (7.084 olgu) ve yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten sonraki mortalitenin %40,8 (4.653 olgu) olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada yüksek riskli cerrahi olgu popülasyonunun mortalitesinin yüksek olması ve yoğun bakım yatak sayısının kısıtlı olması, riskli cerrahi olguların sadece %15'inin YBÜ hizmeti almasına ve olguların erken taburcu edilmesine neden olduğu tespit edilmiştir (18). Bizim çalışmamızda, olgularımızın PABÜ veya YBÜ'den çıkış durumuna bakıldığında, PABÜ açılmadan önceki 6 aylık periyotta operasyondan YBÜ'ye gelen olguların %12,4'ünün, PABÜ açıldıktan sonraki 6 aylık periyotta operasyon sonrası YBÜ'ye gelen olguların %16,1'inin eksitus olduğu görülmüştür. Postanestezik bakım ünitesi açıldıktan sonra PABÜ'den YBÜ'ne giden 51 olgunun postoperatif olguların mortalite oranının daha yüksek (%45,1) olduğu bulunmuştur. Bu 51 olgu geriye dönük incelendiğinde %47'sinin acil olarak operasyona alınmış olduğu ayrıca bu olgular arasında ASA 4 ve ASA 5 fiziksel durum sınıflamasına giren hasta oranının diğer gruplara göre toplam %29,4 ile en yüksek olduğu (%21,6+ %7,8) ve ek olarak bir kısmının operasyon sonrası aslında YBÜ ihtiyacı

olmasına rağmen, YBÜ'de yer olmadığı için PABÜ'ye giriş yaptığı belirlenmiştir. Kesin veriler olmasa da bu faktörlerin önce PABÜ'ye sonra YBÜ'ne giden bu olguların mortalitesinin daha yüksek (%45) olmasını açıklayabileceği düşünüldü.

Operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olguların mortalite oranının %1,3 olduğunu, servise çıkış yüzdesinin %85,7 olduğunu bulduk. Çalışmamızda tüm postoperatif cerrahi olgularda yatış süreleri arasındaki korelasyon ilişkilerine bakıldığında operasyon bekleme süresi arttıkça; servise çıkış sonrası taburculuk süresi, operasyon sonrası yatış süresi ve hastane yatış süresinin arttığı görüldü. Aynı şekilde operasyon sonrası PABÜ'ye gelen olgularda da operasyon öncesi bekleme süresi arttığında, PABÜ-YBÜ yatış süresinin, YBÜ toplam yatış süresinin, servise çıkış sonrası taburculuk süresinin, operasyon sonrası yatış süresinin, hastane yatış süresinin arttığı görüldü. Çalışmamızda tüm olgularda mortalitenin yaş, CCI, ASA ve cerrahi grade ile ilişkisine bakıldığında; yaş, CCI, ASA, cerrahi grade arttıkça, mortalitenin de arttığı görüldü. Çalışmamızdaki verilerimizde PABÜ öncesi postoperatif cerrahi olgular ile PABÜ sonrası postoperatif cerrahi olgularda yandaş hastalıkları değerlendiren CCI ortalamaları benzer olmasına karşın, PABÜ öncesi postoperatif cerrahi olgularda operasyon bekleme süresi ortalama  $12,00 \pm 14,48$  ve bu olguların mortalite oranı %12,4 iken, operasyon sonrası PABÜ'ye gelen postoperatif cerrahi olgularda operasyon bekleme süresi ortalama  $7,66 \pm 11,45$ 'e ve bu olguların mortalite oranı %1,3'e azaldığı belirlenmiştir. Inigo ve ark. (1) yaptığı çalışmada, kalça fraktür onarımı için bekleyen olgularda, preoperatif bekleme süresi ile mortalite arasında bir ilişki olmadığı, preoperatif bekleme süresinin maliyetle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Kalça fraktür onarımı için bekleyen 65 yaş üstü olgularda yapılan bir başka çalışmada, Novack ve ark. (2) ise 2 gün içinde opere olan olgulara göre, 2-4 gün içinde opere olan olguların mortalite oranının 1,2 kat, 5 gün ve daha fazla süre içinde opere olan olguların 1,5 kat daha artmış olduğunu görmüşlerdir. Olguların opere olma zamanının mortalite üzerine büyük bir etkisinin olduğu kanaatine varmışlardır.

Sonuç olarak çalışmamızda; PABÜ açılması sonrasında, söz konusu olgularda preoperatif bekleme sürelerinin kısaldığı, yapılabilen operasyon sayısının 3,3

misli arttığı, bu olguların %60'ının PABÜ'ye alındığı, postoperatif YBÜ'ne kabul edilen olguların azaldığı (%40), buna bağlı olarak servislerde YBÜ'ne ihtiyacı olan daha fazla hastanın YBÜ'ne alınabildiği ve bu olguların hastanede toplam yatış sürelerinin de kısaldığı, ayrıca postoperatif PABÜ/YBÜ'ne alınan bu olguların operasyon öncesi bekleme süresi uzadıkça, operasyon sonrası hastanede toplam yatış süresinin de uzadığı, operasyon öncesi bekleme süresi ve hastanede yatış süresinin uzamasının mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir. Postoperatif PABÜ/YBÜ'ne ihtiyaç duyulan olgularda preoperatif bekleme süreleri ile operasyon sayıları, olguların yatış süreleri ve mortaliteleri üzerine, YBÜ'lerinden yararlanan olgu profili üzerine olumlu etkileri nedeniyle derlenme üniteleri ve YBÜ arasında yer alan PABÜ gibi birimlerin olması büyük önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Inigo EF, Mar J, Arrospide A, Eguino JR. Cost and mortality associated to the surgical delay of patients with a hip fracture. *Rev Esp Salud Pública*.2013;87(6):639-49.
2. Novack V, Jotkowitz A, Etzion O, Porath A. Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes? A multicenter survey. *International Journal for Quality in Health Care*. 2007;19(3):170-6.
3. İnal DG, Ömür D, Hancı V. Postanesteziik Bakım Ünitesi (PABÜ): Gelişimi ve Standartları. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*.2016; 56 (2):191-96.
4. Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Pandazi A, Salamalekis G, Chrelias C, Matsota P. The role of the post-anaesthesia care unit in the management of high-risk obstetric patients. *Arch Med Sci*. 2011;7(1):123-6.
5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. Practice guidelines for postanesthetic care: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology*. 2002;96(3):742-52.

6. Hazelgrove JF, Price C, Pappachan VJ, Smith GB. Multicenter study of obstetric admissions to 14 intensive care units in southern England. *Crit Care Med.* 2001;29:770-5.
7. Trevisan P, Gobber G. Quality of post-anesthetic care in a hospital without a Post-Anesthetic Care Unit. A clinical audit. *Minerva Anesthesiol.* 2004;70(9):631-42.
8. Schweizer A, Khatchatourian G, Höhn L, Spiliopoulos A, Romand J, Licker M. Opening of a New Postanesthesia Care Unit: Impact on Critical Care Utilization and Complications Following Major Vascular and Thoracic Surgery. *J Clin Anesth.* 2002;14(7):486-93.
9. Byrick RJ, Power JD, Ycas JO, Brown KA. Impact of an intermediate care area on ICU utilization after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1986;14(10):869-72.
10. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. The Effect of an Intermediate Care Unit on the Demographics and Outcomes of a Surgical Intensive Care Unit Population. *Arch Surg.* 2004;139(3):315-9.
11. Shan LQ, Skaggs DL, Lee C, Kissinger C, Myung KS. Intensive Care Unit Versus Hospital Floor: A Comparative Study of Postoperative Management of Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(7):e40.
12. Kastrop M, Seeling M, Barthel S, Bloch A, Le Claire M, Spies C et al. Effects of intensivist coverage in a post-anaesthesia care unit on surgical patients' case mix and characteristics of the intensive care unit. *Crit Care.* 2012;18;16(4):R126..
13. Kalb PE, Miller DH. Utilization strategies for intensive care units. *JAMA.* 1989;261:2389-2395.
14. Cheng DC1, Byrick RJ, Knobel E. Structural models for intermediate care areas. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2266-71.
15. Beaugard CL, Friedman WA. Routine use of postoperative ICU care for elective craniotomy: a cost-benefit analysis. *Surg Neurol.* 2003;60:483-9.
16. Rhondali O, Genty C, Halle C, Gardellin M, Ollinet C, Oddoux M et al. Do patients still require admission to an intensive care unit after elective craniotomy for brain surgery? *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011;23:118-23.
17. Eisen SH, Hindman BJ, Bayman EO, Dexter F, Hasan DM. Elective Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Management Case Series of Patient Outcomes After Institutional Change to Admit Patients Principally to Postanesthesia Care Unit Rather Than to Intensive Care. *Anesth Analg.* 2015;121(1):188-97.
18. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care.* 2006;10(3):R81.

# MikroRNA' lar ve mikroRNA' ların biyobelirteç olarak endometriozis ve endometriozis ilişkili epitelyal over kanserlerindeki rolü

MICRORNAS AND THE ROLE OF MICRORNAS AS A BIOMARKER IN ENDOMETRIOSIS AND ENDOMETRIOSIS- ASSOCIATED EPITHELIAL OVARIAN CANCERS

 Canan KELTEN TALU<sup>1</sup>,  Emine ÇAĞNUR ULUKUŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

Bu derlemenin amacı, miRNA'lar ile ilgili genel bir bilgilendirme sağlamak ve insanlarda görülen endometriozis ve endometriozis ilişkili epitelyal over kanserlerinde, birer biyobelirteç olarak miRNA'ların rolünü ortaya koymaktır. MiRNA'lar kısa, tek zincirli, kodlama yapmayan RNA molekülleri olup, posttranskripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. miRNA'lar, neoplastik ve non-neoplastik pek çok hastalığın gelişmesinde etkili olan moleküllerdir. miRNA'lar dokuya spesifik özellik göstermeleri, serum, plazma, idrar, BOS gibi pek çok biyolojik vücut sıvısında kararlı yapılarını korumaları nedeniyle uygun birer biyobelirteç olarak görülmektedir. İdeal bir biyobelirteç, hastalığa spesifik olma, hastalığın erken dönemlerinde saptanabilme, minimal invaziv girişimler ile ulaşılabilir olma ve tekrarlanabilirlik gösterebilmelidir.

Endometriozis, endometrial doku benzeri yapıların uterin kavite dışında saptanmasıdır. Endometriozisli olguların yaklaşık %1'inde bu zeminde epitelyal over kanseri gelişmektedir. MiRNA'ların endometriozis patogeneziinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, endometriozis tanısında gecikmeyi önleyebilecek ve bu tanısal gecikmeye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek bir biyobelirteç olabilecekleri düşünülmektedir. Şu ana kadar endometriozis ve endometriozis ilişkili epitelyal over kanserlerinde, deneysel ve klinik pek çok çalışmada bazı miRNA'ların etkili olabileceği gösterilmiştir. Her iki klinik durumun erken tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak henüz rutin kullanıma girmiş bir miRNA bulunmamaktadır. Bununla birlikte bazı miRNA'ların bir panel halinde kullanılabileceğine dair umut verici gelişmeler mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler:** MiRNA, Biyobelirteç, Endometriozis, Endometriozis İlişkili Epitelyal Over Kanseri

## ABSTRACT

The aim of this review is to provide general information for miRNAs and to reveal the role of miRNAs as biomarkers in endometriosis and endometriosis-associated epithelial ovarian cancers in humans.

## Canan KELTEN TALU

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

E-posta: esracanankelten.talu@sbu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0001-8767-4275>

miRNAs are short, single-stranded, non-coding RNA molecules that play a role in regulating gene expression at the posttranscriptional level. miRNAs are molecules that are effective in the development of many neoplastic and non-neoplastic diseases. miRNAs are considered as appropriate biomarker since they show tissue-specific properties and maintain their stability in many biological body fluids such as serum, plasma, urine, and cerebrospinal fluid. An ideal biomarker should be specific to disease, detectable in the early stages of the disease, accessible with minimally invasive procedures and reproducibility.

Endometriosis is detection of endometrial tissue-like structures outside uterine cavity. Epithelial ovarian cancer develops on this background in approximately 1% of cases with endometriosis. miRNAs are thought to have an important role in the pathogenesis of endometriosis. Therefore, it is thought that they can be a biomarker that can prevent the delay in the diagnosis of endometriosis and reduce morbidity and mortality associated with this diagnostic delay.

Until now, it has been shown that some miRNAs may be effective in endometriosis and endometriosis-associated epithelial ovarian cancers in many experimental and clinical studies. There is no miRNA that has been routinely performed yet as a biomarker that can be used in the early diagnosis of both clinical conditions. miRNA panels may be used as diagnostic, prognostic or predictive biomarkers in endometriosis and ovarian carcinomas in future. However, there are promising developments that some miRNAs can be used as a panel.

**Keywords:** MiRNA, Biomarker, Endometriosis, Endometriosis, Endometriosis-Associated Epithelial Ovarian Cancer

DNA, genetik bilginin saklandığı bir nükleik asittir. DNA'daki bilgi, RNA Polimeraz enzimi aracılığı ile benzer yapıya sahip RNA'ya aktarılır (transkripsiyon). RNA ise, DNA da taşınan genetik bilginin proteine çevirisi (translasyon) ile ilgili süreçlerde yer alır. Epigenetik değişiklikler, DNA dizisinde değişiklik oluşturmadan, hücre ve organizmalarda gen ekspresyonu ve fenotipik özelliklerde değişikliklere yol açan ve kalıtsal olarak da aktarılabilen düzenlemelerdir (1). Epigenetik değişiklikler, gen üzerinde mutasyonlar kadar etkilidir ve kanser oluşumu ve gelişiminden mutasyonlar kadar sorumludur (2). Epigenetik değişiklikler gen ifadesi kontrolünü, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya ulaşmasını engelleyecek 'geri dönüşümlü mekanik değişiklikler' yaratarak sağlar (3-5). Epigenetik mekanizmalar gen ifadesini doğrudan veya dolaylı yoldan kontrol edebilir (6). Gen ifadesini doğrudan kontrol eden mekanizmalar arasında kromatin ve DNA modifikasyonları gelir. Gen ifadesini dolaylı yoldan etkileyen mekanizmalar ise

posttranskripsiyonel düzeyde etki göstererek genin susturulmasını sağlar. Bu durum, RNAi (interferans) adı verilen, hücre içinde yer alan, hangi genlerin aktif olacağını, nasıl aktif hale geleceğini belirleyen yapılar aracılığıyla sağlanır. RNAi aracılı gen susturulması, küçük ve kodlanmayan bir RNA zincirinin mesajcı RNA'ya bağlanması sonucu, mesajcı RNA'nın diziye özgü yıkıma uğraması ya da translasyona girmemesi ile gerçekleşir. Gen susturulmasını sağlayan çeşitli RNAi yolları mevcuttur (7). Bunlar arasında, çoğu ökaryotta bulunan küçük engelleyici RNA (small interfering RNA- siRNA) ve mikroRNA (miRNA'lar) gelir. Bunlar dışında hayvanlarda PIWI proteini ilişkili RNA'lar (PIWI interaction RNA- piRNA), ökaryot ve arkelerde küçük nükleer RNA'lar (snRNA), bitkilerde ise trans-etken siRNA (tasiRNA) lar bulunur (7).

#### **MikroRNA (miRNA, miR)**

21-23 nükleotid uzunluğunda, tek iplikli, DNA'dan transkripsiyonu yapılan ancak proteine çevirisi



yapılmayan (kodlanmayan) bir RNA molekülüdür (8). MiRNA'lar, gen ifadesinin posttranskripsiyonel düzenlenmesinde rol alır. İlk kez 1993 yılında Lee ve ark. tarafından, Ambros laboratuvarlarında *Caenorhabditis elegans* nematodunun gelişimi araştırılırken keşfedilmiştir (9-11). MiRNA terimi ise ilk kez 2001 yılında kullanıma girmiştir. Seks kromozomları dâhil, insan genomunun yalnızca %3-4'ü miRNA'ların kodlanmasında görev alır ve yaklaşık 3000 miRNA kodlanır (12). Bununla birlikte miRNA'lar, insanlarda mesajcı RNA'ların yaklaşık %30'unun işlev düzenlenmesinde rol almaktadır (13). MiRNA'lar protein kodlamamakla birlikte, posttranskripsiyonel düzenlemeler ile hücre bölünmesi, hücre farklılaşması, apoptoz, nöronal gelişim, embriyogenez ve metabolizmanın düzenlenmesi gibi pek çok fizyolojik süreçte etkilidir (14). Bir miRNA, birden fazla hedef mesajcı RNA'yı etkileyebileceği gibi, birden fazla miRNA da aynı hedef mesajcı RNA üzerinde etkili olabilmektedir (15). MiRNA'ların hücre proliferasyonu, büyüme faktörleri ve reseptörlerinin ekspresyonu, apoptoz gibi farklı biyolojik süreçlerde anahtar moleküller olması, onları karsinogenez sürecinde rol almaktan kaçınılmaz hale getirmektedir.

### MiRNA - Kanser İlişkisi

MiRNA'ların karsinogenez ile ilişkili olduğuna dair ilk kanıt, Calin ve ark. (16) tarafından 2001 yılında, Kronik Lenfositik Lösemili (KLL) hastalarında yapılan bir çalışma ile ortaya konulmuştur. Bu çalışma öncesinde, KLL'li hastaların %50'sinden fazlasında görülen homozigot veya heterozigot 13q14 delesyonunun, bu bölge tarafından kodlanan bir tümör süpresör genin kaybına bağlı olduğu düşünülmekte idi (17). Bu çalışmada, ailesel ve sporadik KLL'li hastalarda DNA analizi yapılmış ve 13q14 delesyonuna sahip hastalarda, protein kodlayan genlerde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Ancak bu hastalarda 13q14 bölgesinde yaklaşık 30 kb'lık bir delesyon saptanmıştır. Bu delesyona sahip hastalarda, normal dokuya göre miR-15a ve miR-16-1 ekspresyon düzeylerinde anlamlı şekilde azalma ortaya konmuştur. Neticede, delesyona uğrayan bu küçük alanın, bir tümör süpresör geni kodlamaktan ziyade bu iki miRNA'nın kodlandığı gen bölgesi olduğu saptanmıştır (16).

MiRNA'lar, hedef aldıkları mesajcı RNA'nın moleküler özelliklerine göre, tümör süpresör veya onkogenik etki gösterebilir. Bir başka deyişle, miRNA'lar, onkogen ve tümör süpresör genlerin ekspresyonunu etkileyerek tümör gelişimine yol açmaktadır. Bazı miRNA'lar protoonkogen transkripsiyonunu inhibe ederek, onkogenlerin ekspresyonunu kontrol altında tutar. Bu tip miRNA'lar tümör süpresör etki gösterdiği için tümör süpresör miRNA'lar olarak adlandırılır. Tersine, tümör süpresör genlerin transkripsiyonunu inhibe eden miRNA'lar ise onkogenik etki gösterir. Bu tip miRNA'lar ise, onkogenik miRNA'lar olarak adlandırılır (18-19).

Onkogenik miRNA'ların işlevlerinde kısmi veya tam bir artış olması tümör süpresör genlerin etkinliğinde azalmaya yol açarken, tümör süpresör miRNA'ların işlevlerinde kısmi veya tam kayıp olması onkoprotein sentezinde artışa neden olur ve neticede kanser gelişimine yol açar. miRNA'ların birden fazla potansiyel hedefleri olabilir ve hücrenin durumuna göre bir miRNA tümör süpresör ya da onkogenik özellik gösterebilir (20). Bazı miRNA'lar pek çok solid tümörde daha global bir onkogenik veya tümör süpresör etkiye sahiptir. Genel olarak onkogenik etki gösterdiği bilinen miRNA'ların başında miR-21 ve miR-155 gelirken, tümör süpresör etki gösterdiği bilinen miRNA'ların başında miR-let 7 ailesi, miR-200 ailesi ve miR-34 gelmektedir (21). Bir kanser tipinin gelişiminde etkili olan temel genetik değişiklik miRNA ekspresyon profilini değiştirebileceği gibi, miRNA ekspresyon profilinin değişimi de kanser gelişimine yol açabilir (22-25).

MiRNA'lar, yukarıda açıklandığı üzere karsinogenez sürecindeki temel etkilerini, onkogen ve tümör süpresör genlerin ekspresyon düzeylerini etkilemek yoluyla göstermektedir. Bununla birlikte, büyümeyi inhibe eden sinyallere duyarsızlık, büyüme sinyallerinde kendine yeterlilik, apoptozisten kaçınma, sınırsız hücre çoğalması, invazyon, metastaz, anjiogenez ve genomik instabilite gibi karsinogenezin pek çok basamağında etkili oldukları da bilinmektedir (26, 27).

### MiRNA'ların Tanısal, Prognostik ve Tedaviyi Yönlendirici Etkileri

MiRNA'lar etkilerini hücre içinde göstermektedir. Hücre içindeki miRNA'lar hücre dışındaki kompartmanlara da aktarılabilir (28, 29). Hücre dışındaki miRNA'ların farklı kaynakları mevcuttur. Bunlardan biri, hücre parçalanması ya da nekroz sonrası hücre içi miRNA'ların direk hücre dışı alana yayılmasıdır. Diğerleri, hücre içinde sentezlenen miRNA'ların hücre zarıyla çevrili ve boyutlarına göre eksozom (30-100 nm), mikrovezikül (100-1000 nm) ve büyük onkozomlar (1-10 mikrometre) olarak isimlendirilen veziküller içinde hücreden salınmasıdır (30, 31). Hücre dışı veziküller tümör çevresinde meydana gelen ve hücreler arası etkileşimde rol oynayan mediatörlerdir ve karsinogenezin mediatörleri olarak da bilinirler. Hücre dışı veziküller, kanser hücreleri dışında normal hücrelerden de salınabilmektedir. Bununla birlikte kanser hücrelerinden salınan veziküller, içerik ve yüzey belirleyicileri bakımından spesifik bir moleküler profile sahiptir. Bu nedenle normal hücrelerden farklılık gösterir.

Serum ve plazmada, miRNA bakımından en zengin yapı, hücre dışı veziküllerde bulunan miRNA'lar gibi görünmektedir (31). Hücre dışı alanda bulunan miRNA'lar için bir diğer kaynak, Ago protein gibi RNA bağlayıcı proteinler ile birlikte bulunduğu bileşik formdur. MiRNA'lar tek iplikli küçük RNA molekülleri olmasına rağmen, Ago2 proteini ile bileşik halinde iken yapısal olarak kararlıdır ve değişen ortam şartlarından pek etkilenmez (32). Serumdan miRNA ekstraksiyonu yapan bir çalışmada, miRNA ekspresyon seviyelerinin düşük veya yüksek pH düzeyleri, oda ısısında uzun süre bekletilme veya dondurulma gibi süreçlerden etkilenmediği ve kararlı durumlarını koruyabildikleri gösterilmiştir (33).

MiRNA'ların karsinogenezis süreci ile ilişkisinin ortaya konması, ekspresyon seviyelerinin doku ve tümöre özgü olması, değişen ortam koşullarına dirençli ve stabil olmaları, plazma ve seruma geçebilmeleri ve minimal invaziv işlemler ile saptanabilmeleri, birer biyobelirteç olarak kullanılmasını elverişli hale getirmektedir (29, 34-36). Genel olarak kanser tanısı, tedavisi ve/ya prognoz

tafininde kullanılacak ideal bir biyobelirtecin, non-invaziv yöntemlerle saptanabilmesi, fiyat/performans oranının düşük olması, ölçülebilir olması ve tekrarlanan ölçümlerde benzer sonuçları veren, yüksek sensitivite ve spesifite gösteren moleküller olması beklenmektedir. Rutin kanser araştırmalarında tercih edilen biyobelirteçler, öncelikle kanserin erken tanısı, rekürrens tespiti, tedavi şeklinin belirlenmesi ve prognoz tayini gibi nedenler için kullanılmaktadır. Kanser tanısı ve takibinde kullanılan ve çoğu protein kökenli olan birçok biyobelirteç için esas sorun düşük sensitivite ve spesifite göstermesidir. Bunun klasik örneği prostat dokusunda sentezlenen Prostat Spesifik Antijen (PSA)'dır. Prostat kanseri tanısı ve hasta takibinde kullanılan PSA, prostat kanseri dışında, benign prostat hiperplazisi ve prostatın iltihabi lezyonlarında da artmış plazma PSA düzeyleri göstermektedir. Bu bakımdan yüksek PSA değerleri prostat kanseri için spesifik değildir (37,38).

Pek çok insan kanserinde, tanısal amaçlı olması yanı sıra çeşitli klinik-patolojik parametrelerin öngörülmesinde, serum ve/ya plazmada, tek veya çoklu miRNA panelleri halinde miRNA ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. MiRNA ekspresyon düzeylerinin klinikopatolojik veriler ile ilişkisinin araştırıldığı solid kanserlerin başında akciğer, meme, prostat ve kolorektal kanserler gelmektedir (39,40). Akciğer kanserlerinde, kanserin erken tanısı yanı sıra cerrahi ve adjuvan tedavi alan olgularda hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili olabilecek tanısal ve prognostik değeri olan miRNA'lar bildirilmiştir (39, 40). Benzer şekilde meme kanserinde, erken tanı yanı sıra, meme kanserinin akciğer, kolorektal gibi diğer karsinomlardan ayırımında, neoadjuvan tedaviye yanıtı belirlemede, transtuzumab direncini göstermede, rekürrens olasılığı yüksek meme kanseri olgularının tespitinde, aksiler lenf nodu metastazı yapabilecek meme kanseri olgularını öngörmeye, meme kanseri moleküler alt tip tayininde, meme kanseri progresyonu ve metastazını belirlemede faydalı olabilecek pek çok miRNA tanımlanmıştır (39, 40).

Prostat kanserinde, kanser riski taşıyan olguların belirlenmesinde, prostat kanseri ile benign prostat hiperplazisi ayırımında yol gösterebilecek, ileri evre /metastaz varlığını ortaya çıkarabilecek miRNA'ların

belirlenmesine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (39-40). Doku ile plazma / serum miRNA düzeylerini karşılaştıran ilk çalışmalar ise kolorektal karsinomlarda yapılmıştır. miRNA'ların küçük bir RNA molekülü olması, formalinde fikse parafine gömülü dokularda kararlı yapılarını uzun süre korumalarını sağlamaktadır. Kolorektal karsinom hastalarına ait 10 senelik parafin bloklarda miRNA ekspresyon düzeylerinin araştırıldığı bazı çalışmalarda, miRNA ekspresyon düzeylerinin bu süreden minimal etkilendiği gösterilmiştir (41,42). Diğer kanserlere benzer şekilde, kolorektal karsinomlarda da, kanserin erken dönem tanısında, lenf nodu ve uzak metastaz yapan olguların belirlenmesinde, kolorektal karsinomun gastrik kanser ve inflamatuvar barsak hastalıklarından ayırımında yardımcı olabilecek çeşitli miRNA profilleri tanımlanmıştır (39). Tüm bu gelişmelere rağmen, bazı durumlar, dolaşımda bulunan miRNA'ların klinik uygulama alanında kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bunların başında bazı miRNA'ların birden fazla kanser tipinde eksprese edilmesi gelir. Bu durum, söz konusu miRNA için testin spesifitesini azaltmaktadır. Örneğin onkogenik etki gösterdiği bilinen miR-21, meme, kolorektal, akciğer ve çeşitli hematolojik malignitelerde yüksek düzeyde eksprese edilebilmektedir. Bu gibi durumlar için, kanser tipine özgü bir panel oluşturacak şekilde miRNA ekspresyon profillerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Dolaşımdaki miRNA'ların heterojen orjini göz önüne alındığında, tümör kaynaklı bir miRNA'yı, diğer nontümöral hücre kaynaklı (kan hücreleri gibi) miRNA'lardan ayırt etmek sorun oluşturabilir. Bununla birlikte, kanser hücrelerinden salınan miRNA'lar, genellikle hücre dışı veziküller içinde bulunur ve daha önce belirtildiği üzere bu miRNA'lar, içerik ve yüzey belirleyicileri bakımından normal hücrelerden farklı, spesifik bir moleküler profile sahiptir. Dolaşımdaki miRNA'lar ile ilgili bir diğer kısıtlayıcı durum ise, miRNA ekspresyon düzeylerinin yaş, cinsiyet, etnik köken ve örnek tipinden (tam kan, serum, plazma gibi) etkilenebilmesidir. Sevindirici bir gelişme, miRNA'ların doku düzeyinde, PCR dışında yeni gelişen in situ hibridizasyon teknikleri ile de saptanabilmesidir (21). Bu gelişme, dokudaki miRNA ekspresyon paterninin tümör morfolojisi ile birlikte değerlendirilebilmesini mümkün kılmaktadır.

Doku örneklerinde miRNA ekspresyon profillerinin oluşturulması hastalıkların tanı ve alt tiplendirmesi yanı sıra belirli ilaçlar için tedaviye yanıtı öngörmeye yardımcı olabilir. Bu durum, kişiye özgü tedavilerin şekillenmesine de katkı sağlayacaktır. MiRNA'ların karsinogenezis sürecindeki rollerinin açığa çıkarılması, onları potansiyel bir tedavi ajanına dönüştürmektedir. Günümüzde, kimyasal olarak modifiye edilmiş antisense oligonükleotidlerden oluşan, 'antagomiRs' olarak isimlendirilen pek çok sentetik küçük molekül miRNA geliştirilmiştir (21). Bu ajanların tedavi amaçlı kullanılmasında temel yaklaşım, karsinogenezis sürecinde artmış olan miRNA'ların inhibisyonunu (onkogenik etkili miRNA'ların inhibisyonu), azalmış düzeydeki miRNA'ların ise arttırılmasını (tümör süpresör etkili miRNA'ların arttırılması) hedefler (43). Günümüzde miR-16, miR-122, miR-192 ve miR-194'e karşı geliştirilmiş antogomirler bulunmaktadır (21). Hayvan deneylerinde, bu antogomirlerin kullanımı ile KC, AC, böbrek ve over dokularında miRNA düzeylerinin azaltılabildiği gösterilmiştir (21-43). Eksojen olarak transfekte edilen tümör süpresör etkili pre-let7'nin ise, in vitro ve in vivo olarak tümör büyümesini durdurduğu gösterilmiştir (21-43). Son zamanlarda, giderek artan düzeyde bulgu, kanser kök hücrelerinin oluşumu ve epitelyal-mezenşimal transizyonun gerçekleşmesinde, miRNA ekspresyonlarının önemine işaret etmektedir (21). Kanser kök hücreleri ve epitelyal-mezenşimal transizyonun özellikle metastaz ve ilaç direnci ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, kişiye özgü tedavilerin ön plana geçtiği günümüzde, miRNA'lar kanser tedavisinin önemli bir komponenti olarak görülmektedir.

Sonuç olarak miRNA'lar, normal doku ve o dokunun neoplastik formunda farklı düzeylerde eksprese edilmeleri nedeniyle güvenli bir tanusal biyobelirteç olarak görünmektedir. Her tümör köken aldığı dokuya özgü miRNA ekspresyon profiline sahip olduğu için ve dokudan dokuya eksprese edilen miRNA'lar farklılık gösterdiği için, primeri bilinmeyen tümörlerin ayırıcı tanısında da yardımcı olabilecek bir biyobelirteçtir. Bu noktada, her tümör dokusu için miRNA ekspresyon profilinin ortaya konması önem kazanmaktadır. Tümör gelişimi, ilerlemesi ve metastazı süreçlerinde miRNA ekspresyonu devam

ettiğinden, hastalık sürecinin serum ve dokuda miRNA düzeyleri ile takip edilebilmesi mümkün görünmektedir. Bunun yanı sıra, pek çok tümörde miRNA ekspresyon profilindeki değişikliklerin, tümör derecesi, evresi, agresif büyüme paterni, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı gibi pek çok parametre ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bu bakımdan, tanısal olduğu kadar prognostik değeri de olan bir biyobelirteç olarak görünmektedir. Deneysel çalışmalarda, miRNA temelli tedavilerin etkinliğine dair veriler her geçen gün artmaktadır. Yakın gelecekte, miRNA'ların, insanlarda görülen kanserlerin tanı, takip ve kişiye özgü tedavi sürecinin planlanmasındaki yeri daha da netleşecektir.

### Endometriozis

Endometriozis, endometrial benzeri dokuların (endometrial gland epiteli ve endometrial stromal elemanlar) uterin korpus dışında bir bölgede bulunmasıdır. Endometriozis, reproduktif çağıdaki kadınların %5-15'ini etkiler ve bu olguların yaklaşık %1'inde neoplastik transformasyon görülür (44). Endometriozis patogenezi hala tartışmalı olarak kalsa da, multifaktöriyel olduğuna yönelik görüşler ağır basmaktadır (44). Endometriozis gelişimi için en olası mekanizma, endometrial kavitedeki dokuların, transtubal yayılım ile periton boşluğuna dökülmesi ve peritona implante olabilmesidir. Bu mekanizmayı destekleyen bir bulgu, endometriozisli hastaların ötopik endometriyumlarında, implantasyon kapasitelerini arttıracak ve anjiogenezi uyaracak değişiklikler yanı sıra hücre siklusu düzeninde de değişiklikler saptanmış olmasıdır (45-47). Özellikle overi tutan endometriozis odaklarında monoklonalite saptanmış olması, monoklonalite karsinogenezisin önemli bir özelliği olduğu için önem kazanmaktadır (48-49).

Endometriozis zemininde en sık gelişen ovaryan karsinomlar endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinomdur (44-50). Bu iki karsinomun görülme sıklığı batı ülkeleri ve uzak doğu ülkelerinde farklılık gösterebilmektedir. Endometriozis ilişkili over kanserlerinin az bir kısmı Lynch Sendromu ile ilişkilidir (44). Atipik endometriozis, endometriozis ile endometriozis zemininde gelişen over karsinomları arasında bir geçiş

basamağını oluşturmaktadır (51). Atipik endometriozis odakları, morfolojik, immünohistokimyasal ve içerdikleri moleküler değişiklikler bakımından, endometriozis zemininde gelişmiş tümörde izlenen bulgulara benzerlik göstermektedir (44-51). Endometriozis zemininde gelişmiş en sık iki tümör olan endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom temel alındığında, bu grup tümörlerde en sık görülen moleküler değişikliklerin başında ARİD1A mutasyonları gelmektedir (44). ARİD1A mutasyonları dışında, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, BRCA1/BRCA2, TP53 ve KRAS mutasyonları da görülebilmektedir (52-54). Endometriozis zemininde gelişen ve daha az sıklıkta görülen diğer over tümörleri, serömüsinöz tümörler, adenosarkom, karsinosarkom ve endometrial stromal sarkomlardır (44).

Endometriozisin neden olduğu klinik sorunların başında kronik pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gelmektedir (55). Endometriozis odakları, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %2-30'unda pelvik bölgede lokalize iken, %4'ten daha azında ekstrapelvik bölgede lokalizedir (56). Pelvik bölgede en sık görüldüğü lokalizasyon overlerdir ve bunu azalan sıklıkta uterin ligamanlar (uterosakral > broad ligaman>inguinal); tuba uterina, periton yüzeyi ve pelvik sınırlar takip eder (56). Pelvik endometriozisli olguların yaklaşık %12'sinde ekstrapelvik bölgede de endometriozis saptanır.

Ekstrapelvik bölgede görülen endometriozis odakları en sık gastrointestinal sistemde saptanır (sigmoid, rektum, ileum, apandiks, çekum). Bunu, üriner traktus (mesane, üreter, böbrek, üretra); diyafram; torasik bölge (plevra, akciğer, perikard); cilt; eksternal genital bölgeler (vagina, perine, vulva) ve diğer daha nadir bölgeler (kas, meme parankimi, beyin vb. izler) (56).

Endometriozis tanısında altın standart günümüzde hala invaziv cerrahi prosedürler ve histopatolojik örneklemeyi içermektedir (57). Bu nedenle endometriozis tanısını koymada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede, ölçümü kolay ve gereksiz invaziv yöntemlerin kullanımını önleyecek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır. Bu amaçla, serum ve/ya plazma düzeyleri değerlendirilen pek çok molekül mevcuttur. Bunlar, başta çeşitli glikoproteinler olmak üzere (Ca125,

Ca19.9, Ca72, transferin, Follistatin, Gremlin-1, IGFBP-3, Haptoglobin, B2-microglobulin), büyüme faktörleri (EGF/EGFR, IGF-1, GMCSF, FGF-2), angiogenezis ilişkili moleküller (VEGF, Angiogenin), apoptozis ilişkili moleküller (Fas, Fas Ligand), çeşitli hormonlar (prolaktin, Leptin, TSH, LH, FSH, E2, Progesterone, Testosterone), inflamatuvar sitokinler (IL, CXCL10, CCR-1, TGF $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MMIF), immunolojik moleküller (T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri, PMN, HLA, CD23, kompleman ve antikolar) ve Amiloid A, TIMP-1, MMP2, Urocortin, cell free DNA, ICAM-1, e-cadherin gibi farklı pek çok molekülü içermektedir (58-59). Bu moleküller arasında rutin pratikte en sık kullanılanı, bir glikoprotein olan Ca125'dir.

Ca125'in tek başına veya diğer biyobelirteçler ile kombine kullanımını

(Ca125+IL8+TNF $\alpha$ , veya Ca125+CCRtype1+mRNA+MCPI, veya Ca125+VEGF+Annexin- V+glycodelin) değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur(60–62). Bu çalışmalarda, tekrarlayan ölçümlerde endometriozis için farklı spesifite ve sensitivite düzeyleri bildirilmiştir. Bu durum endometriozis tanısında Ca125'in tek başına veya diğer biyobelirteçler ile birlikte kullanımını sınırlandırmaktadır.

Son zamanlarda endometriozis tanısında kullanılacak diğer non-invaziv yöntemler arasında miRNA'lar, proteomics, metabolomics ve genomics'ler gündeme gelmektedir (8, 59, 63) olacak. Bu yeni yöntemler ile ilgili umut verici gelişmeler olmasına rağmen, yöntemlerin standartizasyonu, maliyet-etkinlik analizi, testin raporlanma süresi gibi pek çok konu başlığının da çözümlenmesi gerekmektedir.

MiRNA, dayanıklı yapıları, vücut sıvılarında stabilitesini koruyabilmeleri ve dokuya özgünlüğünün yüksek olması nedeniyle endometriozis tanısında kullanılacak önemli aday moleküller arasındadır. Endometrioziste tanısal değeri araştırılan pek çok miRNA mevcuttur. Çalışmalar, sadece insanlarda görülen endometrioziste tanısal değeri araştırılan miRNA'lar ile sınırlandırıldığında, sensitivite oranlarının %60-%100, spesifite oranlarının ise %51-%100 arasında değiştiği görülmektedir.

Tablo 1, her bir çalışmada araştırılan miRNA ve/veya miRNA panelleri için sensitivite ve spesifite değerlerini özetlemektedir.

**Tablo 1:** Endometriozis olgularında araştırılan miRNA'lar için sensitivite-spesifite değerleri

Otör, Referans no	Material	miRNA	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Jia SZ, 2013 (81)	Plasma	miR-20a	60	90
		miR-22	90	90
		miR-17-5p	60	80
Wang WT, 2013 (82)	Serum	miR-122	80	76
		miR-141-5p	71.69	96
		miR-145	70	96
		miR-199a	78.33	76
Suryavanshi S, 2013 (77)	Plasma	miR-16+miR-191+miR-195	88	60
Rekker K, 2015 (83)	Plasma	miR-141	71,9	70,8
		miR-200a	90,6	62,5
		miR-200b	90,6	70,8
Cho S, 2015 (84)	Serum	let-7d	83,3	100
Cosar E, 2016 (85)	Serum	miR-125b	100	96
Nisenblat V, 2019 (86)	Plasma	miR-155+miR574-3p+miR139-3p	83	51

Tablo 2 ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında endometriozis olgularında serum/plazma düzeylerinde değişiklik saptanan miRNA'ları özetlemektedir.

**Tablo 2:** Endometriozis olgularında ekspresyon düzeyi değişiklikleri bildirilen miRNA'lar

Otör, Referans no	Materyal	Olgu sayısı	Araştırılan miRNA düzeyleri
Burney RO, 2009 (87)	serum	4 endometriozis ve 3 kontrol	Artmış düzeyde (↑) miR-185-5p, miR-242-5p, miR-296-5p, miR-3127-5p, miR-424-3p, miR-4645-3p, miR-502-3p, miR-542-3p, miR-550a-3p, miR-636
Suryavanshi S, 2013 (77)	plazma	33 endometriozis ve 20 kontrol	Artmış düzeyde (↑) miR-16, miR-191, miR-195
Hsu CY, 2014 (88)	serum	40 endometriozis ve 25 kontrol	Azalmış düzeyde mir-199a-5p (↓)
Cho S, 2015 (84)	serum	24 endometriozis ve 24 kontrol	Azalmış düzeyde let7b, miR-125a (↓)
Wang L, 2016 (89)	serum	30 endometriozis ve 20 kontrol	Artmış düzeyde (↑) miR-185-5p, miR-242-5p, miR-296-5p, miR-3127-5p, miR-424-3p, miR-4645-3p, miR-502-3p, miR-542-3p, miR-550a-3p, miR-636

Epitelyal over kanserlerinde miRNA ekspresyon düzeyindeki değişiklikleri, hücre kültürü, deneysel hayvan çalışmaları ve/ya insan doku/örneklerinde inceleyen çok çeşitli çalışmalar mevcuttur (64–75). Çalışmalar arasında, çalışma dizaynı ve metodolojik yaklaşım farklılıkları bulunmakla birlikte, miR-510, miR-29b ve miR-30a gibi bazı miRNA düzeylerinde benzer bulgular dikkati çekmektedir (68, 69, 71, 72, 74, 75). Bu çalışmalarda, bir veya daha fazla sayıda farklı histolojik alt tipteki epitelyal over kanserinde (yüksek dereceli seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve/ya müsinöz karsinom gibi), çeşitli miRNA ekspresyon düzeyleri incelenmiş ve histolojik alt tipleri

birbirinden ayırt etmede yardımcı oldukları bildirilmiştir. Vilming ve ark. ait bir çalışmada artmış miR-509-3-5p ve miR-509-5p düzeyleri, berrak hücreli karsinomu, HGSOc'den ayırt etmede (68) faydalı bulunmuştur. Bir diğer çalışmada, miR-510 ekspresyonu, HGSOc ve normal over dokusunda, berrak hücreli karsinom ve düşük dereceli seröz over kanserine göre daha düşük düzeyde saptanmış, ayrıca azalmış miR-510 düzeyleri daha kötü prognoz ile ilişkili bildirilmiştir (69). Calura ve ark. ait çalışmada, miR-30a ve miR-30a\* ekspresyon düzeylerinde artış berrak hücreli kanserlerde izlenirken, miR-192/ 194 ekspresyon düzeylerinde artış müsinöz over kanserlerinde

saptanmıştır (74). Çeşitli çalışmalarda, miRNA ekspresyon düzeyi değişiklikleri prognoz ve sürvi ile de ilişkili bildirilmiştir. Yüksek dereceli seröz kanserlerde artmış miR200c-3p ekspresyonu kötü hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (68). Benzer şekilde, miR-29b ekspresyon düzeyi bir çalışmada hastalısız sağkalım ile ilişkili bildirilmiş (71), bir diğer çalışmada ileri evre over kanserlerinde ekspresyon düzeylerinde anlamlı şekilde düşüklük saptanmıştır (72). miR-9 gibi diğer bazı miRNA'lar ise artmış epitelyal mezenşimal transizyon ile ilişkili bulunmuştur (70).

Spesifik bir şekilde endometriozis ile ilişkili over kanserlerinde (EİOK), insan doku ve biyolojik sıvılarında miRNA ekspresyon düzeyi değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalar literatürde sınırlıdır. Bu çalışmaların bir kısmında, EİOK ile nontümöral doku örnekleri arasında belirlenen miRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırılırken (76), diğer bir kısmında, sağlıklı kontrol, endometriozis ve EİOK'ni içeren üç ayrı alt grupta miRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır (66, 73,77, 78). Serum/plazma miRNA ekspresyon düzeylerinin karşılaştırıldığı bu çalışmaların kısıtlayıcı bir yanı, her grubun farklı hasta popülasyonundan oluşmasıdır. Bir başka deyişle aynı hastaya ait örnekler arasında miRNA ekspresyon düzeyi farklılıkları ortaya konulamamaktadır. miRNA ekspresyon düzeylerinin dokuya özgü olduğu ve kişiye özel faktörlerden (yaş, cinsiyet, hormonal durum vb) etkilendiği göz önüne alındığında bu durum önem kazanmaktadır. Literatürde aynı hastaya ait doku örneklerinde (nontümöral doku / kontrol dokusu; endometriozis ve EİOK alt gruplarında) miRNA ekspresyon düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Suryavanshi ve ark. (77), endometriozis ve EİOK olgularını sağlıklı kontrol olgularından ayırt etmede kullanılabilecek plazma miRNA'ları belirlemek amacıyla, ilk olarak RT-PCR yöntemi ile 1000 miRNA'yı içeren bir global miRNA profillemesi uygulamış ve bunlar arasından 23 aday miRNA belirlemişlerdir. Bu 23 miRNA ekspresyon düzeyi daha sonra RT-PCR yöntemi ile bu üç ayrı alt grupta incelenmiştir. Buna göre, miR-15b, 16, 21 ve 195 düzeyleri EİOK'de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, EİOK'de artışı saptanan miRNA'lar deneysel fare incelemelerinde de

valide edilmiştir. Dong ve ark.(79), önceki çalışmaya benzer şekilde endometriozis, EİOK ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan hastalara ait doku ve serum örneklerinde miR-191 düzeyini RT-PCR yöntemi ile değerlendirmişlerdir. MiR-191 ekspresyon düzeyi endometriozis ve EİOK grubunda sağlıklı kontrol olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ek incelemelerde, miR-19 ekspresyon artışının CRL-11731 hücre kültüründe hücre proliferasyonu ve invazyonunu anlamlı şekilde arttırdığı, miR-191 down regülasyonunun ise hücre proliferasyonu ve invazyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bunlara ek olarak miR-191 ekspresyonunun TIMP3 ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterdiğini saptayan araştırmacılar, miR-191'nin etkisini TIMP3 regülasyonu üzerinden sağladığını bildirmişlerdir. Tian ve ark. (73) ait başka bir çalışmada da miR-191 ekspresyonu, endometriozis ve EİOK gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre artmış düzeyde bildirilmiştir. Araştırmacılar ek incelemelerinde, miR-191 ile bir apoptozis mediatörü olan DAPK1 arasında ters korelasyon olduğunu, DAPK1 molekülünün TNF $\alpha$  ile tetiklenen hücre ölümünü uyarmak yoluyla etkisini gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, artmış miR-191 ekspresyonunun TNF $\alpha$  ile uyarılan apoptozisi inhibe ederek endometriozis zemininde malign transformasyona neden olduğu gösterilmiştir. Nakamura ve ark. ait çalışmada, 7 EİOK ve 34 ovarian endometrioma içeren olguya ait serum ve asit sıvısı örneklerinde 5 ayrı miRNA (miR-92a-3p, miR-486-5p, miR-4484, miR-6821-5p ve miR-7108-5p) düzeyi qRT-PCR ile ölçülmüştür (78). Buna göre EİOK olgularına ait serum ve asit sıvılarında endometriozisli olgulara göre sadece miR-486-5p düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Buna ek olarak, serum ve asit sıvısı örneklerindeki miR-486-5p ekspresyon düzeyleri endometriozisin şiddeti ile de korele bulunmuştur.

Ek incelemelerde, miR-486-upregülasyonunun endometrioma hücrelerinde proliferasyonu ve migrasyonu arttırdığı, tersine miR-486-5p downregülasyonunun ise endometrioma hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonu azalttığını ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak, miR-486-5p'in, EİOK'de onkojenik etkili bir miRNA olarak işlev görebileceğini ve overyan endometriomanın şiddetini ölçmede bir biyobelirteç olarak

kullanılabileceğini önermişlerdir. Bu çalışmada olgu sayısı azlığı nedeniyle EİOK'de farklı histolojik alt tiplerde miR-486-5p ekspresyon düzeyleri değerlendirilememiştir.

miRNA'lar arasında miR-15b, miR-16, miR-21, miR-195, miR-191 ve miR-486-5p başı çekmektedir.

Tablo 3'de özetlendiği üzere insanlarda, endometriozis yanı sıra EİOK gelişiminde etkili olan

**Tablo 3:** Endometriozis ve Endometriozis ilişkili over kanseri olgularında (EİOK) miRNA ekspresyon düzeyi değişiklikleri

Otör, Referans no	Materyal	Olgu sayısı	Araştırılan mi-RNA düzeyleri
Suryavanshi S, 2013 (77)	plazma	14 EİOK 33 endometriozis 20 sağlıklı kontrol olguları	Artmış düzeyde (↑) miR-15b, miR-16, miR-21 ve miR-195
Dong M, 2015 (79)	Serum ve doku	12 EİOK 12 endometriozis 12 sağlıklı kontrol olguları	Artmış düzeyde (↑) miR-191
Tian X, 2015 (73)	Doku	10 EİOK 10 ovaryan endometrioma 10 sağlıklı kontrol olguları	Artmış düzeyde (↑) miR-191
Nakamura N, 2020 (78)	Serum ve asit sıvısı	7 EİOK (4 endometrioid Ca + 3 Berrak Hücreli Ca) 34 ovaryan endometrioma	Artmış düzeyde (↑) miR-486-5p

Sheikhvatan ve ark. ait yakın zamanda yayınlanan bir derleme makalede, deneysel çalışmalar, klinik çalışmalar, önceki derlemeler ve olgu serileri kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiş ve biyoinformatik analiz eşliğinde, endometriozisten malign over karsinomuna transformasyon süreci araştırılmıştır (79). Buna göre, bu malign transformasyonda etkili olan miRNA'lar arasında, miR-141 ekspresyonunda artış ile miR-205 ve miR-125b'deki ekspresyon azalmaları önemli saptanmıştır.

Sonuç olarak, günümüzde, endometriozisin erken tanısında, yeterli spesifite ve sensitiviteyi sağlayabilecek miRNA panelleri önerilmekle birlikte, henüz rutin kullanımda yer bulabilmiş değildir. Endometriozisli hangi olgulardan EİOK gelişeceğini öngörebilecek miRNA'ların

belirlenmesinde, insan doku ve biyolojik sıvılarında daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç görülmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007 May 24;447(7143):396–8.
2. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet*. 2006 Jan;7(1):21–33.
3. Choi JD, Lee J-S. Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics Inform*. 2013 Dec;11(4):164–73.
4. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*. 2006 Jun;1(2):76–80.
5. Ducasse M, Brown MA. Epigenetic aberrations and cancer. *Mol Cancer*. 2006 Nov 8;5:60.
6. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):853–8.
7. Szymański M, Barciszewska MZ, Zywicki M, Barciszewski J. Noncoding RNA transcripts. *J Appl Genet*. 2003;44(1):1–19.
8. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 17;19(2):E599.
9. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843–54.
10. Chalfie M, Horvitz HR, Sulston JE. Mutations that lead to reiterations in the cell lineages of *C. elegans*. *Cell*. 1981 Apr;24(1):59–69.
11. Ambros V. A hierarchy of regulatory genes controls a larva-to-adult developmental switch in *C. elegans*. *Cell*. 1989 Apr 7;57(1):49–57.
12. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010 Sep;11(9):597–610.
13. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004 Sep 16;431(7006):350–5.
14. Rupaimoole R, Han H-D, Lopez-Berestein G, Sood AK. MicroRNA therapeutics: principles, expectations, and challenges. *Chin J Cancer*. 2011 Jun;30(6):368–70.
15. Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell*. 2008 Jan 11;132(1):9–14.
16. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15524–9.
17. Cuneo A, Bigoni R, Negrini M, Bullrich F, Veronese ML, Roberti MG, et al. Cytogenetic and interphase cytogenetic characterization of atypical chronic lymphocytic leukemia carrying BCL1 translocation. *Cancer Res*. 1997 Mar 15;57(6):1144–50.
18. Kunej T, Godnic I, Horvat S, Zorc M, Calin GA. Cross talk between microRNA and coding cancer genes. *Cancer J Sudbury Mass*. 2012 Jun;18(3):223–31.
19. Cowland JB, Hother C, Grønbaek K. MicroRNAs and cancer. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2007 Oct;115(10):1090–106.
20. Di Leva G, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs: fundamental facts and involvement in human diseases. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2006 Jun;78(2):180–9.
21. Sethi S, Sethi S, Bluth MH. Clinical Implication of MicroRNAs in Molecular Pathology: An Update for 2018. *Clin Lab Med*. 2018 Jun;38(2):237–51.
22. Ota A, Tagawa H, Karnan S, Tsuzuki S, Karpas A, Kira S, et al. Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma. *Cancer Res*. 2004 May 1;64(9):3087–95.
23. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat Rev Genet*. 2009 Oct;10(10):704–14.

24. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*. 2005 Mar 11;120(5):635–47.
25. Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev*. 2007 May 1;21(9):1025–30.
26. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57–70.
27. George GP, Mittal RD. MicroRNAs: Potential biomarkers in cancer. *Indian J Clin Biochem IJCB*. 2010 Jan;25(1):4–14.
28. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jul 29;105(30):10513–8.
29. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008 Oct;18(10):997–1006.
30. Sahebi R, Langari H, Fathinezhad Z, Bahari Sani Z, Avan A, Ghayour Mobarhan M, et al. Exosomes: New insights into cancer mechanisms. *J Cell Biochem*. 2020 Jan;121(1):7–16.
31. Vannini I, Fanini F, Fabbri M. Emerging roles of microRNAs in cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2018 Feb;48:128–33.
32. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 22;108(12):5003–8.
33. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res*. 2011 Sep 1;39(16):7223–33.
34. Foss KM, Sima C, Ugolini D, Neri M, Allen KE, Weiss GJ. miR-1254 and miR-574-5p: serum-based microRNA biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011 Mar;6(3):482–8.
35. Zheng D, Haddadin S, Wang Y, Gu L-Q, Perry MC, Freter CE, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011 Aug 15;4(6):575–86.
36. Chen X, Hu Z, Wang W, Ba Y, Ma L, Zhang C, et al. Identification of ten serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as novel noninvasive biomarkers for nonsmall cell lung cancer diagnosis. *Int J Cancer*. 2012 Apr 1;130(7):1620–8.
37. Shen C, Ipsaro JJ, Shi J, Milazzo JP, Wang E, Roe J-S, et al. NSD3-Short Is an Adaptor Protein that Couples BRD4 to the CHD8 Chromatin Remodeler. *Mol Cell*. 2015 Dec 17;60(6):847–59.
38. Wang S-NT. Prognostic Factors for Overall Survival and Risk Stratification of Prostate Cancer Patients with Biochemical Failure. *Electronic Thesis and Dissertation Repository 3223* [Internet]. 2015; Available from: <https://ir.lib.uwo.ca/etd/3223>
39. Chen M, Calin GA, Meng QH. Circulating microRNAs as Promising Tumor Biomarkers. *Adv Clin Chem*. 2014;67:189–214.
40. Cheng G. Circulating miRNAs: roles in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015 Jan;81:75–93.
41. Li J, Smyth P, Flavin R, Cahill S, Denning K, Aherne S, et al. Comparison of miRNA expression patterns using total RNA extracted from matched samples of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) cells and snap frozen cells. *BMC Biotechnol*. 2007 Jun 29;7:36.
42. Xi Y, Nakajima G, Gavin E, Morris CG, Kudo K, Hayashi K, et al. Systematic analysis of microRNA expression of RNA extracted from fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded samples. *RNA N Y N*. 2007 Oct;13(10):1668–74.
43. Gambari R, Brognara E, Spandidos DA, Fabbri E. Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: New trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology (Review). *Int J Oncol*. 2016 Jul;49(1):5–32.

44. Matias-Guiu X, Stewart CJR. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology (Phila)*. 2018 Feb;50(2):190–204.
45. Carvalho L, Podgaec S, Bellodi-Privato M, Falcone T, Abrão MS. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Aug;18(4):419–27.
46. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update*. 2011 Oct;17(5):637–53.
47. Bondza PK, Maheux R, Akoum A. Insights into endometriosis-associated endometrial dysfunctions: a review. *Front Biosci Elite Ed*. 2009 Jun 1;1:415–28.
48. Nilbert M, Pejovic T, Mandahl N, Iosif S, Willén H, Mitelman F. Monoclonal origin of endometriotic cysts. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 1995 Jan;5(1):61–3.
49. Yano T, Jimbo H, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y. Molecular analysis of clonality in ovarian endometrial cysts. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47 Suppl 1:41–5; discussion 46.
50. Soong TR, Dinulescu DM, Xian W, Crum CP. Frontiers in the Pathology and Pathogenesis of Ovarian Cancer: Cancer Precursors and 'Precursor Escape'. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Dec;32(6):915–28.
51. Taniguchi F. New knowledge and insights about the malignant transformation of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Jul;43(7):1093–100.
52. Gaia-Oltean AI, Braicu C, Gulei D, Ciortea R, Mihu D, Roman H, et al. Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Mar;21(3):243.
53. Testa U, Petrucci E, Pasquini L, Castelli G, Pelosi E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Med Basel Switz*. 2018 Feb 1;5(1):E16.
54. Wendel JRH, Wang X, Hawkins SM. The Endometriotic Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer. *Cancers*. 2018 Aug 7;10(8):E261.
55. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Aug;27(8):441–7.
56. Oliva E. WHO classifications of tumours Editorial Board. Female genital tumours. Endometriosis and related conditions. In: 5th ed. 2020. p. 169–73.
57. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Apr;220(4):354.e1-354.e12.
58. Amalinei C, Păvăleanu I, Lozneau L, Balan R, Giuşcă S-E, Căruntu I-D. Endometriosis - insights into a multifaceted entity. *Folia Histochem Cytobiol*. 2018;1(2):61–82.
59. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, Bălan A, Scârneciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 4;21(5):1750.
60. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, De Smet F, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod*. 2010 Mar 1;25(3):654–64.
61. Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, Diedrich K, Hornung D. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 Measurements in Peripheral Blood as a Diagnostic Test for Endometriosis. *Reprod Sci*. 2008 Nov;15(9):906–11.
62. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012 Sep 1;27(9):2698–711.
63. Tamaru S, Kajihara T, Mizuno Y, Mizuno Y, Tochigi H, Ishihara O. Endometrial microRNAs and their aberrant expression patterns. *Med Mol Morphol*. 2020 Sep;53(3):131–40.
64. Wu X, Ruan Y, Jiang H, Xu C. MicroRNA-424 inhibits cell migration, invasion, and epithelial mesenchymal transition by downregulating doublecortin-like kinase 1 in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017 Apr;85:66–74.

65. Hsu C, Hsieh T, Er T, Chen H, Tsai C, Tsai E. MiR-381 regulates cell motility, growth and colony formation through PIK3CA in endometriosis-associated clear cell and endometrioid ovarian cancer. *Oncol Rep* [Internet]. 2018 Oct 9 [cited 2021 Jul 13]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2018.6779>
66. Hua F. miR-191 Modulates Malignant Transformation of Endometriosis Through Regulating TIMP3. *Med Sci Monit*. 2015;21:915–20.
67. Sun Y, Hu L, Zheng H, Bagnoli M, Guo Y, Rupaimoole R, et al. MiR-506 inhibits multiple targets in the epithelial-to-mesenchymal transition network and is associated with good prognosis in epithelial ovarian cancer: MiR-506 inhibits EMT through multiple targets in OvCa. *J Pathol*. 2015 Jan;235(1):25–36.
68. Vilming Elgaaen B, Olstad OK, Haug KBF, Brusletto B, Sandvik L, Staff AC, et al. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker. *BMC Cancer*. 2014 Dec;14(1):80.
69. Zhang X, Guo G, Wang G, Zhao J, Wang B, Yu X, et al. Profile of differentially expressed miRNAs in high-grade serous carcinoma and clear cell ovarian carcinoma, and the expression of miR-510 in ovarian carcinoma. *Mol Med Rep*. 2015 Dec;12(6):8021–31.
70. Yanaihara N, Noguchi Y, Saito M, Takenaka M, Takakura S, Yamada K, et al. MicroRNA Gene Expression Signature Driven by miR-9 Overexpression in Ovarian Clear Cell Carcinoma. Guan X-Y, editor. *PLOS ONE*. 2016 Sep 9;11(9):e0162584.
71. Sugio A, Iwasaki M, Habata S, Mariya T, Suzuki M, Osogami H, et al. BAG3 upregulates Mcl-1 through downregulation of miR-29b to induce anticancer drug resistance in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Sep;134(3):615–23.
72. Dai F, Zhang Y, Chen Y. Involvement of miR-29b signaling in the sensitivity to chemotherapy in patients with ovarian carcinoma. *Hum Pathol*. 2014 Jun;45(6):1285–93.
73. Tian X, Xu L, Wang P. MiR-191 inhibits TNF- $\alpha$  induced apoptosis of ovarian endometriosis and endometrioid carcinoma cells by targeting DAPK1. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):4933–42.
74. Calura E, Fruscio R, Paracchini L, Bignotti E, Ravaggi A, Martini P, et al. miRNA Landscape in Stage I Epithelial Ovarian Cancer Defines the Histotype Specificities. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 1;19(15):4114–23.
75. Zhao H, Ding Y, Tie B, Sun Z-F, Jiang J-Y, Zhao J, et al. miRNA expression pattern associated with prognosis in elderly patients with advanced OPSC and OCC. *Int J Oncol*. 2013 Sep;43(3):839–49.
76. Teng Y, Su X, Zhang X, Zhang Y, Li C, Niu W, et al. miRNA-200a/c as potential biomarker in epithelial ovarian cancer (EOC): evidence based on miRNA meta-signature and clinical investigations. *Oncotarget*. 2016 Dec 6;7(49):81621–33.
77. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin H-M, Mantia-Smaldone G, Laskey R, Lee M, et al. Plasma MicroRNAs as Novel Biomarkers for Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Mar 1;19(5):1213–24.
78. Nakamura N, Terai Y, Nunode M, Kokunai K, Konishi H, Taga S, et al. The differential expression of miRNAs between ovarian endometrioma and endometriosis-associated ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2020 Dec;13(1):51.
79. Dong M, Yang P, Hua F. MiR-191 modulates malignant transformation of endometriosis through regulating TIMP3. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2015 Mar 28;21:915–20.
80. Shekhvatan M, Chaichian S, Moazzami B. A Systematic Review and Bioinformatics Study on Genes and micro-RNAs Involving the Transformation of Endometriosis into Ovarian Cancer. *MicroRNA Shariqah United Arab Emir*. 2020;9(2):101–11.
81. Jia S-z., Yang Y, Lang J, Sun P, Leng J. Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in

- women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2013 Feb 1;28(2):322–30.
82. Wang W-T, Zhao Y-N, Han B-W, Hong S-J, Chen Y-Q. Circulating MicroRNAs Identified in a Genome-Wide Serum MicroRNA Expression Analysis as Noninvasive Biomarkers for Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):281–9.
83. Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Sõritsa D, Karro H, et al. Circulating miR-200-family microRNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time. *Fertil Steril.* 2015 Oct;104(4):938-946.e2.
84. Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor HS. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1252-1260.e1.
85. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril.* 2016 Aug;106(2):402–9.
86. Nisenblat V, Sharkey DJ, Wang Z, Evans SF, Healey M, Ohlsson Teague EMC, et al. Plasma miRNAs Display Limited Potential as Diagnostic Tools for Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):1999–2022.
87. Burney RO, Hamilton AE, Aghajanova L, Vo KC, Nezhat CN, Lessey BA, et al. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis. *MHR Basic Sci Reprod Med.* 2009 Oct;15(10):625–31.
88. Hsu C-Y, Hsieh T-H, Tsai C-F, Tsai H-P, Chen H-S, Chang Y, et al. miRNA-199a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis: miRNA99a-5p in endometriosis. *J Pathol.* 2014 Feb;232(3):330–43.
89. Wang L, Huang W, Ren C, Zhao M, Jiang X, Fang X, et al. Analysis of Serum microRNA Profile by Solexa Sequencing in Women With Endometriosis. *Reprod Sci.* 2016 Oct;23(10):1359–70

# İskelet kaslarındaki kuvvet üretim mekanizmasının Huxley tipi kas modelleriyle incelenmesi

INVESTIGATION OF FORCE GENERATION MECHANISM IN SKELETAL MUSCLES THROUGH HUXLEY-TYPE MUSCLE MODELS

 Faruk ÖRTEŞ<sup>1</sup>,  Yunus Ziya ARSLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Avcılar, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Türk- Alman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Robotlar ve Akıllı Sistemler Anabilim Dalı, Beykoz, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

Hareketin gerçekleştirilmesinde birincil rol oynayan ve lokomotor sistem bileşenlerinden olan iskelet kasları, kasılma esnasında çeşitli biyokimyasal ve mekanik süreçler sonucunda kuvvet üretirler. Kas kuvvetlerinin çeşitli deneysel veya klinik amaçlar için bilgisayar ortamında benzetiminin (simülasyonunun) yapılabilmesi amacıyla matematiksel kas modelleri kullanılmaktadır. Kas modellerinin, gerçek kas kuvvetlerini yüksek doğrulukla üretebilmeleri modellemede esas alınan varsayımlarla yakından ilişkilidir.

Yapısal modeller olarak da bilinen Huxley tipi kas modelleri, kasılma esnasındaki biyokimyasal ve mekanik etkileşimleri esas alarak kuvvetin yanı sıra çeşitli kas karakteristiklerinin de hesaplanmasında kullanılan matematiksel modellerdir. Çapraz köprü teorisine dayanan ve kas yapısındaki filamentlerin etkileşimi üzerine kurulu bu modeller, halen deneysel çalışmaların da etkisiyle, modifiye edilmeye ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Kas modellerinin yapısını, kullanılan varsayımları ve bu modellerin kabiliyetlerini anlamak, gerçeğe yakın kas kuvvetlerinin ve kasın dinamik karakteristiklerinin yeniden üretimi açısından önem arz etmektedir. Bu derleme makalede, Huxley tipi matematiksel kas modellerinin yapı ve özellikleri ile ürettikleri kuvvet cevapları, deneysel olarak elde edilen kas karakteristiklerini kestirmedeki performansları açısından incelenmiştir. Bu amaç doğrultusunda, çalışmada bir Huxley modeli kullanılarak farklı kasılma durumları için kas kuvvetleri elde edilmiş ve model performansları değerlendirilmiştir.

Ayrıca Huxley tipi modellerde gerçekleştirilen değişimler sunulmuş, modellerin avantaj ve dezavantajlarının yanı sıra hangi tür çalışmalar için elverişli oldukları da ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kas kuvvetleri, Kas modelleri, Huxley tipi modeller, Çapraz köprü modelleri, Kayan filamentler teorisi.

## ABSTRACT

Skeletal muscles, which are the components of the locomotor system and play a primary role in the movement, produce force as a result of various biochemical and mechanical processes during contraction. Mathematical muscle models are used to simulate muscle forces in silico for various experimental or clinical purposes. The ability of muscle models to produce actual muscle forces with high accuracy is closely related to the assumptions adopted in the modeling.

## Faruk ÖRTEŞ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Avcılar, İstanbul, Türkiye

E-posta: [faruk.ortes@iuc.edu.tr](mailto:faruk.ortes@iuc.edu.tr)

 <https://orcid.org/0000-0003-4802-3810>

Huxley-type muscle models, also known as structural models, are mathematical models used to calculate various muscle characteristics as well as force based on biochemical and mechanical interactions during contraction. These models, which are based on the cross-bridge theory and the interaction of the filaments in the muscle structure, are still being modified and developed through experimental studies. Understanding the structure of muscle models, the employed assumptions, and the capabilities of these models are important for reproducing the realistic muscle forces and dynamic characteristics of muscle. In this review article, the structure and properties of Huxley-type mathematical muscle models and their force responses are examined in terms of their performances in predicting experimentally obtained muscle characteristics. For this purpose, muscle forces were obtained for different contraction conditions using a Huxley model and the model performance was evaluated in the study. In addition, the changes in Huxley-type models are presented, and the kinds of works, for which are suitable, were introduced besides the advantages and disadvantages of the models.

**Keywords:** Muscle forces, Muscle models, Huxley-type models, Cross-bridge models, Sliding filament theory.

İskelet kasları lokomotor sistemin bileşenlerindedir ve istemli hareketin gerçekleştirilmesinde temel görevleri gerçekleştirirler. Bu sebeple kasların yapı, fonksiyon ve etkileşimlerini anlamak organizmanın hareketini ve bunlara bağlı olan diğer birçok parametreyi (güç, performans, yaranma vb.) kavramak açısından gereklidir. İskelet kaslarının çeşitli koşullar altında nasıl davrandıkları, ne tür kuvvet cevapları ürettikleri ve aktiviteleri esnasındaki enerji ve ısı değişimleri uzun zaman boyunca araştırmacılar tarafından incelenmiştir (1-4). Mikro ölçekteki kas üniteleri içinde gerçekleşen yapısal aktiviteleri ve hem kimyasal hem de mekanik etkileri göz önüne alan kayan filamentler hipotezi (*sliding filament hypothesis*), kas kasılmasını açıklamak için kullanılan referans yaklaşımdır (5-6). Bu hipoteze göre kas kasılması, kas lifleri içerisinde birbirine paralel biçimde ve iç içe geçmiş şekilde uzanan filamentlerin birbirlerine göre hareketleri sonucu meydana gelir. Kasların en küçük kuvvet üreten fonksiyonel üniteleri olan sarkomerleri oluşturan yapılardan olan miyozin (kalın filament) ile aktin (ince filament) moleküllerinin birbirleriyle etkileşim içerisinde hareket etmesi sonucu, kuvvet üretilir (7).

Kas kasılmasının ardındaki mekanizma ve matematiksel ilişkiler daha sonra Huxley tarafından çapraz

köprü teorisi (*cross-bridge theory*) olarak bilinen hesaplamalı bir modelle açıklandı (8). Çapraz Köprü Modelinde kullanılan temel varsayımlar şunlardır:

1)Kas kasılması miyozin ve aktin miyofilamentlerinin birbirine göre kayması ile gerçekleşir,

2) Kuvvet- üretimi ve miyofilamentlerin kayması, aktin-miyozin moleküllerinin etkileşimi ve çapraz köprü oluşumu sonucu meydana gelir ve bir çapraz köprü ancak aktin molekülüne bağlı iken kuvvet üretir,

3)Aktin-miyozin etkileşimi ATP'nin hidrolizi ya da parçalanması ile ilişkilidir ve çapraz köprüler bu ilişkilerin ifade ettiği çeşitli biyokimyasal durumlarda bulunabilirler. Bu varsayımlar kullanılarak geliştirilen kas modelleri kas kasılmasının mekanik özelliklerini ortaya koymak ve deneysel olarak gözlenen birçok fenomeni anlamak için kullanılmışlardır (9).

Kas modelleri, kasların yapı, fonksiyon ve işleyişlerinin anlaşılmasında kullanılan önemli araçlar olmuşlardır (10-11). İskelet kasları için geliştirilen kas modelleri genel olarak üç gruba ayrılır (12):

1) Hill tipi (reolojik) modeller (13),

2) Huxley tipi (yapısal) modeller (8-14) ve

### 3) Anatomi tabanlı modeller (15-16).

Hill tipi modeller, kas-tendon kompleksinin matematiksel temsiliinde sıklıkla kullanılırlar ve kas-iskelet sisteminin çalışılmasında en yaygın kullanılan modellerdir (17-20). Hill tipi kas modelleri, genel olarak kasların hız-kuvvet ilişkisine dayanır ve çoğunlukla kasların yapısal özelliklerini ihmal ederken hesaplama yüklerinin azaltılması açısından avantaj sağlarlar(21). Anatomi tabanlı modeller ise, kas yapısının iki ya da üç boyutlu koordinat sisteminde temsil edilebilmelerini sağlamak amacıyla biyomekanik çalışmalarda kullanılırlar(22). Huxley tipi veya diğer adıyla çapraz köprü modelleri ise moleküler ve sarkomer seviyesindeki kuvvet cevaplarının hesaplanmasında kullanılırlar.

Bu çalışmada, Huxley tipi matematiksel kas modellerinin yapıları ve deneysel kas kuvvetlerinin hesaplanmasında gösterdikleri performanslar incelenmiştir. Bunun için iki-durumlu (*two-state*) bir Huxley modeli kullanılarak kas kuvvetleri hesaplanmış ve literatürdeki modellerden elde edilen kuvvet cevapları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada bu tip modellerde çeşitli kas özelliklerinin simüle edilebilmesi için kullanılan varsayımlar ile modellerin avantaj ve dezavantajları da tartışılmıştır.

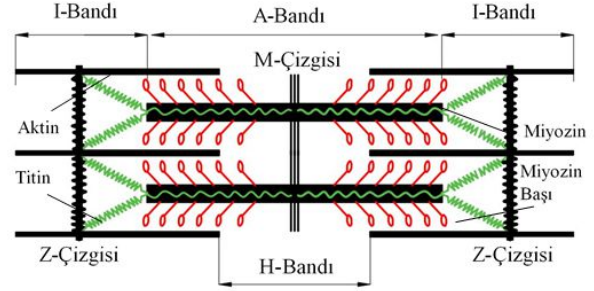
#### Huxley Tipi (Yapısal) Kas Modeli

##### Modellerin Biyolojik, Biyomekanik ve Matematiksel Altyapısı

İskelet kasları, oldukça hiyerarşik bir yapıya sahiptirler. Bir iskelet kası makro ölçekten mikro ölçeğe doğru kas, kas demeti (*fascicle*), kas lifi (*fiber*), miyofibril ve sarkomer yapılarını içerir. Ayrıca bu yapıların bağlantı ve etkileşimini sağlayan fascia, epimisyum, perimisyum, endomisyum ve sarkolemma gibi bağ dokular (*connective tissues*) bulunur. Bu karmaşık yapı içinde kendini tekrar eden ve kuvvet üreten en küçük üniteler sarkomerlerdir. Sarkomerlerin farklı sayılarda seri bir biçimde birbirine bağlantısı ile miyofibril yapılar oluşurken, miyofibrillerin paralel biçimde birbirlerine bağlantısı ile kas lifleri oluşur. Sarkomerler iki z-çizgisi arasında birbirine paralel biçimde uzanan miyozin ve aktin filamentlerinin oluşturduğu birimlerdir (Şekil 1a).

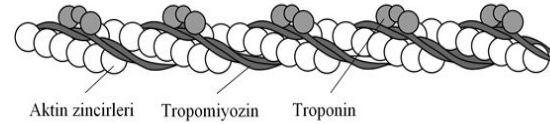
#### Şekil 1-a

Şekil 1. a-b-c-d. İskelet kaslarındaki sarkomer yapısı ve bileşenleri. a) Birbirine paralel bağlı iki sarkomer ve miyofilamentler, b) Aktin, c) Miyozin, d) Titin



Sarkomer yapısındaki protein moleküllerinin organizasyonu H, A ve I bantlarının oluştuğu bir yapı ortaya çıkarır (Şekil 1a). Kasılma esnasında miyozin filamentinin boyunun sabit kalması ile hem kas boyunun değiştiği dinamik kasılmalarda hem de sabit kaldığı izometrik kasılmalarda A-bandı sabit uzunlukta kalır. Miyozin filamentleri yüksek anizometrik ve refraktif özelliklere sahip olup sarkomer merkezinde konumlanmıştır. Üzerindeki miyozin başları sayesinde çapraz köprüler (*cross-bridges*) kurulabilmektedir (Şekil 1c).

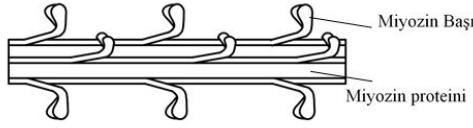
#### Şekil 1-b



Çapraz köprüler, aktin filamentleri üzerindeki ilgili bölgelere bağlanarak bu proteini sarkomer merkezine doğru (M çizgisi) çekebilmektedir (23). Miyofilamentlerin hareketleri ile sarkomer üzerindeki H ve I bantlarının boylarında değişimler meydana gelir. Aktin filamentleri, I bandı içinde gözlemlenebilen ve üzerindeki troponin-tropomiyozin yapıları sayesinde çapraz köprülerin kurulmasını sağlayan ince proteinlerdir (Şekil 1b).

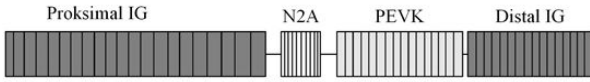


Şekil 1-c



Aktin-miyozin etkileşimi ve çapraz köprü oluşumunun gerçeğiği bölgeler *overlap* (üst üste binme veya bağlanma) bölgesi olarak adlandırılır ve kasın ürettiği kuvveti belirlemektedir (24-25). Kasılma esnasında özellikle overlap bölgesinin ortadan kalktığı durumlarda rol alan titin filamenti ise Z çizgisinden M çizgisine kadar uzanır. Titin filamentinin birçok farklı alt bölgeden oluştuğu ve sarkomer yapısının stabilizasyonunu sağladığı kabul edilmektedir (Şekil 1d).

Şekil-1d

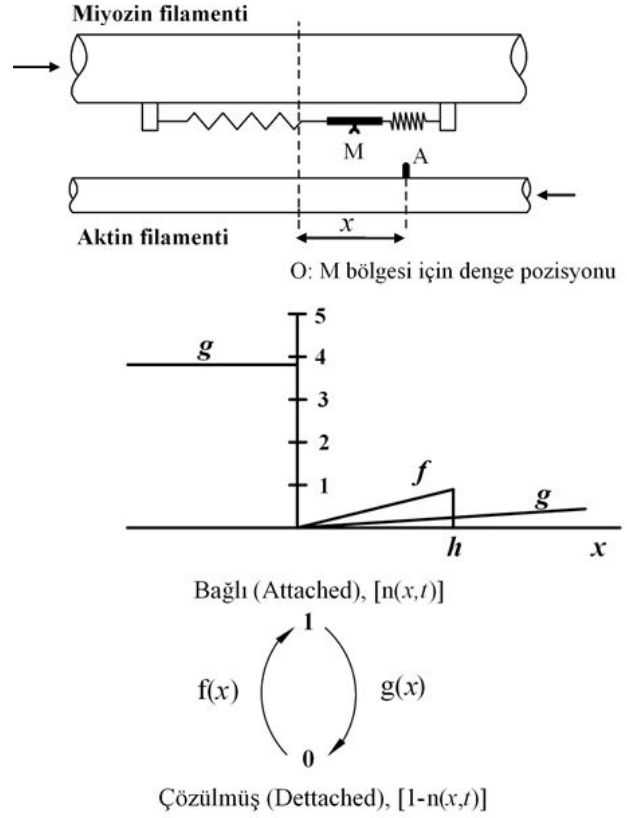


Sarkomer içinde kalsiyum ve ATP etkileri ile çapraz köprüler bağlanma ve çözülme gerçekleştirerek çevrimsel olarak kuvvet üretebilmektedir. Bu fizyolojik aktivitelerin niceliksel ve matematiksel olarak formülasyonu ise kas kuvvetlerinin sarkomer seviyesindeki simülasyonu ile mümkün olmaktadır. Bir kas modelinden beklenen çıktılar, kasılma sırasındaki hız-kuvvet ilişkisini açıklayabilmek, izometrik kuvvet üretimini simule edebilmek, kasılma-enerji ilişkisini açıklayabilmek ve kasların deneysel olarak gözlemlenebilen bir takım özelliklerini karakterize edebilmektir (23-26-27).

Huxley tipi yapısal modellerin ilk versiyonu olan 1957 modelinde miyozin filamentinden uzanan miyozin başlarının aktin filamentine bir elastik yay gibi bağlantı gerçekleştirdiği varsayılır (Şekil 2).

Huxley tipi (1957) kas modelinin şematik gösterimi, oran fonksiyonları ve durumlar arası geçişler

Şekil-2



(M: miyozin başı, A: aktin bağlanma bölgesi,  $f$ : bağlanma oran fonksiyonu ve  $g$ : çözülme oran fonksiyonu,  $n(x,t)$ : bağı çapraz köprülerin dağılımı)

Miyozinin bağlanma noktası olarak referans alınan M noktası, serbest iken denge konumu etrafında salınım hareketi (*Brownian motions*) gerçekleştirir. M noktasının en yakınındaki aktin bağlanma bölgesi (*binding site-Anoktası*), denge konumundan  $x$  mesafesinde bulunur. Miyozin (M) için denge konumu aynı zamanda sıfır kuvvet konumu olarak da bilinir. Çapraz köprüler, A noktası etrafında herhangi bir  $x$  mesafesinde bağlanma gerçekleştirebilir; ancak sınırlanmış bağlanma mesafesinden ( $h$ ) büyük  $x$  değerlerinde çapraz köprülerin oluşmadığı varsayılır. Bir çapraz köprünün belirli bir zaman anında sadece bir A noktası ile bağlanabileceği kabul edilir. Ayrıca bir çapraz köprünün bağlanma ve

çözülme durumlarından birinde bulunabileceği ve bu durumlar arasında anlık geçişler yaparak kuvvet çevrimleri meydana getirdikleri formülasyonun altında yatan esastır (7-14).

Herhangi bir zaman anında  $x$  mesafesinde bulunan ve bağlı olan çapraz köprülerin dağılımı  $n(x, t)$  olarak ifade edilirse, birinci mertebeden kinetik denklem çapraz köprülerin sürekli olarak bağlanma ve çözümlerini ifade eder. Bağlı olan çapraz köprü popülasyonunun bulunması için oran fonksiyonlarını da içeren diferansiyel denklem (denklem 1) başlangıç ve sınır şartları dikkate alınarak çözülür.

Bir A ve M noktasının bağlanarak çapraz köprü oluşturmasında  $f$  (bağlanma) oran fonksiyonu etkilidir. Oluşturulan çapraz köprü ATP etkisiyle bozularak çözülme meydana gelir ve bunda etkili olan ise  $g$  (çözülme) oran fonksiyonudur. Denge konumu, O noktasının sağında oluşan çapraz köprüler pozitif deplasman ve dolayısıyla kuvvetin etkisiyle kısılma meydana getirirken O denge konumunun solundaki çapraz köprüler uzamada etkilidir. Oran fonksiyonları denge konumu etrafında asimetrik karakter gösterdiğinden bağlanma olayı ve çapraz köprülerin oluşumu  $f$  oran fonksiyonu ve buradaki etkili parametre olan  $h$  mesafesi ile sınırlandırılmıştır.

Çapraz köprülerin gösterdikleri bağlanma ve çözülme çevrimleri ve bunların formülasyonu ile bağlı olan çapraz köprülerin dağılımları bulunabilmektedir. Huxley'in 1957 çapraz köprü modelinde, aktin-miyozin etkileşimi birinci mertebeden kinetik bünye denklemi ile ifade edilir (7):

$$\frac{\partial n(x, t)}{\partial t} - v(t) \frac{\partial n(x, t)}{\partial x} = f(x)(1 - n(x, t)) - g(x)n(x, t) \quad (1)$$

Denklem 1'de  $n(x, t)$  bağlı olan çapraz köprülerin dağılımını,  $f$  ve  $g$  oran fonksiyonlarını ve  $v(t)$  de kasılma hızını gösterir. Sarkomer uzunluğu  $s$ , birim hacim başına toplam çapraz köprü sayısı  $m$ , aktin bölgeleri arası mesafe  $l$  ve miyozin rijitliğinin  $k$  sabiti ile gösterildiği bir durumda,

$$F_{cb} = \int_{-\infty}^{+\infty} xkn(x, t)dx \quad (2)$$

$$P(t) = \frac{mks}{2l} \int_{-\infty}^{+\infty} xn(x, t)dx \quad (3)$$

çapraz köprülerin ürettiği kuvvet (denklem 2) ile bir yarım sarkomerdeki toplam gerilme (denklem3) hesaplanabilmektedir. Bir ATP molekülünün hidrolizi ile ortaya çıkan enerji ( $e$ ) bilindiğinden birim hacimde ortaya çıkan

$$\dot{E}(t) = \frac{me}{l} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)(1 - n(x, t))dx \quad (4)$$

enerji oranı, şeklinde ifade edilir. Kinetik bünye denkleminin çözümü için gerekli oran fonksiyonları Huxley tarafından lineer biçimde tanımlanmıştır.

$$f(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ f_1x/h, & 0 \leq x \leq h \\ 0, & x > h \end{cases} \quad (5)$$

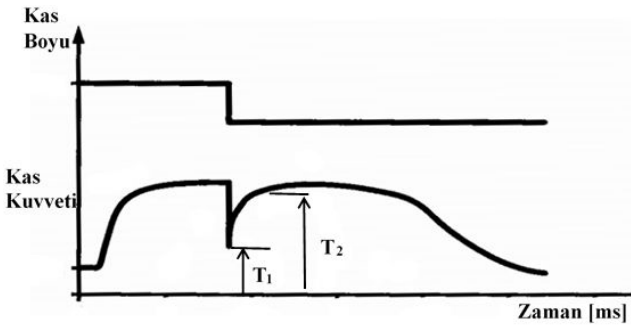
$$g(x) = \begin{cases} g_2, & x \leq 0 \\ g_1x/h, & x > 0 \end{cases} \quad (6)$$

Başlangıç ve sınır koşulları ile birlikte farklı tip kaslar için deneysel verilerden seçilen  $f_1$ ,  $g_1$ ,  $g_2$  parametreleri ile tanımlanan  $f$  ve  $g$  oran fonksiyonları kullanılarak kinetik bünye denklemi adi (*ordinary*) diferansiyel denklem biçiminde sayısal olarak çözülebilmektedir. Kas boyunun sabit kaldığı izometrik kasılmalar ile dinamik (eksantrik ve konsantrik) kasılmalar simüle edilerek  $n(x, t)$  dağılımları ve modellerin ürettikleri kontrol cevapları test edilebilmektedir. Benzer şekilde belirli bir zamanda bağlı olan çapraz köprü sayısı ile ilişkili olan rijitlik de hesaplanabilen bir diğer parametredir.

### Huxley Tipi Modellerde Geliştirmeler ve Çoklu Durum Modelleri

Modellerin ilk hali oldukça kullanışlı olmasına rağmen bir takım deneysel kas karakteristiklerini yansıtmakta yetersiz performans sergilemişlerdir. Bu karakteristiklerden bir tanesi de kasların kısa ve hızlı boy değişimlerinden sonra gösterdikleri toparlanma kuvvetlerinin hızlı bir şekilde boy değişikliği öncesine ulaşmasıdır. Bir iskelet kasının hızlı bir şekilde kısalması sonrası ürettiği kuvvet düşer; ancak çok kısa bir zaman içerisinde kısalma öncesi kuvvete tekrar ulaşılır. Mevcut iki durumlu (bir bağlanma ve bir çözülme durumu içeren) modelde çapraz köprülerin bağlanma ve çözülmesi için gerekli çevrim toparlanma kuvveti ve hızını açıklamakta yetersiz kaldığından Huxley ve Simmons tarafından üç durumlu (iki bağlanma durumu ve bir çözülme durumu) kas modeli önerilmiştir (14) (Şekil 3).

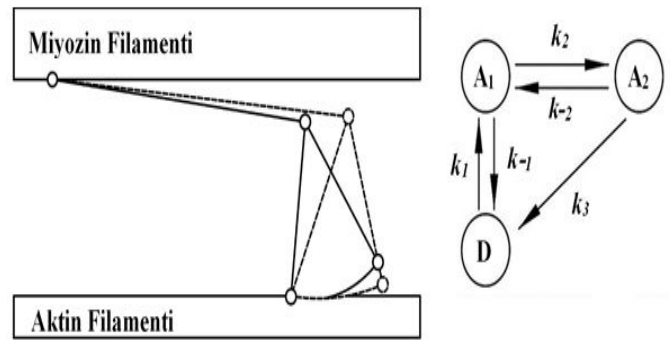
**Şekil-3** İskelet kaslarında boy değişimi sonrası izometrik kuvvette görülen hızlı toparlanma (T1: Kısalma sonrası görülen minimum kuvvet, T2: Hızlı toparlanma periyodu sonrasında ulaşılan kuvvet değeri).



1957 Huxley modelinde bir çapraz köprü, bağlanmış veya çözülmüş durumda olduğu kabul edilir ve hızlı bir kısalma sonrası çok sayıda çapraz köprünün belirli bir zaman içinde çözülmesi ve tekrar bağlanması gerekir. Ancak kullanılan bağlanma oran fonksiyonları kasların bu hızlı cevaplarına kısalma öncesindeki kuvvete ulaşılmasında yavaş bulunmuştur. Buna bağlı olarak oran fonksiyonları Hill denklemi olarak da bilinen kuvvet-hız ilişkisini sağlamadıkları için, Huxley ve Simmons çapraz köprülerin farklı durumlarda bağlı olabileceği model

modifikasyonunu önermişlerdir (14). Önerilen modelde, bağlı çapraz köprü rotasyon hareketi ile elastik kısmın uzunluğunu değiştirerek çapraz köprü tarafından üretilen kuvveti hızlıca artırır ve boy değişimi sonrası hızlı toparlanma meydana gelir (Şekil 4). Huxley 1971 modelinin şematik gösterimi.

**Şekil-4** Çapraz köprünün rotasyon ile ürettiği kuvveti değiştirmesi (solda) ve durumlar arası geçişler (sağda) (A1 ve A2: Bağlanma durumları, D: Çözülme durumu, k: oran fonksiyonları)



İki bağlanma ve bir çözülme durumu öngören Huxley modeli farklı deneysel özelliklerin modellere entegre edilmesi amacıyla farklı sayılarda durumların modele dahil edilmesi çalışmalarının temelini oluşturmuştur. Üç durumlu modelde bağlı ve bağlı olmayan çapraz köprü popülasyonlarına etki eden en önemli parametreler geçiş oran fonksiyonlarıdır. İlk modelden farklı olarak lineer olmayan ve belli mesafeler için tanımlanan oran fonksiyonları üretilen kuvvetin karakteristiği ile yakından ilgilidir.

Üç-durumlu bir çapraz köprü modeli için kinetik diferansiyel denklem her bir durum için oran fonksiyonları da göz önüne alınarak ayrı ayrı oluşturulabilmektedir (26). Önerilen çok durumlu modelde  $k1(x)$ ,  $k2(x)$ ,  $k-1(x)$ ,  $k-2(x)$  ve  $k3(x)$  oran fonksiyonları ve  $v(t)$  kasılma hızı olmak üzere,

$$\frac{\partial A_1(x,t)}{\partial t} - v(t) \frac{\partial A_1(x,t)}{\partial x} = k_1(x)D(t) + k_{-2}(x)A_2(x,t) - (k_{-1}(x) + k_2)A_1(x,t) \quad (7)$$

$$\frac{\partial A_2(x,t)}{\partial t} - v(t) \frac{\partial A_2(x,t)}{\partial x} = k_2(x)A_1(x,t) - (k_{-2}(x) + k_3)A_2(x,t) \quad (8)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \int_{-\infty}^{+\infty} [k_{-1}(x)A_1(x,t) + k_3(x)A_2(x,t) - (k_1(x)D(t))]dx \quad (9)$$

bağlı ve çözülmüş halde bulunan çapraz köprü dağılımları hesaplanabilir. Kas kuvvetleri ise bağlı olan çapraz

$$F_{cb} = \int_{-\infty}^{+\infty} xk(A_1(x,t) + A_2(x,t))dx$$

Bu modeller daha sonra farklı deneysel kas özelliklerinin açıklanması amacıyla farklı sayılarda bağlanma ve çözülme durumları içerecek şekilde modifiye edilmişlerdir (27). Geliştirilen çok durumlu Huxley tipi modellerde farklı sayılarda bağlanma (*attached*) ve çözülme (*detached*) durumları ile aktin-miyozin ve ATP çevrimlerinin biyokimyasal olarak gerçekçi biçimde ifade edilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda kas boylarında meydana gelen hızlı değişimlerden hemen sonra ortaya çıkan kuvvet/gerilme karakteristiklerinin anlaşılması için her bağlanma ve çözülme durumlarındaki zaman bağımlı mekanik ilişkilerin de ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

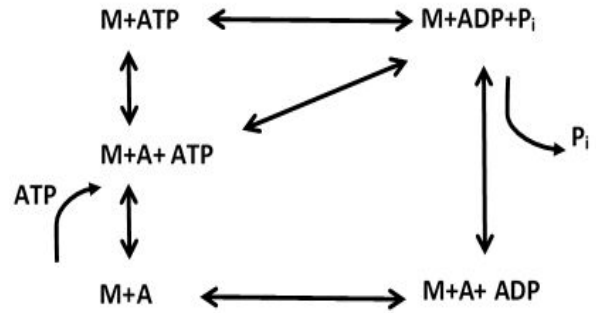
Doğal olarak durumlar arasındaki termodinamik ve enerji bakımından nasıl farklar bulunduğu da incelenmektedir (28). Çok durumlu modellerde farklı bağlanma durumları oldukça farklı karakterlerde mekanik özellik sergiler (29). Beş-durumlu modelde zayıf bağlı ( $M+A+ADP+P_i$ ) ve güçlü bağlı ( $M+A+ADP$ ) durumlar ve farklı karakterlerdeki çözülme durumları ( $M+ADP+P_i$ ), kasılma sonucu ortaya çıkan çapraz köprü popülasyonuna ve kuvvete etki eder (30) (Şekil 5).

köprüler tarafından üretildiği için üç durumlu modelde çapraz köprü kuvvetleri aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$(10)$$

Beş-durumlu Huxley modelinde biyokimyasal çevrimlerin şematik gösterimi

Şekil-5



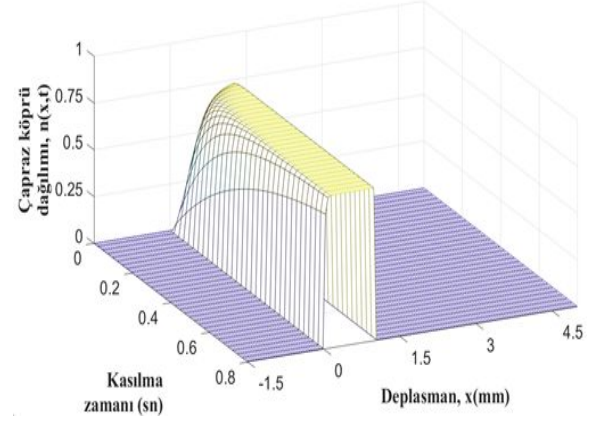
(A: Aktin, M: Miyozin, ATP: Adenozin Trifosfat, ADP: Adenozin Difosfat,  $P_i$  = Fosfat).

Modelleme yaklaşımlarında tüm çapraz köprüler, lineer elastik olarak kabul edilir ve daha önce tanımlanan durumlardan birinde bulunduğu kabul edilerek aktin filamentinin bağlanma bölgesine göre konumu ile serbest enerjilerinde değişim sağlayarak, durumlar arasında geçiş yapar. Tüm çapraz köprülerin geçişlerini denetleyen denklem takımları ile aktif biçimde kasılan iskelet kaslarında kuvvet üreten çapraz köprü popülasyonları hesaplanabilmektedir (31).

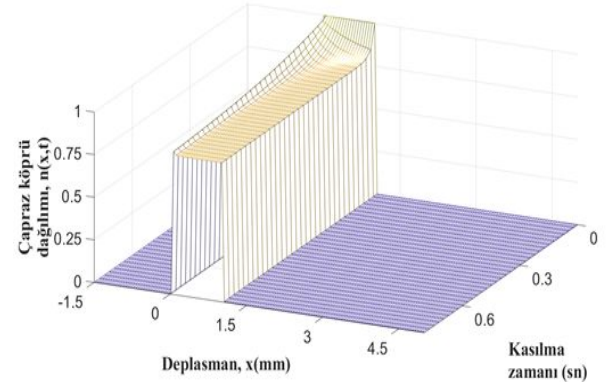
## TARTIŞMA

Çapraz köprü modelleri içerdikleri kinetik denklemlerin sayısal çözümleri ile çeşitli kas karakteristiklerinin elde edilmesini sağlarlar. İki durumlu (1957) Huxley modelinin başlangıç ve sınır koşulları altında sayısal yöntemlerle çözümünden elde edilen bağlı çapraz köprü dağılımları, kasılma esnasında farklı deplasmanlardaki çapraz köprülerin oranını ve zamanla bu orandaki değişimleri göstermektedir. Sayısal çözüm için başlangıçta bütün çapraz köprülerin serbest (çözülme durumunda) olduğu kabul edilen izometrik kasılma sonuçları ve başlangıçta bütün çapraz köprülerin bağlı (bağlanma durumunda) olduğu kabul edilen izometrik kasılma sonuçları izometrik kas kuvvetlerinin nasıl meydana geldiğini göstermektedir (Şekil 6).

Şekil 6-a



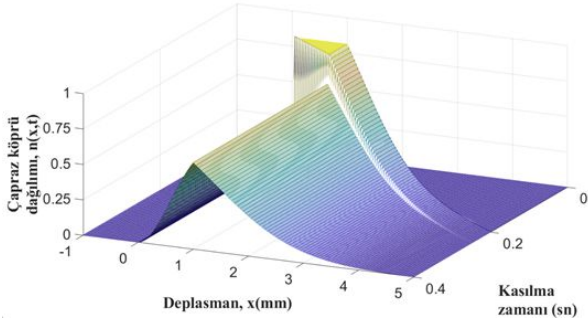
Şekil 6-b



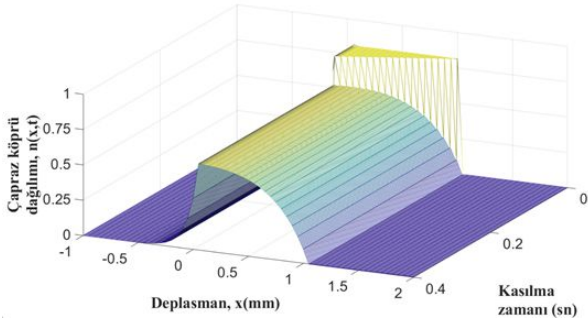
Şekil 6.a-b. İzometrik kasılma ( $v=0$  mm/s) için çapraz köprü dağılımları (a) Başlangıçta tüm çapraz köprüler serbest halde, b) Başlangıçta tüm çapraz köprüler bağlı halde]

Huxley tipi modeller kullanılarak kasların dinamik ve istemli olarak ürettikleri dağılımlar, kuvvetlerin kestirimine imkan verir. Özellikle kas boyunun değiştiği eksantrik (kas boyunun uzadığı) ve konsantrik (kas boyunun kısaldığı) kasılmalar için dağılımların karakteri oldukça farklıdır (Şekil 7).

Şekil 7-a



Şekil 7-b



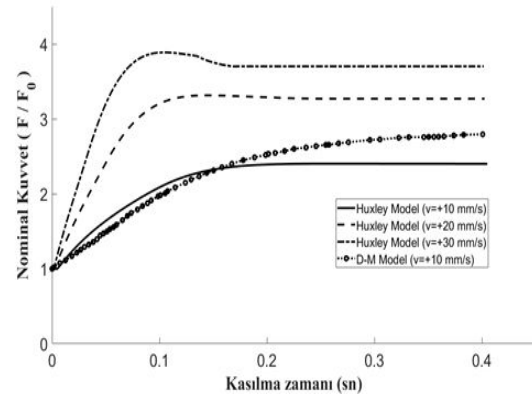
Şekil 7. a-b. Dinamik kasılmalar için çapraz köprü dağılımlarındaki değişim [a] Eksantrik kasılma ( $v=+20$  mm/s), b) Konsantrik kasılma ( $v=-20$  mm/s)

Oran fonksiyonlarını belirleyen ve ele alınan kas birimine göre modifiye edilebilen parametreler model performansları üzerinde oldukça etkilidir. Model performansının göstergelerinden olan bağlı çapraz köprü dağılımları başlangıçta uniform olarak seçilmiştir ve dinamik kasılma koşulları için elde edilen bu dağılımlar, literatürdeki çalışmalarla uyumludur (32). Çeşitli sebeplerle çapraz-köprü kinetiğinin değişebildiği ve durumlar arasında geçiş oranlarının ve fonksiyonlarının da bu değişimlerden etkilendiği bilinmektedir. Sonuçlar, durumlar arası geçişlerdeki değişimlerin de uyarlanabildiğini ve modellere yansıtılabildiğini göstermektedir (33).

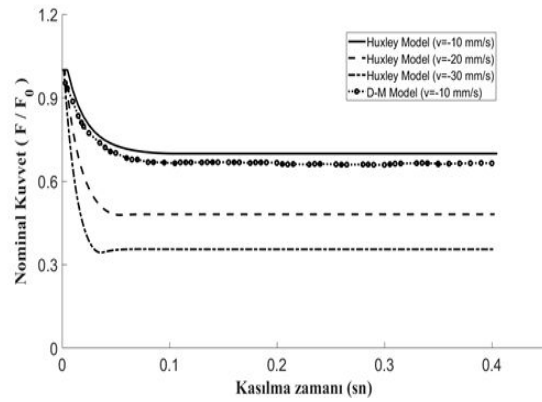
Kas kuvvetlerinin yanında deneysel olarak bulunan çapraz köprü rijitliği, miyofibril veya fiber çapı

gibi kasılma parametreleri kullanılarak kas kesitinde ortaya çıkan gerilme hesaplanabilmektedir. Dinamik kasılmalar için referans alınan değerlerden olan nominal kuvvet ve gerilme de bu şekilde hesaplanmaktadır (34). Esas olarak dinamik kas kuvvetlerinin maksimum izometrik kas kuvvetine oranı olarak ifade edilen nominal kuvvetler de dağılımlar gibi farklı dinamik şartlar için farklı davranışlar göstermektedir. Modelin farklı kasılma hızları için ürettiği nominal kuvvet cevapları aynı zamanda çapraz köprülerin filament hızlarına duyarlılıklarının sonucunu göstermektedir (Şekil 8).

Şekil- 8a



Şekil- 8b



İki durumlu bir Huxley modelden elde edilen nominal kuvvetlerin farklı kasılma hızları için ( $v=\pm 10$  mm/s,  $v=\pm 20$  mm/s,  $v=\pm 30$  mm/s) eksantrik (a) ve konsantrik (b) kasılma durumlarındaki değişimleri ve D-M model ile karşılaştırılması

Kas kuvvetlerinin hesaplanmasında kullanılan yaklaşımlardan biri olan dağılım-moment (*distribution-moment veya D-M model*) metodu ile elde edilen kas kuvveti iki durumlu ve klasik oran fonksiyonları kullanan Huxley model ile karşılaştırılmıştır (34,36). Hem eksantrik hem konsantrik kasılma koşulları için aynı kasılma hızlarında iki model de büyüklük ve örüntü olarak örtüşen kas kuvveti cevapları üretmişlerdir (Şekil 8).

Huxley tipi modeller kullanılarak kasların deneysel olarak gözlemlenen çeşitli özelliklerinin araştırılması mümkün olmuştur. İskelet kaslarının gösterdiği kuvvet-hız ilişkisi çapraz köprü teorisi ile gösterilebilen özelliklerden biridir (3-7). Kas yapısındaki biyokimyasal ve mekanik reaksiyonlar zamana duyarlıdır ve bunlara bağlı olarak çapraz köprülerin bağlanma-çözülme reaksiyonları da zamana bağlıdır. Dolayısıyla filamentlerin birbirlerine göre hızlı hareketi ile çapraz köprüler için yeterli bağlanma zamanı olmadığından görece düşük kuvvetler üretilir. Bu durum, modelden elde edilen konsantrik kontraksiyon sonuçlarında görülmektedir (Şekil 8). Modelden elde edilen kas kuvvetlerinin dinamik kasılma koşulları (eksantrik ve konsantrik kasılmalar) için ve farklı kasılma hızlarındaki profilleri klasik kas ünitesi cevaplarına uygundur (35). Buna göre eksantrik kasılmalarda kararlı durumdaki kuvvet cevabı izometrik kuvvete göre daha büyük iken konsantrik kasılmalarda daha küçük olduğu bulunmaktadır. Bu sonuçlar Hill tipi modellerin de

dayandığı hız-kuvvet ilişkisi ile uyumludur. Kasılma hızları çapraz-köprü bağlantılarını etkileyerek belli bir zamanda üretilen kas kuvvetini etkilemektedir. Çapraz köprü oluşumu için gerekli zaman periyodunun sağlanamaması durumunda üretilen kuvvetlerde düşüş görülmektedir (36). Bunlara bağlı olarak kas kuvvetlerinin kasılma hızına duyarlılığı da model cevaplarında görülmektedir.

Çapraz köprü modelleri, bu parametrelerin yanı sıra kasların enerji ve ATP tüketim miktarları, ısı salınımları ve istemli hareket esnasında sinerjik ve antagonistik kaslardaki kuvvet paylaşımları ile kas rijitliği gibi pratik sonuçların elde edilmesinde kullanılırlar. İskelet kaslarının zamana bağımlı olan ve geçici özelliklerinin simüle edilmesinde kullanılmakta ve farklı kas grupları için model parametreleri uyarlanarak model cevapları elde edilebilmektedir (37).

Çapraz köprü modelleri kasların kuvvet-boy ve kuvvet-hız gibi ilişkilerini açıklamakla beraber çeşitli zayıf yanlara ve dezavantajlara sahiptirler. Kas yapısında farklı seviyelerde (örneğin kas, fiber ve miyofibril) görülen heterojenlik, henüz çapraz köprü modelleri ile açıklanamamaktadır. Eksantrik kontraksiyonlarda, konsantrik kontraksiyonlara oranla daha fazla enerji tüketiminin gerçekleşmesi, modellere entegre edilememiş bir deneysel özelliktir. Modellerde esas alınan varsayımlardan çapraz köprülerin birbirinden bağımsız

olarak davrandıkları ve lineer elastik bir davranış sergiledikleri kabulleri de deneysel çalışmalarla sorgulanmaktadır. İskelet kasları aktifleştikten sonra uzama ve kısalmaya maruz bırakıldıklarında, ilgili boydaki izometrik kuvvetlerinden sırasıyla daha fazla ve daha az kuvvet üretirler (38). Kasların ürettikleri kuvvet seviyelerinin, kasılmadan hemen önceki harekete bağımlı olma durumu (*history-dependency*), çapraz köprü teorileri ile simüle edilememektedir. Ayrıca kas iskelet sistemi modellerinde Hill tipi modellere göre daha yüksek hesap yükleri gösterdiklerinden, mikro ölçekte çalışmalarından ve bir takım elastik elemanları (tendon, fasya, epimisyum, perimisyum vb.) uygun bir biçimde temsil edememelerinden dolayı dezavantajlı olarak görülmektedirler. Bütün bu hususlar göz önüne alındığında, matematiksel kas modellerinin kasların deneysel olarak gözlemlenen davranışlarının kestiriminde sonraki yıllarda da kullanılmaya ve geliştirilmeye devam edileceği anlaşılmaktadır. Özellikle davranışları henüz anlaşılmakta olan titin gibi mikro filamentlerin kas modellerine entegre edilmesi ve pasif-aktif kas davranışlarının modeller vasıtasıyla benzetimleri gelecek dönemdeki potansiyel konular olabilecektir. Bunlara ek olarak, kasların spor ve klinik açıdan maruz kaldıkları aşırı uzama, kısıtlanmış hareket aralığı, yaralanma vb. etkilerin de modeller ile benzetimleri konusunda da çalışmalar kas biyomekaniği bilgisine katkı sağlayacaktır.

### Teşekkür

Bu çalışmada modelleme ve simülasyon aşamasındaki desteklerinden dolayı Azim Jinha (University of Calgary), Alexander Wen Chen (University of Calgary) ve Bahar Alanben ERSİN'e (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa) teşekkür ederiz. Çalışma esnasında finansal destekleri için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) da teşekkürlerimizi sunarız.

### KAYNAKLAR

1. Hill AV. The maximum work and mechanical efficiency of human muscles, and their most economical speed. J. Physiol. 1922;56:19-45.

2. Fenn WO, Marsh BS. Muscular force at different speeds of shortening. J. Physiol (Lond.). 1935;85:277-297.
3. Hill AV. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc. Roy. Soc. 1938; 8126:136-195.
4. Dem RJ, Levine JM, Blair HA. Forces exerted at different velocities in human arm movement Am. J. Physiol. 1947;151:415-437.
5. Huxley HE, Hanson J. Changes in cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural implications. Nature. 1954;173:973-976.
6. Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction. Interference microscopy of living muscle fibres. Nature. 1954;173:971-973.
7. Huxley HE. The mechanism of muscular contraction. Science, NY. 1969;164:1356-1366.
8. Huxley AF. Muscle structure and theories of contraction. Prog Biophys Biophys Chem. 1957;7:255-318.
9. Comincioli V, Naldi G. Mathematical models in muscle contraction: parallelism in the numerical approach. Math Comput Model. 1990; 13(1):109-115.
10. Walcott S, Sun SX. Hysteresis in cross-bridge models of muscle. Phys Chem Chem Phys. 2009; 11:4871-4881.
11. Hessel AL, Monroy JA, Nishikawa KC. Non-cross bridge viscoelastic elements contribute to muscle force and work during stretch-shortening cycles: evidence from whole muscles and permeabilized fibers. Front. Physiol. 2021; 12: 648019.
12. Lieber RL. Skeletal muscle structure, function and plasticity: the physiological basis of rehabilitation. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Williams; 2010.
13. Hill AV. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc R Soc. 1938;126:136-195.
14. Huxley AF, Simmons RM. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature. 1971; 233:533-538.
15. Gans C, Bock CW. The functional significance of muscle architecture: a theoretical analysis. Ergebn Anat Entw Gesch. 1965;38:115-142.



16. Dong F, Clapworthy GJ, Krokos MA, Yao J. An anatomy-based approach to human muscle modeling and deformation. *IEEE Trans Visual Comput Gr.* 2002;8(2):154–170.
17. Bobbert MF, Gerritsen KGM, Litjens MCA, van Soest AJ. Why is countermovement jump height greater than squat jump height? *Med. Sci. Sports Exerc.* 1996;28:1402–1412.
18. Pandy MG, Zajac FE. Optimal muscular coordination strategies for jumping. *J. Biomech.* 1991;24:1–10.
19. Karabulut D, Dogru SC, Lin YC, Pandy M, Herzog W, Arslan YZ. Direct validation of model-predicted muscle forces in the cat hindlimb during walking. *J Biomech Eng.* 2020;142(5): 051014.
20. Serrancolí G, Kinney AL, Fregly BJ. Influence of musculoskeletal model parameter values on prediction of accurate knee contact forces during walking. *Med Eng Phys.* 2020;85:35-47.
21. Lemos RR, Epstein M, Herzog W. Modeling of skeletal muscle: the influence of tendon and aponeuroses compliance on the force-length relationship. *Med Biol Eng Comput* 2008;46(1):23–32.
22. Fernandez JW, Mithraratne P, Thrupp SF, Tawhai MH, Hunter PJ. Anatomically based geometric modelling of the musculo-skeletal system and other organs. *Biomech Model Mechanobiol.* 2004;2: 139 –155.
23. McMahon TA. *Muscles, Reflexes, and Locomotion.* Princeton: Princeton University Press;1984.
24. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J. Physiol. (Lond.)*.1966;184:170-192.
25. Eisenberg E, Greene LE. The relation of muscle biochemistry to muscle physiology. *Ann. Rev. Physiol.* 1980; 42:293-309.
26. Campbell KS, Lakie M. A cross-bridge mechanism can explain the thixotropic short-range elastic component of relaxed frog skeletal muscle. *J Physiol.* 1998;510: 941 –962.
27. Aitchison Smith D. Models for Fully-Activated Muscle. In: *The Sliding-Filament Theory of Muscle Contraction.* Springer, Cham; 2018: 101-165.
28. Hill TL. Theoretical formalism for the sliding filament model of contraction of striated muscle. *Progr. Biophys.* 1974: 28, 269–340.
29. Smith DA. The theory of sliding filament models for muscle contraction. III. Dynamics of the five-state model. *J Theor Biol.* 1990; 146: 433–466.
30. Pate E, Cooke R. A model of cross-bridge action: the effects of ATP, ADP and Pi. *J Muscle Res Cell Motil.* 1989; 10:181-196.
31. Lombardi V, Piazzesi G. The contractile response during steady lengthening of stimulated frog muscle fibres. *J. Physiol.* 1990;431:141-171.
32. Van Soest AJK, Casius LJR, Lemaire KK. Huxley-type cross-bridge models in largeish-scale musculoskeletal models; an evaluation of computational cost. *J. Biomech.* 2019; 83: 43–48.
33. Stehle R, Tesi C. Kinetic coupling of phosphate release, force generation and rate-limiting steps in the cross-bridge cycle. *J Muscle Res Cell Motil.*2017; 38:275-289.
34. Wu JZ, Herzog W. Modelling concentric contraction of muscle using an improved cross-bridge model. *J. Biomech.* 1999; 32: 837-848.
35. Barclay CJ, Woledge RC, Curtin NA. Inferring crossbridge properties from skeletal muscle energetics. *Prog Biophys. Mol Biol.* 2010; 102: 53–71.
36. Mansson A. Actomyosin-ADP states, interhead cooperativity, and the force-velocity relation of skeletal muscle. *Biophys J.* 2010; 98, 1237–1246.
37. Piazzesi G, Lombardi V. A cross-bridge model that is able to explain mechanical and energetic properties of shortening muscle. *Biophys. J.* 1995;68:1966–1979.
38. Zahalak GI, A distribution-moment approximation for kinetic theories of muscular contraction. *Math. Biosci.* 1981;55:89-114.

# A rare disease in the differential diagnosis of Multiple Sclerosis (MS): Granulomatosis with Polyangiitis- (GPA) (Wegener Granulomatosis)

MS AYIRICI TANISINDA NADİR GÖRÜLEN BİR HASTALIK: WEGENER GRANÜLOMATOZU POLİANJİTİS İLİŞKİLİ GRANÜLOMATOSİS)

 **Alper AYASLI**<sup>1</sup>,  **Ayhan ÖZTÜRK**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

<sup>2</sup>LIV Hospital Vadi İstanbul, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ABSTRACT


Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Wegener's Granulomatosis (WG), is a systemic inflammatory disease of unknown etiology, with small and medium arteries involvement, characterized by necrotizing granulomatosis. In this article, we present a patient who was referred to our Multiple Sclerosis (MS) outpatient clinic due to the results of MRI scans suspicion of MS, however was diagnosed as GPA with the peripheral and central nervous systems involvement as a result of the examination. 39-year-old female had visual impairment, hearing loss, and weakness in her right arm and leg. In her history, she had shortness of breath and complaints of painful urination and bloody urine. Her visual acuity was both 0.4. In the muscle strength examination, right upper extremity was 3/5 and right lower extremity was 2/5. There was hypoesthesia in the right extremity. Biochemistry values were normal. She had diffuse purpuritic lesions of the lower extremity. On cranial MRI, in non-specific T2-FLAIR hyperintense foci settled in white matter and the right optic nerve was evaluated to have a slight kink. Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune central nervous system (CNS) disease characterized with inflammation, demyelination and axon damage. MS is diagnosed according to McDonald's Criteria that revised in 2017. A lot of disease-disease are in the differential diagnosis of MS. GPA may affect peripheral and central nervous systems in varying proportions (10%-45%). Although GPA is with atypical onset especially involvement of central nervous system is rarely seen, it takes part in the differential diagnosis of MS.

**Keywords:** A Rare Disease, Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis, Granulomatosis with Polyangiitis, Rheumatological Diseases with Atypical Course

## Alper AYASLI

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

E-posta: draayasli@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3404-033X>

**ÖZ**

Polianjitis ilişkili Granülomatosis (GPA), Wegener Granülomatosis (WG), küçük ve orta boy arterleri etkileyen, nekrotizan granülomlar ile karakterize, etolojisi bilinmeyen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Biz bu olgumuzda, MRI görüntülemeleri ve klinik olarak Multipl Skleroz (MS)'ten şüphelenildiği için MS polikliniğimize- yönlendirilen, incelemeler neticesinde periferik ve santral sinir sistemi tutulumlu GPA tanısı konulan bir hastamızı sunuyoruz.

39 yaşında kadın hasta, görme ve işitme kaybı, sağ bacağında ve kolunda güç kaybı şikayetleriyle başvurdu. Öyküsünde nefes darlığı, idrar yaparken yanma ve kanlı işeme bulunmaktaydı. Muayenesinde görme düzeyi bilateral 0,4 düzeyinde, sağ üst ekstremitede kas gücü 3/5, sağ alt ekstremitede kas gücü 2/5 idi. Sağ ekstremitede hipoestezi mevcuttu. Biyokimya değerleri normaldi. Takiplerinde alt ekstremitede diffüz purpüritik lezyon geliştiği görüldü. Kranial MR'ında, T2- FLAIR sekanslarında izlenen beyaz cevherde nonspesifik hiperintensiteler ve sağ optik sinirde "kink" görünümü izlendi.

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemini etkileyen, inflamasyon, demyelinizasyon ve akson hasarı ile uyumlu otoimmün bir hastalıktır. MS tanısı 2017 yılında revize edilen McDonald kriterlerine göre konur. Pek çok hastalık MS' in ayırıcı tanısına girmektedir. GPA santral ve periferik sinir sistemini değişik oranlarda etkilemektedir (%10-45). Özellikle santral sinir sisteminin de etkilendiği atipik seyirli GPA nadir görülmesine rağmen MS in ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Skleroz ayırıcı tanısı, Wegener Granülomatozu, Polianjitis ilişkili Granülomatosis, Atipik Seyirli Romatolojik Hastalıklar,

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Wegener's Granulomatosis (WG), is a systemic inflammatory disease of unknown etiology which is with small and medium arteries involvement and characterized by necrotizing granulomatosis. It is frequently associated with ANCA, affects the upper and lower respiratory tracts and kidneys. It may affect the peripheral and central nervous systems at varying rates (10%-45%). Central nervous system involvement may show clinical and radiological findings similar to Multiple Sclerosis (MS), and therefore it is included in the differential diagnosis of demyelinating diseases. In this report, we present a patient who was referred to our MS outpatient clinic with suspicion of MS due to the results of MRI scans. However, the patient was diagnosed as GPA with the peripheral and central nervous systems involvement in our clinic.

**CASE**

Thirty nine year old female patient was referred to our outpatient clinic with pre-diagnosis of MS. The patient had ongoing complaints for several years such as visual

impairment, hearing loss, and weakness in her right arm and leg. She had no known disease other than treatment-persistent urinary tract infection and asthma. In her medical history, there were peripheral facial nerve paralysis that healed without sequelae, sudden and non-healing hearing loss in her right ear and operation for maxillary sinus hemangioma. The patient had been suffering from a wandering joint pain for the past ten years, with swelling of the joints and morning stiffness. Once in a while she had oral aphthae-like mouth sores but never genital ulcers. She had 3 miscarriages in her pregnancies. She had lost 10 kilos in the last 2 months and had night sweats without a fever. In the physical examination of the patient; she was conscious, cooperative and oriented. Visual acuity without glass was both 0.4 in the right and the left. Anterior and posterior segments, optic disc and macula were normal. Eye movements were correlated in all directions. There was no facial asymmetry. There were total hearing loss in the right and partial hearing loss in the left. In the muscle strength examination, right upper extremity was 3/5 and right lower extremity was 2/5. There was

hypoesthesia on the right extremity. Romberg test was positive. The plantar response was flexor bilaterally. She could walk with support.

During the follow-up, diffuse purpuritic lesions of the lower extremity developed (Figure 1). The other examination findings were normal.

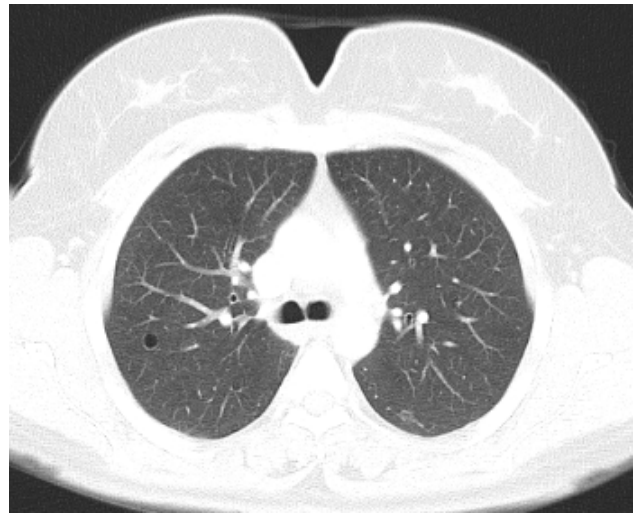
**Figure 1.** Diffuse purpuritic lesions of the lower extremity



There was a slight TSH increase with normal fT3 and fT4 in blood biochemistry. There were leukocyte clusters and erythrocytes in complete urine analysis. Among the vascular markers, ANA was + (fine-spotted +, nucleolar ++), Anti-Sm was low titer positive and the others including C ANCA, P ANCA, Anti ds DNA were negative. There were minimal centriaciner emphysematous changes

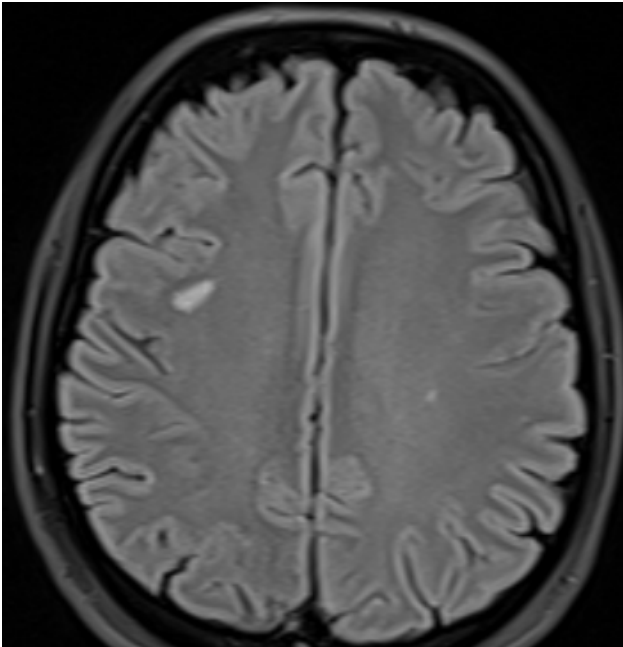
in the upper lobes and superior segments of the lower lobes of both lungs. And one each thin-walled air cyst less than 1 cm was observed in the right upper lobe posterior segment and left lower lobe anterior segment in chest CT (Figure 2).

**Figure 2.** Minimal centriaciner emphysematous changes and air cyst less than 1 cm was observed in the right upper lobe

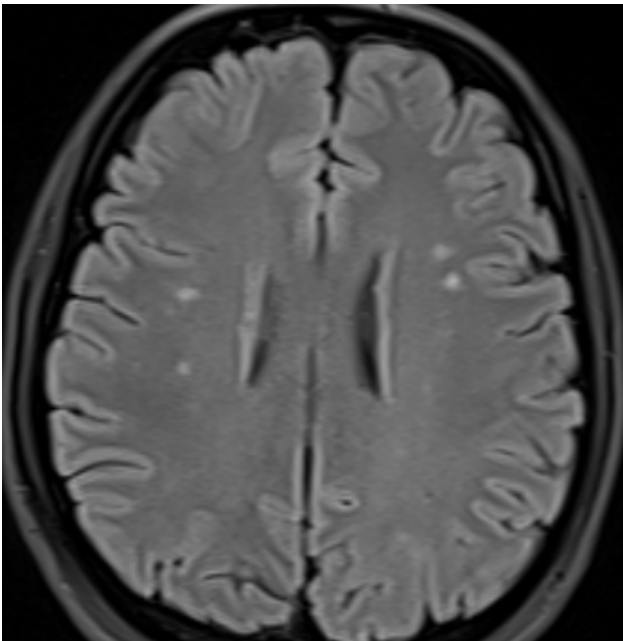


On Cranial MRI, in non-specific T2-FLAIR sequences there was a hyperintense foci settled in white matter and there was an increase in CSF signal intensity at paraoptic distances. The right optic nerve was evaluated to have a slight kink. (Figure. 3a, 3b, 3c)

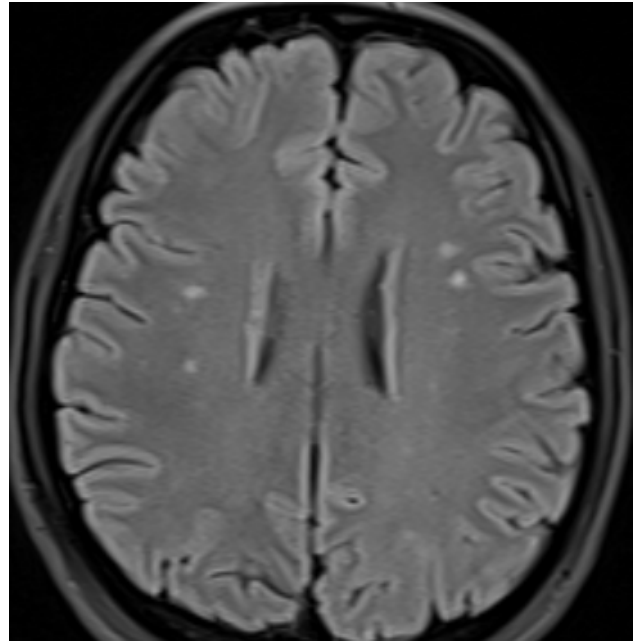
**Figure 3-a.** On Cranial MRI, non-specific T2-FLAIR sequences hyperintense in white matter and there was an increase in CSF signal intensity at paraoptic distances.



**Figure 3-b.** On Cranial MRI, non-specific T2-FLAIR sequences hyperintense in white matter and there was an increase in CSF signal intensity at paraoptic distances.

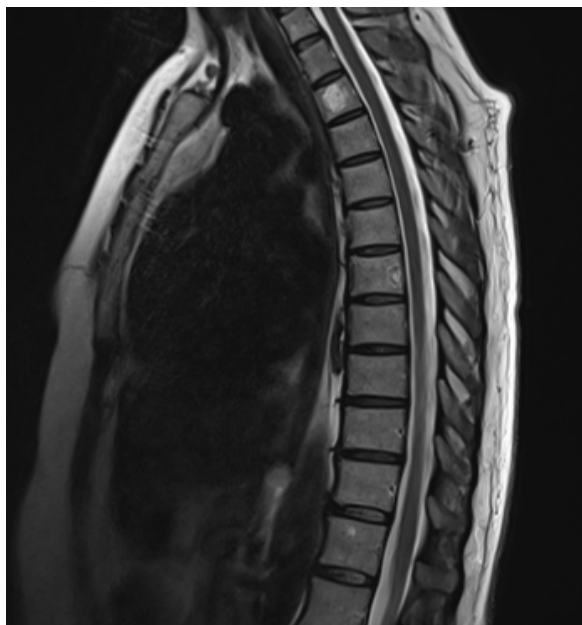


**Figure 3-c.** On Cranial MRI, non-specific T2-FLAIR sequences hyperintense in white matter and there was an increase in CSF signal intensity at paraoptic distances.



Cervical, thoracic and lumbar vertebral MRIs showed hemangioma on multiple vertebra corpuses (Figure 4).

**Figure 4.** Vertebral MRIs showed hemangioma on multiple vertebra corpuse



Brain MR angiography and paranasal sinus CT examinations were reported as normal. Fundus Fluorescein Angiography (FFA) showed findings of inactive vasculitis. Optic Coherans Tomograpy (OCT) was normal. In the audiometry test for hearing examination, there was no response from the right side and moderate SN hearing loss with 65 dB on the left. EMG was evaluated as compatible with dominant motor axonal neuropathy in lower extremity (Figure 5).

While the examination of the patient was in progress, pulse steroid treatment was initiated considering the patient had advanced systemic vasculitis and this treatment was continued at weekly doses. Azatiopurine 2X50 mg was started simultaneously. The patient was reffered to rheumatology clinic in line with her medical history and findings. Finally the patient was diagnosed as granulomatosis with polyangitis by Rheumatology and her follow-up and treatment continues in that department.

**Figure 5.** EMG was evaluated as compatible with dominant motor axonal neuropathy in lower extremity

<b>Motor Nerve Conduction Studies</b>			
<b>MNCS</b>			
Nerve	Lat ms	Amp mV	CV m/s
<b>Medianus Motor Right</b>			
Wrist - APB	2.63	8.3	
Elbow-Wrist	6.52	7.3	61.7
<b>Peroneus Motor Left</b>			
Ankle - EDB	4.29	2.4	
Fib. head-Ankle	11.0	3.1	46.2
<b>Peroneus Motor Right</b>			
Ankle - EDB	5.70	2.6	
Fib. head-Ankle	12.7	2.8	45.0
<b>Tibialis Motor Left</b>			
Ankle - Abd.hal	5.00	6.4	
Knee-Ankle	11.5	5.1	59.2
<b>Tibialis Motor Right</b>			
Ankle - Abd.hal	3.91	8.6	
Knee-Ankle	12.6	6.0	44.9
<b>Ulnaris Motor Right</b>			
Wrist - ADM	2.27	19.9	
Bl. elbow-Wrist	6.33	13.0	62.8
<b>Sensory Nerve Conduction Studies</b>			
<b>SNCS</b>			
Nerve	S.Lat ms	Amp uV	CV m/s
<b>Medianus Sensory Right</b>			
Dig III - Wrist	2.47	17.1	50.6
<b>Suralis Sensory Right</b>			
Mid. lower leg - Lat. Malleolus	2.08	6.8	43.3
<b>Ulnaris Sensory Right</b>			
Dig V - Wrist	1.95	10.1	51.3

**DISCUSSION**

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune central nervous system (CNS) disease characterized with inflammation, demyelination and axon damage. The disease often occurs in young adults. Some types go on with attacks while some other types are progressive. Although all the signs and symptoms related to CNS damage may occur in MS patients, some of them are seen very often and some are seen so rarely to be considered as dangerous (1). In the differential diagnosis of MS; idiopathic inflammatory demyelinating diseases and variants of MS, primary and secondary inflammatory vascular diseases, systemic collagen/vascular diseases (SLE, Antiphospholipid Antibody Syndrome, Primary Sjögren Syndrome, Susac Syndrome, Granulomatosis-related Angiitis-Wegener), granulomatous diseases, neoplastic/lymphoproliferative diseases, paraneoplastic diseases, mitochondrial diseases and nutritional diseases take part (1-2). The patient was referred with suspicion of MS. MS is diagnosed according to McDonald’s Criteria that revised in 2017 (3). She did not meet McDonald’s criteria. Besides, she has atypical MRI findings, peripheral nerve involvement and systemic symptoms. Then the MS was

ruled out. Behçet's disease, Susac syndrome, collagen tissue diseases, systemic vasculitis such as GPA were considered in the differential diagnosis of the patient.

Behçet's disease is an idiopathic, chronic, multisystemic, vascular and inflammatory disease. It usually presents with urogenital ulcer and uveitis. The form in which primary neurological findings are seen is called "Neuro Behçet". Brain MRI usually shows brain stem involvement as parenchyma, and dural sinus occlusions as extraparenchyma. The patient did not suffer from genital ulcers, iritis, uveitis, skin findings that is why Behçet's disease is unlikely (4-5).

Susac's syndrome which is characterized with encephalopathy, retinal involvement and sensory-neural deafness due to micro-angiopathic changes in brain, retina and cochlea usually occurs among young women (6). Therefore it was ruled out from differential diagnosis. Because Susac's syndrome is generally monophasic and no systemic symptoms observed. Besides, the patient's OCT and FFA were normal. Primary central nervous system vasculitis was excluded because the patient had symptoms of systemic vasculitis. One of the diseases in the differential diagnosis of MS is rarely associated with GPA. GPA, is a systemic inflammatory disease of unknown etiology, with small and medium arteries involvement, characterized by necrotizing granulomatosis. Considering that survival without any treatment is with a 1-year survival rate of less than 30% but more than 80% of patients who are treated are alive at least for eight years early diagnosis and treatment are of great importance (7). GPA is often associated with ANCA and affects the upper and lower respiratory tracts and kidneys. The diagnosis and classification are also made according to whether these two systems are affected or not. As seen in our case, skin lesions such as purpura, nodule, hemorrhagic blister and systemic complaints such as fever, fatigue and weight loss can be seen (7). In MS, there is no

systemic effect. Wegener's Granulomatosis may affect peripheral and central nervous systems in varying proportions (%10-45). It affects central nervous system with extracranial granuloma invasion, intracranial granuloma formation and vasculitis effects. As a central nervous system vasculitis, the disease manifests itself with intracranial hemorrhage, transient ischemic attack, ischemic infarction, central venous infarction and spinal cord arterial and venous thrombosis symptoms. MRI shows nonspecific findings in white matter (8). These findings may be confused with MS. In our case, there were white matter lesions on MRI and paresis in the right extremity on examination.

Cranial nerve involvement can be seen in Wegener's Granulomatosis. Visual problems due to orbital granulomatous mass effect and ischemic optic neuropathy are the result of the second cranial damage. Facial paralysis is seen more commonly than other cranial nerves involvement (9). Sensory-neural hearing loss may occur (8). These symptoms may be confused with MS if not well questioned. It is seen that these findings appear in different times in our patient. In 67% of patients with GPA, peripheral nerve involvement is seen as sensory-motor polyneuropathy or mono-neuritis multiplex due to vasculitis of vaso nervosum (9). Peripheral nerve involvement is not seen in MS. EMG detected a dominant motor axonal neuropathy in the lower extremity in our case.

Although GPA with atypical onset is very rare and especially involvement of central nervous system is rarely seen, it takes part in the differential diagnosis of MS. Central nervous system involvement of the GPA is very rare that our case was confused having MS instead. It would be worthy to keep in mind GPA as a differential diagnosis of MS.

## REFERENCES

1. Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Jun;25(3):611-635. PMID: 31162308.
2. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101452. PMID: 31670010.
3. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 Jun 30;71(0):551-563. PMID: 28665284.
4. Davatchi F. Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2018 Dec;21(12):2057-2058. PMID: 30681276.
5. Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 May 23;18(7):35.
6. Sauma J, Rivera D, Wu A, Donate-Lopez J, Gallego-Pinazo R, Chilov M, Wu M, Wu L. Susac's syndrome: an update. *Br J Ophthalmol*. 2020 Sep;104(9):1190-1195.
7. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis. 2021 May 15. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32491759.
8. Fragoulis GE, Lionaki S, Venetsanopoulou A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Central nervous system involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar;37(3):737-747.
9. Golovach IY, Yehudina YD. [Peripheral nervous system lesion in systemic vasculitis - issues of diagnosis and treatment]. *Ter Arkh*. 2019 Dec 15;91(12):63-69. Russian.



# Konjenital faktör VII eksikliği tespit edilen olguda laparoskopik kolesistektomi: Olgu sunumu

LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN A PATIENT WITH CONGENITAL FACTOR VII DEFICIENCY: CASE REPORT

**Seçkin SOĞUCAK<sup>1</sup>, Cihan AĞALAR<sup>1</sup>, Tufan EGELİ<sup>1</sup>, İnan YILMAZ<sup>1</sup>, Serkan GÜVEN<sup>2</sup>, Anıl AYSAL<sup>3</sup>, Tarkan ÜNEK<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; Hematoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

Konjenital faktör VII eksikliği ağır kanamalardan asemptomatik forma kadar geniş bir klinik yelpazede seyredabilen, toplumda 1/500.000 gibi çok düşük oranda görülen genetik bir hastalıktır. İnsidansının düşük olması, klinik seyrinin farklı olabilmesi faktör VII eksikliğinin cerrahi olgulardaki yönetimini belirsiz kılmıştır. Kanama diyatezi olguları özellikle laparoskopik cerrahiler açısından ciddi tartışma konusu olmaktadır. Akut kolesistit atağı sonrası, elektif kolesistektomi ameliyatı olması gereken bir hastamızda insidental olarak saptanan konjenital faktör VII eksikliğinin laparoskopik kolesistektomi sürecindeki yönetimine dair kliniğimizin izlediği yol bundan sonraki örnekleri açısından yol gösterici olması amacıyla hazırlanan olgu sunumu aydınlatılmış onam alınmak suretiyle literatür tartışılarak hazırlanmıştır.

Olguda rekombinant faktör VII peroperatif dönemde tekrarlayan dozlarda kullanılmış ve hastada komplikasyon gelişmemiştir. Doğru rekombinant faktör VII preparatları ile hastaların güvenle ameliyat edilebileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital faktör VII eksikliği, Faktör 7 eksikliği, Kanama diyatezi, Laparoskopik kolesistektomi, Akut kolesistit

## ABSTRACT

Congenital factor VII deficiency is a genetic disease with a very low rate of 1/500.000 in the population, which can progress in wide clinical forms between heavy bleeding to asymptomatic form. The low incidence and the different clinical course can made the management of factor VII deficiency in surgical cases unclear. Bleeding diathesis cases are a subject of serious discussion especially in terms of laparoscopic surgeries.

## Seçkin SOĞUCAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi;  
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir,  
Türkiye

E-posta: [seckinsogucak@gmail.com](mailto:seckinsogucak@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-76>

The case report prepared in order to guide the way followed by our clinic regarding the management of congenital factor VII deficiency during the laparoscopic cholecystectomy process in a patient who had to undergo elective cholecystectomy after an attack of acute cholecystitis, was prepared by discussing the literature by obtaining informed consent. In the case, recombinant factor VII was used in repeated doses in the peroperative period and no complications developed in the patient. It has been demonstrated that patients can be operated safely with correct recombinant factor VII preparations.

**Keywords:** Congenital factor VII deficiency, Factor 7 deficiency, Bleeding diathesis, Laparoscopic cholecystectomy, Acute cholecystitis

Kanama pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda cerrahi işlem uygulaması cerrahlar ve hastalar için bir çekince olarak görülmeye devam etmektedir. Uygulanacak olan cerrahi işlemin açık ya da minimal invaziv yöntemlerle gerçekleştirilme kararı da cerrahlar için süregelen bir tartışma konusudur.

Faktör VII, pıhtılaşmanın ekstremsel yolunda görev alan K vitamini (K vit.) bağımlı bir pıhtılaşma faktörüdür (1). Faktör VII K vitamini bağımlı karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olup koagülasyon faktörleri içerisinde en kısa yarılanma ömrüne sahip olmaktadır (2). Trombositlerin yüzeyinde bulunan faktör IX ve Xa'nın doku faktörüne bağlı aktifleşmesinde görev alır (3). Faktör VII eksikliği ilk olarak 1951'de Alexander ve ark.tarafından bildirilmiştir (4). Tahmini insidansı 500.000 ila 300.000 de bir olup nadir kalıtsal kanama bozukluklarının en sık görülenidir (5). Faktör VII eksikliğinin laboratuvara yansımaları uzamış protrombin zamanı (PTZ) ile görülebilmektedir (6). Heterozigot hastalar genellikle asemptomatiktir, oysa homozigot veya homozigot kompleks heterozigot olan hastalarda kanama semptomları gelişebilir (7). Konjenital olarak ya da karaciğer yetmezliği, K vitamini eksikliği veya warfarin tedavisi gibi durumlarda sekonder eksikliği görülebilir (8).

Tedavi; klinik bulgu ve kanama hikayesine bağlı olup, tedavisiz yaklaşımdan sık aralıklarla rekombinant faktör VII uygulamasına kadar değişiklik gösterebilmektedir. Spontan kanamalarda ya da cerrahi kanamalarda rekombinant faktör VII uygulaması, sık ve yaygın uygulanan bir tedavi yöntemidir (9).

Çoğu vakada kanamanın ciddiyeti, laboratuvar ve genetik korelasyon göstermemektedir. İlginç bir şekilde, aynı homozigot mutasyona sahip hastaların farklı klinik fenotipleri olabilir. Bu nedenle, diğer genetik faktörlerin veya çevresel faktörlerin de hastalıkta önemli roller oynaması muhtemeldir (10-11). Faktör VII nin hemostaz için minimum konsantrasyonu %10-15 olup cerrahi prosedürlerde replase edilmesi önerilmektedir (12). Mevcut vaka sunumu kolesistit atağı sırasında, protrombin zamanında (PTZ) uzama görülmesi üzerine tetkik edilen ve faktör VII eksikliği tanısı konulan, 48 yaşındaki erkek hastaya, faktör VII replasman tedavisi eşliğinde laparoskopik kolesistektomi uygulanmasının güvenle yapılabileceği örnek teşkil etmesi açısından önemlidir.

## OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşında erkek (105 kg – 182 cm, vücut kitle indeksi 32,4) hasta, 2 ay önce başlayan sağ üst kadranda ağrısı ile gittiği dış merkezde yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildiğinde kolesistiazis ile uyumlu bulunmuş, ancak hastanın PTZ değerinde (protrombin zamanı) uzama ve INR (international normalized ratio – uluslararası düzeltme oranı) değeri 4'ün üzerinde görülmüştür. Bunun üzerine hastaya antibiyoterapi başlanarak başka bir merkeze sevk edildiği hastadan öğrenilmiştir. Daha sonra hastanemize başvuran hastanın, fizik muayenesinde Murphy bulgusu pozitif olarak değerlendirildi.

Hemogram sonucu, koagülasyon değerleri Tablo 1 de özetlendiği gibi olup karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve seroloji sonucu normal olarak saptandı.

**Tablo 1.**

PARAMETRE	SONUÇ	BİRİM	NORMAL DEĞERLER	
Hemoglobin (HGB)	13	g/dl	13,5	17,5
Beyaz Küre Sayısı	12.900	uL	4.000	10.300
Trombosit Sayısı	467.000	uL	156.000	373.000
INR	3,6	(INR)	0,8	1,2
APTZ	31,2	s	25,9	36,6
PTZ	36	s	11,2	14,4

APTZ (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı), PTZ (Protrombin Zamanı), INR (international normalized ratio – uluslararası düzeltme oranı)

Hastanın abdomen ultrasonografisinde safra kesesi duvar kalınlığı ortalama 6 mm, transvers çapı 53 mm, karaciğere komşu duvarın en kalın yerinde 9 mm olarak ölçülmüş olup yer yer duvarında düzensizlikler, kese içerisinde de 27 mm taş görüldü. Hasta akut kolesistit tanısı ile Genel Cerrahi Servisi'ne yatırıldı. Oral alımı kesilerek intravenöz seftriakson, metronidazol tedavisi başlandı. Hastanın özgeçmişinde ve soy geçmişinde koagülopati öyküsünün olmadığı öğrenildi. Mevcut koagülopati açısından Hematoloji birimine konsülte edildi. Hastada karışım testi istendi. Karışım testinde PTZ değerinde normalleşme saptanması nedeniyle faktör VII ve inhibitör düzeyi sonuçlarına bakıldı. Üç gün sonra hastanın ağrısının azalması ve laboratuvar değerlerinde düşüş olması ile tedrici olarak oral alıma başlanarak 1,5 ay sonra operasyon planı ile taburcu edildi. Poliklinik kontrolü

sırasında operasyon öncesi hazırlık açısından Hematoloji Polikliniği'ne yönlendirilen hastada ve ikiz kız kardeşinde hematoloji birimince faktör VII eksikliği (<5%) saptandı ve hastaya rekombinant faktör VIIa operasyon öncesi verilmesi planlandı.

Laparoskopik kolesistektomi planı ile taburculuk sonrası 41 gün sonra servisimize yatırılan hastamızda Hematoloji Anabilim Dalı önerisi ile operasyon gününden 1 gün önce başlanarak 1 gün sonrasına kadar 3 saatte bir 20mcg/kg dozunda rekombinant faktör VIIa uygulandı. Rekombinant faktör VIIa tedavisinin 10. saatinde bakılan PTZ 7,4 sn ve INR değeri <0,75 olarak ölçüldü. Hastaya 4 trokar girişinden "critical view of safety" yöntemi ile laparoskopik kolesistektomi uygulandı. Perioperatuar dönemde kanama dahil herhangi bir komplikasyon görülmedi. Postoperatif 1. gün- PTZ değeri 8,5 sn, INR değeri <0,75 olarak görüldü ve postoperatif 1. gün aktifleştirilmiş eptakog alfa tedavisi kesildi. Postoperatif 3. günde hasta takiplerinde herhangi bir sorun görülmeden şifa ile taburcu edildi (Tablo 2).

**Tablo 2.**Peroperatif koagülasyon sonuçları

Tarih	2020-10-5	2020-10-6 (eptakog alfa başlandı )	2020-10-7 (Operasyon günü )	2020-10-8	2020-10-9 (eptakog alfa kesildi)
PTZ (s)	35,7	7,4		8,5	21,0
APTZ (s)	29,8	27,1		27,2	30,3
INR	3,56	< 0,75		< 0,75	1,95
Hemoglobin g/dl	12,4		12,7	12	12,3
Trombosit Sayısı (L)	293 000		266 000	245 000	240 000

APTZ (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı), PTZ (Protrombin Zamanı), INR (international normalized ratio – uluslararası düzeltme oranı)

## TARTIŞMA

Kolesistektomi dünya genelinde abdominal cerrahiler içerisinde en sık yapılan ameliyatlardan biri olup özellikle son birkaç dekatta sıklıkla laparoskopik olarak yapılmaktadır. Örnek olarak ABD’de kolesistektomilerin

%90’ı laparoskopik olarak uygulanmaktadır (13). Kolesistektomi açısından laparoskopik kolesistektomi altın standart olarak görülmektedir (14). Laparoskopik kolesistektomide kontrol edilemeyen kanama yüzdesi

%0,1 ila %1,9 olup özellikle karaciğer yatağı, arteriyel yapılar ya da trokar giriş yerlerinde görülür. Dolayısıyla rutin olarak bu ameliyat öncesinde hastalardaki koagülasyon parametreleri değerlendirilir. Kanama diyatezi, hastada önemli ciddi kanama komplikasyonlarına sebebiyet vereceğinden, hematolojik olarak üzerinde önemle durulmasını gerektirir. Faktör VII eksikliğinde oluşabilecek risk değerlendirmeleri çok çeşitli olup profilaktik tedaviler açısından değişik öneriler mevcuttur. Mevcut yayınlar Faktör VII eksikliğinin insidansının düşük olması nedeniyle sınırlı sayıda hastayı ve çalışmayı içermektedir.

Hastaların %50’sinde trombosit bozukluğunu taklit eden hafif bir klinik tablo (mukokutanöz kanamalar) görülürken, %15-20’ sinde yaşamı tehdit edebilecek

kanamalara (santral sinir sistemi kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları, hemartroz ) rastlanır (10-15). Mariani ve ark. 2005’ teki çalışmasına göre hastaların yaklaşık 1/3’ü asemptomatik seyirli olup aile çalışmalarında ya da cerrahi öncesi değerlendirmede insidental olarak saptanmaktadır. Bilinen tedavi yöntemleri olarak; taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantresi ya da plazma kaynaklı faktör VII kullanılmaktadır. Ancak günümüzde rekombinant faktör VIIa preparatlarının intravenöz kullanımı yaygındır (7-15).

Faktör VII yarı ömrü 3-6 saat olup taze donmuş plazma ile replasman 6-12 saat ile uygulandığı için zor olabilmektedir. Rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) kan yoluyla bulaşan hastalıkların bulaş riskini taşımaması ve faktör VII nin yarılanma ömrüne benzer yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır (16). Di Minno (17) ve ark. 2017 yılında STER (Seven Treatment Evaluation Registry ) kayıt sistemi üzerinden yaptıkları retrospektif çalışma faktör VII eksikliği olan ve opere edilen 110 hastada klinik - laboratuvar özelliklerinin perioperatif replasman tedavisi ile arasındaki ilişkinin ortaya konması ve ilk olması açısından önemlidir. Çalışma rekombinant faktör VII replasmanının etkinliğini % 95 oranında etkili bulmuştur

Faktör VII eksikliğinin şiddeti ( faktör VII seviyesi < %3 , % 3-20 , > %20 ) ve cerrahi tipinin ( majör – minör cerrahi prosedürler ) replasman tedavisinde belirleyici olmadığı ancak buna karşın kanama öyküsünün ( majör kanama, minör kanama, kanama öyküsü olmaması ) tedavide belirleyici rolü oynadığı gösterilmiştir. Major kanama öyküsü (santral sinir sistemi kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları, intraartiküler kanamalar ya da hayati organlarda veya bölgelerde olan kanamalar ) olan hastaların tedavisinde daha yüksek dozda ve daha uzun süre ile rekombinant faktör VII ye ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir. Çalışma, faktör VII eksikliği olup cerrahi planlanan hastalara 20 mikrogram/ kg şeklinde rekombinant faktör VIIa verilmesini, eğer majör kanama öyküsü olması ya da faktör VII seviyesinin <%3 olması durumunda tekrarlayan dozlarda (8-10 defa) verilmesini önermektedir. Kanama öyküsü olmaması durumunda tek doz replasman önerilmiştir. Buna mukabil Mariani [18] ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada faktör VII eksikliği olan ve cerrahi girişim uygulanan 41 vakayı değerlendirmiş; çalışmada ortalama olarak 13 mikrogram/ kg şeklinde en az 3 doz olacak şekilde rekombinant faktör VIIa uygulanmıştır. 3 Vakada kanama tespit edilmiş ancak çalışma olası tromboz riskini azaltmak amacıyla rekombinant faktör VIIa dozunu düşük seviyede vermeye yönelmiştir. Koç Şenol B. (19) ve ark. pediatrik yaş gurubu üzerindeki çalışmaları 18 major ve minör cerrahi uygulanan faktör VII eksikliği olan hastayı kapsamakta ve

asemptomatik, semptomatik hastalar arasında faktör VII düzeyi açısından anlamlı farklılık saptamamıştır. Çalışmada yer alan faktör VII:C düzeyi %0,2 olan bir hastaya 24 yaşında laparoskopik kolesistektomi uygulanmıştır. Hastaya operasyon günü 6 doz, 2-4 günlerde günde 4 doz, 5-7 günlerde günde 3 doz 20 mikrogram/ kg rekombinant faktör VIIa verildiği de dikkate alınmıştır. Hastamızın kanama öyküsü olmaması ancak faktör VII düzeyinin < % 5 olarak saptanmış olması üzerine ve yapılacak olan ameliyatta laparoskopik yöntem tercih edileceği için tarafımızca replasman tedavisi tekrarlayan dozlarda preoperatif ve postoperatif uygulanmış herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır. Hastaya replasman tedavisi faktör VII'nin yarılanma ömrünün 4-6 saat olduğu göz önünde bulundurularak kanda kümülatif doza ulaşabilmesi açısından 3 saat aralıklarla verilmesi tercih edilmiştir.

Di-Minno (17) ve ark. geniş kapsamlı çalışmasının içerdiği cerrahi prosedürlerin vakamızla paralellik gösterdiği görülmüştür.

Sonuç olarak ameliyat öncesi dönemdeki tetkiklerde uzamış protrombin zamanı ile karşılaşıldığında faktör VII eksikliği akla getirilmelidir. Bu hasta grubunda Hematolog konsültasyonu sonrası uygun rekombinant faktör preparatları kullanılarak minimal invaziv yöntemlerle cerrahi güvenle yapılabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Tripathi P, Mishra P, Ranjan R, Tyagi S, Seth T, Saxena R. Factor VII deficiency - an enigma; clinicohematological profile in 12 cases. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):97-102. doi: 10.1080/10245332.2018.1518799. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30191763.
2. Bladbjerg EM, Gram J, Jespersen J. Plasma concentrations of blood coagulation factor VII measured by immunochemical and amidolytic methods. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000 May;60(3):161-8. doi: 10.1080/003655100750044802. PMID: 10885487.
6. Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 703–10.
7. Perry DJ. Factor VII Deficiency. *Br J Haematol*. 2002 Sep;118(3):689-700. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03545.x. PMID: 12181036.
8. Fişgın T, Balkan C, Celkan T, Kılınc Y, Türker M, Timur C, Gürsel T, Kürekçi E, Duru F, Küpesiz A, Olcay L, Yılmaz S, Ozgen U, Ünüvar A, Oren H, Kavaklı K. Rare coagulation disorders: a retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Haematol*. 2012 Mar;29(1):48-54. doi: 10.5505/tjh.2012.02418. Epub 2012 Mar 5. PMID: 24744623; PMCID: PMC3986768.
9. Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia*. 2010 Jul 1;16(4):569-83. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02118.x. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19906159.
10. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jun;35(4):400-6. doi: 10.1055/s-0029-1225762. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19598068.
11. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost*. 2012
3. Shapiro AD. Recombinant factor VIIa: a viewpoint by Amy D. Shapiro. *BioDrugs*. 1999 Jul;12(1):78-9. doi: 10.2165/00063030-199912010-00009. PMID: 18031166.
4. Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfusion and Apheresis Science : Official Journal of the World Apheresis Association : Official Journal of the European Society for Haemapheresis*. 2019 Oct;58(5):569-571. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.006.
5. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1243-52. doi: 10.1182/blood-2004-02-0595. Epub 2004 May 11. PMID: 15138162. Sep;10(9):1938-43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04844.x. PMID: 22943259.
12. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004 Sep;10(5):593-628. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x. PMID: 15357789.
13. Csikesz NG, Singla A, Murphy MM, Tseng JF, Shah SA. Surgeon volume metrics in laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci*. 2010 Aug;55(8):2398-405. doi: 10.1007/s10620-009-1035-6. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19911275.
14. Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagioli S, Di Saverio S, Leandro G, Montori G, Ceresoli M, Corbella D, Sartelli M, Sugrue M, Ansaloni L. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015 Jun;18:196-204. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.04.083. Epub 2015 May 6. Erratum in: *Int J Surg*. 2015 Dec;24(Pt A):107. PMID: 25958296.
15. Lapcorella M, Mariani G; International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*. 2008 Nov;14(6):1170-5. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01844.x. PMID: 19141157.
16. Hunault M, Bauer KA. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(4):401-5. doi: 10.1055/s-2000-8459. PMID: 11092215.

17. Di Minno MN, Napolitano M, Dolce A, Mariani G; STER Study Group. Role of clinical and laboratory parameters for treatment choice in patients with inherited FVII deficiency undergoing surgical procedures: evidence from the STER registry. *Br J Haematol* 2018; 180: 563–70.

18. Mariani G, Dolce A, Batorova A, Auerswald G, Schved JF, Siragusa S, Napolitano M, Knudsen JB, Ingerslev J; STER and the International Factor VII Deficiency Study Groups. Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation - the surgical STER. *Br J Haematol.* 2011 Feb;152(3):340-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08287.x. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21158750.

19. Şenol BK, Zülfikar B. Clinical problems and surgical interventions in inherited factor VII deficiency. *Turk Pediatri Ars.* 2020 Jun 19;55(2):184-190. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.79069. PMID: 32684764; PMCID: PMC7344127.

## YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
  - a. Dil
  - b. Temel İlkeler
  - c. Makale türleri ve genel biçimleri
  - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

## KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirilir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.



Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

### **YAYIN HAKKI ve YAZARLIK**

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

### **ETİK KURALLAR**

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

## YAZININ HAZIRLANMASI

### Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

### Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "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*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) ulaşılabilir.

### Yazı Türleri

#### *Araştırma makalesi*

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

#### *Derleme makalesi*

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

#### *Olgular sunumları*

Olgular sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

*Editöre mektuplar*

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

*Dergiye başvuran makalelerin genel formatı*

	<b>Bölümler</b>	<b>Kelime Sayısı- Ana Metin *</b>	<b>Kelime Sayısı- Öz</b>	<b>Anahtar Sözcük Sayısı</b>
<b>Araştırma Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
<b>Derleme Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
<b>Olgu Sunumu</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
<b>Editöre Mektup</b>	yapılandırılmamış	1000	-	-

\*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

*Öz (Abstract)*

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

### *Anahtar sözcükler (Key words)*

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

### *Giriş*

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

### *Gereç ve Yöntem*

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

### *Bulgular*

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

### *Tablolar ve Tablo Başlıkları*

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶.

### *Şekiller ve Şekil Alt Yazıları*

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

**Örnek:** Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

### *Tartışma*

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

### *Teşekkür*

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

### *Kaynaklar*

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örnekler [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

### **Dergi Makaleleri**

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editoryal:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Kitaplar ve Diğer Monograflar**

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

## **Elektronik Materyal**

- ***Sadece internet’de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Bir web sitesinin bir bölümü:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

## ***YAZININ GÖNDERİLMESİ***

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderiniz. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

**Makaleyi göndermeden önce;** lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

**Gönderimi tamamlamadan önce;** aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
  - Yazının başlığı ve kısa başlığı
  - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
  - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
  - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
  - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme
  - Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
  - Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

**Revizyon gerektiği durumlarda** yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir "Danışmanlara Yanıt" belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

### **KABUL SONRASI**

**Son kontrol (proof):** Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

**DOI numarası:** Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

**Basılan yazılar:** Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.



**İletişim:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
(DEU Tıp Derg)

Yayın Koordinatörlüğü

35340 İnciraltı-Balçova/ İZMİR

E posta: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
  - a. Language
  - b. Basic Principals
  - c. Types of Articles and General Format
  - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

### *SCOPE and MAIN POLICIES*

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

## II

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

### ***COPYRIGHT and AUTHORSHIP***

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to “J DEU Med” by the “Copyright Transfer Form” (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

### ***ETHICAL GUIDELINES***

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with “*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*” (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with “*International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*” (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or “*Guide for the care and use of laboratory animals*” (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

## **PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

### ***Language***

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

### ***Basic Principles***

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) .

### ***Types of articles accepted for submission***

#### ***Research article***

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

#### ***Review article***

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

#### ***Case report***

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

### *Letter to the Editor*

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

### *General format and length of types of articles accepted for submission*

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

\* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

### *Manuscript Sections*

#### *Title (Başlık)*

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

#### *Abstract (Öz)*

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

#### *Keywords (Anahtar sözcükler)*

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

### *Introduction*

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

### *Materials and Methods*

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

### *Results*

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

### *Tables*

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

### *Figures*

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files ( in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

**Example:** Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

### *Discussion*

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

### *Acknowledgements*

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

### *References*

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Please find below the examples for the most frequently used references:

### **Articles in Journals**

- ***Standard journal article (with six or less authors):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- ***Standard journal article (with seven or more authors):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- ***Article in a supplement:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editorial:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- ***Article published electronically ahead of the print version:***

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Books and Other Monographs**

- ***Book with editor(s) as author:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.

- ***Chapter in a book:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

### **Electronic Material**

- ***Article only the internet:***

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Part of a homepage/Web site:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.



### *SUBMISSION of the MANUSCRIPT*

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

**Before submitting** the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and  $\leq 9$  should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

**Before ending the submission**, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
  - o The title and short title
  - o The name, affiliation and academic degree of each author
  - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
  - o The word count for the main text and the abstract
  - o Number of figures, tables and number of references
  - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
  - o Sources of support
  - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

**If a revision is required**, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

#### ***POST ACCEPTANCE***

***Proofs:*** Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

***DOI number:*** Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal’s webpage.

***Offprints:*** The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

#### **Correspondance:**

Dokuz Eylül University Medical Faculty

(J DEU Med) Editorial Office

35340 – IZMIR/TURKEY

E-mail: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

Phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

**2021 Hakem Dizini****2021 Referee index***Adem GÜL**Ahmet ANIK**Ahmet Deniz UÇAR**Ahmet ISSIN**Ahmet Nadir AYDEMİR**Ahmet Okay ÇAĞLAYAN**Ahmet Ömer İKİZ**Ahmet Öner KURT**Ahmet ŞAİR**Alkan BAL**Alp USUBÜTÜN**Alper BİLER**Alper KÖKSAL**Altuğ KOÇ**Anıl ER**Anzel BAHADIR**Arzu ESEN TEKELİ**Asli AYAN**Aslıhan BÜYÜKÖZTÜRK KARUL**Ayça AYKUT**Aykut ÇAĞLAR**Aysegül GÜLBAHAR**Bahar KUVAKİ BALKAN**Banu İŞBİLEN BOŞOK**Banu YAMAN**Başak KOÇ ŞENOL**Begüm NALÇA**Belgin ÜNAL**Belkıs Nihan COŞKUN**Bengü Gülhan AYDIN**Betül ÖZEN**Beyhan Cengiz ÖZYURT**Bilge GÖKTAŞ**Bünyamin KISACIK**Burak AÇAR**Burcu KASAP HARMANDAR**Burhan FERHANOĞLU**Burhan Hakan KANAT**Can SEVİNÇ**Canan Aslı YILDIRIM**Canan BOR**Canan ÇOKER**Canten TUNCER**Cengiz AYDIN**Cenk DEMİRDÖVER**Çiçek HOCAOĞLU**Çiğdem Ömür ECEVİT**Cihan AĞALAR**Çimen Gülben OLGUNER*

*Coşkun BAKAR*

*Dilara MERMİ*

*Dilaver TENGİLİMOĞLU*

*Dilek ÇIMRIN*

*Dilek ÖMÜR*

*Volkan HANCI*

*Duygu Ayhan BAŞER*

*Ebru ÖZPELİT*

*Ebru ŞAHİN*

*Eda KARADAĞ ÖNCEL*

*Edip GÖNÜLLÜ*

*Ege ÜLGEN*

*Eksal KARGI*

*Emel ÇALIKOĞLU*

*Emel IŞIKTAŞ SAYILAR*

*Emel ULUSOY*

*Emin KAPI*

*Emine AKSOY*

*Ender ELLİDOKUZ*

*Ercan ÖZDEMİR*

*Erdem ÖZKARA*

*Eren Fatma AKÇIL*

*Ersin AKSAY*

*Ersin TÖRET*

*Ertuğrul ALTIBİLEK*

*Esra AYDIN ÖZGÜR*

*Esra YÜKSEL*

*Evrim ŞİMŞEK*

*Fatma AKGÜL*

*Fatma GÜLŞAH*

*Fatma İlknur ULUGÜN*

*Fatma TANELİ*

*Fatos ÖNEN*

*Ferhat DEMİRCİ*

*Gamze KÜÇÜKOSMAN*

*Giray BOZKAYA*

*Gökhan KARAKÜLAH*

*Göksel BENGİ*

*Gönül DİNÇ HORASAN*

*Gülali AKTAŞ*

*Gülden DİNİZ*

*Gülser KILINÇ*

*H İsmail SARI*

*Hacı Murat ÇAYCI*

*Hakan SARMAN*

*Hale AKSU ERDOST*

*Harun AKAR*

*Hasan YÜKSEL*

*Hatice ŞİMŞEK*

*Hazal Cansu ACAR*

*Hikmet Erhan GÜVEN*

*Hulya TOSUN YILDIRIM*

*İbrahim KARACA*

*İnci ALACACIOĞLU*

*Işıl Başara AKIN*

*İsmail Burak ATALAY*

*İsmail OSKAY KAYA*

*İsmail Özgür CAN*

*Kemal Can TERTEMİZ*

*Kübra ZAYİM GEDİK*

*Levent UĞURLU*

*Mahinur CERİT*

*Mahmut KAYA*

*Mehmet BULUT*

*Mehmet Can UĞUR*

*Mehmet HACİYANLI*

*Mehmet NAYİMOĞLU*

*Mehmet Nuri KONYA*

*Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK*

*Mehtat ÜNLÜ*

*Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN*

*Meral KAYIKÇIOĞLU*

*Meral TORUN BAYRAM*

*Mesut AKARSU*

*Mesut GÖÇER*

*Mümtaz YILMAZ*

*Murat ANIL*

*Murat ELLİ*

*Murat ERDOĞAN*

*Mürsel ŞAHİN*

*Mustafa ARSLAN*

*Mustafa DİLEK*

*Mustafa KAYA*

*Mustafa ÖZTÜRK*

*Naciye Sinem GEZER*

*Nadir YALÇIN*

*Necati GÖKMEN*

*Neriman ŞENGÜL*

*Neobahar TURGAN*

*Nida DİNÇEL*

*Nigar KELEŞ ÇELİK*

*Nuran ESEN*

*Oğuz KILINÇ*

*Ömer AKÇALI*

*Onur BAŞÇI*

*Oya İTİL*

*Özer BADAĞ*

*Özge ASLAN*

*Özge KÖROĞLU*

*Özgül DÜZGÜN*

*Özgür YAĞAN*

*Özhan ÖZDOĞAN*

*Özlem EL*

*Özlem Erdal ÖZDEMİR*

*Özlem GÜRSOY ÇALAN*

*Özlem ÖZBAĞCIVAN*

*Özlem ÖZCAN ÇELEBİ*

*Özlem YETMEN DOĞAN*

*Pembe KESKİNOĞLU*

*Pınar ÇELİK*

*Pınar GENÇPINAR*

*Pınar ÖZÇELİK*

*Pınar TUNCEL*

*Rahime ŞEKERCİ*

*Reyhan UÇKU*

*Sabri ATALAY*

*Şahin BOZOK*

*Sakine NAZİK BAHÇECİOĞLU*

*Sakize Ferim GÜNENÇ*

*Samim ÖZEN*

*Sefa KIZILDAĞ*

*Selçuk KAYIR*

*Selda ERENŞOY*

*Selen BAYRAKTAROĞLU*

*Semih AYTA*

*Semra ÖZÇELİK*

*Şerife BARÇIN ÖZTÜRK*

*Serkan SURME*

*Serpil UĞUR BAYSAL*

*Sevgi AKARSU*

*Sezer UYSAL*

*Sharmishtha PATHAK*

*Soner Sertan KARA*

*Sulen SARİOĞLU*

*Süleyman CANSUN DEMİR*

*Suna ASİLSOY*

*Şule KALKAN*

*Taner Kemal ERDAĞ*

*Taner TANRIVERDİ*

*Timur MEŞE*

*Tolga BİNBAY*

*Tuba ERDOĞAN*

*Tuncay KÜME*

*Türkan GÜNAY*

*Uluç YİŞ*

*Vahit DEMİR*

*Yalçın ÖNEM*

*Yavuz YENİÇERİOĞLU*

*Yeliz ÇAĞAN APPAK*

*Yeşim OYMAK*

*Yeşim TUNÇOK*

*Yusuf SAVRAN*

*Zehra HATİPOĞLU*

*Zehra Oya OYGUNER*

*Zeynep TÜRE*

**2021 Yazar Dizini**  
**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp**  
**Fakültesi Dergisi 2021;35 (1-3,**  
**Özel Sayı)**

**2021 Author Index**  
**Journal of DEU Medical Faculty**  
**2021; 35 (1-3, Special Issue)**

**A-B**

Arı SA, 271  
 Abacı H, 283  
 Abacı A, 33  
 Acet F, 271  
 Ağalar C, 433  
 Akan P, 43  
 Akbari T, 13  
 Akçabay Ç, 263  
 Akçal MA, 71  
 Akdoğan A, 271  
 Akgün Kurtulmuş İ, 79  
 Akman, 291  
 Aksu A, 343  
 Akyıldız C, S191  
 Alak Ç S227  
 Alakuş MF, 159  
Alumuerova Z, 363  
Altay S, 191  
 Altekin E,S81  
 Altın Z,S217  
 Anar FS, S93  
 Appak Ö, S55,S191  
 Appak Ö,S55,S191  
 Arıcan Alicikuş Z, 291  
 Arıcı MA,S19  
 Arslan E, 263  
 Arslan YZ, 415  
 Aslan D,S243  
 Atabay B, 301  
 Atakul G,33  
 Atalmış SE, S109,S199  
 Atalmış SE, S109,S199

Avkan-Oguz V,S1  
 Avkan-Oğuz V, 333  
Ayaslı A, 427  
 Aydın A, 79  
 Aysal A, 433  
 Aytaç H, 283  
 Azizoglu M, 99  
 Babahan T, S109,S199  
 Babahan T,S109,S199  
 Badak B, 109  
 Baris E, S19  
 Başkurt AA, S227  
 Başoğlu Şensoy E,333  
 Bayar İ, 71  
 Bayarsaikhan G, 245  
 Bayrak DV,S159  
 Bayrak S, 333  
 Bayrak S,S169  
 Bayraktar F,S169  
 Bayram B,S1,S169  
 Baysal K, 43  
 Belet N, S191  
 Bilge O, 61  
 Bilgiç Ç, 61  
 Bilgin S, 147  
 Binbay T, 333  
 Birbiçer H, 99  
 Bora, 43  
 Böber E, 33  
 Bülbül G, S93  
 Büyükçoban S, 251  
 Büyükçoban S, S129,S251

**C-Ç-D**

- Çağırğan S, 377  
 Çağlıyan E, S191  
 Can U, 61  
 Celikhisar H, 321  
 Cengiz M MS191,  
 Cimilli HC, 333  
 Coşkun F,S227  
 Çağlayan M, 159  
 Çağatay S,S 93  
 Çağlı HB, s109,S199  
 Çağlı HB, S109,S199  
 Çakır A, 291  
 Çakmak S, S109,S199  
 Çakmak S, S109,S199  
 Çakmakçı Kaya E,S243  
 Çavdar C,S45,S103  
 Çavuş SA, S169,S259  
 Çelik F, 79  
 Çerçi BA,S259  
 Çetinayak HO, 291  
 Çınar L, 169  
 Çolak A, S211  
 Dağ U, 159  
 Delioğlu B, S191  
 Demirdover C,S109,S199  
 Demirer Aydemir F, S159  
 Deniz K, 169  
 Denizli B,S159  
 Dilek B, S1  
 Dinç F,S55  
 Diri H, 159  
 Duğral E,S227  
 Duman M, 333  
 Duman N,S191  
 Duran M, 137  
 Durmaz Guven A, 271

**E-F-G**

- Egeli T, 433  
 Ekin T,S211  
 Ekinci F, 113  
 Ekizoğlu O, 351  
 Emecen AN, 333  
 Emecen AN, S169  
 Emecen SB, S93  
 Erdoğan A, 245  
 Erduran A,13  
 Eren Kutsoylu OÖ,S259  
 Ergan B, S159  
 Ergene AO, S1,S103,S211,S227,  
 Ergin M, 245  
 Ergör G,S169  
 Ergür BU, 43  
 Erik HE,S243  
 Erkan A, 385  
 Gedik Ş, 311  
 Gezer NS, 333  
 Gezer NS, S159  
 Gokmen N, 251  
 Gök A,S273,S277  
 Gökçay D, S93  
 Gökel E, 385  
 Gökmen N, S1,S251,S159  
 Göksu E, 71  
 Gümüştekin M, S19  
 Günal Ö,S179  
 Günay Ç,S283  
 Güneş ME, 43  
 Güngörmez Ç,S237  
 Gürbüz B, 61  
 Gürcan MB, 283  
 Gürsoy Doruk Ö,S71  
 Gürsoy S, 87  
 Güven S, 433  
 Güzel I,S283



**H-I-İ-J-K-L**

Hancı V, S115,S129,S147, 385  
 Hazan F, 87  
 Hız AS,s277,S283  
 Horoz ÖÖ, 113  
 Hünük B,S227,  
 İleri A, 283  
 İlkhan Dasedemir G, 321  
 İnal DG, 385  
 İnal DG,S115, S147,385  
 İnce D,s273,S277  
 İnce İE, 233  
 İnce İE,S115,S147,S233,233  
 İnce T, 311  
 İyilikci L, 233  
 Kahraman S, 377  
 Kaplan E,13  
 Karabay N, 291  
 Karabulut A, 283  
 Karademirci BE, 343  
 Karagenç N, 239

Karahan Şen NP, 343  
 Karakaya Z, 147  
 Karaman H, 169  
 Karkın PÖ, 137  
 Kaya ME, 147  
 Kayalı A, 147  
 Kebabçı E, 351  
 Kelten Talu C, 401  
 Keskin S, 333  
 Kılınç O, 333  
 Kızmazoğlu D, 301  
 Konar NM,13  
 Kontaş O, 169  
 Kurt Çolak F, 1  
 Kuruüzüm Z,S169  
 Kutlu A, S81  
 Kuvaki B, S1,S35  
 Kuzu BB, 13  
 Küçük Taylan B, S179  
 Küçükgüçlü S, 333, S169

**M-N-O-Ö**

Malaş G,S81  
 Medeni İ, 119  
 Medeni V, 119  
 Mızrak A, 169  
 Musal B,S103  
 Nazlı A, 333  
 Oğüt E, 219  
 Oruc N, 79  
 Ömeroğlu Şimşek G, 333  
 Öncül H, 159  
 Önder Siviş Z, 301  
 Öner Ö, 251  
 Öniz H, 301  
 Örmən M,S71  
 Örs Ç, 179  
 Öртеş F, 415  
 Özbilgin Ş, S35  
 Özcan B, 13

Özcan E, 301  
 Özcan EE,S227  
 Özcan-Ekşi EE, 71  
 Özdoğan Ö, 343  
 Özer E, S191  
 Özgen Alpaydın A, S1  
 Özgen Alpaydın A,S1,S227  
 Özger M, S109,S199  
 Özger M, S109,S199  
 Özkan H, S191  
 Özkütük A,S103  
 Öztekin D, 43  
 Öztekin DC, 283  
 Öztürk A, 427  
 Öztürk FA, S109,S199  
 Öztürk M,23  
 Özüdoğru O,S237

**P-R-S-Ş-T**

Parıldar Z, 271

Payza U, 147

Sagün A, 99

Salıř M, 109

Sarıkaya Uzan G,s279,S283

Sarıođlu S,S93

Sayın Ö, 43

Sayiner A(A),333,S55,S169,S191,S283

Semız V, 291

Sevinç C, S169

Sezer G, 137

Süner AF, 333

Sımsek Sekreter Ö, 363

Sımsek H, 311

Sımşekkızıoğlu H, 363

Sobutay E, 61

Soğucak S, 433

Solmaz H, S217

Songur Dađlı S,13

Soydemir D,S283

Şahin G, 271

Şen S, 137

Şengül A, 291

Şenkaya A, 79

Şenkaya AR, 283

Şentürk Durukan N, S159

Şımşek Ömeroğlu G,332,S267

Şiyve N, 333

Taş A, 13

Tatlı Güneş B, 301

Tavmergen E, 271

Tavmergen Göker EN, 271

Taylan A,S179

Teker M, 291

Tekin F, 79

Tertemiz KC, S169

Terzi M, S109,S199

Tokgün PE, 239

Tuđba Ş, 43

Tuhan H, 33

Tuncel P,S71

Tuncer İE, 109

Turan OE, s227

Turunç Ö, 333

Tümkiye Kılınç İ, 245

Türker İ, 113

Türker M, 301

Tüzün F, S191

**U-Ü-V-Y-Z**

Uçan ES,S169,S267

Ulukaya HE, S109,S199

Ulukaya HE, S109,S199

Ulukuş EÇ, 401

Uyuklu M,S237

Uzun Ö, S45

Üçüncü Egeli T, S191

Ünal B, 333, S169

Ünal E, 245

Ünalp A, 87

Ünek T, 433

Ünsal O, 129

Üstebay DÜ,S277

Üstkaya Sungur M, S191

Vardar S, 159

Yağrincalı E,13

Yamanoğlu A, 147

Yener S, S1

Yılancıoğlu RE, S227

Yıldırım FB, 219

Yıldırım Karaca S, 283

Yıldırım Öztürk EY, 23

Yıldız A, 129

Yıldızdaş RD, 113

Yılmaz BM,S227

Yılmaz İ, 433

Yılmaz MB, 333

Yılmaz Ü, 87

Yiğit S,S267

Yılmaz O, 251

Yiş U,S273, S277,S283

Yumuk E, S93

Yücel Özden KB,S243

Yüksel S, 239

Zeka AN,S259

Zenger S, 61

Zorlu D, 201

## A-B

- Adölesan, 34, 180, S274,  
 Advers ilaç reaksiyonu, S19  
 Ağrı dindirme, 24  
 Ağrı, 24, 62, 71, 72, 109, 110, 120, 149,  
 153, 179, 183, 188, 206, 209, 211, 237,  
 292, 304, 305, 335, 405, 433, 434, S14,  
 S23, S26, S28, S49, S219, S267, S274,  
 S276, S277, S280  
 Akciğer kanseri, 203, 210, 322, 347, 349  
 Akciğer ödemi, 113, 115  
 Akut böbrek hasarı (ABH), S3, S25,  
 S45, S46, S47, S48, S49, S50, S51, S52  
 Akut kolesistit, 433, 434  
 Akut Koroner Sendrom, S217, S218,  
 348  
 Akut Miyokart Enfarktüsü, S212  
 Ameliyathane dışı anestezi, 233  
 AMH, 272  
 AML, 377, 378  
 Analjezi, 72, 183, 265, 284  
 Anestezi, 71, 72, 99, 100, 182, 186, 203,  
 233, 236, 237, 265, 387, 391, 395, S8,  
 S10, S120, S123, S124, S127, S207, S208  
 Anestezi asistan eğitimi, S148  
 Anesteziyolog, S116  
 Anesteziyoloji ve Reanimasyon, S115,  
 S116, S117, S118, S121, S122, S123,  
 S124, S125, S126, S127, S129, S130,  
 S147, S148  
 Anksiyete, 283, 284, 321, 322, 349, S14,  
 S23, S259, S260, S261, S262, S263, S264  
 Antijen testi, S55, S58, S61, S62  
 Antikoagulan, S1, S4, S19, S21, S28,  
 S29  
 Antikor testi, S55  
 Antioksidanlar, 44, 58  
 Antiviral, S1, S2, S3, S4, S6, S19, S20,  
 S21, S24, S25, S27, S28, S29, S50, S193,  
 S197  
 Arteriyovenöz Malformasyon (AVM),  
 233, 234, 235, 236, 237  
 Artroskopik Rotator Manşet Tamiri, 72  
 Aşı reddi, S243, S245, S247, S248, S254  
 Aşı tereddüdü, S243, S244, S245,  
 S247, S248, S254, S255  
 Atıf, S129, S130, S276,  
 Atipik seyirli romatolojik hastalıklar,  
 48  
 Bartter Sendromu, 129, 133  
 Bilimsel otopsi S93, S94  
 Biyobelirteç, S219, 401, 403, 405, 406,  
 408, S72, S74, S76,  
 Biyokimya, 45, 114, 293, 48, S81, S82,  
 S84, S86, S88, S89, S162, S163  
 Bozulmuş glikoz toleransı, 137, 139,  
 141, 142  
 Brevundimonas, 245

**C-D**

Canlı doğum, 9, 239, 272

COVID-19, 203, 204, 210, 211, 214, 215, 333, 334, 335, 337, 338, 339, 340, 341, 343, S1, S2, S3, S4, S5, S6, S19, S35, S45, S55, S71, S81, S93, S103, S109, S116, S125, S129, S147, S159, S169, S179, S180, S191, S199, S212, S217, S227, S228, S237, S243, S259, S267

COVID-19 Pandemisi, 316, 343, 344, 345, S115

COVID-19 Pnömonisi, S180, S267

COVID-19 Salgını, S103, S109, S199, S237, 343, 345, 346, 347, 348, 349

Çapraz köprü modelleri, 415, 417, 422, 424

Çift balon enteroskopi (dbe), 233, 234

Çocuk, 6, 7, 24, 30, 33, 45, 113, 114, 115, 133, 239, 302, 303, 305, 306, 312, 313, 316, 317, 337, 369, 372, 389, 396, S8,

S28, S37, S112, S170, S201, S244, S249, S273, S274, S276, S277, S280, S281, S282,

D vitamini eksikliği, 137, 138, 139, 142, 143

Defansif Tıp, 351, 352

Derin sedasyon, 233, 234, 235

Devamlı akım sol ventrikül asist cihazı, 233, 234

Diurnal Bruksizm, 88

Doğum, 4, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 43, 45, 138, 239, 264, 265, 266, 267, 268, 272, 283, 284, 289, S192, S193, S195, S196, S280

Doğum Asfiksisi, 263

Doğum korkusu, 13, 14

Dokuz Eylül Üniversitesi, 34, 45, 58, 234, 313, 334, 337, 344, 345, 364, 365, 387, S1, S2, S103, S106, S112, S117, S148, S159, S161, S191, S192, S212, S261

**E-F-G**

- Egzama, 119, 122, 123, 124
- Eğitim, 3, 14, 23, 25, 26, 27, 125, 211, 212, 265, 284, 311, 312, 313, 316, 317, 337, 348, 363, 365, 371, 373, S1, S2, S14, S15, S37, S38, S82, S84, S85, S88, S103, S104, S105, S106, S107, S109, S110, S111, S112, S113, S115, S116, S117, S118, S119, S120, S121, S122, S123, S124, S148, S200, S255, S259, S260, S261, S264
- Ektopik Pankreas, 79, 80
- Endometriozis ilişkili epitelyal over kanseri, 400
- Endometriozis, 400, 405, 408
- Endoskopik ultrasonografi, 80
- Endotelialit, S93, S99
- Endotrakeal intübasyon, S9, S11, S14, S38, S39, S42, S120, S148
- Enfeksiyon, 9, 63, 65, 66, 115, 203, 211, 243, 335, 339, 345, 348, 377, 378, S7, S8, S9, S14, S19, S20, S21, S24, S25, S26, S27, S28, S36, S37, S45, S47, S48, S56, S58, S62, S66, S71, S72, S73, S74, S75, S76, S77, S83, S94, S95, S96, S97, S98, S123, S160, S161, S191, S192, S195, S196, S197, S203, S222, S224, S237, S254, S260, S261, S273, S274, S276, S277, S280, S282
- Epidemiyoloji, 23, 24, S28, S82, S83, S170, S192, S249, S254, S264
- Epilepsi, 8, 88
- Erken takipten çıkarma, S228
- Ev tipi solunum cihazları, 202
- Ewing sarkom, 301, 302, 305, 306, 307, S273, S274
- Faktör 7 eksikliği, 432
- Fetüs, 45, 138, 263, 264, 265, 266, 267, 284, S192, S195
- Gastrik metastaz , 109
- Gebe, 13, 14, 43, 45, 131, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 263, 265, 272, 284, S4, S7, S191, S192, S193, S195, S196, S197
- Genel Cerrahi, 110, 346, 349, 351, 352, 389
- Gerçek-zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, 55, 56, S81, S82, S192
- Gestasyonel Diyabet, 137, S195
- Gitelman Sendromu, 129
- Glukoz transporter, 170, S6
- Göğüs ağrısı, S219, S267,
- Gram negatif, 243

**H-I-İ-J**

Halk Sağlığı, 23, 24, 31, 312, 336, 340, S58, S254, S255, S280

Hasta yönetimi, S1, S2

Hastane içi kardiyak arrest, S35, S38, S39, S41

Hava yolu tıkanıklığı, 113, 114

Hematoloji, 147, 149, 153, 154, 155, 346, 349, 404, 434, S71

Hemoraji, 154, 233, 235, 236, 267, S274, S277

Hidroksiklorokin, S3, S19, S21, S22, S23, S24, S27, S28, S36, S51, S161, S162, S227, S228

Hipertiroidi, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165,

Hipokalemi 129, 130, 131, 133, 134, S23, S26, S27

Hipokalemik Tubülopati, 129

Hipotiroidi, 131, 159, 160, 161, 162, 164, 165, S193

Huxley tipi modeller, 415

Hücre canlılığı, 43, 44, 47, 55, 58

ICSI, 272

İkinci seri radyoterapi, 291, 292, 293,

İlaç direnci, 88, 404

İlaç tedavisi, 134, 244, S26, S85, S161

İmmün plazma, S7, S8, S237

İmmünohistokimya, 43, 170, S96

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, 147, 148, 154, 155

İnsulin direnci, 33, 34, 138

İnternet, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, S106, S107, S243, S244, S245, S246, S247, S248, S249, S250, S251, S252, S253, S554, S255

İnternet bağımlılığı, 311, 312, 313, 315, 316, 317

İnterskalen blok, 72

İntihar, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31

İzlem, 134, 161, 236, 237, 293, 301, 303, 304, 306, 307, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 385, 386, S23, S25, S50, S56, S64, S65, S66, S161, S193, S196, S224, S228, S275, S277, S280, S282

İzolasyon yöntemleri, 43, 44, 45

**K-L**

Kaba intihar hızı, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31

Kafatası, 220

Kalp, 149, 191, 192, 201, 233, 234, 235, 236, 237, 348, S13, S14, S36, S47, S74, S96, S97, S99, S193, S219, S223, S276, S277, S280

Kanama diyatezi, 432, 435

Kas kuvvetleri, 415, 417, 421, 422, 423, 424

Kas modelleri, 415, 416, 417, 425

Kaviter, 243, 244,

Kayan Filamentler Teorisi, 415

Kemik, 43, 44, 45, 47, 57, 58, 139, 161, 181, 182, 183, 186.187, 220, 239, 298, 301, 302, 303, 304, 305, 348, S161, S274, S276

Kemirgenler, S251

Ki-67, 169-170

Klinik ekzom dizileme, 2, 239

Klinik gebelik, 272

Komorbidite, 100, 387, S14, S24, S26, S29, S47, S74, S75, S95, S96, S159, S160, S162, S163, S164, S165, S195, S223, S267

Komplikasyon, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 99, 100, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 179, 183, 186, 187, 188, 201, 203, 235, 237, 263, 264, 265, 266, 267, 268,

335, 348, 432, 434, 435, 436, S2, S5, S8, S14, S28, S48, S65, S71, S74, S76, S98, S99, S120, S192, S195, S208, S224,

S267, S276, S277, S279, S280, S282

Konjenital faktör VII eksikliği, 432

Kopya sayısı değişikliği, 2

Korku 13, 14, 264, 284, S221, S222, S255

Koroid kalınlığı, 159, 161, 163, 164, 165

Koronavirüs, 343, 344, S20, S35, S47,

S48, S56, S57, S63, S66, S94, S109,

S159, S160, S180, S192, S200, S218,

S222, S228, S243, S244, S245, S252,

S254, S260, S274

KPR, S14, S35, S36, S37, S38, S42, S43

Kronik solunum yetmezliği, 201, 202, 203

Kronik Spongiotik Dermatit, 170

Laboratuvar hayvan çalışmaları, 251

Laboratuvar tanısı, 250

Laboratuvar testleri, 251

Laparoskopik kolesistektomi, 432

Laparoskopi, 432, 433, 435, 436

Laringoskopi, S148

Lateral gevşetme, 179, 180, 186, 187, 188

Lingula, 219

Lise öğrencisi, 311



**M-N-O**

- Makine öğrenmesi, S81
- Malign Melanom, 109, 110, 111, 112
- Mandibula, 219, S207, S275, S276
- Manken, S121, S147, S148
- Manyetik rezonans görüntüleme 63, 180, 181, 184, 191, 295
- MECP2 geni, 88
- Medial patellofemoral ligament rekonstrüksiyonu, 179, 184, 185
- Medial plikasyon, 179, 180, 182, 183, 184, 185
- Mediastinel amfizem, S268
- Mesleki dermatit, 119, 121, 124, 125
- Metformin, 33
- Mezenkimal kök hücre, 44
- Mikrodizin, 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9
- Mikrosefali, 88
- MiRNA, 400, 401, 402, 406
- Morbidite, 61, 62, 63, 64, 67, 100, 138, 147, 180, 186, 263, 266, 267, 292, 306, 345, 378, 386, 400, S28, S35, S119, S123, S195, S197, S200, S254
- Mortalite oranı, 395, 397, 398, S27, S36, S46, S50, S159, S160, S161, S163, S164, S165
- Mortalite, 62, 63, 65, 66, 130, 138, 147, 148, 154, 155, 215, 263, 306, 307, 345, 378, 385, 386, 395, 397, 398, 400, S24, S25, S27, S36, S45, S46, S48, S50, S52, S72, S74, S76, S77, S78, S84, S98, S119, S159, S160, S161, S163, S164, S165, S193, S200, S219, S220, S223, S254
- Multipl Skleroz ayırıcı tanısı, 48
- Multisistemik İnflamatuvar Sendrom, S273
- Müfredat, 371, S103, S107
- N/L(nötrofil/ lenfosit oranı), 148
- Nazofarenks kanseri, 292, 297
- Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), 202
- Nörolojik tutulum, S97, S273, S274, S276
- NSD1, 238
- Nusinersen, S279, S280, S282, S283
- Nükleer Tıp, 343, 344, 345, 348
- Obezite, 33, 34, 203, 311, 312, 313, 314, 316, 317, S47, S99, S193
- Oksijen Tedavisi (USOT), 202
- Optik Koharens Tomografi, 159
- Oral Glikoz Tolerans Testi, 137
- Orbita, 109, 110, 111, 160, 164, 165
- Otolog kök hücre nakli, 378

**P-R**

- Pandemi, 204, 205, 210, 215, 317, 334, 335, 339, 340, 343, 344, 345, 346, 348, 349, S1, S2, S11, S14, S19, S29, S35, S36, S37, S38, S43, S56, S58, S72, S81, S82, S84, S86, S89, S93, S94, S95, S103, S110, S112, S113, S115, S116, S117, S118, S119, S120, S121, S122, S123, S124, S147, S148, S159, S161, S164, S165, S170, S179, S190, S191, S192, S195, S197, S199, S200, S202, S203, S204, S206, S207, S208, S211, S212, S217, S218, S221, S222, S223, S224, S253, S254, S255, S259, S260, S261, S262, S263, S264, S273, S274, S279, S280
- Pankreatikoduodenektomi, 61
- Patellofemoral instabilite, 179, 180, 181
- Pediyatrik, 33, 114, 139, 436, S28, S65, S87, S192, S201, S202, S273, S277, S280
- Periampuller tümör, 61
- Perikard, 192
- Plastik Cerrahi, 389, S109, S112, S119, S207
- Pnömoni, 203, 245, 334, 335, 348, 378, S8, S14, S25, S26, S27, S36, S56, S72, S76, S82, S95, S96, S109, S110, S160, S180, S200, S228, S261, S267, 274, 280
- Polianjitis ilişkili granülopatosis, 48
- Polinöritis Kraniyalis, S273, S274, S275, S276
- Postanesteziik Bakım Ünitesi, 385
- Post-Covid 19, 215, 334
- Postoperatif ağrı, 72
- Postoperatif bulantı ve kusma, 100
- Postpartum kanama, 263
- Pozitron Emisyon Tomografisi, 343
- Prevalans, 14
- Processus Coronoideus, 219
- Prognostik Faktör, 148, 291, 292, 293, 295, 296, 297, 306, S14
- Prognoz, 111, 129, 130, 134, 154, 164, 203, 210, 293, 305, 378, 403, 407, 408, S2, S27, S71, S72, S74, S76, S77, S81, S84, S85, S86, S87
- Proliferating cell nuclear antigen, 170
- Psoriasis, 169, 170, 171
- Pulmoner Rezeksiyon, 322
- QT, S4, S19, S24, S25, S28, S29, S36, S227, S228
- RDV187, 148
- Renal potasyum kaybı, 129, 131, 133
- Resüsitasyon, 236, S9, S13, S14, S35, S36, S38, S39, S42, S195
- Rett Sendromu, 88
- Risk faktörü, 14
- RT-PCR, 408, S179, S180, 408

**S-Ş-T**

Sağlık çalışan(lar)ı, 31, 119, 121, 124, 125, 364, S14, S36, S37, S38, S39, S41, S84, S110, S124, S228, S259, S260, S261, S262, S263, S264

Sağlık durumu, 333, 334, 335, 339

SARS-CoV-2, 334, S109, S110, S130, S170, S179, S191, S192, S211, S212, S237, S273, S279

Sars-Cov-2 enfeksiyonu, S237

Solunum rehabilitasyonu, 322

Sotos Sendromu, 239

Spinal Müsküler Atrofi, S279, S280, S282

Spontan Pnömomediastinum, 267

ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü, S212

Steroidler, S1, S5, S20, S50

Subepitelyal Lezyon, 80

Sürveyans, 335, S58, S65, S83, S169, S170

Tanı, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 62, 63, 64, 65, 66, 80, 87, 88, 111, 113, 115, 120, 121, 122, 125, 129, 130, 131, 132, 133, 137, 139, 140, 143, 147, 148, 149, 150, 153, 154, 155, 161, 165, 169, 170, 182, 201, 204, 205, 210, 211, 239, 292, 293, 294, 301, 302, 303, 304, 306, 307, 333, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 387, 400, 401, 403, 404, 405, 406, 432, 433, 434, S1, S3, S4, S6, S7, S9, S22, S23, S24, S25, S26, S27, S36, S37, S38, S39, S45, S48, S49,

S55, S56, S57, S58, S62, S63, S65, S66, S71, S72, S73, S75, S76, S77, S81, S82, S83, S84, S86, S87, S88, S89, S95, S96, S111, S117, S159, S161, S162, S179, S180, S193, S195, S196, S217, S218, S219, S220, S221, S222, S223, S224, S261, S273, S274, S275, S276, S277, S280, S281, S282

Tedavi sonuçları, 186, 291, 293, 301

Tedavide kullanılan ilaçlar, S19, S26, S29, S75

Tek merkez deneyimi, 301

Teletıp, S227, S228

Tıp Eğitimi, S103, S104, S106, S107, S122

Tıp öğrencisi, 363, S113

Tıpta uzmanlık öğrencisi, S116, S148

Tibial Tüberkül Osteotomisi, 179, 181

Tokofobi, 14

Tomografi, 63, 64, 111, 114, 159, 161, 295, 343, 344, 433, S74, S86, S161, S162, S180, S208, S223

Trombüs, S93, S94, S95, S96, S97, S98, S99

Tutum, 204, 205, 207, 211, 352, 363, 364, 365, 371, 372, 373

Türkiye, 23, 24, 25, 29, 30, 99, 125, 138, 143, 239, 316, 317, 340, 344, 347, 348, 352, 364, 425, S21, S29, S112, S116, S117, S148, S161, S161, S161, S193, S200, S212, S237, S245, S253

## U-Ü-V-Y-Z

Vakum yardımcı doğum, 263, 264, 265, 266, 267, 268

Ventrikül fonksiyonu, 115, 192, 233, 234, 235, 237

Veri yönetimi, S170

Viral, 334, S11, S20, S23, S24, S25, S27, S28, S39, S42, S47, S48, S50, S51, S55, S56, S57, S58, S77, S83, S84, S95, S97, S98, S130, S160, S161, S180, S191, S192, S193, S195, S196, S197, S208, S260, S264, S268, S273, S274, S275, S276, S282

Wegener Granülomatozu, 48

Wharton jeli, 44

Yağ dokusu, 47, 57, 58, 191, 192

Yaş ayrımcılığı, 363, 364, 365, 366, 373

Yaşam kalitesi, 201, 203, 211, 298, 322, 333, 337, 364, S14, S208, S282

Yaşlı, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 371, 372, 373, 386, S47, S164, S200

Yatış süresi, 65, 179, 183, 185, 188, 385, 386, 387, 393, 394, 395, 396, 397, 398, S27, S75, S159, S162, S163, S164, S165, S193

Yeni Nesil Dizileme, 1, 2, 3, S58

Yoğun Bakım, 114, 203, 211, 236, 263, 265, 266, 335, 339, 348.385, 386, 387, 388, 395, 396, 397, S1, S2, S5, S8, S10, S11, S12, S14, S36, S48, S72, S73, S74, S75, S76, S86, S87, S97, S116, S120, S123, S159, S160, S161, S162, S163, S164, S170, S191, S191, S192, S193, S194, S195, S196, S217, S218, S221, S223, S261, S264, S275, S277

**Subject Index 2021****J DEU Med 2021; 35 (1-3, special issue)****A-B**

- A rare disease, 47
- Acute cholecystitis, 433
- Acute coronary syndrome, S217, S218
- Acute kidney injury, S45
- Acute myocardial infarction, S211
- Adipose tissue, 191, 192, 193, 194, 196, 197, 198
- Adolescent, 33
- Adverse drug reactions, S20,
- Ageism, 364
- Airway obstruction, 113
- AMH, 272, 273, 274
- AML, 377, 378, 383
- Analgesia, 71, 72, 103, S142
- Anesthesia resident training, S147
- Anesthesia, 71, 72, 74, 75, 99
- Anesthesiologist, S116
- Anesthesiology and reanimation S115, S116, S129, S131, S133, S134, S136, S138, S141, S143, S147, S153, S154
- Anesthesiology, 105, S116,
- Antibody assay, S55
- Anticoagulant, S1, S19, S20, S268
- Antigen assay, 44
- Antioxidants, 44
- Antiviral, S1
- Anxiety, 14, 20, 104, 283, 284, 285, 286, 288, 289, 321, 323, 324, 327, 328, 329, 330, 360, S259, S260
- Arteriovenous malformation (AVM), 234
- Arthroscopic rotator cuff repair , 71, 72, 73, 74, 75, 76
- Attitude, 353, 359, 360, 364
- Autologous stem cell transplantation, 377
- Bartter Syndrome, 130
- Biochemistry, S72
- Biomarker, 401
- Birth asphyxia, 264
- Birth, 283, 288
- Bleeding diathesis, 433
- Bone, 44, 76, 219, 221, 238, 239, 302, 378, 380, 383
- Brevundimonas, 244

**C-D-E**

- Cavitar, 244, 245, 248  
 Cell viability, 44  
 Chest pain, 245, S267  
 Child89, 113, 302  
 Choroidal thickness, 159, 160  
 Chronic respiratory failure, 202  
 Chronic spongiotic  
 Citation, S129  
 Clinical exome sequencing, 238, 24  
 Clinical pregnancy, 272  
 Comorbidity, S160, S181  
 Complication, S230  
 Congenital factor VII deficiency, 433  
 Continuous flow left ventricular assist devices (CF-LVAD), 234  
 Copy number variations, 2  
 Coronavirus, S110, S180  
 Coronoid process, 219  
 COVID19, 334, 335, 343, 345, S110, S116, S129, S160, S170, S191, S192, S200, S211, S227, S237, S244, S260  
 COVID-19 outbreak, S103, S133, S139, S214  
 COVID-19 pandemic, S110, S147  
 COVID-19 pneumonia, S267  
 CPR, S35  
 Cross-bridge models, 416  
 Crude suicide rate, 24  
 Curriculum, S103  
 Data management, S170  
 Deep sedation, S170  
 Defensive medicine, 351, 360  
 Dermatitis, 170, 171, 173, 174  
 Diagnosis, 129, 334, 382, S55, S72, S81, S230, S241  
 Differential diagnosis of multiple sclerosis, 74  
 Diurnal Bruxism, 87, 94, 95  
 Double Balloon Enteroscopy (DBE), 233  
 Drug resistant, 87, 90, 95  
 Drug therapy, 244  
 Early rule out , S227, S228, S229, S230, S231, S232, S233, S234  
 Ectopic pancreas, 79,  
 Eczema, 120, 121  
 Education, 14, 15, 16, 17, 23, 34, 283, 285, 288, 322, S103, S110, S115, S147, S148, S154, S156  
 Elderly, 364  
 Emergency, 102, 107, 148, 352, S35, S58, S116, S130, S141, S142, S154, S171, S174, S180, S187, S188, S200S, 214, S215, S240, S268, S279  
 Endometriosis associated epithelial ovarian cancer, 400, 401  
 Endometriosis, 401  
 Endoscopic Ultrasonography, 79  
 Endothelialitis, S94  
 Endotracheal intubation, S147, S148, S155  
 Epidemiology, S170  
 Epilepsy, 87, 90, 96  
 Ewing Sarcoma, 302

**F-G-H-I-J-K-L**

- Factor 7 deficiency, 433
- Fear of childbirth, 13, 14
- Fear, 283, 288
- Fetal, 283
- Follow-up, 49, 130, 334, 381
- Gastric metastasis, 109
- General Surgery, 351, 352, 359, 360
- Gestational diabetes, 138
- Gitelman Syndrome, 130
- Glucose transporter, 1, 169, 170, 171, 174, 175
- Gram negative, 244, 245
- Granulomatosis with polyangiitis, 47
- Health status, 334
- Healthcare workers, 120
- Heart, 191
- Hematology, S72
- Hemorrhage, 52, 264
- High school student, 312
- Home-type respiratory support, 202
- Household breathing apparatus, 202
- Huxley-type models, 416
- Hydroxychloroquine, S227, S231
- Hyperthyroidism, 160
- Hypokalemia, 130, S232
- Hypokalemic tubulopathy, 130
- ICSI, 272
- Immune plasma, S237
- Immunohistochemistry, 170
- Impaired glucose tolerance, 34, 35, 138
- In hospital cardiac arrest, S35
- Infection , 48, 89, 104, 244, 245, 248, 339, 377, 378, 379, 381, 382, 383, S19, S45, S71, S130, S138, S141, S148, S177, S180, S191, S192, S237, S238, S239, S240, S568, S273
- Inflammatory bowel disease, 148
- Insulin resistance, 33, 35, 37, 38
- Intensive care, S160, S239
- Internet addiction, 312
- Internet, S244
- Interscalene block, 71
- Isolation methods, 44
- Ki-67, 169, 170, 175
- Laboratory animal research, 251
- Laboratory diagnosis, S82
- Laboratory tests, S72
- Laparoscopic cholecystectomy, 433
- Laparoscopy, 62, 80
- Laryngoscopy, 147, 148
- Lateral release, 180
- Length of stay 386, S160, S231
- Lingula, 219
- Live birth , 88, 238, 239, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279
- Lung cancer, 321, 322,

**M-N-O**

- Machine learning, **S82, S86**  
Magnetic resonance imaging, **191**  
Malignant melanoma, **109**  
Mandible, **219, 225, 227, 229**  
Mannequin, **S147, S149, S153, S154, S155**  
Maternal, **14, 15, 17, 19, 58, 263, 264, 279, 283, 284, 288, S191, S192**  
MECP2 gene, **87, 88, 94**  
Medial patellofemoral ligament reconstruction, **180**  
Medial plication, **180**  
Mediastinal emphysema, **S267**  
Medical education, **S103, S153**  
Medical student, **364**  
Mesenchymal stem cells, **44**  
Metformin, **33, 34, 38**  
Microarray, **2**  
Microcephaly, **87**  
MiRNA, **401**  
Morbidity, **62, 99, 322**  
Mortality rate, **S160**  
Mortality, **147, 386, , s218, S232**  
Multisystem inflammatory syndrome, **S274**  
Muscle forces, **416**  
Muscle models, **415, 416**  
N/L, **148,**  
Nasopharyngeal carcinoma, **292**  
Neonatal, **S192**  
Neurological involvement, **S274**  
Next generation sequencing, **2**  
Non-invasive mechanical ventilation (NIMV), **202**  
NSD1, **238**  
Nuclear Medicine , **344**  
Nusinersen, **S279**  
Obesity , **33, 34, 35, 37, 38, 39, 311, 312**  
Occupational dermatitis, **120**  
Operation, **101, 103, 328, 385, S200**  
Optical coherence tomography, **16**  
Oral glucose tolerance test, **138**  
Orbital, **109**  
Out of operating room anesthesia, **71**  
Oxygen therapy (LTOT), **201**



**P-Q-R**

- Pain reduction, 71
- Pain, 19, 35, 37, 38, 47, 48, 71, 72, 73, 74, 75, 88, 89, 100, 104, 109, 180, 220, 245, 283, 284, 323, 325, 326, 328, 329, S135, S140, S182, S267,
- Pancreaticoduodenectomy, 62
- Pandemia, 343, 344, S279
- Pandemic , 344, S19, S35, S55, S81, S93, S94, S109, S110, S115, S116, S129, S131, S133, S138, S139, S141, S142, S143, S147, S148, S149, S150, S151, S152, S153, S154, S155, S156, S160, S169, S170, S176, S177, S178, S179, S180, S181, S187, S192, S199, S200, S211, S212, S213, S214, S215, S217, S218, S228, S229, S233, S234, S237, S240, S260
- Pandemicity, 343
- Patellofemoral instability, 180
- Patient management, S1
- Pediatric, S274
- Periampullary tumor, 62
- Pericardium, 191
- Perinatal, S192
- Plastic Surgery, S110, S200
- Pneumonia, 244, 377, 381, S180, S181, S183, S184, S185, S186, S188, S231, S233, S267, S269, S270
- Polyneuritis cranialis, S274
- Positron-emission tomography, 344
- Postanesthetic care unit, 386
- Post-Covid 19, 334
- Postoperative nausea and vomiting , 99, 105
- Postoperative pain, 71, 76, 100
- Postpartum hemorrhage, 264
- Predictor, 13
- Pregnant, 13
- Prevalence, 13
- Prognosis, 129, 198, 377, 382, 383, S72, S81
- Prognostic factors, 291, 292
- Proliferating cell nuclear antigen, 170
- Psoriasis, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176,
- Public Health , 24, 33, S170, S214, S238, S279
- Pulmonary edema, 113, 114
- Pulmonary resection, 321, 322, 330
- QT, S227
- Quality of life, 202, 321, 322, 323, 323, 326, 327, 328, 329, 330, 333**
- RDV, 148
- Real-time reverse transcription polymerase chain reaction, S82
- Re-irradiation, 292
- Renal potassium loss 129, 130
- Resident, S116
- Respiratory rehabilitation, 321
- Resuscitation, S35
- Rett syndrome, 87
- Rheumatological diseases with atypical course, 47
- Rodents, S251
- RT-PCR, S55, S83

**S-T-U-V-W-X-Y-Z**

Sars-Cov-2 infection, **S191**

SARS-CoV-2, **S170**

Scientific autopsy, **S94**

Single center experience, **302**

Skull, **219**

Sliding filament theory. **416**

Sotos Syndrome, **238, 239, 241**

Spinal muscular atrophy, **S279**

Spontaneous pneumomediastinum,  
**S267, S268, S269, S270**

ST elevation myocardial infarction,  
**S211, S218**

Steroids, **S1**

Subepithelial lesion **79, 80**

Suicide, **24**

Surveillance, **S170**

Telemedicine, **S227**

Thrombus **S93, S94**

Tibial tubercle osteotomy, **180, 181**

Tokophobia, **13, 14, 17, 19, 20**

Tomography, **160, 344, S180**

Treatment results, **198, 291, 292, 302, S240**

Treatment strategies, **S20**

Turkey, **14, 15, 19, 20, 23, 24, 87, 89, 95, 99, 221, 238, 240, 285, 351, 352, 353, 359, 379, S137, S138, S141, S148, S169, S170, S177, S192, S211, S212, S213, S214, S215, S237, S240, S280**

Vaccine hesitancy, **S244**

Vaccine refusal, **S244**

Vacuum assisted delivery, **264**

Ventricular function, **191**

Vertical transmission, **S191, S192**

Viral, **334, S11**

Vitamin D deficiency, **138**

Wharton jelly, **44**