



## ARAŞTIRMA MAKALELERİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında raporları düzenlenen vertebra kırığı olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi: 2021-2022

Ramazan Temürkol Ender Şenol Salih Ceran Vural Çöllü 323

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında tümör boyutu ve yerleşimi sağ kalımı etkiler mi?

Serdar Kalemci Kasım Emre Ergün Fuat Kızılay Adnan Şimşir Timur Köse 332

Laparoskopik sağ hemikolektomi: medial ve lateral yaklaşımın karşılaştırılması

Kamil Erözkan Safa Vatansever Selim Tamam Mehmet Şah Benk  
Cem Azılı Sancar Bayar Ali Ekrem Ünal 339

Sistemik hipertansiyonu olan bireylerde SARS-CoV2 hastalığının yorgunluk, uyku, fiziksel aktivite ve kinezyofobi üzerine etkisi

Fatih Özden Zahide Yuvakgil Mehmet Özkeskin Zeynep Altın 346

Halüsinasyon yapan yeni tasarım psikoaktif maddelerden biri olan 5-MeO-MiPTin idrarda tayinine yönelik kemometrik yöntem geliştirilmesi

Ezgi Emen Rukiye Aslan Melike Aydoğdu Hasan Ertaş Serap Annette Akgür 355

Aynı tarihte aynı serviste bulunan Covid-19 yatan hastaları ile sağlık çalışanlarında anksiyetenin karşılaştırılması

Ebru Şahan 364

Egzersiz için Hedef İçeriği Anketi'nin Türkçe versiyonunun kültürler arası adaptasyonu, güvenilirliği ve geçerliliği

Fatih Özden Mehmet Özkeskin 376

"Bir ÇEMATEM kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların klinik özellikleri: İzmir örnelemi"

Özlem Önen Enis Sargın Fevzi Burak Kahraman 385

İnsan diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin meme kanseri kök hücreleri üzerine etkisi

Gizem İnetiş Yengin Öykü Gönül Geyik Hüsnü Alper Bağrıyanık  
Zeynep Yüce Gülperi Öktem 396

Kırsal bir bölgede kronik hastalığı olan bireylerin tedaviye uyumu ve sağlık okuryazarlığı

Ceren Varer Akpınar Aliye Mandıracıoğlu Safiye Ozvurmaz  
Fatma Kurt Nazife Koç 406

Uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları konusundaki bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmeleri

Selen Can Temürkol Ahsen Kaya 418

Pediatrik popülasyonda alışılmamış klinik bulgularla bulunan hashimoto ensefalopatisi: tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi

Hande Gazeteci Tekin Sanem Yılmaz Murat Ayar  
Pınar Edem Hasan Tekgul 432

Kantitatif bilgisayarlı tomografi analizi kullanılarak COVID-19 şiddet derecelendirilmesi

Akin Çinkooğlu Habib Ahmad Esmat Mustafa Bozdağ Selen Bayraktaroğlu  
Naim Ceylan Mehmet Soylu Recep Savaş 440

Herpes Zoster tanısıyla takıp edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Fatma Etgü 449

Kafa travması nedeniyle hospitalize edilen geriatrik hastalarda prognozu etkileyen faktörlerin incelenmesi

Dilek Arslan 457

Gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 ile kalsiyum, fosfor ve Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Eren Er Didem Gülcü Taşkın 467

## OLGU SUNUMU

Zoledronik asit infüzyonu sonrası COVID-19'u taklit eden akut faz reaksiyonu

Öyküm Deniz Koygun Niyazi Emre Kurşunoğlu Hatice Özışık  
Füsün Saygılı Banu Sarer Yüreklil 473

Tekrarlayan başarısız weaning ve uzamış apne ile tanı konulan yaşlı myastenia gravis hastası

Cundullah Torun Tulin Akarsu Ayazoglu 477

Cilt : 62

Sayı: 3

Eylül- 2023



**EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE**

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

İmtiyaz Sahibi/ Publisher Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına/ *On behalf of Ege University Faculty of Medicine* Rüçhan SERTÖZ Dekan V. / *Dean V.*

Cilt / *Volume:* 62

Sayı / *Issue:* 3

Eylül / *September* 2023

Sayfa / *Pages:* 323-480

**Baş Editör / Editor-in-Chief**

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

**Editörler / Editors**

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

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

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

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

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

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

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

**Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians**

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

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

**Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board**

**Andy J. Francis**  
*Hershey, USA*

**Mark J. Sedler**  
*New York, USA*

**Sherif A. M. Shazly**  
*Assiut, Egypt*

**Ala-Eddin Al Moustafa**  
*Doha, Qatar*

**Marija Milic**  
*Priştina, Kosova*

**Siva Santosh Kumar Pentapati**  
*Bhubaneswar, India.*

**Alp Can**  
*Ankara, Türkiye*

**Mehmet Turgut**  
*Aydın, Türkiye*

**Susana Biasutto**  
*Cordoba, Argentina*

**Ammad Ahmad Farooqi**  
*Lahore, Pakistan*

**Metin Özdemirli**  
*Washington D.C, USA*

**Şükrü Emre**  
*Izmir, Türkiye*

**Bülent Özpolat**  
*Texas, USA*

**Mustafa Çıkrıkçıoğlu**  
*Geneva, Switzerland*

**Tarık Tihan**  
*California, USA*

**Eduardo Weruaga Prieto**  
*Salamanca, Spain*

**Natasa Katanic**  
*Belgrade, Serbia*

**Theodore G. Troupis**  
*Athens, Greece*

**Fahri Şahin**  
*Izmir, Türkiye*

**Ioannis Koutelidakis**  
*Thessaloniki, Greece*

**Ulvi Bayraktutan**  
*Nottingham, UK*

**Hossein Samadi Kafil**  
*Tabriz, Iran*

**Özer Makay**  
*Izmir, Türkiye*

**Ümit Ali Kayışlı**  
*Tampa Florida, USA*

**J. Patrick Barbet**  
*Paris, France*

**Reza Rahbarghazi**  
*Tabriz, Iran*

**Utku Yavuz**  
*Göttingen, Germany*

**Jose A. Karam**  
*Texas, USA*

**Serap Arbak**  
*Istanbul, Türkiye*

**Valeri Zakhartchenko**  
*Munchen, Germany*

**Juzar Ali**  
*New Orleans, USA*

**Sergii Cherenko**  
*Kyiv, Ukraine*

**Derya Akleman**  
*Texas, USA*

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

**Telefon / Phone** : +90 232 390 31 03

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

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

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Türkiye Ministry of Culture and Tourism*  
Sertifika / *Certificate* No. 52149


**Basım / Press**


Ege Üniversitesi Basım ve Yayınevi  
Merkez Kampüs Bornova -İzmir  
Tel: 0 232 342 12 52  
E-posta: [basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr](mailto:basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr)

**Basım Tarihi / Date of Press**

28.09.2023

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

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

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

---

**İÇİNDEKİLER**  
CONTENTS

---

**ARAŞTIRMA MAKALELERİ**  
RESEARCH ARTICLES

---

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında raporları düzenlenen vertebra kırığı olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi: 2021-2022**

*Retrospective evaluation of vertebral fracture cases reported in Ege University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine: 2021-2022*

Ramazan Temürkol      Ender Şenol      Salih Ceran      Vural Çöllü      323

**Do tumor size and location affect survival in upper urinary tract urothelial carcinoma?**

*Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında tümör boyutu ve yerleşimi sağ kalımı etkiler mi?*

Serdar Kalemci      Kasım Emre Ergün      Fuat Kızılay  
Adnan Şimşir      Timur Köse      332

**Laparoscopic right hemicolectomy: comparison of medial and lateral approach**

*Laparoskopik sağ hemikolektomi: medial ve lateral yaklaşımın karşılaştırılması*

Kamil Erözkan      Safa Vatansever      Selim Tamam      Mehmet Şah Benk  
Cem Azılı      Sancar Bayar      Ali Ekrem Ünal      339

**The effect of SARS-CoV2 disease on fatigue, sleep, physical activity, and kinesiophobia in patients with systemic hypertension**

*Sistemik hipertansiyonu olan bireylerde SARS-CoV2 hastalığının yorgunluk, uyku, fiziksel aktivite ve kinezyofobi üzerine etkisi*

Fatih Özden      Zahide Yuvakgil      Mehmet Özkeskin      Zeynep Altın      346

**Development of a chemometric method in urine sample for newly designed hallucinating psychoactive substances: 5-MeO-MiPT**

*Halüsinasyon yapan yeni tasarım psikoaktif maddelerden biri olan 5-MeO-MiPTin idrarda tayinine yönelik kemometrik yöntem geliştirilmesi*

Ezgi Emen      Rukiye Aslan      Melike Aydoğdu  
Hasan Ertaş      Serap Annette Akgür      355

**Comparison of anxiety in Covid-19 inpatients vs healthcare workers in the same ward and at the same time**

*Aynı tarihte aynı serviste bulunan Covid-19 yatan hastaları ile sağlık çalışanlarında anksiyetenin karşılaştırılması*

Ebru Şahan      364



**Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Goal Content for Exercise Questionnaire**

*Egzersiz için Hedef İçeriği Anketi'nin Türkçe versiyonunun kültürler arası adaptasyonu, güvenilirliği ve geçerliliği*

Fatih Özden Mehmet Özkeskin 376

**“Bir ÇEMATEM kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların klinik özellikleri: İzmir örnelemi”**

*“Clinical characteristics of inpatients in an addiction clinic: Izmir sample”*

Özlem Önen Enis Sargın Fevzi Burak Kahraman 385

**İnsan diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin meme kanseri kök hücreleri üzerine etkisi**

*Effect of human dental pulp derived mesenchymal stem cells on breast cancer stem cells*

Gizem İnetiş Yengin Öykü Gönül Geyik Hüsnü Alper Bağrıyanık  
Zeynep Yüce Gülperi Öktem 396

**Kırsal bir bölgede kronik hastalığı olan bireylerin tedaviye uyumu ve sağlık okuryazarlığı**

*Medication adherence and health literacy of individuals with a chronic disease in a rural area*

Ceren Varer Akpınar Aliye Mandıracıoğlu Safiye Ozvurmaz  
Fatma Kurt Nazife Koç 406

**Uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları konusundaki bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmeleri**

*Self-evaluation of residency students' knowledge about physician rights*

Selen Can Temürkol Ahsen Kaya 418

**Hashimoto's encephalopathy presenting with unusual clinical findings in pediatric population: revision of the diagnostic criteria**

*Pediyatrik popülasyonda alışılmamış klinik bulgularla bulunan hashimoto ensefalopatisi: tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi*

Hande Gazeteci Tekin Sanem Yılmaz Murat Ayar  
Pınar Edem Hasan Tekgul 432

**COVID-19 severity stratification using quantitative computed tomography analysis**

*Kantitatif bilgisayarlı tomografi analizi kullanılarak COVID-19 şiddet derecelendirilmesi*

Akın Çinkooğlu Habib Ahmad Esmat Mustafa Bozdağ Selen Bayraktaroğlu  
Naim Ceylan Mehmet Soylu Recep Savaş 440

**Herpes Zoster tanısıyla takip edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi**

*Evaluation of the demographic and clinical characteristics of the patients followed with the diagnosis of herpes zoster*

Fatma Etgü 449

**Kafa travması nedeniyle hospitalize edilen geriatric hastalarda prognozu etkileyen faktörlerin incelenmesi**

*Investigation of factors affecting prognosis in geriatric patients hospitalized for head trauma*

Dilek Arslan 457

**Gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda insulin benzeri büyüme faktörü-1 ile kalsiyum, fosfor ve Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

*Evaluation of the relationship between insulin-like growth factor-1 and calcium, phosphorus and Vitamin D levels in children presenting with growth retardation*

Eren Er

Didem Gülcü Taşkın

467

---

**OLGU SUNUMU**

*CASE REPORT*

---

**Acute phase reaction with zoledronic acid infusion mimicking COVID-19**

*Zoledronik asit infüzyonu sonrası COVID-19'u taklit eden akut faz reaksiyonu*

Öyküm Deniz Koygun

Niyazi Emre Kurşunoğlu

Hatice Özışık

Füsun Saygılı

Banu Sarer Yürekli

473

**Elderly patient diagnosed with myasthenia gravis with recurrent failed weaning and prolonged apnea**

*Tekrarlayan başarısız weaning ve uzamış apne ile tanı konulan yaşlı myastenia gravis hastası*

Cundullah Torun

Tulin Akarsu Ayazoglu

477

## Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında raporları düzenlenen vertebra kırığı olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi: 2021-2022

*Retrospective evaluation of vertebral fracture cases reported in Ege University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine: 2021-2022*

Ender Şenol<sup>ID</sup> Ramazan Temürkol<sup>ID</sup> Salih Ceran<sup>ID</sup> Vural Çöllü<sup>ID</sup>  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Maluliyet hesaplamaları Adli Tıp uygulamalarında önemli bir yer tutan ve maluliyet hesaplamasında kullanılan cetvellerindeki uygulama ve hesaplama farklarından doğan sorunlarla ilgili çalışmaların sıkça yapıldığı bir konudur. Yönetmeliklerin ekinde bulunan cetvellerin yaralanmanın değerlendirmesindeki bakış açılarının farklılığı, benzer arızalarda farklı sonuçlar ortaya çıkabilmesine, bazı olguların değerlendirmesinde yetersiz kaldığı durumlara neden olabilmektedir. Çalışmamızda çelişkili yorumlara neden olan ve ilgili yönetmeliklerdeki hesaplamalarda birden çok modeli bulunan ya da hiç karşılığı olmayabilen travmaya bağlı vertebra (omurga) kırığı olgularının değerlendirilmesi, maluliyet oranı değerlendirmesinde kullanılmakta olan yönetmelik maddelerinin tartışılması ve geliştirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 01.05.2021-01.05.2022 tarihleri arasında vertebra kırığı nedeniyle maluliyet raporu düzenlenmiş 75 olgunun sosyodemografik verileri, olaya ilişkin bilgileri, yaralanan vertebra bölgesi ve kısmı, uygulanan tedavi, değerlendirmede kullanılan çeşitli yönetmeliklere göre maluliyet oranları kaydedilerek frekans ve anlamlılık analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Olguların %84'ünde konservatif tedavi uygulanmışken %16'sında cerrahi tedavi tercih edilmiştir. Olguların meslekte kazanma gücünde azalma oranı ortalama  $9,2 \pm 15,1$ , yaralanma modeline göre engellilik oranı  $11,4 \pm 6,7$ , eklem hareket açıklığı modeline göre ise  $9,6 \pm 7,4$  olarak bulunmuştur. Korpus (gövde) kırığı olanların çoğunluğunda yaralanma mekanizması araç içi trafik kazası olarak bulunmuştur ( $p=0,013$ ). Yalnızca korpus kırığı olan olgularda yaralanma modeline göre hesaplanan engellilik oranı eklem hareket açıklığı modeline göre hesaplanan engellilik oranından yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ). Cerrahi tedavi seçilen olgularda meslekte kazanma gücünde azalma oranı ve her iki modele göre hesaplanan engellilik oranları konservatif tedavi seçilenlere göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,022$  ve  $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Vertebra yaralanmalarına bağlı maluliyet hesaplamalarında kullanılan yöntemlere göre değişen oranlar, itirazlar nedeniyle genellikle kişiler hakkında birden çok rapor düzenlenmesine, dolayısıyla hukuki sürecin uzamasına ve mağduriyetin artmasına neden olmaktadır. Bu sebeple bu tür travmalarda haksız kazanç ya da kayıpların önlenmesi ve hukuki sürecin uzamaması için her üç yönetmelikte de değişiklikler yapılması ya da kapsamlı tek bir yönetmelik üzerinde çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Adli Tıp, vertebra travması, maluliyet, engellilik.

### ABSTRACT

**Aim:** Disability calculations are an important issue in Forensic Medicine applications and studies are frequently conducted on the problems arising from the application and calculation differences in the scales used in the disability calculation.

Sorumlu yazar: Ramazan Temürkol  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir,  
Türkiye  
E-posta: ramazantemurkol@gmail.com  
Başvuru tarihi: 06.02.2023 Kabul tarihi: 22.05.2023

The difference in the points of view in the evaluation of the injury in the tables attached to the regulations may lead to different results in similar malfunctions, and situations where the evaluation of some cases is insufficient. In our study, it was aimed to evaluate the trauma-induced vertebral fracture cases, which cause conflicting interpretations and have more than one model or no equivalent in the calculations in the relevant regulations, and to discuss and develop the regulations used in the assessment of disability rate.

**Materials and Methods:** In our study, frequency and significance analyzes were recorded by recording the sociodemographic data of 75 cases with a disability report due to vertebral fracture between 01.05.2021 and 01.05.2022, information about the event, injured vertebral region and part, treatment applied, disability rates according to various regulations used in the evaluation. has been made.

**Results:** While conservative treatment was applied in 84% of the cases, surgical treatment was preferred in 16%. The mean rate of decrease in earning power in the profession of the cases was found to be  $9.2 \pm 15.1$ , the disability rate according to injury model was  $11.4 \pm 6.7$ , and  $9.6 \pm 7.4$  according to the range of motion model. The mechanism of injury was found to be in-vehicle traffic accident in the majority of patients with corpus fractures ( $p=0.013$ ). Only in cases with corpus fracture, the disability rate calculated according to injury model was found to be higher than the disability rate calculated according to the range of motion model ( $p=0.021$ ). The rate of decrease in occupational earning power and disability rates calculated according to both models were found to be higher in cases in which surgical treatment was chosen compared to those in whom conservative treatment was chosen ( $p=0.001$ ,  $p=0.022$  and  $p=0.001$ , respectively).

**Conclusion:** The rates that vary according to the method used in the calculation of disability due to spinal injuries usually cause more than one report to be issued about people due to objections, thus prolonging the legal process and increasing victimization. For this reason, we think that changes should be made in all three regulations or a single comprehensive regulation should be studied in order to prevent unjust gains or losses in such traumas and to prevent the legal process from prolonging.

**Keywords:** Forensic medicine, vertebral injury, disability.

## GİRİŞ

Maluliyet hesaplamaları Adli Tıp uygulamalarında önemli bir yer tutan ve üzerinde çalışmaların sıkça yapıldığı bir konudur. Bu konu ile ilgili çalışmalar maluliyetin nedenleri, hesaplanma biçimleri, sık meydana gelen vücut bölgeleri ya da sistemleri ile ilgili olduğu gibi, maluliyet hesaplamasında kullanılan cetvellerindeki uygulama ve hesaplama farklarından doğan sorunlarla ilgili olabilmektedir.

Ülkemizde, özellikle trafik kazaları, iş kazaları veya bir başkasının eylemi sonucu yaralanan kişilerin tazminat talepleri için mahkemeler üzerinden ya da sigorta şirketleri vasıtasıyla yapılan bireysel başvurular ile Adli Tıp Anabilim Dallarından veya Adli Tıp Uzmanlarından maluliyet oranı hesaplanması talep edilmektedir (1).

Özellikle ülkemizde sıklığı giderek artan trafik kazası sonucu meydana gelen maluliyet oranı hesabında (2) 11.10.2008 tarihinden önce gerçekleşmiş olaylarda 22.06.1972 tarihli 14223 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan “Sosyal

Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü” (SSSİT) (3), 11.10.2008 ile 01.09.2013 tarihleri arasında meydana gelen olaylarda 11.10.2008 tarihli 27021 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan “Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği” (ÇGMKGKOTİY) (4), 01.09.2013 ile 01.06.2015 tarihleri arasında meydana gelen olaylarda ve ayrıca sigorta poliçesi başlangıç tarihi 01.06.2015 tarihi öncesi olan olaylarda 03.08.2013 tarihli 28727 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan “Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği” (MTİY) (5), 20.02.2019 tarihi öncesinde meydana gelen olaylarda ve sigorta poliçesi başlangıç tarihi 01.06.2015 tarihi sonrası olan olaylarda 23.03.2013 tarihli 28603 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan “Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik” (ÖÖSÖVSKRHY) (6), 20.02.2019 tarihinden sonra meydana gelen olaylarda 20.02.2019 tarihli 30692 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan “Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik”

(EİEDHY) ve “Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik” kullanılmaktadır (7, 8).

Belirtilen yönetmeliklerin ekinde bulunan cetvellerin yaralanmanın değerlendirilmesindeki bakış açılarının farklılığı, benzer arızalarda farklı sonuçlar ortaya çıkabilmesine neden olmaktadır. Bunun dışında kullanılan bazı cetvellerin, bazı olgularda var olan arızanın değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı ya da kullanılan cetvelde tanımlı olmadığı görülmektedir. Bu durumlarda olgunun uygun olarak değerlendirilmesi için bilirkişiler takdir yetkilerini kullanarak; olgunun arızasına en yakın arıza çeşidini kullanmakta ya da olgunun arızasının hiçbir şekilde karşılığı bulunmadığından “ilgili yönetmelikte karşılığı bulunmamaktadır” şeklinde kanaat bildirmektedirler. Sonuç olarak farklı şekilde takdir kullanılması sonucunda, düzenlenen maluliyet raporlarında farklı oranlar tespit edilmekte ve üçüncü rapora ihtiyaç duyulan durumlar nedeniyle de hukuki sürecin uzadığı durumlar ortaya çıkabilmektedir (9). Ayrıca bazı cetvellerde bir arızanın birden fazla değerlendirme şekli olduğu gibi, bazı cetvellerde ise aynı arızanın karşılığı bulunmamaktadır. Başka bir deyişle bir arıza bir yönetmeliğe göre maluliyet ya da engel olarak değerlendirilirken, bir diğerine göre engel ya da maluliyet sayılmamaktadır. Bu da doğal olarak hak kayıpları ile sonuçlanan mağduriyetlere sebep olmaktadır. Bu arızalardan özellikle alt ekstremitte yaralanmalarında yürüyüş bozukluğu veya eklem hareket açıklıkları ile değerlendirmede bilirkişi tarafından karar verilmesi, nörolojik bozukluklarda keza aynı durumun söz konusu olması, cilt ve yüz bölgesi yaralanmalarında eksikliklerin olması ve sık sık takdirengel oranlarının verilmesi, ayrıca vertebra yaralanmalarında Yaralanma Modeli veya Tanı İlişkili Değerlendirme ya da Eklem Hareket Açıklığı Modelinin tercih edilmesinden doğan farklılıklar ilk bakışta göze çarpan sorunlu alanlardandır.

Çalışmamızın ana amacı, çelişkili yorumlara neden olan ve ilgili yönetmeliklerdeki hesaplamalarda birden çok modeli bulunan ya da hiç karşılığı olmayabilen travmaya bağlı vertebra kırığı olgularının değerlendirilmesidir. Çalışmamızın bir diğer amacı da vertebra kırıklarının maluliyet oranı değerlendirilmesinde kullanılmakta olan yönetmelik maddelerinin tartışılması ve geliştirilmesidir. Bu amaçlarla, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim

Dalında vertebra kırığı nedeniyle maluliyet raporu düzenlenen olguların özellikleri değerlendirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında 01.05.2021-01.05.2022 tarihleri arasında vertebra kırığı nedeniyle maluliyet raporu düzenlenmiş olgular dahil edilmiştir. Tazminat dava/soruşturmaları için başvuran vertebra kırığı olmayan olgulara ait raporlar ile ceza davaları için başvuran olgulara ait raporlar veya tıbbi kayıtlarda eksiklikler/sorunlar nedeniyle verilere ulaşılamaması halinde olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olguların olay tarihindeki yaşı, cinsiyeti, olay tarihi, rapor istem tarihi, iddia edilen yaralanma mekanizması (iş kazası, trafik kazası vb.), kırılan vertebra sayısı, kırılan vertebra bölgesi, vertebranın hangi kısmının kırıldığı, uygulanan tedavi şekli, ÇGMKGKOTİY, ÖÖSÖVSKRHY ve EİEDHY'e göre maluliyet oranları kaydedilmiştir. Her olgunun raporlandığı yönetmelikteki hesaplama ek olarak diğer yönetmeliklere göre de hesaplama yapıp karşılaştırılmıştır. Bağımlı değişken olarak maluliyet oranı, bağımsız değişkenler olarak, yaş, cinsiyet, yaralanma mekanizması, kırılan vertebra sayısı, kırılan vertebra bölgesi, vertebranın hangi kısmının kırıldığı, uygulanan tedavi şekli, kullanılan yönetmelik, yönetmelikte kullanılan model alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların kimlik bilgilerine numara içeren kodlar verilmiş ve veriler “Olgu Rapor Formları”na bu kodlarla kaydedilerek bilgisayar ortamına aktarılmış, SPSS 23 for Windows programına yüklenerek %95 güven aralığında değerlendirme yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza; 75 olgu dahil edilmiştir. Olguların 32'si (%42,7) kadın, 43'ü (%57,3) erkektir. Olguların olay tarihindeki yaş ortalaması 40,29±15,92'dir. Yaralanma mekanizmasına bakıldığında; %53,3'ünde (n=40) araç içi trafik kazası, %45,3'ünde (n=34) araç dışı trafik kazasıdır.

Olguların %63,3'ünde (n=49) Asliye Ticaret Mahkemeleri, %26,7'sinde (n=20) Asliye Hukuk Mahkemelerinin istem makamı olarak öne çıktığı görülmüştür. Bunların %60'ında (n=45) istem yazısında kullanılması gereken yönetmelik belirtilmiş olup, bir olguda SSSİT, dokuzunda ÇGMKGAOTİY, 13'ünde MTİY, 23'ünde ÖÖSÖVSKRHY, 29'unda EİEDHY'e göre

değerlendirme istendiği belirtilmiştir. Olay tarihi ile rapor tarihi arasında geçen süreye bakıldığında; en az dört ay, en fazla 150 ay olmak üzere, ortalama 43,7±32,75 ay olarak bulunmuştur.

ÖÖSÖVSKRHY ile EİEDHY'e göre rapor düzenlenen 51 olgunun 47'sinde (%92,2) Yaralanma Modeli veya Tanı İlişkili Değerlendirme Modeline göre, dördünde (%7,8) Eklem Hareket Açıklığı Modeline göre değerlendirme yapılmıştır.

Olguların Meslekte Kazanma Gücünde Azalma Oranı ortalama 9,2±15,1, yaralanma modeline göre engellilik oranı 11,4±6,7, eklem hareket

açıklığı modeline göre ise 9,6±7,4 olarak bulunmuştur. Bu olguların %42,7'sinde (n=32) bir vertebrada, %33,3'ünde (n=25) aynı vertebra bölgesinde birden fazla vertebrada, %24'ünde (n=18) farklı bölgelerde birden fazla vertebrada kırık saptanmıştır. On sekiz olguda (%24,0) servikal (boyun) bölgede, 26 olguda (%34,7) torakal (göğüs) bölgede, 38 olguda (%50,7) lumbal (bel) bölgede, 12 olguda (%16,0) sakral (kuyruk sokumu) bölgede vertebra kırığı tespit edilmiştir (Tablo-1). Tedavilerinde ise, %84'ünde (n=63) konservatif tedavi uygulanmışken %16'sında (n=12) cerrahi tedavi tercih edilmiştir.

**Tablo-1.** Yaralanma mekanizmasına göre kırılan vertebra sayılarının karşılaştırılması.

		Kırılan Vertebra Sayısı							
		Tek		Aynı bölge birden fazla		Farklı bölge birden fazla		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Yaralanma Mekanizması	AİTK	19	47,5%	13	32,5%	8	20,0%	40	100,0%
	ADTK	13	38,2%	11	32,4%	10	29,4%	34	100,0%
	Diğer	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%
	<b>Toplam</b>	<b>32</b>	<b>%42,7</b>	<b>25</b>	<b>%33,3</b>	<b>18</b>	<b>%24</b>	<b>75</b>	<b>100,0%</b>

AİTK: Araç İçi Trafik Kazası, ADTK: Araç Dışı Trafik Kazası

**Tablo-2.** Yaralanma mekanizması ve vertebralarda meydana gelen anatomik bölge kırıklarının karşılaştırılması.

		Yaralanma Mekanizması							
		AİTK		ADTK		Diğer		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Korpus Kırığı	Yok	12	37,5%	20	62,5%	0	0,0%	32	100,0%
	Var	28	65,1%	14	32,6%	1	2,3%	43	100,0%
Korpus Dışı Vertebra Kırığı		22	51,2%	21	48,8%	0	0,0%	43	100,0%
Pedikül Kırığı		0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
Lamina Kırığı		5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	100,0%
Artiküler Proses Kırığı		1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%
Transvers Proses Kırığı		14	45,2%	17	54,8%	0	0,0%	31	100,0%
Spinöz Proses Kırığı		4	50,0%	4	50,0%	0	0,0%	8	100,0%

AİTK: Araç İçi Trafik Kazası, ADTK: araç Dışı Trafik Kazası

**Tablo-3.** Kırılan vertebra sayıları ile yönetmeliklere göre oluşturduğu engellilik oranlarının karşılaştırılması.

Kırılan Vertebra Sayısı	Oran MKGAO		Oran YM		Oran EHA	
	Ortalama		Ortalama		Ortalama	
Tek	8,42		9,38*		4,98 <sup>†‡</sup>	
Aynı bölge birden fazla	10,96		11,38		13,04 <sup>†</sup>	
Farklı bölge birden fazla	8,09		15,12*		12,99 <sup>‡</sup>	

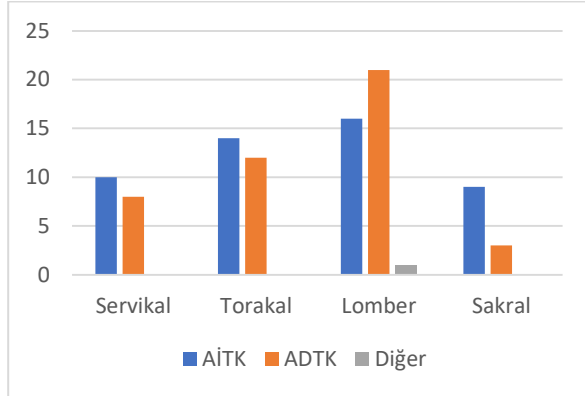
MKGAO: Meslekte Kazanma Gücünde Azalma Oranı, YM: Yaralanma Modeli, EHA: Eklem Hareket Açıklığı Modeli, \*:p=0,017 †: p=0,000 ‡:p=0,001

**Tablo-4.** Vertebra kırığının yeri ve uygulanan tedavi yöntemi ile yönetmeliklere göre oluşturduğu engellilik oranlarının karşılaştırılması.

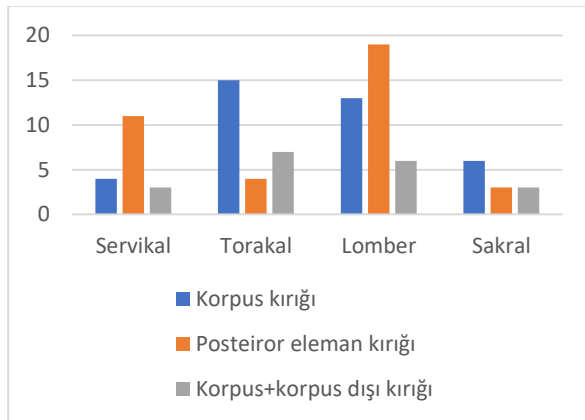
Kırık Yeri		Oran MKGAO	Oran Yaralanma	Oran EHA
		Ortalama	Ortalama	Ortalama
Kırık Yeri	Korpus	14,02	12,95 <sup>†</sup>	9,41 <sup>*</sup>
	Korpus dışı	3,37 <sup>†‡</sup>	9,06 <sup>†</sup>	9,12 <sup>‡</sup>
	Korpus ve korpus dışı	12,34	13,71	11,15
Tedavi	Konservatif	6,52 <sup>§</sup>	10,68 <sup>¶</sup>	8,33 <sup>**</sup>
	Cerrahi	23,20 <sup>§</sup>	15,29 <sup>¶</sup>	16,21 <sup>**</sup>

\*:p=0,021 †: p=0,000 ‡:p=0,000 §: p=0,001 ¶: p=0,022 \*\*: p=0,001

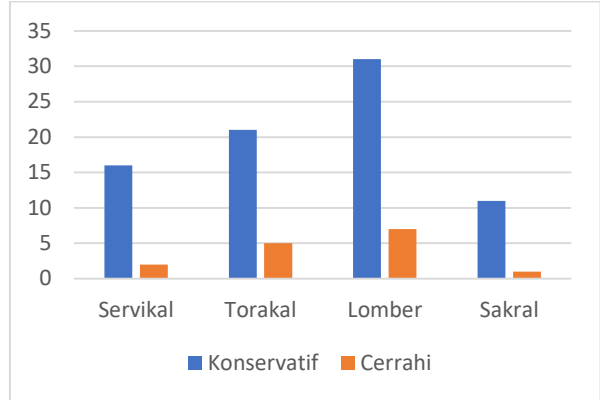
Yaralanma bölgesi ile yaralanma mekanizması ve kırılan vertebra bölümüne ait veriler incelendiğinde; araç içi trafik kazasında torakal ve lumbal vertebraların, araç dışı trafik kazalarında lumbal vertebra kırıklarının öne çıktığı görülmüştür. Bu kırıkların torakal bölgede daha çok korpus kırığına, lumbal bölgede ise posterior eleman kırığına sebep olduğu saptanmıştır (Şekil-1 ve Şekil-2).



**Şekil-1.** Yaralanma bölgesi ile yaralanma mekanizmasının karşılaştırılmasına ait veriler (AİTK: Araç İçi Trafik Kazası, ADTK: araç Dışı Trafik Kazası)



**Şekil-2.** Yaralanma bölgesi ile yaralanma mekanizmasının karşılaştırılmasına ait veriler



**Şekil-3.** Kırık bölgelerinin uygulanan tedaviye göre karşılaştırılması

Trafik kazası nedeniyle yaralanan 74 olguda; korpus kırığı olanların çoğunluğunda yaralanma mekanizması araç içi trafik kazası olarak bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,013). Olguların 43'ünde (%57,3) vertebra korpus kırığı, 43 olguda (%57,3) korpus dışı vertebra kırığı tespit edilmiştir. Korpus dışı vertebra kırıkları, olguların 31'inde transvers proses (yanal çıkıntı), sekizinde spinöz proses (dikensi çıkıntı), beşinde lamina (tabaka), ikisinde pedikül (ayakçık) ve birinde artiküler proses (eklem çıkıntısı) yerleşimli olduğu saptanmıştır (Tablo-2).

Araştırmaya dahil edilen olgular uygulanan tedaviye göre incelendiğinde büyük çoğunluğunun konservatif tedaviyle izlendiği bulunmuştur (Şekil-3).

Yaralama modeline göre yapılan hesaplamalarda tek vertebra kırığı olan olguların engellilik oranlarının farklı bölgede birden fazla vertebra kırığı olan olguların engellilik oranlarından istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,017). Benzer şekilde Eklem Hareket Açıklığı Modeline göre yapılan

hesaplamalarda tek vertebra kırığı olan olguların engellilik oranlarının hem aynı bölgede birden fazla vertebra kırığı olan hem farklı bölgede birden fazla vertebra kırığı olan olguların engellilik oranlarından istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,001$ ) (Tablo-3).

Yalnızca korpus kırığı olan olgularda Yaralanma Modeline göre hesaplanan engellilik oranı Eklem Hareket Açıklığı Modeline göre hesaplanan engellilik oranından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ) (Tablo-4).

Yalnızca korpus dışı vertebra kırığı olan olgularda ise hem Yaralanma Modeline göre hem de Eklem Hareket Açıklığı Modeline göre hesaplanan engellilik oranı, hesaplanan Meslekte Kazanma Gücünde Azalma Oranından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,000$ ). Tedavi türüne göre değerlendirme yapıldığında; cerrahi tedavi seçilen olguların hesaplanan meslekte kazanma gücünde azalma oranı ve her iki modele göre hesaplanan engellilik oranları konservatif tedavi seçilen olgulara göre Mann-Whitney U testi uygulandığında, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,022$  ve  $p=0,001$ ) (Tablo-4).

## TARTIŞMA

Çalışmamızdaki demografik veriler dikkate alındığında; erkek olguların kadın olgulara göre daha fazla sayıda olması diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında şaşırtıcı bir durumla karşılaşılmalıdır. Tüm adli vakalarda olduğu gibi maluliyet olgularında da erkek olguların yüksek oranda olması bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur. Yine aynı şekilde, olguların yaş ortalamalarına baktığımızda, bizim çalışmamızla uyumlu olarak ortalama 40 yaş civarındaki olguların başvurduğu görülmüş olup, bu yaş grubundaki kişilerin, iş ve sosyal hayatta aktif olan yaş gruplarından olmaları ve diğer gruplara göre daha çok yaralanmaya maruz kalmaları; literatür de göz önünde bulundurulduğunda beklenen bir durumdur (2,10–18) Ancak bu yaş ortalamasına sahip insanların özellikle iş gücünde meydana gelen kayıpların ülke ekonomisi açısından önemli sonuçlarının olduğu düşünüldüğünde, çalışma hayatına etkisi açısından oldukça olumsuz bir durumdur. Ayrıca diğer çalışmalarda olduğu gibi yaralanma ve maluliyete neden olma açısından; trafik kazalarının en sık neden olması ve bunun yıllar içerisinde giderek artıyor olması, bu

konudaki önlemlerin artırılması konusunda uyarıcı bir unsurdur.

Raporları isteyen makamların dağılımına baktığımızda; bizim çalışmamızda Asliye Ticaret Mahkemesi öne çıkmaktayken, Kaya ve arkadaşları 2015 yılında yaptığı çalışmada %76'sının Asliye Hukuk Mahkemeleri olduğunu, bunu Asliye Ticaret Mahkemelerinin takip ettiğini belirtmiştir (18). Bu durumun, mahkemelerin yıllar içerisinde meydana gelen iş bölümü değişikliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (9).

Trafik kazası nedeniyle yaralanan 74 olguda; korpus kırığı olanların çoğunluğunda yaralanma mekanizması araç içi trafik kazası olarak bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,013$ ). Olguların 43'ünde (%57,3) vertebra korpus kırığı, 43 olguda (%57,3) korpus dışı vertebra kırığı tespit edilmiştir. Korpus dışı vertebra kırıkları olguların 31'inde transvers proses, sekizinde spinöz proses, beşinde lamina, ikisinde pedikül ve birinde artiküler proses yerleşimli olduğu saptanmıştır. Daha önce maluliyet ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde vertebra yaralanmalarının tüm olgular arasında üçüncü sırada yer aldığı, bunların da yaklaşık yarısının %46'sının korpus yükseklik kaybı ile sonuçlandığı, çalışmamızla uyumlu olarak büyük kısmına konservatif tedavi uygulandığı saptanmıştır. Görüldüğü gibi, vertebra yaralanmaları travmalar arasında alt ekstremitelerden sonra en hassas bölge olarak dikkati çekmiştir (19).

Vertebra yaralanmalarının değerlendirilmesinde son zamanlarda kullanılan cetvellere bakıldığında üç yönetmelikten ikisi olan ÖSÖVSKRHY ile EİEDHY'e göre değerlendirmelerde iki farklı değerlendirme dikkati çekmektedir. Bunlardan biri Yaralanma Modeli veya Tanı İlişkili Değerlendirme, diğeri ise Eklem Hareket Açıklığı Modelidir (6, 7). Buradaki sorun aynı arıza her iki modelden biri seçilerek hesaplandığında engel-özür oranlarının farklı çıkmasıdır. Ayrıca Yaralanma Modeli veya Tanı İlişkili Değerlendirmede aynı bölgede birden fazla kırık olduğunda nasıl bir hesaplama yapılacağı belirtilmemiştir. Bu nedenle bilirkişinin takdir uygulamak zorunda kaldığı hesaplamalar ortaya çıkabilmektedir (14). Diğer yandan Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerinin vertebra değerlendirmesinde; vertebra yaralanmaları sonucunda vertebranın korpus kısmında gelişen yükseklik kaybı derecesi, vertebra füzyon (birleştime) ameliyatları, vertebra



posterior (arka) eleman kırıkları gibi bölgelere bakılarak oran verilebilmektedir. Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerinde vertebra korpus kırıkları sonrası oluşan yükseklik kayıpları 1/2, 1/3 gibi kısıtlı bir şekilde belirtildiği, posterior eleman kırıklarının değerlendirilmesi açısından sadece bel bölgesinde musculus quadratus kesilmesine bağlı posterior eleman kırıklarının oransal karşılıkları olduğu belirtilmiştir. Bu maddelerde vertebra yükseklik kayıplarının sadece maddede belirtilen oranlarda olması durumunda oransal karşılığı olabildiği, servikal ya da torakal bölge posterior eleman kırıklarının oransal karşılıklarının olmadığı görülmektedir. Engel Oranları Alan Kılavuzunda ise vertebra yükseklik kayıplarının yüzdesel olarak 0-%25, %25-%50, %50'den fazla olmak üzere belirli aralıklarla sınıflandırıldığı, servikal, torakal ve lumbal vertebraların anterior ve posterior elemanlarını kapsayacak şekilde ayrı ayrı tablolarda ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiği, ayrıca vertebra eklem hareketlerinin de ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiği görülmektedir (4, 14). Kadı ve arkadaşları Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerine göre düzenledikleri raporda vertebra kompresyon kırığı olan olguya takdirenden indirim uyguladıklarını belirtmişlerdir (17). Hilal ve arkadaşları çalışmalarında vertebra bölgesinde takdir uyguladıklarını belirtmişlerdir (20). Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerinin vertebra değerlendirmesinde eksiklerinin olduğu, bu eksiklerin başında vertebra yükseklik kayıpları düzeylerinin ayrıntılı bir şekilde belirtilmemesi, posterior eleman kırıklarının değerlendirmesinde eksiklikler olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm olgular değerlendirilirken her bir olgunun raporlarındaki hesaplama ek olarak diğer iki yönetmeliğe göre de hesaplama yapıp karşılaştırılmıştır. Böylece aynı travmaya sahip olgularda; farklı yönetmelik ve hesaplamalar ile ne kadar fark ortaya çıkacağı ortaya konmak istenmiştir. Bu noktadan hareketle, olguların Meslekte Kazanma Gücünde Azalma Oranı ortalama  $9,2 \pm 15,1$ , yaralanma modeline göre engellilik oranı  $11,4 \pm 6,7$ , eklem hareket açıklığı modeline göre ise  $9,6 \pm 7,4$  olarak bulunmuştur. Burada ÇGMKGAOTİY'i ile ÖÖSÖVSKRHY ve EİEDHY'nin eklem hareket açıklığı modeli birbirine yakın oranlara sahipken travma modelinde yüzde ikilik bir fark bulunmaktadır. Tek vertebra kırığı söz konusu olduğunda; engellilik oranlarının farklı bölgede birden fazla vertebra kırığı olan olguların engellilik oranlarından

istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür.

Yalnızca korpus kırığı olan olgularda Yaralanma Modeli veya Tanı İlişkili Değerlendirme bölümüne göre hesaplanan engellilik oranı Eklem Hareket Açıklığı Modeline göre hesaplanan engellilik oranından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Korpus kırığı söz konusu olduğunda eklem hareket açıklığı modeli oran açısından diğerine göre hasta açısından dezavantajlı bir hesaplama olarak dikkati çekmektedir. Korpus dışı vertebra kırığı olan olgularda ise hem Yaralanma Modeli veya Tanı İlişkili Değerlendirme bölümüne göre hem de Eklem Hareket Açıklığı Modeline göre hesaplanan engellilik oranı, hesaplanan Meslekte Kazanma Gücünde Azalma Oranından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun da nedeni Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespitinde kullanılan Cetvellerde bu kırıkların karşılığının bulunmamasıdır.

## SONUÇ

Sonuç olarak vertebra yaralanmaları özellikle trafik kazasına bağlı yaralanmalarda önemli yer tutan ve maluliyet-engellilikle sonuçlanan önemli bir travmadır. Tedavilerinde çoğunlukla cerrahi yaklaşım tercih edilmemesine rağmen cerrahi tedavi alan olguların yaralanma ağırlığının konservatif tedavi edilen olgulara göre daha ağır olduğu aşikârdır. Bu tür travmalar pozisyon ve hareket bozukluklarından ağrı bozukluklarına (21) kadar birçok kalıcı durumla karşımıza çıkabilmektedir. Tıbbi iyileşme süreleri de oldukça uzundur. Bunun yanı sıra tazminat davaları söz konusu olduğunda raporlama sürecinde bilirkişinin kullandığı hesaplama yöntemine, kişinin geçirdiği travmanın tarihine göre aldığı engel-maluliyet oranlarının değişiklik gösterdiği görülmektedir. Ayrıca kullanılan yöntemlere göre değişen oranlar, itirazlar nedeniyle genellikle kişiler hakkında birden çok rapor düzenlenmesine, dolayısıyla hukuki sürecin uzamasına ve mağduriyetin artmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada da Yargıtay 17. Hukuk Dairesi'nin 376 bozma kararına ulaşıldığı haksız fiilin gerçekleştiği tarihte yürürlükte olmayan tüzüğe/yönetmeliğe göre rapor düzenlenmesinin en sık ( $n=262$ , %69,7) bozma nedeni olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla; alınan raporlar arasında çelişkili oranlar olması, hangi tüzüğün/yönetmeliğin esas alındığının belli olmaması/anlaşılabilmesi olarak belirtilmiştir (18). Bu sebeple bu tür travmalarda haksız

kazanç ya da kayıpların önlenmesi ve hukuki sürecin uzamaması için her üç yönetmelikte de değişiklikler yapılması ya da kapsamlı tek bir

yönetmelik üzerinde çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Kaynaklar

1. Hilal A. Maluliyet Hesaplamalarında Karşılaşılan Sorunlar. Adli Tıp Bülteni 2016;21(2):12-3. <https://doi.org/10.17986/blm.2016220387>.
2. Ata U, Şenol E, Çelik C. Comparison of the Rate of Loss of Earning Power with Disability Rate in Cases Applying to the Faculty of Medicine Department of Forensic Medicine at Ege University. Bull Leg Med. 2021;26(3):180–8.
3. Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü: 14223 Sayılı 22.06.1972 Tarihli Resmî Gazete; Erişim adresi: <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/2.5.74496.pdf>. Erişim Tarihi: 03.02.2023.
4. Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği: 11.10.2018 tarihli 27021 sayılı Resmî Gazete; Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.12511&Mevzuatlliski=0&sourceXmlSearch=>. Erişim Tarihi: 13.05.2019.
5. Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 03.08.2013, Resmî Gazete Sayısı: 28727. Erişim Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/08/20130803-6.htm>. Erişim Tarihi: 03.02.2023.
6. Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi: 30.03.2013, Resmî Gazete Sayısı: 28603. Erişim Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/03/20130330-4.htm>. Erişim Tarihi: 03.02.2023.
7. Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi: 20.02.2019, Resmî Gazete Sayısı: 30692. Erişim Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-2.htm>. Erişim Tarihi: 03.02.2023.
8. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi: 20.02.2019, Resmî Gazete Sayısı: 30692. Erişim Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm>. Erişim Tarihi: 03.02.2023.
9. Altındağ H, Şenol E. Maluliyet hesaplamasında göz önünde bulundurulmuş cetvellerde yer almayan arızaların değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi 2022;61(4):636–45.
10. Eroğlu İ. 2015-2016 Yılları Arasında Adli Tıp Anabilim Dalında “Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği Cetvelleri” Kullanılarak Düzenlenmiş “İş Gücü Kaybı (Maluliyet)” Konulu Rapor Sonuçlarının “Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmeliğindeki Özur Oranları Cetveli” İle Karşılaştırılması. Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Küpeli [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Isparta]: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2017.
11. Yıldırım S. Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı İçin Gönderilen Olguların Değerlendirilmesi ve Engellilik Listesi ile Karşılaştırılması. Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Kurttaş [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Kocaeli]: Kocaeli Üniversitesi; 2017.
12. Seviçin S. Adli Tıp Anabilim Dalımıza 2017-2018 Yıllarında Başvurmuş ve ‘Yaralanma Nedeniyle Lokomotor Sistem Kısıtlılıklarının İşlev Zayıflaması Ya Da Yitilmesi Niteliğinde Olup Olmadığı’ Konusunda Görüş Verilmiş Olguların ‘Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırılması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik’ İçerisinde Yer Alan Özur Oranları Cetvelinden Yararlanılarak Yeniden Değerlendirilmesi ve Standardizasyon Çalışması. Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir Yıldız [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Isparta]: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2017.
13. Vural T. Trafik Kazası Sonrasında Düzenlenen Maluliyet Raporlarında Yaşanan Sorunlar ve Maluliyet Oranlarının İlgili Yönetmeliklere Göre Karşılaştırılması. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Talip Şener [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Erzurum]: Atatürk Üniversitesi; 2020.
14. Altındağ H. Maluliyet Hesaplamasında Göz Önünde Bulundurulmuş Cetvellerde Yer Almayan Arızaların Değerlendirilmesi. Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ender Şenol [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [İzmir]: Ege Üniversitesi; 2021.

15. Hilal A, Akgündüz E, Kaya K, Yılmaz K, Çekin N. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına Gelen Maluliyet Raporlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Bull Leg Med.2017;22(3):189–93.
16. Kumral B, Ünal A, Oğuz K, Gündoğmuş ÜN. Travmaya bağlı kalıcı nörolojik hasar: adli tıpta önemli bir son karar. Journal of Neurological Sciences 2013; 30: 82-92.
17. Kadı MR, Kadı G, Balcı Y, Göçeoğlu ÜÜ. Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranları ile Takdir Oranlarının Değerlendirilmesi: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Olguları. Bull Leg Med. 2018;23(2):77–88.
18. Kaya A, Çelik C, Aktaş EÖ, Güler H, Şenol E. Yargıtay Kararları Işığında Trafik Kazasına Bağlı Maluliyet Oranı Hesaplamalarında Dikkat Edilecek Unsurlar. Bull Leg Med. 2020;25(3):176–81.
19. Ata U. EÜTF Adli Tıp Anabilim Dalında Düzenlenen Meslekte Kazanma Gücündeki Azalma Oranı Raporlarının Engelli Sağlık Kurulu Raporları İle Karşılaştırılması. Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ender Şenol [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [İzmir]: Ege Üniversitesi; 2019.
20. Gürbüz V. 2013-2016 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Adli Tıp Anabilim dalı tarafından yazılan maluliyet raporlarının değerlendirilmesi, ülkemizdeki ve dünya çapındaki kıyaslamaları. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şerafettin DEMİRCİ [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Konya]: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2017.
21. Temürkol R, Şenol E, Kaya A, Can Temürkol S. Bir Olgu Eşliğinde Maluliyet Değerlendirmelerinde “Ağrı”. 1. Uluslararası 4. Ulusal Sağlık Hizmetleri Kongresi Isparta, INHSC2022, Kongre Kitabı 2022;189–94.

## Do tumor size and location affect survival in upper urinary tract urothelial carcinoma?

*Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında tümör boyutu ve yerleşimi sağ kalımı etkiler mi?*

Serdar Kalemci<sup>ID</sup>

Kasım Emre Ergün<sup>ID</sup>

Fuat Kızılay<sup>ID</sup>

Adnan Şimşir<sup>ID</sup>

Timur Köse<sup>ID</sup>

Ege University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to evaluate the effect of tumor location based on clinicopathologic features on cancer-specific survival (CSS) of patients who were treated surgically for locally/locally advanced upper tract urothelial carcinoma (UTUC).

**Materials and Methods:** A single-center series of 145 patients with UTUC who underwent radical nephroureterectomy between May 2010 and August 2019 were included in the study. Patients were stratified based on the location of the tumor as renal pelvis and ureter located tumor. Clinicopathologic characteristics and oncological outcomes were compared according to tumor location and CSS rates after surgery were graphically explored using Kaplan–Meier curves.

**Results:** At a mean follow-up time of 41.8 (4-124) months after surgery, 65 patients (44.8%) died from UTUC. Kaplan-Meier curves showed that tumor location was not associated with CSS in the analysis performed according to tumor stage, grade, and size. In the analysis that was conducted without regard to tumor location, worse CSS was found for patients with pT3 disease versus those with  $\leq$ pT2 and with high-grade tumors versus those with low-grade ( $p=0.025$  and  $p=0.011$ , respectively).

**Conclusion:** Tumor location was not associated with CSS in any of the analyses. Regardless of tumor location, patients with pT3 disease and high-grade tumors, have a worse prognosis. Further studies on prognostic factors are needed to evaluate the advantages of these factors in the management of patients with UTUC.

**Keywords:** Cancer-specific survival; nephroureterectomy, renal pelvis; upper tract urothelial carcinoma; ureter.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, lokal/lokal ileri üst sistem ürotelyal karsinomu nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen hastaların klinikopatolojik özelliklere dayalı tümör yerleşiminin kansere özgü sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza, Mayıs 2010 ile Ağustos 2019 arasında üst üriner sistem ürotelyal karsinomu nedeniyle radikal nefroureterektomi yapılan 145 hasta dâhil edildi. Hastalar tümörün yerleşimine göre renal pelvis ve üreter yerleşimli tümör olarak sınıflandırıldı. Klinikopatolojik özellikler ve onkolojik sonuçlar, tümör yerleşimine göre karşılaştırıldı ve ameliyat sonrası kanser spesifik sağ kalım oranları Kaplan-Meier eğrileri kullanılarak grafiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Radikal nefroureterektomi ameliyatından sonra ortalama 41,8 (4-124) aylık takip süresinde 65 hasta (%44,8) üst üriner sistem ürotelyal karsinom tümörü nedeniyle öldü.

Corresponding author: Serdar Kalemci  
Ege University, Faculty of Medicine, Department of Urology,  
Izmir, Türkiye  
E-mail: [serdarkalemci@gmail.com](mailto:serdarkalemci@gmail.com)  
Application date: 23.10.2022 Accepted: 11.12.2022

*Kaplan-Meier eğrileri, tümör evresi, derecesi ve boyutuna göre yapılan analizde tümör lokasyonunun kanser spesifik sağkalım ile ilişkili olmadığını gösterdi. Tümör yerleşimine bakılmaksızın yapılan analizde, pT3 hastalığı olanlarda  $\leq$ pT2 olanlara ve yüksek dereceli tümörü olanlarda da düşük dereceli olanlara göre daha kötü kanser spesifik sağkalım değerleri bulundu (sırasıyla  $p=0.025$  ve  $p=0.011$ ).*

**Sonuç:** Tümör yerleşimi, yapılan analizlerin hiçbirinde kanser spesifik sağkalım ile ilişkilendirilmedi. Tümörün yerleşiminden bağımsız olarak, pT3 hastalığı ve yüksek dereceli tümörleri olan hastalar daha kötü bir prognoza sahip olduğu görüldü. Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlu hastaların yönetiminde bu faktörlerin avantajlarını değerlendirmek için prognostik faktörler hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Kansere özgü sağkalım; nefroüretrektomi, renal pelvis; üst sistem ürotelyal karsinomu; üreter.

## INTRODUCTION

Urothelial carcinoma is a malignancy derived from the urothelial epithelium lining the urinary tract from the renal pelvis until the urethra. Urothelial carcinoma may arise from any part of the urinary tract and bladder tumors account for 90-95% of urothelial carcinomas (1). In contrast, upper tract urothelial carcinoma (UTUC) is relatively rare and comprises only 5%-10% of all urothelial carcinomas and 5%-7% of all renal neoplasms (2). Tumors of the upper urinary tract are almost twice as common in men compared with women, with a peak incidence occurring in the eighth decade of life (2). Although promising results have been achieved with conservative approaches in selected patients, the standard treatment for non-metastatic UTUC is radical nephroureterectomy (RNU) with bladder cuff resection.

Despite the advancement in surgical techniques and due to widespread use of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, the survival of patients with UTUC has significantly improved over time. Patients with UTUC have more advanced disease compared to urothelial carcinomas of the bladder and a poor prognosis with a 5-year cancer-specific survival (CSS) of less than 50% for pT2/pT3 and less than 10% for pT4 disease (3). Many tumor-related prognostic factors have been identified to assist urologists in the decision-making phase regarding the patients' further treatment management.

There are conflicting results in the literature and there is no consensus on patient prognosis based on disease location (4, 5). This study aims to present additional data on the effect of clinicopathological characteristics based on tumor location on CSS of patients treated surgically for UTUC.

## MATERIALS and METHODS

### Patient Selection and Inclusion Criteria

A single-center, retrospective study was conducted. Ethics committee approval for this

study was obtained from the local ethical Committee. (Date: 21.07.2022, Reference number: 22-7T/14). Our analysis looked retrospectively at outcomes for a large cohort of patients treated. All data analysed were collected as part of routine diagnosis and treatment. Patients were diagnosed and treated according to national guidelines and agreements. The study was prepared in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. Between May 2010 and August 2019, 158 patients treated for clinically localized UTUC with renal pelvis or ureter at our institution were enrolled. Patients with a history of muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder or undergone radical cystectomy, previous contralateral upper UTUC, those with multifocal UTUC, non-urothelial carcinoma such as squamous cell and adenocarcinoma, and incomplete follow-up data were excluded from the study. Overall, the study focused on the remaining 145 patients. Medical files and hospital records were reviewed retrospectively to analyze the clinical and pathological data on disease-specific survival. All patients have undergone open or laparoscopic RNU with bladder cuff excision. The open RNU procedures were performed by two incisions, with a flank incision followed by a separate lower-quadrant Gibson incision. The laparoscopic RNU procedures were performed using transperitoneal laparoscopic nephrectomy followed by a separate lower-quadrant Gibson incision. Regional lymphadenectomy was performed only in patients with clinically positive lymph nodes in preoperative diagnostic evaluation.

### Data Collection and Pathological Evaluation

The database included the following parameters: gender, age at diagnosis, tumor characteristics (size, grade, location, pathological stage, and lymph node status), follow-up time, and oncological outcomes. RNU specimens of 145 patients were evaluated by two experienced genitourinary pathologists and processed according to standardized procedures. Tumor

location was categorized as renal pelvis and ureter. According to tumor size, patients were categorized into two groups (<3cm and >3cm) based on the size of the threshold in previous studies (6, 7). Tumor node metastasis (TNM) classification (WHO 2016) was used for pathological staging (8).

### Follow-up Protocol

Patients were followed up at 3 months and 6 months, then every 6 months for 2 years following surgery and annually thereafter. Follow-up included physical examination, laboratory tests, cystoscopic evaluation, and a thoraco-abdominopelvic computed tomography scan. CSS was determined from surgery to the last date of the patient's visit or death related to UTUC (local recurrence or distant metastasis).

### Statistical Analysis

The data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences, version 17.0 (SPSS, Chicago, Ill) program. The groups were compared using the chi-square and Mann-Whitney U tests. Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test were used for CSS data. Statistical significance was considered as p-value <0.05.

## RESULTS

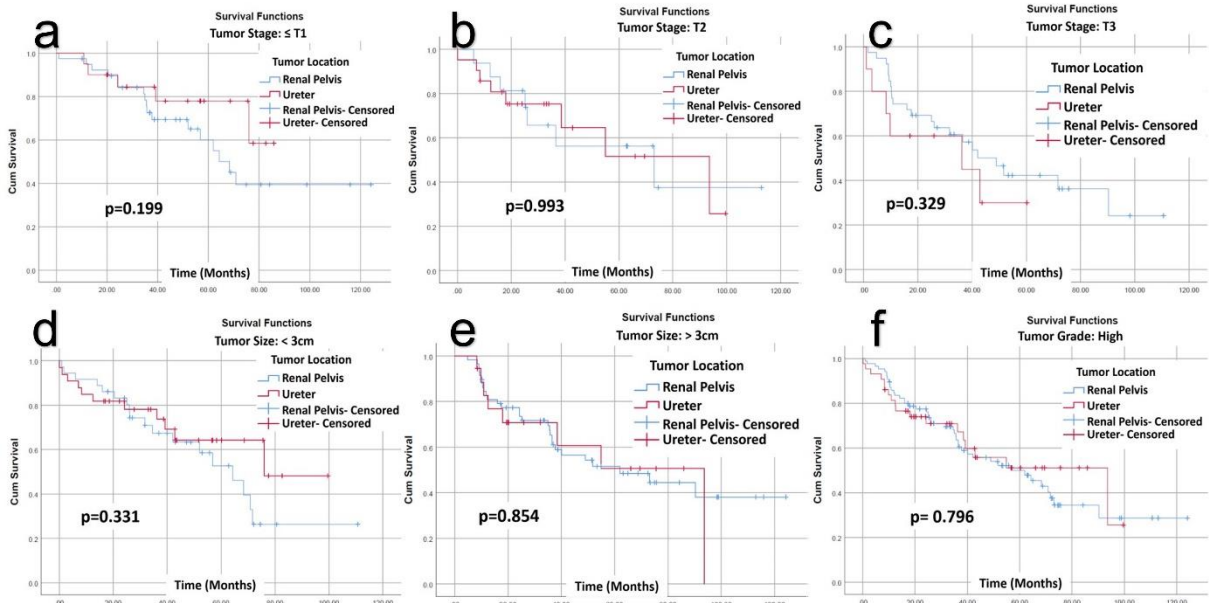
145 out of 158 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Overall, 94 patients had a renal pelvic tumor (64.8%) and 51 patients had ureteral tumor (35.2%). The mean age of the study population was 67 (34-93) years and the majority of the patients were men (116 vs

29). According to tumor size, 69 patients (47.5%) had a tumor <3cm and 76 patients (52.5%) had a tumor >3cm. When comparing renal pelvic and ureteral located tumors, there were no differences in age, gender distribution, tumor size, tumor grade, and nodal status (Table-1). Probably due to the large difference in the number of patients between the two groups, a significant difference was observed between the pathological T stages of both groups (p=0.026) and the presence of locally advanced disease (pT3) was higher in renal pelvic tumors than ureteral tumors (p=0.01).

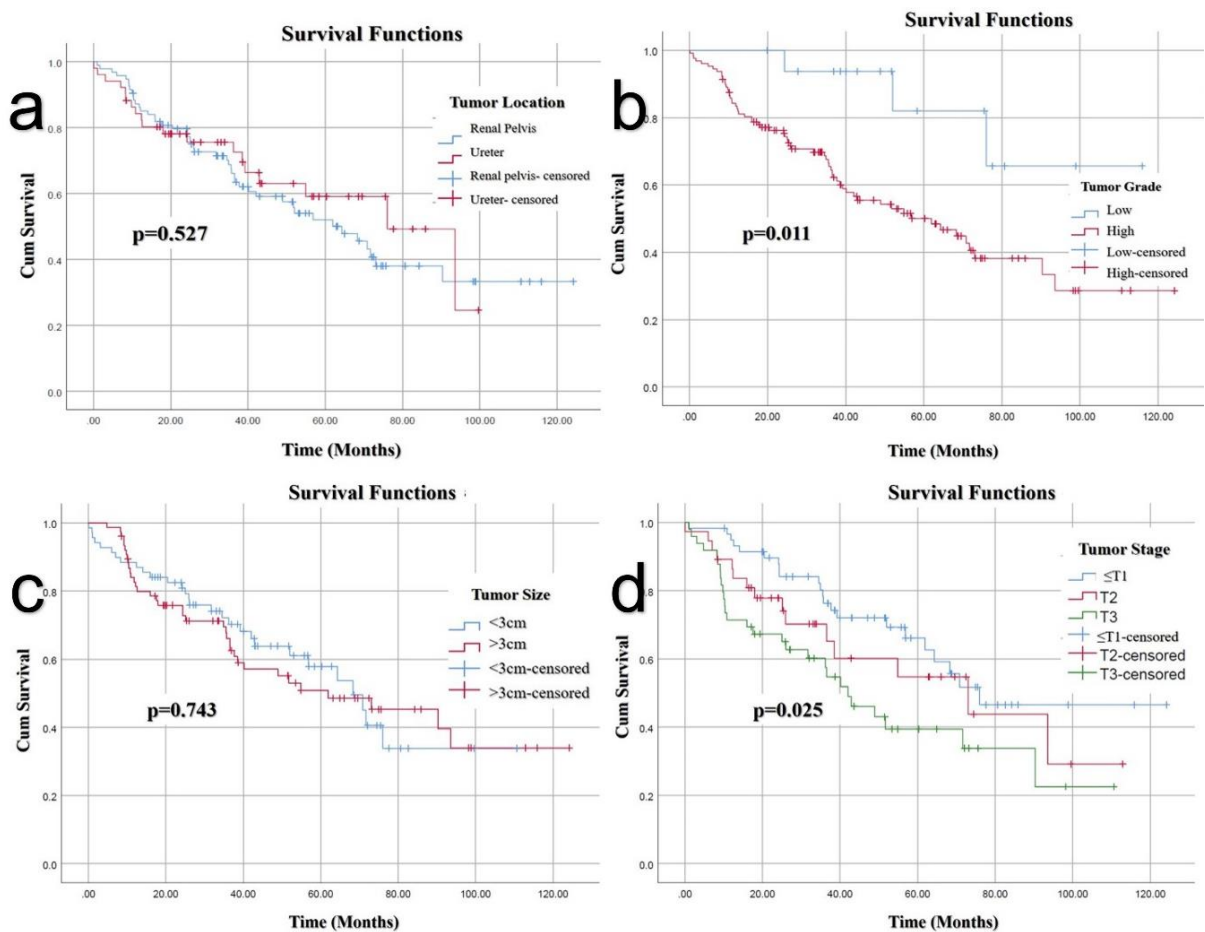
The mean follow-up time after surgery was 41.8 (4-124) months. In this cohort, 65 patients died from UTUC, including 46 (70.7%) patients with a tumor located in the renal pelvis and 19 (29.3%) patients with a tumor located in the ureter. During the postoperative follow-up, it was observed that 33 of the patients (35.1%) with tumors located in the renal pelvis and 17 of the patients (33.3%) with tumors located in the ureter had an intravesical recurrence. When data were stratified according to pathological characteristics (pathologic stage, tumor size, tumor grade) by primary tumor location (renal pelvis versus ureter), no significant difference was found between the renal pelvis and ureteral tumors in terms of CSS (Figure-1). However, when we did not stratify the patients as tumor localization, Kaplan-Meier curves showed worse CSS for patients with pT3 disease versus those with ≤pT2 and with high-grade tumors versus those with low-grade (p=0.025 and p=0.011, respectively) (Figure-2).

**Table-1.** Characteristics and clinicopathological features of the patients stratified by tumor location.

<b>Age (years)</b>	67.8 (42-93)	65.7 (34-85)	0.293
<b>Sex, n (%)</b>			
<b>Men</b>	78 (82.9)	38 (74.5)	0.223
<b>Women</b>	16 (17.1)	13 (25.5)	
<b>Tumor size, n (%)</b>			
<b>&lt;3cm</b>	58 (61.7)	33 (64.7)	0.721
<b>&gt;3cm</b>	36 (38.3)	18 (35.3)	
<b>Tumor grade, n (%)</b>			
<b>Low</b>	9 (9.5)	8 (15.6.)	0.275
<b>High</b>	85 (90.5)	43 (84.3)	
<b>Tumor stage, n (%)</b>			
<b>Ta</b>	10 (10.6)	11 (21.5)	
<b>T1</b>	29 (30.8)	9 (17.6)	0.026
<b>T2</b>	16 (17)	21 (41.1)	
<b>T3</b>	39 (41.4)	10 (19.6)	
<b>Lymph node metastasis, n (%)</b>			
<b>No/Nx</b>	91 (96.9)	50 (98)	0.655
<b>N1</b>	3 (3.1)	1 (2)	



**Figure-1.** Kaplan-Meier survival curves for cancer-specific survival stratified by tumor location (According to; a:  $\leq T1$  stage, b: T2 stage, c: T3 stage, d: tumor size < 3cm, e: tumor size > 3cm, f: high grade tumor)



**Figure-2.** Kaplan-Meier survival curves for cancer-specific survival stratified by tumor characteristics (According to; a: tumor location, b: tumor grade, c: tumor size, d: tumor stage).



## DISCUSSION

There is a long debate on the influence of the tumor location (ureter versus renal pelvis) on the prognosis of patients with UTUC. A conclusive statement about the effect of tumor location on UTUC prognosis cannot be made due to a lack of prospective studies. In the current series of 145 patients with UTUC, we investigated the CSS rates and pathological factors that affect the CSS of patients who underwent standard surgical treatment after diagnosis of UTUC and we did not detect a significant difference in UTUC CSS when stratifying patients to their pathological characteristics by ureteral and renal pelvis tumor location.

To date, several prognostic models have been developed for UTUC and are used for clinical decision-making for optimal management (9-11). These models can be used in the post-treatment setting to predict disease recurrence or CSS. In a study, they tested the prognostic value of pathologic characteristics such as pT stage, lymph node metastasis, lymphovascular invasion and they developed models predicting the individual probabilities of CSS after RNU. They found 81.5% accuracy for predicting CSS and characteristics were independently associated with cancer-specific mortality (9). Similarly, a unique and optimized nomogram composed to predict CSS after RNU by combining the two largest multicenter data, T stage was found as the most important univariable predictor of CSS (10). An online nomogram was developed to provide an accurate estimate of the individual risk of cancer-specific mortality, and performed well across a wide range of threshold probabilities using decision curve analysis, and also underlined a requirement of a novel molecular marker (11). The accuracies of two post-operative nomograms for 5-year CSS were found to be 81% and 78%, respectively (12, 13).

The effect of tumor location on the prognosis of patients with UTUC is still discussed in the literature with conflicting results. Although tumor size is not included in the prognostic factors defined for UTUC in the up-to-date European Association of Urology UTUC guidelines (14). Several studies indicate tumor location as an independent predictor factor on CSS (15,16). In a study, Park et al. stated that pelvic tumors have a better prognosis in patients with pT3 disease compared to tumors in the ureter and suggested that this difference may be due to the protective

role of the renal parenchyma (17). In another study conducted similarly, they stated that the tumors in the distal ureter had a better prognosis than the more proximal tumors, and declared that the factor leads this was the urothelium in the distal ureter was surrounded by thicker muscle tissue than the urothelium tissue in the proximal ureter and pelvis (18). In the present study, there was no difference in CSS between the renal pelvis and ureteral tumors. Since most of the studies investigating the effect of tumor location on prognosis are retrospective studies, a determinative decision can be only achieved with multi-center prospective studies.

In the postoperative period, the pathologic tumor stage has a crucial role in classifying the prognosis and treatment strategies of patients with UTUC. Several meta-analyses, including large and multi-institutional studies, have confirmed the prognostic value of common pathological factors (i.e., tumor stage, size, and grade, size and lymph node metastasis) (19, 20). According to these studies, patients with pTa/pT1 disease have a 5-year CSS rate of >90%, whereas patients with pT4 UTUC have a rate of 20% CSS (21, 22). In our cohort, at a mean follow-up of 41.8 months, we found that CSS rates were 45.7%, 59.4% and 40.8% for  $\leq$ pT1, pT2 and pT3, respectively. When we classified the CSS rates according to the pathological stage as renal pelvis and ureter, no significant difference was found.

It is controversial the role of tumor size as a prediction for CSS after RNU. In the current EAU guideline, it has been accepted that the size of the tumor detected in the preoperative period is below or above 2 cm and that it is one of the parameters in the risk classification of non-metastatic UTUC patients (14). In a study investigating the effect of tumor size in the postoperative period that included 932 patients who underwent RNU, the patients were divided into 4 groups with tumor sizes of <1cm, 1-2 cm, 2-3, and >3cm and in accordance with current EAU guidelines for risk stratification, demonstrated the 2-cm cutoff tends to be the most effective in distinguishing patients with  $\geq$  pT2 UTUC (23). In the current literature, studies are showing that increasing tumor size is an adverse prognostic factor for CSS (24). In contrast, the size of the tumor had no impact on CSS, according to a study with fewer patients than other studies (25). In our study with a



median tumor size of 3.3 cm, a cut-off of 3 cm was chosen. We stratified the groups as tumor size as <3 cm and >3 cm both according to tumor location and in the cohort and we did not find a significant difference between the groups in terms of CSS.

The grade of the tumor is a well-known predictor of outcomes in malignancies as it is definitely associated with cancer aggressiveness and the stage of the tumor. Several studies have found that tumor grade is a prognostic factor for survival of patients with UTUC (26, 27). In the review which 116 studies have been evaluated, the importance of this was also underlined (19). In our cohort, when the renal pelvis and ureter located tumors were compared as low and high-grade, no difference was found between both groups, but a significant difference was observed in the comparison of low and high-grade tumors independent of tumor location, comparable to other studies.

Our study has some important limitations. First and foremost, a retrospective examination of a database from a single-center was used in the study. Second, adjuvant chemotherapy administered to patients with T3 disease may induce a selection bias. Third, the outcomes are limited by the relatively short median follow-up time that prevented the observation of long-term

survival outcomes. Fourth, lack of information about adjuvant treatments such as chemotherapy or radiotherapy administered to patients with pT3 may influence survival. Finally, no standard lymph node dissection was performed in this study, however its role remains uncertain whether lymph node dissection during RNU independently improves survival in patients with UTUC (28).

## CONCLUSIONS

In our study, we did not find any difference in CSS by tumor size, grade, and pathological stage between patients with renal pelvic tumor and ureteral tumor. In the analysis performed without stratifying the patients as tumor localization, we found that the prognosis was worse in those with higher tumor grade and stage in line with the literature. Although there is no RCT yet, it has been shown in phase 2 and 3 studies that neoadjuvant and adjuvant chemotherapies have a positive effect on prognosis, especially in patients with >pT2 and high-grade tumors. These findings highlight the cruciality of good evaluation of the patients with high-grade and >pT2 UTUC in terms of suitability for chemotherapy to have a better prognosis.

**Conflict of interest:** The authors in the study admit that there is no conflict of interest.

## References

1. Roupřet M, Babjuk M, Compérat E, et al.: European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015, 68:868-79.
2. Ristau BT, Tomaszewski JJ, Ost MC: Upper tract urothelial carcinoma: current treatment and outcomes. *Urology.* 2012, 79:749-56.
3. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al.: Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol.* 2012, 62:100-14.
4. Milojevic B, Djokic M, Sipetic-Grujicic S, et al.: Upper urinary tract transitional cell carcinoma: location is not correlated with prognosis. *BJU Int.* 2012, 109:1037-42.
5. Joshi SS, Quast LL, Chang SS, Patel SG: Effects of tumor size and location on survival in upper tract urothelial carcinoma after nephroureterectomy. *Indian J Urol.* 2018, 34:68-73.
6. Espiritu PN, Sverrisson EF, Sexton WJ, Pow-Sang JM, Poch MA, Dhillon J, Spiess PE: Effect of tumor size on recurrence-free survival of upper tract urothelial carcinoma following surgical resection. *Urol Oncol.* 2014, 32:619-24.
7. Simone G, Papalia R, Loreto A, Leonardo C, Sentinelli S, Gallucci M: Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2009, 103:1052-7.
8. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C: TNM classification of malignant tumours. Oxford UK: Blackwell publishing Ltd, 2017.
9. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, et al.: Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2012, 61:818-25.

10. Rouprêt M, Hupertan V, Seisen T, et al. French National Database on Upper Tract Tumors; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *J Urol*. 2013, 189:1662-9.
11. Ku JH, Moon KC, Jung JH, Jeong SH, Kwak C, Kim HH: External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*. 2013, 3:1130-6.
12. Seisen T, Colin P, Hupertan V, et al. Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. *BJU Int*. 2014, 114:733-40.
13. Yates DR, Hupertan V, Colin P, et al; French collaborative national database on UUT-UC. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer*. 2012, 13:1083-8.
14. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol*. 2021, 79(1):62-79.
15. Wu Y, Dong Q, Liu L, Han P, Wei Q: The impact of tumor location and multifocality on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014, 15:6361.
16. Lwin AA, Hsu CH, Chipollini J. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Does Location Make a Difference? *Clin Genitourin Cancer*: 2020, 18:45-9.
17. Park J, Ha SH, Min GE, et al.: The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival. *J Urol*. 2009, 182:894-9.
18. van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, Horenblas S: Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol*. 2005, 48:438-44.
19. Mbeutcha A, Rouprêt M, Kamat AM, Ket al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol*. 2017, 35:337-53.
20. Petrelli F, Yasser Hussein MI, Vavassori I, Barni S: Prognostic Factors of Overall Survival in Upper Urinary Tract Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2017, 100:9-15.
21. Li WM, Li CC, Ke HL, Wu WJ, Huang CN, Huang CH: The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. *J Urol*. 2009, 182:451-8.
22. Bolenz C, Fernández MI, Trojan L, et al.: Lymphovascular invasion and pathologic tumor stage are significant outcome predictors for patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2008, 72:364-9.
23. Foerster B, Abufaraj M, Mari A, et al.: The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). *Clin Genitourin Cancer*. 2021, 19:272-1.
24. Shibing Y, Liangren L, Qiang W, et al.: Impact of tumour size on prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 795 cases. *BJU Int*. 2016, 118:902-10.
25. Milenkovic-Petronic D, Milojevic B, Djokic M, Sipetic-Grujicic S, Milojevic IG, Bumbasirevic U, Dzamic Z: The impact of tumor size on outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2014, 46:563-9.
26. Rink M, Soave A, Dahlem R, et al.: Impact of Perioperative Allogenic Blood Transfusion on Survival After Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2016, 14:96-104.
27. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH: Can body mass index predict survival outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma?. *Int Urol Nephrol*. 2015, 47:1311-20.
28. Mason RJ, Kassouf W, Bell DG, et al.: The contemporary role of lymph node dissection during nephroureterectomy in the management of upper urinary tract urothelial carcinoma: the Canadian experience. *Urology*. 2012, 79:840-5.

## Laparoscopic right hemicolectomy: comparison of medial and lateral approach

### Laparoskopik sağ hemikolektomi: medial ve lateral yaklaşımın karşılaştırılması

Kamil Erözkan<sup>1</sup> ID, Safa Vatanserver<sup>2</sup> ID, Selim Tamam<sup>1</sup> ID, Mehmet Şah Benk<sup>1</sup> ID  
Cem Azılı<sup>1</sup> ID, Sancar Bayar<sup>1</sup> ID, Ali Ekrem Ünal<sup>1</sup> ID

<sup>1</sup> Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Ankara University Cebeci Hospital, Ankara University School of Medicine, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Surgery Department, Medical Point Hospital, Izmir University of Economics, Izmir, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to examine the early oncological and clinical outcomes of the medial and lateral approaches for right hemicolectomy.

**Materials and Methods:** Laparoscopic right hemicolectomy patients who underwent medial and lateral approach techniques in our clinic between March 2010 and September 2022 were retrospectively reviewed. Demographic data of the patients, tumor, and operation characteristics, operation, clinical, pathological, mortality, and morbidity outcomes were recorded. Data were compared with the Chi-square test or Fisher Exact test according to the expected value for categorical variables. The Mann-Whitney U test was used because the data for continuous variables were not normally distributed.

**Results:** In total, hundred and fourteen patients who underwent laparoscopic right colon resection were included. 47 patients were operated on with the medial approach, and 67 with the lateral approach. In terms of harvested lymph node number, operation time, estimated blood loss, first fluid intake, first solid intake, first flatus, blood transfusion history, length of stay, anastomotic leaks, and mortality were not significantly different between the two approaches ( $p>0.05$ ). However, the number of positive lymph nodes was significantly higher in the medial approach ( $p=0.013$ ).

**Conclusion:** The medial and lateral approaches are feasible and effective techniques for right hemicolectomy. There is no difference between the short-term oncologic results. However, randomized controlled studies are needed for long-term results.

**Keywords:** Laparoscopic right hemicolectomy, medial approach, lateral approach, harvested lymph node.

#### ÖZ

**Amaç:** Sağ hemikolektomi için medial ve lateral yaklaşımların erken onkolojik ve klinik sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2010-Eylül 2022 tarihleri arasında kliniğimizde medial ve lateral yaklaşım teknikleri ile opere edilen laparoskopik sağ hemikolektomi hastaları retrospektif yöntemle incelendi. Hastaların demografik verileri, tümör ve operasyon özellikleri, operasyon, klinik, patolojik, mortalite ve morbidite sonuçları kaydedildi. Gruplar, kategorik değişkenler için beklenen değere göre Ki-kare testi veya Fisher Exact testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için veriler normal dağılmadığından dolayı Mann-Whitney U testi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya laparoskopik sağ kolon rezeksiyonu uygulanan 114 hasta dahil edildi. 47 hasta medial yaklaşımla, 67 hasta lateral yaklaşımla opere edildi. Alınan lenf nodu sayısı, operasyon süresi, tahmini kan kaybı, ilk sıvı alımı, ilk katı alımı, ilk gaz, kan transfüzyonu öyküsü, hastanede kalış süresi, anastomoz kaçağı ve mortalite açısından her iki yaklaşımda da anlamlı fark bulunmadı ( $p >0,05$ ). Pozitif lenf nodu sayısı, medial yaklaşımda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,013$ ).

Corresponding author: Kamil Erözkan

Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Ankara University Cebeci Hospital, Ankara University School of Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: [kamilerozkan@gmail.com](mailto:kamilerozkan@gmail.com)

Application date: 21.10.2022

Accepted: 13.12.2022

**Sonuç:** Sağ hemikolektomi için laparoskopik cerrahi teknikler arasında medial ve lateral yaklaşımlar uygulanabilir ve etkilidir. Kısa dönem onkolojik sonuçlar arasında fark yoktur. Ancak uzun dönemli sonuçlar için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Laparoskopik Sağ Hemikolektomi, Medial Yaklaşım, Lateral Yaklaşım, Çıkarılan Lenf Nodu

## INTRODUCTION

The incidence of colon cancer has been increasing worldwide. This is one of the major problems associated with cancers. In the United States, it is the third most frequent type of cancer, ranking second for women and third for men. (1). In Turkey, it ranks second for both genders and third in total (2). This type of cancer, which is very common, poses a significant problem for our country and the world. Approximately 40% of colorectal cancers are proximal colon cancers (3).

Nowadays, it is seen that many abdominal surgeries have been switched to laparoscopic approaches. One of these is colorectal cancer (CRC). The benefits include less bleeding, shorter hospital stay, and less postoperative pain (4, 5).

Efforts are being made to improve the long-term outcomes of patients undergoing surgery for colorectal cancer. The question of whether lymph nodes removed after resection are sufficient and whether the excised lymph nodes will be therapeutically beneficial is still being debated. Many studies have indicated that removing more lymph nodes improves disease-free survival and overall survival (6-8).

Multiple surgical techniques have been established for right colon malignancies during laparoscopic surgeries. The most accepted approaches are artery-first, medial-to-lateral (MtL), lateral-to-medial (LtM), and superior-to-inferior or inferior-to-superior approaches. The most commonly used methods are the MtL and LtM approaches (9, 10). In our study, we aimed to examine the early oncological and clinical outcomes of these two approaches, especially the number of harvested lymph nodes.

## MATERIALS AND METHODS

First, this was a retrospective study. This study was approved by the ethics committee. This study was conducted at the Department of Surgical Oncology. Patients who underwent laparoscopic right hemicolectomy between March 2010 and September 2022 were included. Patients who underwent right hemicolectomy and extended right hemicolectomy using only laparoscopic surgical techniques were included in the study.

Patients with ileum and appendix tumors, open-technique surgery, conversion to open-technique surgery, additional surgical operations during surgery, alternative surgical approach approaches, and previous abdominal surgery were excluded. The study comprised patients in stages I, II, and III disease. The study excluded emergency and palliative operations and patients with stages 0 and IV disease.

All operations were performed at a single center, and the approach methods were left to the surgeon's discretion. As a surgical procedure, medial dissection was started after the ascending colon was held and suspended with laparoscopic clamps in the medial-to-lateral approach. The ileocolic artery was dissected after dissecting the right colon from the retroperitoneum and visualizing the ureter. In the lateral-medial technique, the colon was medialized and Toldt's fascia was dissected first. After completing colon mobilization, the ileocolic artery was ligated. Both surgical methods were applied in a standardized manner.

Patient demographics like age and sex; operative details such as operation type, anastomosis technique, operation time, and estimated blood loss; clinical data, which included blood transfusion history, length of stay, first fluid intake, first solid intake, first flatus, short-term mortality and morbidity information; and pathological data were reviewed retrospectively. The primary outcome was the harvested lymph node numbers. The secondary outcomes were operative time, estimated blood loss, first fluid intake, first solid intake, and first flatus, length of stay, blood transfusion history, positive lymph node number, short-term (30 days) complications, and mortality.

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 156 25.0 (Armonk, NY). Categorical variables are reported as frequency (%) and continuous variables as median (interquartile range [IQR]). Data were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, according to the expected value for categorical variables. The Mann-Whitney U test was used when the data for continuous variables were not normally distributed.

## RESULTS

One hundred and fourteen patients who underwent laparoscopic right colon resection were included. The median age was 65 (57-73) years, and 63 (55.3%) patients were male

(Table-1). There was no statistically significant variation in the patient age or sex distribution. 67 (58.8%) underwent surgery via the lateral approach. There were 47 medial approaches (51.2%).

**Table-1.** Baseline characteristics.

Variables	Total (N = 114)	Lateral Approach (n = 67)	Medial Approach (n = 47)	p-value
<b>Age (years)*</b>	65 (57-73)	64 (58-75)	66 (56-71)	0.649 <sup>†</sup>
<b>Gender</b>				0.247 <sup>‡</sup>
Male	63 (55.3%)	34 (50.7%)	29 (61.7%)	
Female	51 (44.7%)	33 (49.3%)	18 (38.3%)	

\* reported as median (IQR)  
<sup>†</sup> Mann Whitney U test  
<sup>‡</sup> Chi-square test

**Table-2.** Tumor and operation characteristics.

Variables	Total (N = 114)	Lateral Approach (n = 67)	Medial Approach (n = 47)	p-value
<b>Tumor Characteristics</b>				
<b>Tumor size (cm)*</b>	4.5 (3.0-6.0)	5.0 (3.4-6.2)	4.0 (3.0-5.4)	0.110 <sup>†</sup>
<b>TNM Stage</b>				<b>0.019<sup>‡</sup></b>
Stage I	68 (59.6%)	46 (68.7%)	22 (46.8%)	
Stage II-III	46 (40.4%)	21 (31.3%)	25 (53.2%)	
<b>Localization</b>				-
Cecum	66 (57.0%)	40 (59.7%)	26 (55.3%)	
Ascending colon	24 (21.1%)	13 (19.4%)	11 (23.4%)	
Hepatic flexure	22 (19.3%)	12 (17.9%)	10 (21.3%)	
Transverse colon	2 (1.8%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	
<b>Histopathology</b>				-
Adenocarcinoma	94 (82.5%)	53 (79.1%)	41 (87.2%)	
Medullary carcinoma	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	
Mucinous adenocarcinoma	18 (15.8%)	13 (19.4%)	5 (10.6%)	
Neuroendocrine carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	
<b>Operation Characteristics</b>				
<b>Operation</b>				0.521 <sup>§</sup>
Right hemicolectomy	103 (90.4%)	59 (88.1%)	44 (93.6%)	
Extended right hemicolectomy	11 (9.6%)	8 (11.9%)	3 (6.4%)	
<b>Anastomosis</b>				<b>0.015<sup>§</sup></b>
Intracorporeal	10 (8.8%)	2 (3.0%)	8 (17.0%)	
Extracorporeal	104 (91.2%)	65 (97.0%)	39 (83.0%)	

\* reported as median (IQR)  
<sup>†</sup> Mann Whitney U test  
<sup>‡</sup> Chi-square test  
<sup>§</sup> Fisher's exact test

**Table-3.** Outcomes.

Variables	Total (N = 114)	Lateral Approach (n = 67)	Medial Approach (n = 47)	p-value
<b>Operation Outcomes</b>				
Operation time (min.)*	160 (135-200)	175 (135-210)	150 (130-190)	0.202 <sup>†</sup>
Estimated blood loss (ml)*	100 (60-140)	100 (50-140)	100 (70-140)	0.607 <sup>†</sup>
<b>Clinical Outcomes</b>				
First oral fluid intake (days)*	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.369 <sup>†</sup>
First oral solid food intake (days)*	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.537 <sup>†</sup>
Time to first flatus (days)*	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0.150 <sup>†</sup>
Blood transfusion (ERT unit)*	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.788 <sup>†</sup>
Length of stay (days)*	6 (5-7)	6 (6-7)	6 (5-7)	0.911 <sup>†</sup>
<b>Pathologic Outcomes</b>				
Harvested lymph node number*	20 (14-25)	19 (14-25)	20 (15-25)	0.624 <sup>†</sup>
Positive lymph node number*	0 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-3)	<b>0.013<sup>†</sup></b>
<b>Mortality and Morbidity Outcomes</b>				
Complication	20 (17.5%)	8 (11.9%)	12 (25.5%)	0.060 <sup>‡</sup>
Anastomotic leakage	4 (3.5%)	3 (4.5%)	1 (2.1%)	0.642 <sup>§</sup>
Other complications	16 (14.0%)	5 (7.5%)	11 (23.4%)	<b>0.016<sup>‡</sup></b>
Mortality	3 (2.6%)	3 (4.5%)	0 (0.0%)	0.267 <sup>§</sup>

\* reported as median (IQR)  
<sup>†</sup> Mann Whitney U test  
<sup>‡</sup> Chi-square test  
<sup>§</sup> Fisher's exact test

The median tumor size was 4.5 (3.0-6.0) cm. 66 (57.9%) of the tumors were localized in the cecum. Histopathological examination confirmed adenocarcinoma in 94 (82.5%) patients. There were no significant differences between the groups in terms of tumor characteristics including localization and histopathology. The tumor stage was higher in the medial approach group (stage II-III rate was 53.2% vs. 31.3%,  $p = 0.019$ ) (Table-2). Right hemicolectomy was performed in 103 (90.4%) patients. Anastomoses were performed extracorporeal in 104 (91.2%) patients (Table-2). There were no differences in the number of harvested lymph nodes, operation time, blood loss, first fluid intake, first solid intake, and first flatus, and blood transfusion history, length of stay, anastomotic leaks, and mortality. The outcomes of the two approaches are summarized in (Table-3). The number of positive lymph nodes was higher in the medial approach ( $p=0.013$ ).

Apart from anastomotic leakage, there were some "other complications". Postoperative ileus developed in five patients, surgical site infection

in four, cardiac complications in three, deep venous thrombosis in one, bleeding in one, acute renal failure in one, and perioperative duodenal injury in one. "Other complications" were higher in the medial surgery group (23.4% vs. 7.5%,  $p = 0.016$ ).

## DISCUSSION

The main finding of the current study is that both methods can be used for laparoscopic right hemicolectomy. This study compared two different surgical techniques for laparoscopic right hemicolectomy. These techniques are the MtL and the LtM approaches. The distribution of patients according to age and sex was similar between the groups. No statistical difference was observed when the tumor diameters and histopathological results were compared between the groups. The number of harvested lymph nodes, duration of the operation, estimated blood loss, first fluid intake, first solid intake, first flatus, blood transfusion history, length of stay, anastomotic leaks, and mortality rates were similar for both approaches.

The first technical description of laparoscopic colectomy attempted to replicate the same steps as in traditional surgery. Following the initial experience with the lateral approach, also known as the traditional approach, the technique has been standardized in various publications (11-13). In contrast, the operations were performed using the MtL approach. Some experience has been gained after initial laparoscopic operations, and new articles have stood out in the literature. These articles stated that the medial approach yielded better results (14). Furthermore, the European Association of Endoscopic Surgery consensus declared that dissection from medial to lateral is preferable (15). Despite this consensus, research on the surgical approach techniques continued. Honaker et al. argued that the medial approach is superior in their study (16). They showed that more lymph nodes could be harvested using the medial approach. The probable reason for this is a more proximal ligation of the ileocolic artery using a medial approach. Although the number of lymph nodes taken in the medial approach was higher in our study, this difference could not be statistically confirmed. In another study, it was reported that the number of dissected lymph nodes was statistically similar in both approaches (17). That study states that the advantages of the medial approach are controversial. Positive lymph node numbers and harvested lymph node numbers are important for colorectal cancer surgery. In this way, patients are directed to adjuvant treatments. Many guidelines recommend dissection of 12 or more lymph nodes for colorectal cancer surgery (18). Studies show that the survival rate increases as the harvested lymph node number (7, 19, 20). Rosenberg et al. showed that the 5-year survival rate increases as the removed number of lymph nodes. According to Peeples et al., removal of 24 lymph nodes in stage II patients and 36 lymph nodes in stage III patients improved survival. In our analysis, the number of positive lymph nodes was significantly greater in the medial approach. We believe that this is because advanced-stage patients were more common in the medial approach group.

Both techniques had a statistically equal duration of operation and blood loss amount in our research. Although the median duration of surgery was shorter with the medial approach, no statistically significant difference was observed. The medial approach has been reported to be more advantageous in terms of estimated blood

loss and operation duration (21). However, in that research, patients who underwent open surgeries were compared, not laparoscopic surgeries. Another research evaluating laparoscopic colon cancer found less blood loss, less conversion, and complication rates in the medial approach (22). However, all colorectal cancer cases were evaluated in that study. Patient with right colon cancer was 27 of 50 patients. In randomized controlled research analyzing the medial approach, it was emphasized that the procedure was feasible and that the short-term oncological results, convalescence process, and estimated blood loss were acceptable (23). When the clinical outcomes were evaluated, the fluid and solid intake times were similar for both approaches. The median days for fluid and solid intake were day one and day three. The first flatus time was determined on the second day for both approaches. Xu et al. did not detect a difference between the transition to liquid food and the time to the first gas outlet between open surgical approach techniques (21). However, that study did not evaluate the transition to solid food or blood transfusion history. During hospitalization, 43 patients had a history of blood transfusions. However, 49% of patients received blood transfusions. There are two possible reasons for this finding. First, anemia frequently develops due to occult bleeding from the tumor in right colon cancer. Because these patients were already anemic, they may have required blood transfusions in the postoperative period. In addition, although the amount of perioperative bleeding was acceptable, minimal blood loss from the operation area may have led to the need for transfusion in the postoperative period. However, major bleeding occurred in only one patient, and an operation was required. Elective surgery was performed using a lateral approach. The median length of stay for both surgical approaches was 6 days. In this regard, our results are consistent with those in the literature (14, 16, 17). No research has indicated the advantage of one approach over the other in terms of length of stay.

Our study examined the short-term mortality and morbidity rates. In both surgical approaches, no differences were identified, which is consistent with the literature (16, 17, 21). Complications were divided into two in the subgroup analysis: anastomotic leakage and other complications. In the "other complications" group, there were five postoperative ileus, four surgical site infections,

three cardiac complications, one deep venous thrombosis, one bleeding, one acute renal failure, and one perioperative duodenal injury. In the subgroup analysis, "other complications" were observed more frequently with the medial approach. This was statistically significant, but the reason could not be fully explained.

This study is enlightening in terms of laparoscopic approach methods for right colon cancers. Both techniques have been shown to be both feasible and effective. It is one of only a few studies in the field that has compared laparoscopic right hemicolectomy with medial and lateral approaches. We also evaluated some clinical outcomes that were different from those reported in the literature. In other studies, the evaluation of parameters such as fluid intake, solid intake, and first flatus time was very limited. To the best of our knowledge, this is the first study to examine blood transfusions for medial and lateral approach procedures. These are the positive aspects of the present study.

However, our study has several limitations. Single-center and retrospective studies have low reliability. Multicentric randomized controlled studies are preferred for better results. Because this was a retrospective study, a selection bias may have occurred. Another limitation was that

the surgical approaches preferred in recent years were not included. We know that the more lymph nodes that are harvested, the more successful the oncologic outcomes will be. However, some new techniques, such as total mesocolic excision, D3 lymphadenectomy, artery first approach, superior mesenteric vein approach, and uncinata process approach, have not been evaluated. Because the quantities of these surgical techniques are low in our clinic, and they are not frequently preferred. We believe that these operative approaches can also affect the number of harvested lymph node numbers. In addition, the study can be confusing because it is an operation of a group of surgeons, not a single surgeon. Finally, only short-term results were considered. Therefore, long-term oncological outcomes must be evaluated. We aim to evaluate these long-term results in the future.

## CONCLUSION

Medial and lateral approaches are feasible and effective laparoscopic surgical techniques for right hemicolectomy. There is no difference between the short-term oncologic results.

**Conflict of interest:** All authors state no competing financial.

## References

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33.
2. gco.iarc.fr [Homepage on the Internet]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization Online Resources [updated 10 October 2022, cited 20 October 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33.
4. McCombie AM, Frizelle F, Bagshaw PF, et al. The ALCCaS Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Quality of Life Following Laparoscopic Versus Open Colectomy for Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2018 Oct;61(10):1156-62.
5. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 May;70(3):145-64.
6. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
7. Peeples C, Shellnut J, Wasvary H, Riggs T, Sacksner J. Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: is lymph node harvesting relevant? *Dis Colon Rectum.* 2010 Nov;53(11):1517-23.
8. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8706-12.
9. Ding J, Liao GQ, Xia Y, et al. Medial versus lateral approach in laparoscopic colorectal resection: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2013 Apr;37(4):863-72.
10. Luo W, Cai Z, Li F, et al. Laparoscopic Complete Mesocolic Excision with Central Vascular Ligation (CME + CVL) for Right-Sided Colon Cancer: A New "Superior Mesenteric Artery First" Approach. *Ann Surg Oncol.* 2022 Aug;29(8):5066-73.
11. Metcalf AM. Laparoscopic colectomy. *Surg Clin North Am.* 2000 Aug;80(4):1321-6.



12. Young-Fadok TM, Nelson H. Laparoscopic right colectomy: five-step procedure. *Dis Colon Rectum*. 2000 Feb;43(2):267-71; discussion 271-3.
13. Larson DW, Nelson H. Laparoscopic colectomy for cancer. *J Gastrointest Surg*. 2004 Jul-Aug;8(5):636-42.
14. Ballantyne GH, Ewing D, Pigazzi A, Wasielewski A. Telerobotic-assisted laparoscopic right hemicolectomy: lateral to medial or medial to lateral dissection? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2006 Dec;16(6):406-10.
15. Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic resection of colon Cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2004 Aug;18(8):1163-85.
16. Honaker M, Scouten S, Sacksner J, Ziegler M, Wasvary H. A medial to lateral approach offers a superior lymph node harvest for laparoscopic right colectomy. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Mar;31(3):631-4.
17. Rotholtz NA, Bun ME, Tessio M, et al. Laparoscopic colectomy: medial versus lateral approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009 Feb;19(1):43-7.
18. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991 Jul-Aug;6(4):325-44.
19. Zhang B, Lv M, Chen T, et al. The association between lymph node resection and postoperative survival in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013 Nov-Dec;60(128):1922-6.
20. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):968-78.
21. Xu P, Ren L, Zhu D, et al. Open Right Hemicolectomy:Lateral to Medial or Medial to Lateral Approach? *PLoS One*. 2015 Dec 31;10(12):e0145175.
22. Pigazzi A, Hellan M, Ewing DR, Paz BI, Ballantyne GH. Laparoscopic medial-to-lateral colon dissection: how and why. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jun;11(6):778-82.
23. Yan J, Ying MG, Zhou D, et al. A prospective randomized control trial of the approach for laparoscopic right hemi-colectomy:medial-to-lateral versus lateral-to-medial. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2010 Jun;13(6):403-5.

## The effect of SARS-CoV2 disease on fatigue, sleep, physical activity, and kinesiophobia in patients with systemic hypertension

*Sistemik hipertansiyonu olan bireylerde SARS-CoV2 hastalığının yorgunluk, uyku, fiziksel aktivite ve kinezyofobi üzerine etkisi*

Fatih Özden<sup>1</sup>  Zahide Yuvakgil<sup>1</sup>  Mehmet Özkeskin<sup>2</sup>  Zeynep Altın<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman University, Köyceğiz Vocational School of Health Services, Department of Health Care Services, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation Department, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, İzmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** No other studies investigated fatigue, sleep, physical activity, and kinesiophobia in individuals with hypertension. The present study aimed to investigate the effect of SARS-CoV2 disease on fatigue, sleep, physical activity, and kinesiophobia in individuals with systemic hypertension.

**Materials and Methods:** A prospective cross-sectional study was carried out with a total of 99 people with hypertension, including 53 of them with SARS-CoV2 disease history. Patients were evaluated with the "International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF), Fatigue Severity Scale (FSS), Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart (TSK Heart), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)".

**Results:** People with hypertension in the SARS-CoV2 positive group had a significantly higher moderate PA sub score of the IPAQ (Metabolic Equivalent of Task (MET) minutes per week) ( $p=0.014$ ). Besides, the FSS scores of SARS-CoV2 positive patients were significantly higher ( $p=0.019$ ). FSS was moderately associated with TSK Heart and PSQI ( $r_1=0.575$ ,  $r_2=0.654$ , respectively). TSK Heart was moderately correlated with moderate PA sub score of the IPAQ and IPAQ-Total score ( $r_1=-0.394$ ,  $r_2=-0.436$ , respectively).

**Conclusion:** SARS-CoV2 was found to be responsible for fatigue in people with hypertension. Kinesiophobia was related with both total and moderate PA in COVID-19 positive hypertension patients. Besides, fatigue was correlated with kinesiophobia and sleep quality.

**Keywords:** COVID-19, fear of movement, primary hypertension, psychological status.

### ÖZ

**Amaç:** Hipertansiyonlu bireylerde yorgunluk, uyku, fiziksel aktivite ve kinezyofobiyi araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma, sistemik hipertansiyonu olan bireylerde SARS-CoV2 hastalığının yorgunluk, uyku, fiziksel aktivite ve kinezyofobi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 53'ü SARS-CoV2 hastalık öyküsü olan hipertansiyonlu toplam 99 kişi ile prospektif kesitsel bir çalışma yapıldı. Hastalar "Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu (UFAA-KF), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Tampa Kalp için Kinezyofobi Skalası (TKKS) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)" ile değerlendirildi.

Corresponding author: Mehmet Özkeskin  
Ege University, Faculty of Health Sciences, Department of  
Physiotherapy and Rehabilitation Department, İzmir, Türkiye  
E-mail: [mehmet.ozkeskin76@gmail.com](mailto:mehmet.ozkeskin76@gmail.com)  
Application date: 03.09.2022 Accepted: 14.12.2022

**Bulgular:** SARS-CoV2 pozitif gruptaki bireyler, UFAA-KF'nin orta-şiddetli fiziksel aktivite skorunda anlamlı derecede daha az puana sahipti ( $p=0,014$ ). Ayrıca SARS-CoV2 pozitif hastaların YŞÖ skorları anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,019$ ). YŞÖ, TKKS ve PUKİ ile orta derecede ilişkiliydi ( $r_1=0,575$ ,  $r_2=0,654$ ). TKKS, UFAA-KF'nin orta dereceli fiziksel aktivite ve UFAA-Toplam puanı ile orta derecede korele idi ( $r_1=-0,394$ ,  $r_2=-0,436$ ).

**Sonuç:** SARS-CoV2'nin hipertansiyonlu kişilerde yorgunluktan sorumlu olduğu sonucuna varıldı. Kinezyofobi, COVID-19'lu hipertansiyon hastalarında fiziksel aktivite (orta şiddetli ve toplam skor için) ile ilişkiliydi. Ayrıca yorgunluk, kinezyofobi ve uyku kalitesi ile ilişkiliydi.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, hareket korkusu, primer hipertansiyon, psikolojik durum.

## INTRODUCTION

Individuals with cardiovascular disease have been greatly affected by the SARS-CoV2 pandemic. In the early stages of the pandemic, mortality rates due to hypertension and ischemic heart disease were high. The increase in deaths due to hypertensive disease increased by 1, 17 (1). Among the risk factors that cause mortality in hospitalized patients due to SARS-CoV2, the most common condition is hypertension, with a rate of 30% (2). It has been reported that hypertension is the most common comorbidity, with a rate of 27% in individuals with SARS-CoV2 who develop Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (3). It has been stated that blood pressure control is essential in reducing the burden of disease (4). Hypertension and other cardiovascular risk factors have been found to be associated with the risk and severity of infection (5). However, it is still debated how risky the presence of hypertension in individuals with SARS-CoV2 or the medical treatment of hypertension is for infection (6). It has been reported that the severity of SARS-CoV2 is higher in individuals with hypertension (7). According to the data from UK Biobank, individuals with hypertension have a higher risk of pneumonia than other individuals (8). There is not enough research on the clinical features of individuals with hypertension diagnosed with SARS-CoV2. Fever, cough, and fatigue are most common in these patients (9). Sleep disorders increased by 33,9% in individuals with at least one non-communicable disease during the pandemic period, such as hypertension (10). It has been reported that post-COVID symptoms persist for a long time in individuals with hypertension, and their sleep quality is worse than in normotensive individuals. However, although hypertension is associated with poor sleep quality, it is also stated that this condition cannot be directly linked to SARS-CoV2 infection (11). However, it has been reported that

insomnia, sleep disruption, and psychosocial problems are more common among people due to the SARS-CoV2 pandemic, especially in women (12). It has been reported that long-term fatigue, depression, muscle pain, and sleep problems, consistent with chronic fatigue syndrome symptoms, persist for a long time in individuals with SARS-CoV2 (13). Cardiac and pulmonary effects (e.g., pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, and pulmonary thromboembolism) are common in individuals who have had SARS-CoV2. Dyspnea, fatigue, and decreased exercise tolerance are observed during exertion (14). In hypertensive individuals, the SARS-CoV2 pandemic has caused a decrease in the level of physical activity and sedentary behavior changes, especially on weekends (15). Among the reasons for this sedentary behavior, the implementation of quarantine measures and social isolation negatively affected the participation of people in physical activity. It is comprehended that physical activity is an essential indicator of maintaining health and well-being. Therefore, the risk of mortality could occur due to the negative effects of physical inactivity in the long term (16). It is known that physical activity and exercise are beneficial in treating, preventing, and managing hypertension (17). It has been reported that individuals with hypertension during the pandemic period exhibit sedentary behavior, have lower physical activity levels, have depression, and decrease their quality of life, even though their cardiovascular risk factors increase (18). Fear of movement (kinesiophobia) may occur in individuals with different diseases due to the wrong idea that "I may be injured again" (19, 20). Kinesiophobia may be an important factor in decreasing the level of physical activity and participation of individuals in rehabilitation (19). Hypertension individuals with low physical activity levels have higher kinesiophobia scores (19, 21). There are no

adequate studies on kinesiophobia in individuals with hypertension. Kinesiophobia has never been investigated in hypertensive individuals with a history of SARS-CoV2. The aim of the study was to investigate the effect of fatigue, sleep, physical activity and, kinesiophobia in individuals with hypertension with and without a history of SARS-CoV2.

## **MATERIALS and METHODS**

An assessor-blinded cross-sectional study was carried out in the Ege University internal medicine department with a total of 99 people with hypertension, including 53 of them with SARS-CoV2 disease history. The inclusion criteria of the study were; (1) 18 to 74 years old, (2) receiving antihypertensive therapy for at least 6 months, and (3) speaking Turkish. Patients who had severe psychiatric, somatic, cardiac, and pulmonary disorders were excluded from the study. Individuals aged 64 to 74 years (22) were included in the study to exclude age-related fatigue and muscle strength loss (23, 24).

### **Procedure**

"The internist invited the people with hypertension who applied to the internal medicine department to the study. A face-to-face questionnaire was applied to individuals who agreed to participate in the study. The study was carried out in accordance with the ethical principles and the Helsinki Declaration. Informed consent of the patients was obtained. The study protocol was approved by the ethics committee of Ege University (No: 21-7T/33)."

### **Study outcomes**

Information on patients ("e.g., age, gender, BMI, hypertension duration, other chronic diseases") with hypertension were recorded (Table 1). Patients were evaluated with the "International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF), Fatigue Severity Scale (FSS), Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart (TSK Heart), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)".

*"International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF)"*

Saglam et al. adapted the Turkish version of the IPAQ-SF. It consists of 7 items to question the physical activity status of the individuals (25).

*"Fatigue Severity Scale (FSS)"*

The FSS contains 9 items. The total score is calculated by the arithmetic average of all questions. A higher generally indicates higher fatigue (26). Turkish validation was conducted by Armutlu et al. (27).

*"Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart (TSK Heart)"*

"Acar et al. adapted the Turkish version of the TSK Heart. It comprises 17 items that evaluate the subjective rating of kinesiophobia in terms related to cardiac conditions. The items are rated on a four-point Likert scale. Four states (4, 8, 11, and 12) are reverse coded, the higher values indicating more severe kinesiophobia (28)."

*"Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)"*

"The PSQI is a standardized questionnaire consist of 19 items to assist in measuring sleep quality. It generates seven component scores, ranging from subscale scores 0 to 3: sleep quality, sleep latency, and sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medications and, daytime dysfunction. The addition of these seven components yields a total score. The higher score is indicative of poorer subjective sleep quality. The Turkish version was administered by Agargün et al. (29)."

### **Sample size**

"The power analysis of the research was carried out with the G-Power 3 computer application (30). Since reference values of a similar study were not available, Cohen's d was used to determine the effect size value (31). Assuming the medium effect size value of 0.50, a total of 34 patients were estimated to be sufficient with 95% power and 95% confidence level for each group."

### **Statistical analysis**

"SPSS software for Windows v26.0 (Statistical Package for Social Sciences) was used to analyze datasets (SPSS Inc, IBM Corp, Armonk, New York). Mean  $\pm$  standard deviation (SD) and percentage (%) were given for the variables. The statistical significance level was preferred as 0.05. "Shapiro-Wilk test" and "Histogram" were used to show the normality of the variables. The "Mann-Whitney U test" was used to compare case group differences, as all variables did not conform to normality. In addition, "Pearson's chi-square" and "Spearman's correlation" analyses were used."

## **RESULTS**

A total of 99 people with hypertension (57.98 $\pm$ 9.63 years, 76 women, 23 men) were enrolled in the study. The mean ages of the SARS-CoV2 positive and negative people with hypertension were 56.71 $\pm$ 9.82 and 59.46 $\pm$ 9.29, respectively. The physical and clinical features of our two case groups were similar. Cases with or

without COVID-19 were significantly comparable in terms of age, gender, BMI, hypertension duration, and other chronic disease history (Table-1).

People with hypertension in the SARS-CoV2 positive group had a significantly higher “moderate physical activity (PA) sub score” of the “IPAQ (Metabolic Equivalent of Task (MET) minutes per week)” ( $p=0.014$ ). However, there was no significant difference between “SARS-

CoV2 positive and negative patients” in “IPAQ-Total score”, “sitting physical activity (PA)”, “walking PA”, and “vigorous PA” sub scores of the IPAQ ( $p>0.05$ ). Besides, the FSS scores of “SARS-CoV2” positive patients were significantly higher ( $p = 0.019$ ). On the other hand, there was no significant difference between patients with and without “SARS-CoV2” in terms of “TSK Heart” and “PSQI” scores ( $p>0.05$ ) (Table-2) (Figure-1).

**Table-1.** The baseline physical and clinical characteristics of the patients.

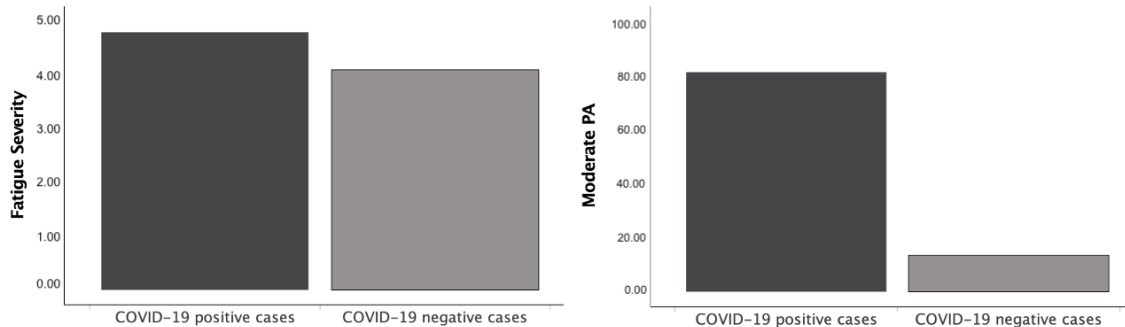
	COVID-19 positive cases (n = 53)	COVID-19 negative cases (n = 46)	p
Age (years. mean $\pm$ SD)	56.71 $\pm$ 9.82	59.46 $\pm$ 9.29	0.173 <sup>a</sup>
Gender (women/men. %)	73.6/26.4	80.4/19.6	0.421 <sup>b</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> . mean $\pm$ SD)	28.0 $\pm$ 3.93	27.91 $\pm$ 1.96	0.214 <sup>b</sup>
HTN durations (years. mean $\pm$ SD)	4.16 $\pm$ 3.86	4.78 $\pm$ 4.08	0.456 <sup>b</sup>
Other chronic diseases (yes/no. %)	73.6/26.4	78.3/21.7	0.588 <sup>a</sup>

“SD: standard deviation, n: number of patients, HTN: Hypertension, BMI: Body Mass Index, a: Mann–Whitney U test, b: Pearson Chi Square test.”

**Table-2.** The comparison of the scores between the groups.

	COVID-19 positive cases (n = 53)	COVID-19 negative cases (n = 46)	p
IPAQ – Total (MET min week – 1)	1036.16 $\pm$ 384.04	901.2 $\pm$ 280.5	0.139
Sitting PA (MET min week – 1)	495.0 $\pm$ 136.317	456.65 $\pm$ 219.13	0.719
Walking PA (MET min week – 1)	441.14 $\pm$ 301.48	431.51 $\pm$ 294.99	0.877
Moderate PA (MET min week – 1)	80.75 $\pm$ 168.84	13.04 $\pm$ 63.13	0.014*
Vigorous PA (MET min week – 1)	9.05 $\pm$ 33.86	0.0 $\pm$ 0.0	0.058
FSS	4.78 $\pm$ 1.18	4.1 $\pm$ 1.29	0.019*
TSK Heart	41.67 $\pm$ 5.73	41.93 $\pm$ 4.69	0.298
PSQI	8.22 $\pm$ 2.51	7.53 $\pm$ 2.3	0.176

“SD: standard deviation, n: number of patients, HTN: Hypertension, IPAQ: International Physical Activity Questionnaire-Short Form, MET: Metabolic equivalent, PA: Physical activity, FSS: Fatigue Severity Scale, TSK: Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart, PSQI: The Pittsburgh Sleep Quality Index, \*:  $p<0.05$ ”



**Figure-1.** Comparison of fatigue and moderate PA in COVID-19 positive cases.

**Table-3.** The comparison of physical and clinical characteristics with PA in positive cases.

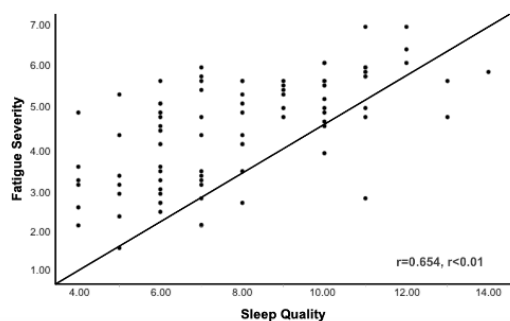
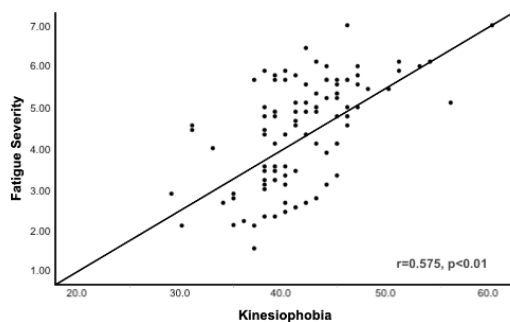
n: 53	Sitting PA	Walking PA	Moderate PA	Vigorous PA	IPAQ- Total
Age	0.253	-0.102	-0.113	-0.195	-0.051
BMI	-0.005	-0.006	0.068	0.019	-0.010
HTN duration	0.157	0.209	-0.175	0.043	0.139
FSS	0.071	-0.221	-0.055	-0.070	-0.239
TSK Heart	0.084	-0.237	-0.394*	-0.177	-0.436*
PSQI	0.017	-0.133	0.053	0.070	-0.107

"n: number of patients, HTN: Hypertension, BMI: Body Mass Index, IPAQ: International Physical Activity Questionnaire-Short Form, MET: Metabolic equivalent, PA: Physical activity, FSS: Fatigue Severity Scale, TSK: Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart, PSQI: The Pittsburgh Sleep Quality Index, \*:  $p < 0.01$ "

**Table-4.** The relationship of significant scores with other parameters in positive cases.

n: 53	FSS	TSK Heart	PSQI
Age	0.439*	0.454*	0.284
BMI	0.038	0.025	-0.054
HTN duration	0.094	0.170	0.188
FSS	n/a	0.575*	0.654*
TSK Heart	0.575*	n/a	0.249
PSQI	0.654*	0.249	n/a

"n: number of patients, HTN: Hypertension, BMI: Body Mass Index, IPAQ: International Physical Activity Questionnaire-Short Form, MET: Metabolic equivalent, PA: Physical activity, FSS: Fatigue Severity Scale, TSK: Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart, PSQI: The Pittsburgh Sleep Quality Index, \*:  $p < 0.01$ "



**Figure-2.** Scatter plot between FSS with TSK Heart and PSQI

The relationship of significant scores with physical and clinical characteristics, "IPAQ, FSS, TSK and PSQI" in people with hypertension with

"SARS-CoV2" was presented in (Table-3). TSK Heart was moderately correlated with the "moderate PA sub score" of the "IPAQ and IPAQ-Total score" ( $r_1 = -0.394$ ,  $r_2 = -0.436$ , respectively). On the other hand, age was moderately correlated with "FSS and TSK heart" ( $r_1 = 0.439$ ,  $r_2 = 0.454$ , respectively). Moreover, "FSS" was moderately associated with "TSK Heart and PSQI" ( $r_1 = 0.575$ ,  $r_2 = 0.654$ , respectively) (Table-4) (Figure-2).

## DISCUSSION

The present study aimed to investigate the effect of SARS-CoV2 disease on fatigue, sleep, physical activity, and kinesiophobia in individuals with systemic hypertension. It was also purposed to reveal the relationship of these essential parameters with each other. According to the results of the study, SARS-CoV2 was found to be responsible for fatigue in people with hypertension. Kinesiophobia was related with both total and moderate PA in SARS-CoV2 positive hypertension patients. Besides, fatigue was correlated with kinesiophobia and sleep quality.

It is already comprehended that increases in blood pressure in individuals with hypertension

may be associated with chronic fatigue syndrome. Irregular systolic and diastolic blood pressure changes cause individuals with hypertension to get tired more quickly (32). In addition, it is assumed that there may be mental fatigue due to an increase in anxiety and depression in individuals with hypertension (33). According to our results, it was revealed that SARS-CoV2 positive individuals were more tired than negative cases. It has been debated that SARS-CoV2 may cause chronic fatigue syndrome in different samples. It is also emphasized that one of the symptoms of long COVID may be chronic fatigue (34). The long-term effects on the olfactory sensory nerve in the central nervous system were stated to induce chronic fatigue (35). According to the results we obtained in our study, it was demonstrated that individuals in the hypertension group, who were already prone to fatigue, were more tired. Since it is comprehended that different variants of SARS-CoV2 cause different symptoms, long-term follow-up in patients with hypertension may reveal case-control studies on why SARS-CoV2 increases fatigue in individuals with hypertension (36). In addition, considering that SARS-CoV2 may increase chronic fatigue in the long term in rehabilitating individuals with hypertension in the clinic, it can be deduced that it would be beneficial to manage exercise sessions.

In extensive cohort studies, it has been shown that people's physical activity levels decrease during the quarantine period. It is understood that individuals stay away from common aerobic activities such as walking or jogging, which are considered moderate PA (37, 38). Due to the effects on psychosomatic parameters such as fatigue or kinesiophobia, patients with hypertension began to lead a more sedentary life during this pandemic period. In particular, individuals with a history of SARS-CoV2 negative may have tended to raise their fears of movement to a higher level due to the fear of coronaphobia. In this respect, moderate PA levels of SARS-CoV2 positive individuals were higher in our study. Since COVID-19 positive individuals have relatively overcome their coronaphobia, they may have turned to moderate PA to give more importance to healthy living after illness or improve their psychological state with physical activity. Encouraging patients to engage in physical activity, considering their fatigue status, can provide an essential preventive rehabilitation approach to control blood pressure

and other related symptoms. Since even longer-term symptoms of the post-viral picture are not known yet, enabling patients to reach their pre-pandemic stages, especially in moderate PA, may provide more effective clinical outcomes.

Our study examined the clinical status of positive cases with hypertension in more detail by observing the relationship between clinical measurement results. Fatigue was associated with sleep quality and, kinesiophobia in SARS-CoV2 positive cases with hypertension. Individuals may tend to move less because of possible chronic fatigue syndrome. On the other hand, the negative effect of fatigue on sleep quality is also known. In addition, it is already comprehended that SARS-CoV2 can directly reduce the quality of sleep, and individuals' sleep time is shortened (39). In this respect, studies in which fatigue, sleep quality, fear of movement and other psycho-social parameters are analyzed in a causal relationship in larger samples may reveal these relationships in more detail.

Kinesiophobia has been a subject of interest in many previous studies on heart and related diseases (28). However, with the decrease in physical activity during the pandemic period, the interest in fear of movement has increased. Predominantly people with chronic diseases and elderly individuals are exposed to quarantine even longer during quarantine periods (40). Therefore, Tampa TSK was applied to individuals, estimating that they became afraid to act due to legal obstacles and the fear of being exposed to the SARS-CoV2. Due to the nature of the questionnaire, the results of this questionnaire, which can only be applied to individuals with cardiac and related symptoms, can only be considered in the comparative analysis of positive cases. According to the results of our study, kinesiophobia was found to be associated with both moderate and total PA. In particular, the observation that individuals deprived of moderate PA have a fear of movement, constructed us to assume that this sedentary lifestyle may not be just a legal obstacle. For instance, coronaphobia can be predicted as a reason that pushes them to fear movement (14, 35).

So far, there has been no study directly focusing on the effect of the SARS-CoV2 in individuals with systemic hypertension. Our study is unique in terms of its subject. In a single study conducted at the beginning of the pandemic,

physical activity was associated with psychological state and sleep quality in individuals with pulmonary hypertension (41). In our study, kinesiophobia, one of the critical indicators of psychological state, was also related to PA and psychological state in individuals with hypertension. However, in our study, PA was not associated with sleep quality. This inconsistency between results may be due to the different clinical features of the case groups.

### **Limitations**

The limitations of the study should be emphasized. First, the hypertension patients were not evaluated by their disease stage (42). The disease severity might be an essential parameter, particularly in fatigue and sleep quality comparisons. Second, the physical activity level of the individuals was not assessed with an accelerometer or pedometer. Sensor-based evaluation would provide more objective data to demonstrate the actual activity status of the

patients. Third, the regression analysis of the clinical measurements would provide more holistic data. However, our sample was relatively small to conduct the regression analysis in COVID-19 positive case with hypertension.

### **CONCLUSIONS**

In conclusion, SARS-CoV2 was found to be responsible for fatigue in people with hypertension. In addition, kinesiophobia was related with both total and moderate PA in SARS-CoV2 positive cases with hypertension. Besides, fatigue was correlated with kinesiophobia and sleep quality. Further studies should investigate the physical and mental fatigue in detail. Also, hypertension patients should be guided about the importance of moderate PA, including aerobic exercise.

**Conflict of interest:** All authors state no competing financial.

### **References**

1. Wadhera RK, Shen C, Gondi S, Chen S, Kazi DS, Yeh RW. Cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *Journal of the J Am Coll Cardiol* 2021;77(2):159-69.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-43.
4. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 2020;26(5):370.
5. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94(1):91-5.
6. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is hypertension a real risk factor for poor prognosis in the COVID-19 pandemic? *Curr Hypertens Rep* 2020;22(6):1-6.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020;8(5):475-81.
8. Zekavat SM, Honigberg M, Pirruccello JP, et al. Elevated blood pressure increases pneumonia risk: epidemiological association and mendelian randomization in the UK Biobank. *Med* 2021;2(2):137-48.
9. Wang S, Zhang Q, Wang P, et al. Clinical features of hypertensive patients with COVID-19 compared with a normotensive group: Single-center experience in China. *Open Med* 2021;16(1):367-74.
10. Lima MG, Malta DC, de Oliveira Werneck A, et al. Effect of chronic non-communicable diseases (CNCDs) on the sleep of Brazilians during the COVID-19 pandemic. *Sleep Med* 2022;91:205-10.
11. Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, et al. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens* 2022;1(1):1-3.
12. Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med* 2022;91(1):253-61.
13. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses* 2020;144(1):110055.




14. Nigro E, Polito R, Alfieri A, et al. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. *Eur J Appl Physiol* 2020;120(12):2569-82.
15. Browne RA, Macêdo GA, Cabral LL, et al. Initial impact of the COVID-19 pandemic on physical activity and sedentary behavior in hypertensive older adults: An accelerometer-based analysis. *Exp Gerontol*. 2020;142(1):111121.
16. Ghozy S, Abdelaal A, Shah J, Parker KE, Islam SMS. COVID-19 and physical inactivity: Teetering on the edge of a deadlier pandemic? *J Glob Health* 2021;1(1):11.
17. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Galvez BG, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(4):251-75.
18. Durukan BN, Yagli NV, Kutukcu EC, Sener YZ, Tokgozoglu L. Health related behaviours and physical activity level of hypertensive individuals during COVID-19 pandemic. *Int J Rehabil Res* 2022;45(2):176.
19. Kocjan J. Impact of kinesiophobia (fear before movement) to physical activity level in patients with artery hypertension. *J Educ Health Sport* 2015;5(4):309-18.
20. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG, Van Eek H. Fear of movement/(re) injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain* 1995;62(3):363-72.
21. Nair SP, SSG FI. Impact of kinesiophobia on physical activity in patients with arterial hypertension. *J Res Health Sci* 2017;7(5):170-5.
22. Alterovitz SS, Mendelsohn GA. Relationship goals of middle-aged, young-old, and old-old internet daters: An analysis of online personal ads. *J Aging Stud* 2013;27(2):159-65.
23. Egerton T. Self-reported aging-related fatigue: A concept description and its relevance to physical therapist practice. *Physical therapy*. 2013;93(10):1403-13.
24. Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev* 2010;9(4):431-6.
25. Saglam M, Arikan H, Savci S, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills* 2010;111(1):278-84.
26. Anton HA, Miller WC, Townson AF. Measuring fatigue in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(3):538-42.
27. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007;30(1):81-5.
28. Acar S, Savci S, Keskinoglu P, et al. Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart Turkish Version Study: cross-cultural adaptation, exploratory factor analysis, and reliability. *J Pain Res* 2016;9(1):445.
29. Agargun M, Kara H, Anlar O. The reliability and validity of Turkish version of Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turk Psyco J*. 1996;7(1):107-15.
30. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G\* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Beh Res Methods* 2009;41(4):1149-60.
31. Gignac GE, Szodorai ET. Effect size guidelines for individual differences researchers. *Pers Individ Dif* 2016;102(1):74-8.
32. Frith J, Zalewski P, Klawe J, et al. Impaired blood pressure variability in chronic fatigue syndrome—a potential biomarker. *QJM* 2012;105(9):831-8.
33. Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JBS, Lotufo Neto F. Hypertension and depression. *Clinics* 2005;60(3):241-50.
34. Raveendran A, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(3):869-75.
35. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses* 2021;146(1):110469.
36. Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022;175(6):831-7.
37. Dunton GF, Wang SD, Do B, Courtney J. Early effects of the COVID-19 pandemic on physical activity locations and behaviors in adults living in the United States. *Prev Med Rep* 2020;20(1):101241.

38. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *J Sport Health Sci* 2020;2(2):55-64.
39. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;1(1):374.
40. Kilincel O, Muratdagi G, Aydin A, et al. The anxiety and loneliness levels of geriatric population in-home quarantine during COVID-19 pandemic in Turkey. *Turk J Clin Psych* 2020;23 (Supp 1):7-14.
41. Dobler CL, Krüger B, Strahler J, et al. Physical activity and mental health of patients with pulmonary hypertension during the COVID-19 pandemic. *J Clin Med* 2020;9(12):4023.
42. Krousel-Wood MA, Muntner P, He J, Whelton PK. Primary prevention of essential hypertension. *Med Clin* 2004;88(1):223-38.


## Development of a chemometric method in urine sample for newly designed hallucinating psychoactive substances: 5-MeO-MiPT

*Halüsinasyon yapan yeni tasarım psikoaktif maddelerden biri olan 5-MeO-MiPT'in idrarda tayinine yönelik kemometrik yöntem geliştirilmesi*

Ezgi Emen<sup>1</sup> 

Rukiye Aslan<sup>1</sup> 

Melike Aydoğdu<sup>1</sup> 

Hasan Ertaş<sup>2</sup> 

Serap Annette Akgür<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege University Institute on Drug Abuse, Toxicology and Pharmaceutical Science, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University, Faculty of Science, Department of Chemistry, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, a method was developed for analysis and chemometric optimization for 5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine (5-MeO-MiPT).

**Materials and Methods:** Our study was carried out in Ege University Institute on Drug Abuse, Toxicology and Pharmaceutical Science, Addiction Toxicology Laboratory.

Analysis and optimization of the effects of hydrolysis and solid phase extraction processes during the analysis of 5-MeO-MiPT by Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS). For chemometric screenings design, Plackett-Burman was used. The most effective three factors were determined, and a central composite design was applied, and results were evaluated with surface response methodology. The method was validated for selectivity, linearity, the limit of detection, the limit of quantitation, accuracy, intra-day and inter-day repeatability, stability and carry over.

**Results:** In the chemometric method, the most effective parameters were found sample volume, hydrolysis temperature, and elution volume for 5-MeO-MiPT in urine analysis. Optimum values for these parameters were calculated by surface response methodology and the results were determined 1ml urine volume, 30°C hydrolysis temperature, 3,5 ml elution volume, respectively. The optimized method was validated for selectivity, linearity (25-500 ng/mL), limit of detection (5 ng/mL), limit of quantitation (18 ng/mL), accuracy (72-101%), intra-day and inter-day precisions were measured, respectively (4,43% RSD),(4,27% CV), stability and carry over parameters.

**Conclusion:** With a chemometric approach, quick, practical and accurate method for the detection of 5-MeO-MiPT has been developed with GC-MS. Working of 5-MeO-MiPT without derivatization in GC-MS analysis has shortened the pre-preparation time and is a pioneer for other analogs. It provides an effective method in the analysis of substances such as synthetic analogues from tryptamines which are added every day, with the use of such classical equipment and new methods.

**Keywords:** 5-MeO-MiPT, forensic toxicology; Gas Chromatography-Mass Spectrometry, solid-phase extraction, chemometry.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada yeni psikoaktif maddelerden biri olan 5-metoksi-N-metil-N-izopropiltriptamin (5-MeO-MiPT) için analiz ve kemometrik optimizasyon için bir yöntem geliştirmeyi amaçladık.

Corresponding author: Ezgi Emen  
Ege University Institute on Drug Abuse, Toxicology and  
Pharmaceutical Science, Izmir, Türkiye  
E-mail: ezgi.bezci@gmail.com  
Application date: 23.05.2022 Accepted: 21.12.2022

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü Bağımlılık Toksikolojisi Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. 5-MeO-MiPT'nin Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) ile analizi sırasında hidroliz ve katı faz ekstraksiyon işlemlerinin etkileri incelendi ve optimizasyonu yapıldı. Kemometrik tarama tasarımı için Plackett-Burman kullanıldı. En etkili üç faktör belirlenerek merkezi bir kompozit tasarım uygulandı ve sonuçlar yüzey tepki metodolojisi ile değerlendirildi. Yöntem, seçicilik, doğrusalılık, tespit limiti, miktar tayini limiti, doğruluk, gün içi ve günler-arası tekrarlanabilirlik, stabilite ve taşıma arasında valide edildi.

**Bulgular:** Kemometrik yöntemde, idrar analizinde 5-MeO-MiPT için en etkili parametreler numune hacmi, hidroliz sıcaklığı ve elüsyon hacmi bulundu. Bu parametreler için optimum değerler yüzey tepki metodolojisi ile hesaplandı ve sonuçlar sırasıyla 1 ml idrar hacmi, 30°C hidroliz sıcaklığı, 3,5 ml elüsyon hacmi olarak belirlendi. Optimize edilmiş yöntem seçicilik, doğrusalılık (25-500ng/mL), belirtme alt limiti (5,63 ng/mL), tayin alt limiti 18,75 ng/mL), doğruluk (%43,01-%101,47), gün içi tekrarlanabilirlik (100 ng/ml derişimde 3 paralel, %RSD 4,43),günler-arası tekrarlanabilirlik (100 ng/ml derişimde 5 farklı gün 3 tekrarda, %CV 4,27), seyreltme tamlığı, taşınma etkisi ve kararlılık parametreleri incelenmiştir.

**Sonuç:** Kemometrik bir yaklaşımla, GC-MS ile 5-MeO-MiPT tespiti için hızlı, pratik ve doğru bir yöntem geliştirildi. 5-MeO-MiPT'nin GC-MS analizinde türevlendirilmeden çalışması, ön hazırlık süresini kısaltmış ve diğer analoglar için öncü olmuştur. Her gün eklenen triptaminlerin sentetik analogları gibi maddelerin analizinde bu tür klasik cihazlar/sistemler ve yeni yöntemler ile etkin bir yöntem sağlar.

**Anahtar Sözcükler:** 5-MeO-MiPT, adli toksikoloji; Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi, katı faz ekstraksiyonu, kemometri.

## INTRODUCTION

New psychoactive substances (NPS) involves synthetic chemicals, also have natural origin including plant or fungal source. These substances are used as recreational drugs by engendering a psychoactive response, and not classified as illegal substances (1). According to the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Early Warning Advisory report in February 2019, 119 countries and territories were monitored 900 different NPS (2). These substances belong to different chemical classes such as synthetic cannabinoids, cathinone derivatives, piperazines, tryptamines and phenethylamines (3).

Recently, interest in synthetic tryptamines has gained popularity due to its hallucinogenic properties (3). Tryptamines such as N,N-dimethyltryptamine (DMT), 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT), and 4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine (psilocybin) are naturally occurring substances with a classic psychedelic profile (4). The first synthetic analogues of tryptamines were sold on the drug market in the late 1990s and have more popular on the internet. Research on synthetic tryptamines has been described in the book "TIHKAL" that published by Shulgin (5). 5-MeO-MiPT, chemically associated with naturally occurring tryptamine 5-MeO-DMT, is a

hallucinogenic and psychedelic drug (Figure-1). It is also an analogue of the synthetic tryptamine 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DiPT) which known as "foxy" or "foxy methoxy". Therefore, 5-MeO-MiPT is often also referred to as "moxy" (6).

International concerns about tryptamines have been growing in recent years; because of the large number of reports that have been described as new tryptamines intoxication and deaths (7). The lack of literature on the toxicological properties of the new tryptamine hallucinogens hinders the assessment of the actual potential hazards of these substances to public health and safety. According to the first information about NPS-related substance diversity, a member of tryptamines, 5-MeO-MiPT, had the second-highest amount confiscated after 5-F-ADB, a synthetic cannabinoid in Türkiye (8).

Precise and accurate analysis of these NPS in biological samples is a very important issue for the mentioned reasons. The analytical methods can generate masses of datasets even for a single sample. For a large number of samples, the amount of output data will increase tremendously and can become very time consuming for the expert. In addition, manual examination may provide false-positive results. Therefore, advanced chemometric methods are used to analyse large and complex data sets.

Moreover, chemometric methods provide accurate and meaningful results in a short time (9). The optimization of analytical procedures has been carried out by using different multivariate statistical techniques. Among the most used techniques in optimization is response surface methodology (RSM). The RSM includes mathematical and statistical strategies to investigate the experimental space of process variables, empirical modelling techniques used to determine the relationship between the response of the system and the independent variables acting on it (10).

The aim of this study was to develop an analytical method suitable for routine analysis in clinical and forensic toxicology for the detection of 5-MeO-MiPT in urine samples using Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS). And we aimed to chemometrically optimized and fully validated of this method.

## MATERIALS and METHODS

### Chemicals and Standards

5-MeO-MiPT (1.0 mg/mL) reference standard was purchased from CHIRON Chemical (Trondheim, Norway). Methanol, potassium hydroxide, acetone were purchased from Sigma Aldrich (Missouri, USA). Ethyl acetate, sodium monophosphate were purchased from Merck (Darmstadt, Germany). Urea, sodium chloride, potassium diphosphate, creatinine, N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (with 1% TMCS) were purchased from Sigma Aldrich (Missouri, USA).

### Sample Preparation

Synthetic urine was prepared by adding 0.33 M urea, 0.007 M creatinine, 0.016 M potassium diphosphate, 0.004 M sodium monophosphate, and 0.12 M sodium chloride in ultrapure water (11). Briefly, urine samples with 5-MeO-MiPT standard addition (500 ng/mL) were hydrolysed with of 1 M potassium hydroxide solution. Samples were vortexed and incubated. 1 mL hydrolysed synthetic urine was extracted by using Oasis HLB solid-phase extraction cartridges (Waters Cooperation, USA).

### Gas Chromatography-Mass Spectrometry Conditions

GC-MS analysis was performed using a Thermo Finnigan TRACE ISQ equipped with a HP- 5MS capillary column (0.25 mm × 0.25 mm × 30 m). The oven temperature was held at initial temperature of 50°C for 1.5 min and ramp to

300°C at a rate of 30°C/min. The temperature of the ion source, interface and injection port was set at 200°C. Helium was used as the carrier gas at a flow rate 1.0 mL/ min. 1 µL of the samples was injected in the splitless mode. The mass spectrometer was operated with a mass scan range of mass to charge ratio (m/z) 44, 86 (quantification), 160.

### Chemometric Optimization with Using Plackett–Burman and Central Composite Design (CCD)

The Plackett–Burman design was used to study the effects of seven independent factors sample volume X1, hydrolysis solution volume X2, hydrolysis temperature X3, hydrolysis time X4, conditioning volume X5, washing volume X6 and elution volume X7. The experimental minimum and maximum levels of these variables are shown in (Table-1). Regression analysis was performed according to the field values obtained at the end of the experiments performed according to Table-2 and the most effective three factors were determined after these screening experiments.

**Table-1.** Screening analysis factors, minimum and maximum levels

Factors		Units	Min (-1)	Max (+1)
X1	Sample Volume	mL	1	3
X2	Hydrolysis Solution Volume	mL	1	3
X3	Hydrolysis Temperature	°C	20	80
X4	Hydrolysis Time	min	5	60
X5	Conditioning Volume	mL	1	3
X6	Washing Volume	mL	1	3
X7	Elution Volume	mL	1	3

**Table-2.** Pattern of plackett–burman design.

Number of experiments	Sample volume	Hydrolysis Solution Volume	Hydrolysis Temperature	Hydrolysis Time	Conditioning Volume	Washing Volume	Elution Volume
1	-	-	-	-	-	-	-
2	+	-	-	+	-	+	+
3	+	+	-	-	+	-	+
4	+	+	+	-	-	+	-
5	-	+	+	+	-	-	+
6	+	-	+	+	+	-	-
7	-	+	-	+	+	+	-
8	-	-	+	-	+	+	+

After determining the three most effective factors, a central composite design was applicate. Accordingly,  $\alpha$  value was found as  $\alpha \rightarrow \sqrt{3} = 1.682$ . Values of  $-\alpha$ ,  $-1$ ,  $0$ ,  $+1$ ,  $+\alpha$  were determined for 3 factors. A quadratic polynomial model (Equation 1) was made to obtain the predicted response from dependent variables in determining the amount of 5-MeO-MiPT in urine samples.

$$y = b_0 + \sum_{i=1}^4 b_{ii}x_i^2 + \sum_{i=1}^4 b_i x_i + \sum_{ij=1(i \neq j)}^6 b_{ij}x_i x_j$$

(Equation 1)

### Method Validation

Selectivity, linearity, limit of detection (LOD), limit of quantitation (LOQ), accuracy, intra-day and inter-day repeatability, stability and carry over parameters were used to validate the method. Selectivity was determined blank sample and all analytes searched for different samples were added to investigate whether they formed interference to distinguish the sought analytes from the sample containing other analytes. Linearity was determined by least-squares regression equations. Acceptable linearity was achieved when the coefficient of determination was at least 0.99 and the calibrators were quantified with precision and accuracy within  $\pm 20\%$ . Sensitivity was evaluated by determining the LOD and LOQ of the assay. The LOD was defined as the lowest concentration for which the signal-to-noise ratio for all ions was at least 3 and it was evaluated in three replicates. Chromatography exhibited acceptable peak shape, qualifier ion ratios (within  $\pm 20\%$  of the average ion ratios of all calibrators) and retention time ( $\pm 2\%$  of target). LOQ was defined as the lowest concentration that met LOD criteria and a signal-to-noise ratio of at least 10. The recovery range of 80-120% was within the acceptable range in biological samples. The accuracy of the study was determined with the recovery and relative standard deviation (RSD). The RSD for each concentration should not exceed 20%. Intra-day precision was performed at medium concentration (100 ng/mL) on three repetitions on the same day and expressed as mean coefficient of variation (CV %). Also inter-day precision was measured with medium concentration determined (100 ng/mL) on three repetitions on the 5 different days and expressed as mean (CV%). The stability of analytes can be affected by many variables, including storage conditions and method. Sample in a vial was kept under GC auto analyser at room temperature after 2, 4, 12, 24, 48 hours. Blank matrix samples were analysed immediately after a high concentration sample (1000 ng/ml) to evaluate carryover.

## RESULTS

### Chemometric Optimization Results

As a result of the Plackett–Burman screening design (Table-2), how much each factor affected the chromatographic area of 5-MeO-MIPT was calculated by regression analysis. Table-3 shows the regression coefficients of these seven factors.

**Table-3.** Regression Coefficients Obtained According to Plackett-Burman Screening Design.

Factors	Units	Regression Coefficients
X1 Sample Volume	mL	5537.969,875
X2 Hydrolysis Solution Volume	mL	1495.931,875
X3 Hydrolysis Temperature	°C	-1947.485,125
X4 Hydrolysis Time	min	-1223.340,875
X5 Conditioning Volume	mL	967.424,625
X6 Washing Volume	mL	-808.422,125
X7 Elution Volume	mL	3456.129,125

**Table-4.** Central composite design pattern for three variables at five levels.

Number of experiments	Sample volume	Hydrolysis Temperature	Elution Volume
1	-1	-1	-1
2	1	-1	-1
3	-1	1	-1
4	1	1	-1
5	-1	-1	1
6	1	-1	1
7	-1	1	1
8	1	1	1
9	-1,682	0	0
10	1,682	0	0
11	0	-1,682	0
12	0	1,682	0
13	0	0	-1,682
14	0	0	1,682
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0
19	0	0	0
20	0	0	0

**Table-5.**ANOVA results for resolution obtained by CCD.

Factors	Regression coefficient	T-Values	P-Values
X1	274009	0,60	0,561
X2	-610564	-1,34	0,210
X3	-79408	-0,17	0,865
X1* X1	-324095	-0,73	0,481
X2* X2	772179	1,74	0,112
X3* X3	-107871	-0,24	0,813
X1* X2	588626	0,99	0,346
X1* X3	-526786	-0,89	0,397
X2* X3	-572019	-0,96	0,359

**Table-6.** Analytical recovery values for optimized method for 5-MeO-MiPT

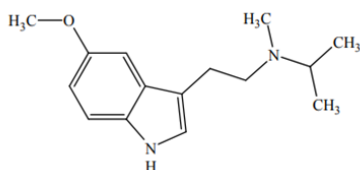
	25 ng/mL		500 ng/mL	
	Found Value (ng/ml)	% Recovery	Found Value (ng/ml)	% Recovery
1. Parallel Extraction	18,24	72,98	487,08	97,42
2. Parallel Extraction	20,28	81,11	507,36	101,47
3. Parallel Extraction	18,06	72,23	486,35	97,27
Mean Value	12,71	75,44	493,59	98,72
SD	1,23	4,93	11,93	2,39
% RSD	6,53	6,53	2,42	2,42

$$y = 1571894 + 274009x_1 - 610564x_2 - 79408x_3 - 324095x_1^2 + 772179x_2^2 - 107871x_3^2 + 588626x_1x_2 - 526786x_1x_3 - 572019x_2x_3$$

(Equation 2)

From the Pareto chart was given in Figure-2, the effects of the coefficients in the obtained equation, standardized according to the central composite design. From the obtained regression model, the dual effects of sample volume, hydrolysis temperature and elution volume factors in central composite design, surface areas and contour graphs are shown in Figure-3 and Figure-5.

As a result of these chemometric studies, the developed analytical method for 5-MeO-MiPT was as follows: 1 mL of urine sample was hydrolysed with 1 mL of 1 M potassium hydroxide for 30 minutes at 30°C.. However, in the elution step, it was eluted with 3,5 mL acetone: methanol (70:30 v/v) mixture. The extracts were evaporated to dryness under nitrogen, dissolved in 100 µL ethyl acetate, transferred into GC-MS vial and injected into the device.

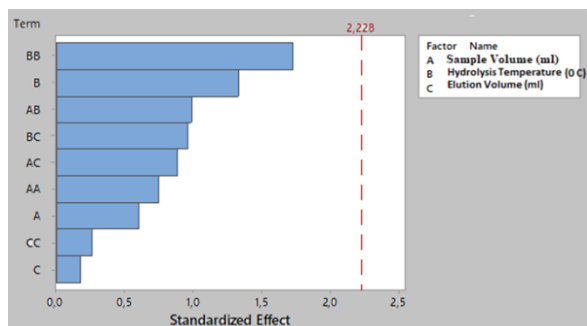


**Figure-1.** 5-MeO-MiPT molecular structure.

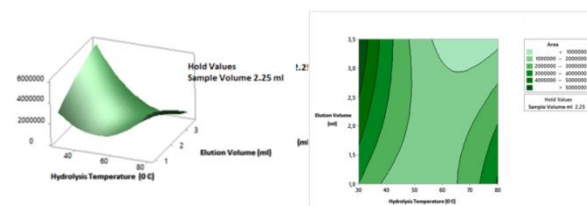
**Table-7.**Intra-day and Inter-day repeatability values.

Values found for 100 mg/mL standard	1	2	3	Mean	SD	CV %
1st day	113,83	105,51	105,54	108,29	4,79	4,43
2nd day	115,69	102,74	114,6	111,01	7,18	6,47
3rd day	101,36	99,10	98,31	99,59	1,58	1,59
4th day	97,97	106,80	110,82	105,20	6,57	6,25
5th day	108,65	114,96	99,5	107,70	7,77	7,22

As a result of the screening experiments, it was found that the sample volume, hydrolysis temperature and elution volume parameters were the most effective factors. 5-level, 3-variable and a total of 20 experiments (in Table-4) were employed for CCD. Influences of significant variables and the model efficiency were checked by analysis of variance (ANOVA) analysis and p values (Table-5). Also, the estimated quadratic polynomial model showing the relationship between the obtained resolutions and the investigated variables was found as in Eq. (2):

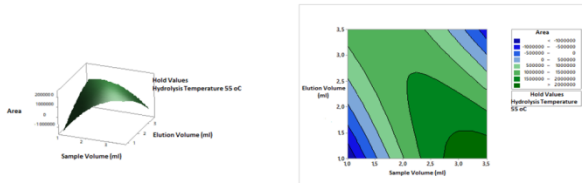


**Figure-2.** Pareto chart of standardized effects.

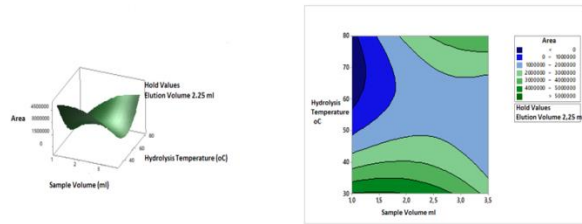


**Figure-3.**Dual Effect of Elution Volume and Hydrolysis Temperature (Left-Surface Plot, Right-Contour Plot).

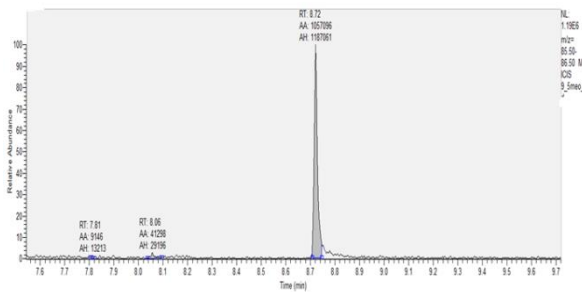




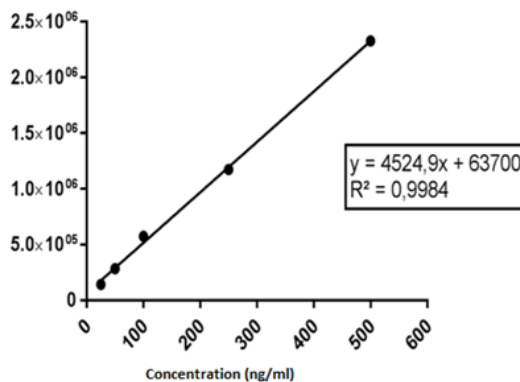
**Figure-4.** Dual Effect of Elution Volume and Sample Volume (Left-Surface Plot, Right- Contour Plot).



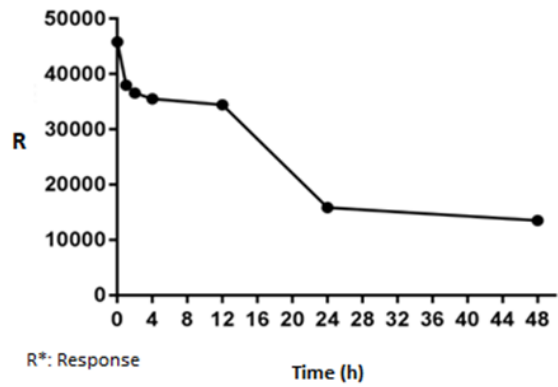
**Figure-5.** Dual Effect of Sample Volume and Hydrolysis Temperature (Left-Surface Plot, Right- Contour Plot).



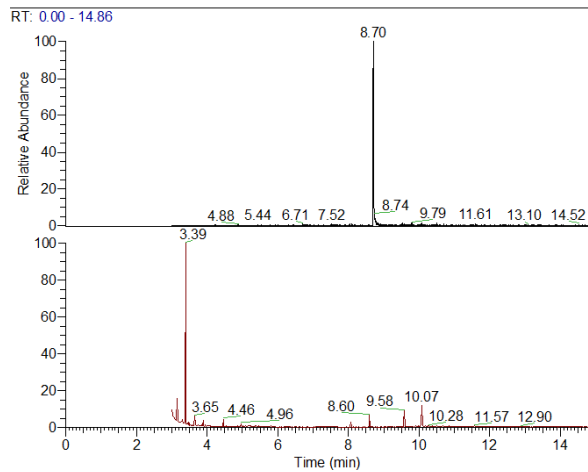
**Figure-6.** Chromatograms of 5-MeO-MiPT in urine.



**Figure-7.** 5-point calibration curve, equation, and correlation coefficient of 5-MeO-MiPT.



**Figure-8.** Stability results



**Figure-9.** Chromatogram of high concentration sample followed by blank sample for carry-over effect

### Validation Results

The developed method was validated for all analytes at different concentrations (linear between 25-500 ng/mL) in triplicate under the selective GC-MS conditions (Figure-6-9). The calibration curve was linear with a determination coefficient,  $R^2 = 0.9984$  based on the measurement of the analyte peak areas obtained by GC-MS (Figure-7). The LOD and LOQ calculated 5 ng/mL and 18 ng/mL for the compound, respectively.

Accuracy was expressed in % recovery through standard addition method at two different levels as given in (Table-6). Responses found for method in a short time interval, on the three different day (100 ng/mL) and with the same instrument were within the desired ranges to assure analytical reliability. Inter-day repeatability was measured with medium concentration



determined (100 ng/mL) on three repetitions on the 5 different days and expressed as mean coefficient of variation (CV%4.27) values given in (Table-7).

For dilution integrity, sample of 1000 ng/mL was diluted 1:10, a result of 94 ng/ml was obtained. The result report can be given by multiplying this value by 10. Samples prepared as a result of the extraction process (250 ng/mL, n = 3) were injected after 0, 2, 4, 12, 24, 48 hours and a stability study were carried out. Stability results are shown in (Figure-8).

A sample with a high concentration (1000 ng/mL) was then evaluated by injecting a blank sample. It has been observed that there is no carry over effect.

## DISCUSSION

NPS are synthetic substances that are rapidly being developed to evade the law, and the change of their structure poses challenges for public health and law enforcement authorities around the world. (12). Changes in the molecular structure of NPS create difficulties about identification of substance for the forensic specialists (13). Thus, time-effective techniques for the detection and control of NPS is necessary for anti-drug effort (14). In this presented study, a validated method was developed after chemometrically optimization for the detection of 5-MeO-MiPT in urine samples using GC-MS.

Regarding tryptamine derivatives, *in vitro* and *in vivo* metabolism studies (1, 15), hallucination and acute effect studies in mice and rats (16, 17), intoxication case reports (18, 19), real case urine, hair and blood sample studies (6, 20–24) are included in the literature. In the metabolism study was about 5-MeO-MiPT in 2017, the obtained blood and urine samples were analysed for *in vivo* metabolites of 5-MeO-MiPT using liquid chromatography–high resolution tandem mass spectrometry (1). 5-MeO-MiPT was found to be at a concentration of 3380 ng/mL in the urine sample. According to the results of this study, they recommended metabolites 5-hydroxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine (5-OH-MiPT), 5-methoxy-N-isopropyltryptamine (5-MeO-NiPT), hydroxyl-5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine (OH-5-MeO-MiPT) and 5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine-N-oxide (5-MeO-MiPT-N-oxide) as biomarkers for the development of new methods for 5-MeO-MiPT consumption (15). In a study conducted by Meyer

et al. in 2013, 37 tryptamine derivatives were analysed in full validated blood and urine samples, and a device with a combination of ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC) and an ion trap mass spectrometer was used. In our study, we used GC-MS for the detection. Compared to liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), GC-MS has standard spectral libraries, which makes it easier to characterize compounds by comparing sample spectra with those in standard libraries. Wilson et al. reported a GC-MS method used to quantify 5-MeO-DiPT in the serum and urine of drug abusers and simultaneously identified metabolites in urine (19). Based on the characteristics that GC-MS is easier to characterize and LC-MS has a wider dynamic range, some researchers combined them with qualitative and quantitative research. A screening approach that was used to analyse designer phenethylamines and tryptamines in blood and urine by LC-MS and GC-MS (21).

In contrast to many publications in our study, SPE method was used for this analyte. Much stronger elution was achieved with the acetone-methanol mixture used in the elution. Derivative agents are generally used in illicit substance analysis in GC systems. However, it is not necessary to use derivatives for this substance. Its molecular weight and volatility are suitable for Gas Chromatography. This contributed to the shorter analysis time.

In the chemometric approach, unlike classical optimization techniques, more effective results can be obtained with fewer experiments. This situation provides the chemometry cost and time effective. Thereby, the proposed method can be employed for routine analysis of these compounds in similar formulations. An experimental design such as CCD is a good alternative to study the effect of variables and their interactions on the resolution due to the small number of experiments required. A statistically based CCD was used for the development of a fast, accurate, efficient, precise and robust GC-MS method for the determination of 5-MeO-MiPT. After optimization, the method was validated. The RSD values were <5% which indicate high degree precision of the developed method. It has been determined because of the analysis that the method is selective, linear, sensitive and, but it was determined that the stability of the analyte changed within one hour.

## CONCLUSION

Forensic toxicology laboratories are equipped with advanced techniques to effectively analyse substances nowadays. These analytical methods alone are not sufficient when complex results are obtained in many forensic cases. The chemometric methods give better resolution or separation quality of the samples by chromatographic techniques in recent times. With a chemometric approach, a quick, practical and accurate method has been developed with GC-MS. It provides an effective method in the analysis of substances such as synthetic analogues from tryptamines which are added

every day, with the use of such classical equipment and current new methods.

## Acknowledgement

This work was supported by Aliye Uster Foundation.

The authors' are grateful Halil İbrahim Bostancı for his support during the GC-MS analysis.

## Declaration of Interest Statement

**Disclosure of interest:** The authors report no conflict of interest.

## Reference

1. Fabregat-Safont D, Barneo-Muñoz M, Martínez-García F, Sancho J V., Hernández F, Ibáñez M. Proposal of 5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine consumption biomarkers through identification of in vivo metabolites from mice. *J Chromatogr A*. 2017;1508:95–105.
2. UNODC. Early Warning Advisory on new psychoactive substances. 2020: 1-3 p.
3. EMCDDA. EU Drug Markets Report 2019. 2019. 260 p.
4. Grafinger KE, Hädener M, König S, Weinmann W. Study of the in vitro and in vivo metabolism of the tryptamine 5-MeO-MiPT using human liver microsomes and real case samples. *Drug Test Anal*. 2018;10(3):562–74.
5. Shulgin A. TIHKAL - Tryptamines i Have Known And Loved : The Chemistry Continues [Internet]. Transform press.; 1997. 804 p. Available from: [https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/hive/hiveboard/picproxie\\_docs/000532880-Alexander\\_Shulgin\\_and\\_Ann\\_Shulgin\\_-\\_TIHKAL.pdf](https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/hive/hiveboard/picproxie_docs/000532880-Alexander_Shulgin_and_Ann_Shulgin_-_TIHKAL.pdf)
6. Meyer MR, Caspar A, Brandt SD, Maurer HH. A qualitative/quantitative approach for the detection of 37 tryptamine-derived designer drugs, 5  $\beta$ -carbolines, ibogaine, and yohimbine in human urine and plasma using standard urine screening and multi-analyte approaches. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(1).
7. Araújo AM, Carvalho F, Bastos M de L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015;89(8):1151–73.
8. Göll E, Çök I. New psychoactive substances in Turkey: Narcotics cases assessed by the Council of Forensic Medicine between 2016 and 2017 in Ankara, Turkey. *Forensic Sci Int*. 2019;294.
9. Kumar R, Sharma V. Chemometrics in forensic science. Vol. 105, TrAC - Trends in Analytical Chemistry. 2018: 191-201 p.
10. Bezerra MA, Santelli RE, Oliveira EP, Villar LS, Escalera LA. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta*. 2008 Sep 15;76(5):965–77.
11. Haglock-Adler CJ, Hurley A, Strathmann FG. Use of synthetic urine as a matrix substitute for standard and quality control materials in the clinical assessment of iodine by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2014 Dec 1;47(15):80–2.
12. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). The Challenge of New Psychoactive Substances - Global SMART Programme [Internet]. 2013 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/the-challenge-of-new-psychoactive-substances---global-smart-programme.html>
13. Kelly K, Bell S. Evaluation of the reproducibility and repeatability of GCMS retention indices and mass spectra of novel psychoactive substances. *Forensic Chem*. 2018 Mar 1;7:10–8.
14. Zacca JJ, Giudice GH, Souza MP, Caldas LNB, Vieira ML, Machado AHL. Development and validation of analytical method for identification of new psychoactive substances using linear retention indexes and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2021 Jan 11;1636:461783.

15. Grafinger KE, Hädener M, König S, Weinmann W. Study of the in vitro and in vivo metabolism of the tryptamine 5-MeO-MIPT using human liver microsomes and real case samples. *Drug Test Anal.* 2017;(June):1–13.
16. Fantegrossi WE, Harrington AW, Kiessel CL, Eckler JR, Rabin RA, Winter JC, et al. Hallucinogen-like actions of 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine in mice and rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;83(1).
17. Altuncı YA, Aydoğdu M, Açıkgöz E, Güven Ü, Duzağa F, Atasoy A, et al. New Psychoactive Substance 5-MeO-MIPT In vivo Acute Toxicity and Hystotoxicological Study. *Balkan Med J.* 2020; 34-42 p.
18. Shimizu E, Watanabe H, Kojima T, Hagiwara H, Fujisaki M, Miyatake R, et al. Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2007;31(1):288–91.
19. Wilson JM, McGeorge F, Smolinske S, Meatherall R. A foxy intoxication. *Forensic Sci Int.* 2005;148(1).
20. Kamata T, Katagi M, Kamata HT, Miki A, Shima N, Zaitso K, et al. Metabolism of the psychotomimetic tryptamine derivative 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine in humans: Identification and quantification of its urinary metabolites. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(2): 281-287
21. Yan X, Xiang P, Zhao Y, Yu Z, Yan H. Determination of 5-MeO-DIPT in Human Urine Using Gas Chromatography Coupled with High-Resolution Orbitrap Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2020;44(5):461–469.
22. Caspar AT, Gaab JB, Michely JA, Brandt SD, Meyer MR, Maurer HH. Metabolism of the tryptamine-derived new psychoactive substances 5-MeO-2-Me-DALT, 5-MeO-2-Me-ALCMT, and 5-MeO-2-Me-DIPT and their detectability in urine studied by GC–MS, LC–MS, and LC-HR-MS/MS. *Drug Test Anal.* 2018;10(1):184–95.
23. Yan X, Yuan S, Yu Z, Zhao Y, Zhang S, Wu H, et al. Development of an LC-MS/MS method for determining 5-MeO-DIPT in dried urine spots and application to forensic cases. *J Forensic Leg Med.* 2020;72.
24. Shi Y, Wang R, Yuan S, Qiang H, Shen M, Shen B, et al. UHPLC-MS/MS method for simultaneously detecting 16 tryptamines and their metabolites in human hair and applications to real forensics cases. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2020 Nov 30;1159:122392.

## Comparison of anxiety in Covid-19 inpatients vs healthcare workers in the same ward and at the same time

*Aynı tarihte aynı serviste bulunan Covid-19 yatan hastaları ile sağlık çalışanlarında anksiyetenin karşılaştırılması*

Ebru Şahan<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Marmara University, Istanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Bezmialem Vakıf University, Istanbul, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Demonstrating which population has the highest anxiety symptoms and its predictors is important for the coordination of psychiatric care and services. Hospitalized patients with Covid-19 and healthcare professionals caring for them are the two groups with the highest risk of psychiatric disorders during the SARS-CoV-2 pandemic. We aimed to assess the state and trait anxiety levels of Covid-19 patients and healthcare professionals simultaneously in the same Covid-19 ward of a tertiary center hospital.

**Materials and Methods:** Given the nature of this observational single-center study, purposive sampling of all patients and staff in the Covid-19 ward between 5-10 April 2020 was planned. The data was collected via an online survey using “Sociodemographic Form” and “State-Trait Anxiety Inventory (STAI)”.

**Results:** The state anxiety levels of hospitalized patients with Covid-19 were significantly higher than healthcare workers in t-test ( $p = .012$ ) however this was resolved in regression analysis ( $\beta = .029$ ,  $t = .19$ ,  $p = .85$ ). Not being in a marital bond ( $p = .035$ ) and having a lifetime psychiatric disorder ( $p = .002$ ) were predictors of state anxiety; older age ( $p = .006$ ), being female ( $p = .007$ ) and having a lifetime psychiatric disorder ( $p = .002$ ) were associated with trait anxiety scores in patients and healthcare workers in the Covid-19 ward.

**Conclusion:** Having a lifetime psychiatric disorder was the common item for both state and trait anxiety of patients, doctors, and nurses in the Covid ward. Psychiatrists should be accessible in the Covid-19 ward primarily for individuals whom they evaluated or treated before the pandemic.

**Keywords:** Coronavirus, crisis intervention, mental health, lifetime psychiatric disorder, consultation and liaison.

### ÖZ

**Amaç:** Hangi popülasyonun en yüksek anksiyete belirtilerine sahip olduğunu ve bunun yordayıcılarını göstermek, psikiyatrik bakım ve hizmetlerin koordinasyonu için önemlidir. SARS-CoV-2 pandemisi sırasında hastanede yatan Covid-19 hastaları ve onlara bakan sağlık çalışanları, psikiyatrik rahatsızlık riski en yüksek olan iki gruptur. Çalışmamızda üçüncü basamak bir hastanede tedavi gören Covid-19 hastaları ve onlarla ilgilenen sağlık çalışanlarının durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini aynı zaman diliminde değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu gözlemsel tek merkezli çalışmanın doğası gereği, 5-10 Nisan 2020 tarihleri arasında Covid-19 servisinde bulunan tüm hasta ve personelden amaçlı örnekleme planlanmıştır. Veriler “Sosyodemografik Form” ve “Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI)” ni içeren çevrimiçi bir anket aracılığıyla toplanmıştır.

Corresponding author: Ebru Şahan

Department of Psychiatry, Marmara University, Istanbul, Türkiye

E-mail: ebrushaan@hotmail.com

Application date: 22.08.2022

Accepted: 21.12.2022

**Bulgular:** Hastanede yatan Covid-19 hastalarının durumluk kaygı düzeyleri t-testinde sağlık çalışanlarına göre anlamlı derecede yüksekti ( $p = .012$ ) ancak regresyon analizinde bu anlamlılık kayboldu ( $\beta = .029$ ,  $t = .19$ ,  $p = .85$ ). Covid-19 servisinde yatan hastalarda ve sağlık çalışanlarında yaşam boyu herhangi bir psikiyatrik bozukluğa sahip olmak ( $p = .002$ ) ve evlilik bağı içinde olmamak ( $p = .035$ ) durumluk kaygının yordayıcılarıydı; ileri yaşta ( $p = .006$ ), kadın olmak ( $p = .007$ ) ve yaşam boyu psikiyatrik bozukluğa sahip olmak ( $p = .002$ ) sürekli kaygı puanları ile ilişkiliydi.

**Sonuç:** Yaşam boyu psikiyatrik bozukluğa sahip olmak, Covid servisinde yatan hastalar ile onlara bakım veren doktor ve hemşirelerin hem durumluk hem de sürekli kaygılarının ortak belirleyicisiydi. Psikiyatristler öncelikle pandemi öncesi muayene veya tedavi ettikleri kişiler için Covid-19 servisinde ulaşılabilir olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Koronavirüs, krize müdahale, akıl sağlığı, yaşam boyu psikiyatrik bozukluk, konsültasyon ve liyazon.

## INTRODUCTION

Anxiety is a normal reaction to uncertainty and things that may harm us. State anxiety occurs upon a physical danger or psychological stress and is usually temporary, though trait anxiety is a proneness to anxiety for no apparent reason or disproportionate anxiety for that reason and is more long-standing (1). While anxiety is a normal and expected reaction to the pandemic, too much anxiety can cause harm (2). Feeling stressed and fearful every day takes a toll on mental health and well-being very quickly (3).

The new Coronavirus, SARS-CoV-2 was first identified in Wuhan, China, and has spread rapidly across the World since December 2019 (4). The disease caused by infection of this virus was named Covid-19 (5) and with the increased number of cases, deaths and affected countries The World Health Organization (WHO) announced it as a 'pandemic' on 11th March 2020 (6). On the same day, the first case in Turkey has been officially reported by The Minister of Health (7).

Hospitalized patients with this virus and healthcare professionals caring for them are the two groups worrying about Covid-19 all the time and that are in close contact during the SARS-CoV-2 pandemic.

### Anxiety in infected patients

The reasons for anxiety in hospitalized patients with Covid-19 are fear of death, being separated from loved ones, fear of dying lonely, financial losses, and facing stigmatization (8). Loneliness, denial, anxiety, depression, and hopelessness reduce compliance to treatment and may lead to anger, frustration, increased length of hospital stay, and suicidal ideas in affected people (9,10). One month after hospital discharge 28% of

patients who survived Covid-19 self-rated above the threshold for post traumatic stress syndrome (PTSD), 31% for depression, 42% for anxiety, 20% for obsessive-compulsive symptoms, and 40% for insomnia (11).

### Anxiety in healthcare workers

Health professionals are subject to the same social changes and try to cope with the same emotions as the public during the pandemic, besides they have to be exposed to infected people and treat them. The concerns of healthcare workers include fear of catching the virus, uncertainty about the outcomes of infection, transmitting the disease to their loved ones, and losing their families. This pandemic is not a one-day issue, considering the unpredicted duration of the epidemic and the upsurge in critically ill patients healthcare professionals have to carry on for a long time (12). Rising case and death counts, isolation from family and other support networks to avoid infecting them, stigmatization, extended work hours, using disturbing personal protective equipment (PPE), and witnessing the death of their colleagues are among the causes of emotional exhaustion in healthcare workers (8). Traumatic events, guilt, anger, anxiety, fear, shame, and depression have been shown to bring resignation and poor job performance in healthcare workers during the SARS epidemic (13, 14).

### Early psychiatric intervention in hospitals

In particular, it may not be possible to catch up with everyone at the same time for crisis intervention and psychological support activities, thus it could be necessary to apply triage in order to identify some more vulnerable segments and direct limited resources earlier. While Covid-19

patients were worried about having a disease that is seen for the first time in the World and what would this virus do to their bodies; healthcare professionals had to continue working with the fear of catching this virus, sometimes even while waiting for their own PCR result. Despite there being so many people waiting for psychiatric help, the question of whom should be paid attention to first and which group's anxiety level is more severe was not exactly known and this study was designed to answer this.

The most important target group of psychological interventions in this crisis is hospitalized patients with confirmed infection or serious physical conditions and health professionals fighting at the front line (15). The psychiatrist who is called for Covid-19 consultation sometimes has to evaluate the mental status of both the patient and the doctor or nurse requesting the consultation. Although some comparisons were made separately (31), as far as we know, there is no study evaluating the anxiety levels of patients with Covid-19 and healthcare workers while interacting in the same environment. We aimed to assess the state and trait anxiety levels of these two high-risk groups in the early period of the pandemic and determine the factors affecting them in the same Covid-19 ward at the same time. Uniformity of time period ensured two groups heard the same news, and case numbers and have been going through the same lockdown process and other changes. Hypothetically, finding a significant difference between the anxiety levels of two groups under the uniformity of place would disclose whether the anxiety is transmitted from healthcare workers to patients or vice versa. We hope that the results of this study will be useful for identifying sufferers of severe anxiety and planning mental health management to alleviate anxiety in hospitals for the next days of the pandemic and the next pandemics.

## **MATERIALS and METHODS**

This quantitative cross-sectional study was approved by the local ethics committee and complies with the principles laid down in the Declaration of Helsinki.

### **Sample size**

A power analysis using the G power computer program indicated that a total sample of 52

people would be needed to detect large effects ( $d=.8$ ) with 80% power using a t-test between means with alpha at .05 two-tailed (17).

### **Participants**

Based on hospital records those with organic mental disorders, dementia, psychosis, a visual disability, and severely ill patients in the intensive care unit (ICU) were excluded from the study.

### **Patients**

Patients over the age of 18, who were diagnosed with COVID-19 between 05.04.2020 and 10.04.2020 managed according to the National Health Commission Guidelines and hospitalized in the Covid-19 ward of a tertiary hospital were included in the study.

### **Healthcare workers**

Frontline doctors and nurses providing care for patients with confirmed Covid-19 infection in the same hospital ward between 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> April 2020.

### **Setting and design**

Given the nature of this observational single-center study, purposive sampling of all patients and the doctors and nurses who cared for them on the same floors between 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> April 2020 was planned. We used an online survey to minimize face-to-face interactions, eliminate contamination of paper pages and facilitate participation during this emergency period. At the beginning of the survey, information about the study was provided and voluntary consent was asked with a yes-no question. Only those confirming their willingness to participate in the study were able to fill out the survey. The participants could abandon the questionnaire at any time without any justification.

In our 5-day study period, the number of Covid-19 cases in Turkey increased from 27.069 to 47.029 and the number of deaths due to the outbreak reached from 574 to 1.006 (7). The study locality Istanbul is the most populated and cosmopolitan city in Turkey.

### **Data collection tools**

The sociodemographic data form together with the State and Trait Anxiety Scale (STAI) was transformed into a Google Document and delivered to both healthcare workers and patients via a Whatsapp link.

### **Sociodemographic and descriptive data form**

The sociodemographic data form was prepared for patients and healthcare professionals by the investigators to determine age, gender, marital status, number of children, composition of the household, smoking status, alcohol consumption, past or present medical conditions, psychiatric disorders and number of days in Covid-19 ward so far.

### **State-Trait Anxiety Scale (STAI-S and STAI-T)**

State-Trait Anxiety Inventory (STAI) is a self-report, Likert-type scale inspired by the two-factor anxiety theory and assesses state (STAI-S) and trait (STAI-T) anxiety levels separately (1). Each sub-scale consists of twenty items and each item is evaluated in four degrees, ranging from "I disagree at all" to "I fully agree". The validity and reliability study of the Turkish version was performed by Öner and LeCompte (18). For each scale, the total score ranges from 20 to 80. Higher scores indicate higher levels of anxiety.

### **Statistical Analysis**

The data were analyzed with IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) program. Categorical variables were described as numbers and percentages and compared with the Chi-square test. Continuous data were presented as mean  $\pm$  standard deviation (M  $\pm$  SD) or Mean Rank (MR). The normal distribution assumption was checked with Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilks tests. For analysis of STAI scores according to sociodemographic variables between two groups, independent-sample t-test was used for parametric variables, Mann-Whitney U test was used for nonparametric variables. For the comparison of three or more groups, One-way ANOVA or the Kruskal-Wallis test was used for parametric and non-parametric data, respectively. After a significant ANOVA test, every two groups were compared with a posthoc Tukey test. To evaluate the contribution of statistically significant variables in univariate analyses on STAI-S and STAI-T scores, multiple linear regression analyses were performed. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## **RESULTS**

### **Participant characteristics**

A total of 103 participants responded to the study questionnaire. Of 93 patients hospitalized in the provided time period patients with organic mental

disorders (2), dementia (7), psychosis (1), those with a visual disability (1), and severely ill patients in the intensive care unit (ICU) (10) were excluded based on information obtained from hospital records. From 72 surveys sent to the telephones of patients, 63 returned. From the total of 45 staff (three-shift groups) assigned to that ward, 2 were infected (1 doctor and 1 nurse) and were excluded from the study for they had both the patient and healthcare worker roles. 40 healthcare workers replied to the survey link.

The sociodemographic characteristics of the patients and healthcare professionals and the comparisons of these two groups are shown in (Table-1).

47.6% of patients were housewives, 27% were employed, 22.2% were retired and 3.2% were unemployed. 20 patients (31.7%) had family members with Covid-19, and the rest 43 (68.3%) did not. Six patients (9.5%) were couples and 57 (90.5%) were single in their hospital room. Twenty-three patients had previous psychiatric disorders. Among these patients, 10 had a major depressive disorder (MDD), 4 had a panic disorder (PD), 4 had a generalized anxiety disorder (GAD), one had a functional neurologic disorder, one had a specific phobia, two had fibromyalgia, one had persistent complex bereavement disorder (PCBD) based on information obtained from hospital records. 15 patients were using psychiatric medication (10 SSRIs, 2 SNRIs, 2 anxiolytics 1 hypnotic). Among healthcare workers, 8 had lifetime psychiatric disorders (4 with MDD, 2 with PD, and 2 with GAD).

The mean state anxiety score of hospitalized patients with Covid-19 was higher than that of healthcare workers ( $p = .012$ ) in the same ward, and there was no significant difference in terms of trait anxiety scores ( $p = .51$ ).

### **State and trait anxiety scale scores according to sociodemographic characteristics**

STAI-S and STAI-T scores according to sociodemographic characteristics of patients with Covid-19 are shown in (Table-2).

Patients with a lifetime psychiatric disorder had higher mean STAI-S and STAI-T scores than patients without a psychiatric disorder. Females had a higher mean STAI-T score than males.

STAI-S and STAI-T scores according to sociodemographic characteristics of healthcare workers are shown in (Table-3).

**Table-1.** Demographic characteristics and differences between patients with Covid-19 and healthcare workers.

	<b>Hospitalized patients with Covid-19 (n=63)</b>	<b>Healthcare workers* (n=40)</b>	<b>p</b>
Gender			
Female	38 (60.3%)	33 (82.5%)	0.01
Male	25 (39.7%)	7 (17.5%)	
Mean age $\pm$ SD	52.4 $\pm$ 15.8	27.2 $\pm$ 6.2	0.000
Marital status			
Married	48 (76.2%)	12 (30%)	0.000
Single	5 (7.9%)	28 (70%)	
Divorced	5 (7.9%)		
Widowed	5 (7.9%)		
Number of children	2.1 $\pm$ 1.3	1.3 $\pm$ 0.8	0.000
Household			
Family	58 (92.1%)	32 (80%)	0.09
Alone	5 (7.9%)	6 (15%)	
Dormitory		2 (5%)	
Cigarette			
Yes	9 (14.3%)	11 (27.5%)	0.09
No	54 (85.7%)	29 (72.5%)	
Alcohol			
Yes	2 (3.2%)	6 (15%)	0.02
No	61 (96.8%)	34 (85%)	
Medical comorbidity			
Yes	25 (35.7%)	6 (17.5%)	0.008
No	38 (60.3%)	34 (82.5%)	
Psychiatric comorbidity			
Yes	24 (38.1%)	8 (20%)	0.05
No	39 (61.9%)	32 (80%)	
Number of days in Covid ward	7.3 $\pm$ 4.2	21.7 $\pm$ 10.1	0.000
Mean STAI-S score	52.3 $\pm$ 15.8	45.4 $\pm$ 9.7	0.012
Mean STAI-T score	43.0 $\pm$ 12.7	40.8 $\pm$ 9.0	0.51

\*Healthcare workers included medical doctors and nurses. SD: Standart Deviation, STAI-S: State-Trait Anxiety Scale-State score, STAI-T: State-Trait Anxiety Scale-Trait score.



**Table-2.** STAI-S and STAI-T scores according to sociodemographic characteristics of patients with Covid-19

Sociodemographic characteristics	N	STAI-S M ± SD/MR	Statistics	STAI-T M ± SD/MR	Statistics
Gender					
Female	38 (60.3%)	52.9±16.7	<i>t</i> : .367	46.3±13.2	<i>t</i> : 2.587
Male	25 (39.7%)	51.4±14.5	<i>p</i> = .71	38.1±10.4	<b><i>p</i>= .01</b>
Marital status					
Married	48 (76.2%)	30.2	$\chi^2$ : 1.97	30.4	$\chi^2$ : 1.96
Single	5 (7.9%)	36.4	<i>p</i> = .57	34.3	<i>p</i> = .58
Divorced	5 (7.9%)	39.4		35.0	
Widowed	5 (7.9%)	37.3		41.7	
Having children	56 (88.8%)	32.2	<i>Z</i> : -.274	32.0	<i>Z</i> : -.011
Not having children	7 (11.2%)	30.2	<i>p</i> = .78	31.9	<i>p</i> =.99
Household					
Family	58 (92.1%)	31.6	<i>Z</i> : -.509	32.1	<i>Z</i> : -.165
Alone	5 (7.9%)	36.0	<i>p</i> = .61	30.7	<i>p</i> =.86
Cigarette					
Yes	9 (14.3%)	34.0	<i>Z</i> : -.364	31.0	<i>Z</i> : -.177
No	54 (85.7%)	31.6	<i>p</i> = .71	32.1	<i>p</i> =.86
Alcohol					
Yes	2 (3.2%)	21.7	<i>Z</i> : -.804	18.2	<i>Z</i> : -1.079
No	61 (96.8%)	32.3	<i>p</i> = .42	32.4	<i>p</i> =.28
Medical comorbidity					
Yes	25 (35.7%)	31.5	<i>Z</i> : -.155	36.8	<i>Z</i> : -1.701
No	38 (60.3%)	32.2	<i>p</i> = .87	28.8	<i>p</i> =.08
Psychiatric comorbidity					
Yes	24 (38.1%)	58.5±14.0	<i>t</i> : 2.542	48.9±11.5	<i>t</i> : 3.021
No	39 (61.9%)	48.5±15.8	<b><i>p</i>= .01</b>	39.4±12.3	<b><i>p</i>= .004</b>

STAI-S: State Trait Anxiety Inventory-State anxiety; STAI-T: State Trait Anxiety Inventory-Trait anxiety; *M* ± *SD*: Mean ± Standard Deviation; *MR*: Mean Rank; independent samples t-test (*t*); Kruskal Wallis test, *Chi-square* ( $\chi^2$ ); Mann-Whitney U test (*Z*).

**Table-3.** STAI-S and STAI-T scores according to sociodemographic characteristics of healthcare workers

<b>Sociodemographic characteristics</b>	<b>N</b>	<b>STAI-S M ± SD/MR</b>	<b>Statistics</b>	<b>STAI-T M ± SD/MR</b>	<b>Statistics</b>
<b>Gender</b>					
Female	33 (82.5%)	46.2±8.9	<i>t</i> : 1.199	42.5±8.9	<i>t</i> : 2.777
Male	7 (17.5%)	41.4±12.7	<i>p</i> = .23	32.8±4.5	<b><i>p</i>= .008</b>
<b>Marital status</b>					
Single	28 (70%)	47.6±9.7	<i>t</i> : -2.318	42.8±9.4	<i>t</i> : -2.284
Married	12 (30%)	40.2±7.5	<b><i>p</i>= .02</b>	36.0±6.0	<b><i>p</i>= .02</b>
Without children	32 (80%)	46.9±9.6	<i>t</i> : 2.090	42.3±9.0	<i>t</i> : 2.177
Having children	8 (20%)	39.2±7.4	<b><i>p</i>= .04</b>	34.8±6.6	<b><i>p</i>= .03</b>
<b>Occupation</b>					
Nurse	21 (52.5%)	23.6	<i>Z</i> : - 1.764	21.9	<i>Z</i> : - .814
Doctor	19 (47.5%)	17.0	<i>p</i> = .07	18.9	<i>p</i> = .42
<b>Household</b>					
Family	32 (80%)	44.5±10.1	<i>F</i> : .681	41.4±9.0	<i>F</i> : .323
Alone	6 (15%)	49.1±8.4	<i>p</i> = .51	38.3±10.6	<i>p</i> =.66
Dormitory/hotel	2 (5%)	48.5±3.5		39.0±5.6	
<b>Cigarette</b>					
Yes	11 (27.5%)	50.8±9.0	<i>t</i> : -2.291	40.0±10.6	<i>t</i> : .757
No	29 (72.5%)	43.3±9.2	<b><i>p</i>= .02</b>	41.1±8.5	<i>p</i> = .75
<b>Alcohol</b>					
Yes	6 (15%)	51.8±14.4	<i>t</i> : -1.813	39.6±16.0	<i>t</i> : .203
No	34 (85%)	44.2±8.4	<i>p</i> = .07	41.0±7.5	<i>p</i> = .84
<b>Medical comorbidity</b>					
Yes	6 (17.5%)	44.6±7.7	<i>t</i> : -.198	42.6±8.3	<i>t</i> : -.536
No	34 (82.5%)	45.5±10.0	<i>p</i> = .84	40.5±9.2	<i>p</i> = .59
<b>Psychiatric comorbidity</b>					
Yes	8 (20%)	52.3±10.5	<i>t</i> : 2.410	45.0±13.7	<i>t</i> : 1.036
No	32 (80%)	43.6±8.8	<b><i>p</i>= .02</b>	39.7±7.3	<i>p</i> = .33

STAI-S: State Trait Anxiety Inventory-State anxiety; STAI-T: State Trait Anxiety Inventory-Trait anxiety

*M ± SD*: Mean ± Standard Deviation; *MR*: Mean Rank; independent samples t-test (*t*); Mann-Whitney U test (*Z*); One way ANOVA (*F*).

**Table-4.** Multiple regression analysis of factors on STAI-S and STAI-T.

Dependent Variable: <b>STAI-S</b>	Assignment description	B	Std. Error	Beta	t	p
(Constant)		46.297	9.832		4.709	.000
Age		.157	.140	.177	1.125	.264
Gender	Female= 0, Male = 1	.588	2.923	.019	.201	.841
Marital status	Married =0, Single* = 1	3.709	1.738	.210	2.134	<b>.035</b>
Having a child	No = 0, Yes = 1	1.652	1.283	.141	1.287	.201
Lifetime psychiatric disorder	Yes= 0, No= 1	-9.169	2.902	-.302	-3.160	<b>.002</b>
Cigarette smoking	No = 0, Yes = 1	1.008	3.396	.028	.297	.767
Role	HCW = 0, Patient =1	.843	4.447	.029	.190	.850
Dependent Variable: <b>STAI-T</b>						
(Constant)		59.500	7.624		7.804	.000
Age		.303	.109	.420	2.793	<b>.006</b>
Gender	Female= 0, Male = 1	-6.195	2.266	-.251	-2.734	<b>.007</b>
Marital status	Married =0, Single* = 1	2.307	1.348	.161	1.711	.090
Having a child	No = 0, Yes = 1	.125	.995	.013	.126	.900
Lifetime psychiatric disorder	Yes= 0, No= 1	-7.147	2.250	-.289	-3.176	<b>.002</b>
Cigarette smoking	No = 0, Yes = 1	-4.281	2.633	.148	-1.626	.107
Role	HCW = 0, Patient =1	-5.431	3.448	-.232	-1.575	.119

STAI-S: State Trait Anxiety Inventory-State anxiety, STAI-T: State Trait Anxiety Inventory-Trait anxiety,

B: Unstandardized Beta coefficient, SE: Standard error,  $\beta$ : Standardized beta coefficient, HCW: healthcare worker. \*Marital status single composed of never married, divorced and widowed participants.

Healthcare workers who are single, without children, smoking cigarettes, and had a lifetime psychiatric disorder had higher STAI-S scores. Healthcare workers single, female, and without children had higher STAI-T scores. Anxiety scores between doctors and nurses did not show a significant statistical difference.

#### Multiple regression analysis of factors on STAI-S and STAI-T

Factors with a p-value less than 0.05 in the univariate analyses for STAI-S and STAI-T scores have been added to regression analysis and results are shown in (Table-4). A lifetime psychiatric disorder was related to higher STAI-S and STAI-T scores.

Being single was predictor of higher STAI-S; being older and female was predictor of higher STAI-T scores. The role was not associated with STAI-S and STAI-T scores significantly.

## DISCUSSION

### Summary and interpretation of results

Our study found that having a lifetime psychiatric disorder was related to higher STAI-S and STAI-T scores both for Covid-19 patients and healthcare workers. In addition, people not engaged in a marital bond had higher state anxiety; older and female participants had higher trait anxiety. When compared with the t-test the state anxiety levels of hospitalized Covid-19 patients were higher than that of healthcare workers but this difference has resolved in the regression analysis.

The relation of a lifetime psychiatric disorder with anxiety may have arisen from the notion of vulnerability-stress models. Vulnerabilities like preexisting mental health problems increase the risk for psychopathological symptoms under stress. Depression and anxiety symptoms progress and symptom severity intensifies (19).

Our finding of having a lifetime psychiatric disorder associated with anxiety corroborates

with the results of some other studies. In the Netherlands, people who had depressive, anxiety or obsessive-compulsive disorder before the pandemic had higher perceived mental health impact of Covid-19, fear of the virus, and poorer ability to cope during the first few weeks after the national lockdown. And number and chronicity of disorders showed a positive graded dose-response relation with the burden on mental health (20).

In the review of the literature, anxiety level has been inversely associated with resilience in patients (21), doctors (22), and nurses (23). Individuals with high levels of mental resilience and active coping styles had lower levels of anxiety and depression nonetheless, especially females, the younger and less educated populations, and unmarried individuals had higher levels of anxiety and depression during the outbreak of COVID-19 in China (24). Moreover, a study in The United Arab Emirates showed that psychosocial variables like a previous history of a psychiatric disorder, younger age, being female, testing positive for Covid-19, higher Covid-19 related anxiety, and economic threats were associated with higher depression and anxiety (25).

In our study, being in a marital bond was protective against anxiety. Isolation may be a risk factor for excessive anxiety and being with family may be useful against it (9). Pyszczynski et al. reported that even if one supposes that the virus is a major threat to life consciously or thinks it is only a minor inconvenience, attitudes and behaviors related to the virus are determined by fear of death (26). Terror management theory postulates that awareness of the inevitability of death excites potential anxiety and people manage it by maintaining their cultural worldviews, self-esteem, and close relationships (27). From these anxiety-buffering systems patients hospitalized with Covid-19 were deprived of close relationships (28). Also, a study from China showed that COVID-19 patients had less social support than nurses working in Covid-19 centers (29).

Contrary to studies in the general population (24, 25), older age predicted higher trait anxiety levels in our hospital sample. Patients with Covid-19 were older and they may have been terrified due to being infected with a virus that no one knows the cure in the first month of the pandemic. Elderly patients are more susceptible to adverse

effects of social isolation, the huge media coverage of Covid-19 advising the elderly to take more precautions and pointing out higher mortality rates. This may have provoked a much higher risk of anxiety in the elderly with a lifetime psychiatric disorder (30, 31).

Females having higher anxiety levels is consistent with many studies of hospitalized patients, healthcare workers, and the general public in the literature (9, 14, 32-34,), this confirms the higher prevalence of anxiety disorders in females which is suspected to be about gender roles and societal norms.

In the case of healthcare workers, in addition to having a lifetime psychiatric disorder, being female, single, smoker, and without children were suspected to be related to state and trait anxiety levels. Doctors and nurses in the Covid ward who smoke had higher state anxiety scores. Smoking can be both reason and the result of anxiety. Healthcare workers with high state anxiety levels may be smoking as an unhealthy way to cope with stress. In addition, being single and without children may evoke existential issues and provoke death anxiety (30, 31).

Although statistically insignificant in the regression analysis the state anxiety levels of patients hospitalized due to Covid-19 were higher than that of healthcare workers. The Covid-19 illness and anxiety disorders have crossing symptoms like dyspnea, palpitations, dry mouth, headache, myalgia, dizziness, tiredness, sweating, fever, and chills. Patients with anxiety may think they have more severe symptoms of Covid-19 and become more anxious. Also, the drugs for Covid-19 treatment may affect anxiety (11). In addition to the health threat, lack of knowledge and interpersonal unfamiliarity may be the other reasons for anxiety in patients with Covid-19 (28, 35). Many of the patients with Covid-19 have complex medical conditions and use many different medications that could play a role in the patient's current anxiety (30). A new longitudinal study followed up patients hospitalized with Covid-19 during the first wave of the pandemic in France and the risk of subsequent hospitalization for a psychiatric disorder was increased after 12 months of initial discharge. If the initial hospitalization was to ICU and the patient had a psychiatric history the risk was even higher (36).

Vahedian-Azimi et al. compared stress, anxiety, and depression levels between Covid-19

patients, medical staff, medical students and the Iranian population (16). They found anxiety of patients with Covid-19, and medical students higher than the medical staff and community population. A systematic review and metaanalysis amidst the Covid-19 pandemic comparing the prevalence of psychological morbidities among the general population, healthcare workers and Covid-19 patients found the pooled prevalence of anxiety disorder highest among Covid-19 patients (37%), then by the general population (26%) and healthcare workers (24%) (8).

Anxiety is associated with non-adherence to treatment, longer hospitalization, and pessimism over the illness in hospitalized patients with Covid-19 (37). Therefore, consulting psychiatrists must be sensitive to signs and predictors of anxiety (38). Education of nonpsychiatric physicians and allied health professionals about Covid-19 related psychiatric disorders can lead to heightened sensitivity by medical staff which results in earlier detection and more cost-effective management of patients with psychiatric problems. Besides healthcare workers can notice their own mental health problems and ask for help; just frontline healthcare providers for Covid-19 have heavy workloads (28).

As part of the multidisciplinary medical team, psychiatrists can hardly participate in ward rounds and team meetings in Covid-19 isolation wards not to transmit infection and not to spend PPE on every patient. Therefore, instead of face-to-face interaction with patients, we may use videoconference and teleconference methods for patients having digital technology or an internet connection but we have to be accessible for patients and workers in the Covid-19 ward (39).

## LIMITATIONS

Our study was a naturalistic observative study. The first limitation was that it was a single-center study with a low sample size which limits the generalizability of our results. The second is its

cross-sectional design with a self-report questionnaire. Our lifetime psychiatric diagnoses were based on medical records, just a structured and standardized clinical diagnostic instrument like SCID-V was not used. Third, we excluded patients in the ICU but did not consider the clinical severity of the disease in the rest of the patients. There is a need for studies that can evaluate these two risky groups for Covid-19 anxiety at different periods of the pandemic and by taking into account the factors that may affect their interactions such as communication skills and personality traits.

## CONCLUSION

Higher state anxiety levels were associated with having a lifetime psychiatric disorder and not being married in the whole ward. Together patient and provider anxiety related to Covid-19 is an essential point that deserves attention. Determining anxiety levels and related factors during a pandemic may contribute to preparedness via planning to take precautions for the most risky groups earlier. Early prevention and treatment of anxiety are of vital importance to help patients have good clinical outcomes and to keep healthcare workers calm and maintain their ability to pay attention, decision-making, and care (40).

Mental health-related national associations and academic societies are required to adopt emergency psychological crisis interventions, psychological counseling and establish psychological assistance expert groups to provide professional guidance and coordinate with health authorities (15). Comprehensive support has to be prepared and supplied for the well-being of both hospitalized patients and health professionals.

**Funding Statement:** This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

**Conflict of interest:** No competing interests to declare.

## References

1. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1–Y2). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983;Volume IV.
2. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr* 2020;52:102066.

3. Canadian Mental Health Association [homepage on the Internet]. British Columbia Division: Covid-19: Tips for managing anxiety. [cited 10 Nov 2020]. Available from: <https://cmha.bc.ca/covid-19/tips-for-managing-anxiety/>
4. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology* 2020;296(2):E15-E25.
5. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report.2020-1. [cited 20 June 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. 2020-52. [cited 20 June 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
7. Republic of Turkey Ministry of Health Corona Table [cited 13 Dec 2020]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
8. Krishnamoorthy Y, Nagarajan R, Saya GK, Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;293:113382.
9. Şahan E, Ünal SM, Kirpınar İ. Can we predict who will be more anxious and depressed in the COVID-19 ward? *J Psychosom Res* 2021;140:110302.
10. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7(7):611-27.
11. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600.
12. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020;323(21):2133-4.
13. McAlonan GM, Lee AM, Cheung V, Cheung C, Tsang KW, Sham PC, et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. *Can J Psychiatry* 2007;52(4):241-7.
14. Şahan E, Tangılntiz A. State and trait anxiety among medical staff during the first month of COVID-19 pandemic: A sample from Turkey. *Int J Psychiatry Med* 2022;57(4):338-56.
15. Li W, Yang Y, Liu ZH, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, et al. Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1732.
16. Vahedian-Azimi A, Moayed MS, Rahimibashar F, Shojaei S, Ashtari S, Pourhoseingholi MA. Comparison of the severity of psychological distress among four groups of an Iranian population regarding COVID-19 pandemic. *BMC Psychiatry* 2020;20(1):1-7.
17. Erdfelder E, Faul F, Buchner A. "GPOWER: A general power analysis program. *Behav Res Methods Instrum Comput* 1996;28(1):1-11.
18. Öner N, Le Compte VA. State-trait anxiety inventory handbook. Bogazici University, Istanbul, Turkey. 1985:1-26.
19. Bendau A, Kunas SL, Wyka S, Petzold MB, Plag J, Asselmann E, et al. Longitudinal changes of anxiety and depressive symptoms during the COVID-19 pandemic in Germany: the role of pre-existing anxiety, depressive, and other mental disorders. *J Anxiety Disord* 2021;79:102377.
20. Pan KY, Kok AA, Eikelenboom M, Horsfall M, Jörg F, Luteijn RA, et al. The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: a longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *Lancet Psychiatry* 2021;8(2): 121-9.
21. Zhang J, Yang Z, Wang X, Li J, Dong L, Wang F, et al. The relationship between resilience, anxiety, and depression among patients with mild symptoms of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *J Clin Nurs* 2020;29(21-22):4020-9.
22. Mosheva M, Hertz-Palmor N, Dorman Ilan S, Matalon N, Pessach IM, Afek A, et al. Anxiety, pandemic-related stress and resilience among physicians during the COVID-19 pandemic. *Depress Anxiety* 2020;37(10):965-71.
23. Labrague LJ, De los Santos JAA. COVID-19 anxiety among front-line nurses: Predictive role of organisational support, personal resilience and social support. *J Nurs Manag* 2020;28(7):1653-61. doi:10.1111/jonm.13121
24. Song S, Yang X, Yang H, Zhou P, Ma H, Teng C, et al. Psychological resilience as a protective factor for depression and anxiety among the public during the outbreak of COVID-19. *Front Psychol* 2020;11:4104.

25. Thomas J, Barbato M, Verlinden M, Gaspar C, Moussa M, Ghorayeb J, et al. Psychosocial Correlates of Depression and Anxiety in the United Arab Emirates During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychiatry* 2020. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.564172>
26. Pyszczynski T, Lockett M, Greenberg J, Solomon S. Terror Management Theory and the COVID-19 Pandemic. *J Humanist Psychol* 2020: 0022167820959488. doi:10.1177/0022167820959488
27. Courtney EP, Goldenberg JL, Boyd P. The contagion of mortality: A terror management health model for pandemics. *Br J Soc Psychol* 2020;59(3):607-17. doi:10.1111/bjso.12392
28. Bronheim HE, Fulop G, Kunkel EJ, Muskin PR, Schindler BA, Yates WR, et al. The Academy of Psychosomatic Medicine Practice Guidelines for Psychiatric Consultation in the General Medical Setting. *Psychosomatics* 1998;39(4): S8-S30. doi:[https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(98\)71317-9](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(98)71317-9)
29. Li Z, Ge J, Feng J, Jiang R, Zhou Q, Xu X, et al. Less Social Support for Patients With COVID-19: Comparison With the Experience of Nurses. *Front Psychiatry* 2021;12:44.doi: 10.3389/fpsyt.2021.554435
30. Berg-Weger M, Morley JE. Loneliness and social isolation in older adults during the Covid-19 pandemic: Implications for gerontological social work. *J Nutr Health Aging* 2020;24:456–8. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1366-8>
31. Mehra A, Rani S, Sahoo S, Parveen S, Singh AP, Chakrabarti S, Grover S. A crisis for elderly with mental disorders: Relapse of symptoms due to heightened anxiety due to COVID-19. *Asian J Psychiatr* 2020;51:102114.
32. Zhang WR., Wang K, Yin L, Zhao WF, Xue Q, Peng M, et al. Mental health and psychosocial problems of medical health workers during the COVID-19 epidemic in China. *Psychother Psychosom* 2020;89(4):242-50.
33. Hacimusalar Y, Kahve AC, Yasar AB, Aydin MS. Anxiety and hopelessness levels in COVID-19 pandemic: A comparative study of healthcare professionals and other community sample in Turkey. *J Psychiatr Res* 2020;129:181-8.
34. Yang L, Wu D, Hou Y, Wang X, Dai N, Wang G, et al. Analysis of psychological state and clinical psychological intervention model of patients with COVID-19. *MedRxiv*. 2020 Jan 1. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040899>.
35. Sun N, Wei L, Shi S, Jiao D, Song R, Ma L, et al. A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *Am J Infect Control* 2020;48(6):592-8.
36. Decio V, Pirard P, Pignon B, Bouaziz O, Perduca V, Chin F, et al. Hospitalization for COVID-19 is associated with a higher risk of subsequent hospitalization for psychiatric disorders: a French nationwide longitudinal study comparing hospitalizations for COVID-19 and for other reasons. *Eur Psychiatry Cambridge University Press*; 2022;1–44.
37. Kong X, Zheng K, Tang M, Kong F, Zhou J, Diao L, et al. Prevalence and factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with COVID-19. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20043075>.
38. Neto MLR, Almeida HG, Esmeraldo JDA, Nobre CB, Pinheiro WR, de Oliveira CRT, et al. When health professionals look death in the eye: the mental health of professionals who deal daily with the 2019 coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* 2020;288:112972.
39. Ramsetty A, Adams C. Impact of the digital divide in the age of COVID-19. *J Am Med Inform Assoc* 2020;27(7):1147-8.
40. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry* 2020;7(3):e14.

## Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Goal Content for Exercise Questionnaire

### *Egzersiz için Hedef İçeriği Anketi'nin Türkçe versiyonunun kültürler arası adaptasyonu, güvenilirliği ve geçerliliği*

Fatih Özden<sup>1</sup>  Mehmet Özkeskin<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman University, Köyceğiz Vocational School of Health Services, Department of Health Care Services, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, İzmir, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of the study was to demonstrate the cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Goal Content for Exercise Questionnaire (GCEQ).

**Materials and Methods:** A prospective and cross-sectional study was carried out with 100 healthy young individuals. Participants were assessed with GCEQ. One week later, 39 individuals refilled the GCEQ. Reliability was evaluated with the Intraclass correlation coefficient (ICC) and Cronbach's  $\alpha$  coefficient. Construct validity was determined by correlational and explanatory factor analysis. The cut-off value of GCEQ was discriminated with the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. On the other hand, the minimum detectable change (MDC<sub>95</sub>) and Standard error of measurement (SEM<sub>95</sub>) values of the GCEQ were calculated.

**Results:** A total of 100 individuals (21.1±2.9 years, 72% female) were included in the study. The alpha coefficient was >0.80 for the total and sub scores (except for the image sub score). On the other hand, all scores were scored above 0.80 in ICC analysis. The SEM<sub>95</sub> and MDC<sub>95</sub> values of the GCEQ were 4.83 and 13.3, respectively. The GCEQ total score had a correlation coefficient of >0.50 with all other sub scores ( $r=0.55$  to  $0.80$ ,  $p<0.01$ ). On the other hand, the sub scores' correlation with each other was below 0.80 within the scope of discriminant validity ( $r=0.15$  to  $0.73$ ). According to the exploratory factor analysis results, the GCEQ had a 4-factor structure. The cut-off value of the GCEQ was determined as 109.4.

**Conclusion:** The Turkish version of the GCEQ is a valid and reliable scale for healthy individuals. In addition, the SEM<sub>95</sub>, MDC<sub>95</sub> and cut-off values of the GCEQ were determined to provide clinicians and physiotherapists with norm values for individuals' physical activity orientations.

**Keywords:** Exercise, goal content, reliability, self-determination, Turkish version, validity.

#### ÖZ

**Amaç:** Çalışmanın amacı, Egzersiz için Hedef İçeriği Anketi'nin (EHİA) Türkçe versiyonunun kültürler arası adaptasyonunu, güvenilirliğini ve geçerliliğini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 100 sağlıklı genç bireyle prospektif ve kesitsel bir çalışma yapıldı. Katılımcılar EHİA ile değerlendirildi. Bir hafta sonra, 39 kişi EHİA'yı yeniden doldurdu. Güvenilirlik, sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ve Cronbach'ın  $\alpha$  katsayısı ile değerlendirildi. Yapı geçerliliği korelasyonel analiz ve açıklayıcı faktör analizi ile belirlendi. EHİA'nın kesme değeri, ROC eğrisi ile belirlendi. Öte yandan, EHİA'nın minimum saptanabilir değişiklik (MDC<sub>95</sub>) ve Standart ölçüm hatası (SEM<sub>95</sub>) değerleri hesaplanmıştır.

Corresponding author: Mehmet Özkeskin  
Ege University, Faculty of Health Sciences, Department of  
Physiotherapy and Rehabilitation, İzmir, Türkiye  
E-mail: mehmet.ozkeskin76@gmail.com  
Application date: 12.08.2022 Accepted: 17.02.2023



**Bulgular:** Çalışmaya toplam 100 birey (21,1±2,9 yıl, %72 kadın) dahil edildi. Toplam ve alt puanlar için alfa katsayısı >0,80 idi (görüntü alt skoru hariç). Öte yandan, ICC analizinde tüm puanlar 0,80'in üzerinde puanlandı. EHİA'nın SEM<sub>95</sub> ve MDC<sub>95</sub> değerleri sırasıyla 4,83 ve 13,3 idi. EHİA toplam puanının diğer tüm alt skorlarla >0,50 korelasyon katsayısı vardı (r=0,55 ile 0,80; p<0,01). Öte yandan, ayırıcı geçerliliği kapsamında alt puanların birbirleriyle korelasyonu 0.80'in altındaydı (r=0,15 ile 0,73). Açıklayıcı faktör analizi sonuçlarına göre EHİA 4 faktörlü bir yapıya sahipti. GCEQ'nun cut-off değeri 109,4 olarak belirlendi.

**Sonuç:** EHİA'nın Türkçe versiyonu sağlıklı bireyler için geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Ayrıca, EHİA'nın SEM<sub>95</sub>, MDC<sub>95</sub> ve cut-off değerleri, klinisyenlere ve fizyoterapistlere bireylerin fiziksel aktivite yönelimlerinin norm değerleri sağlamak için belirlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Egzersiz, geçerlik, güvenilirlik, hedef içeriği, otonomi, Türkçe versiyon.

## INTRODUCTION

Regular physical exercise provides an essential contribution to individuals in terms of musculoskeletal, somatosensory, cardiopulmonary and immune systems (1). Considering its positive effects, individuals conduct exercise a part of their lives within the scope of various internal and external goals (2). Young individuals tend to carry out physical exercise on various bases, including physical, social and psychological (3, 4). However, it has been marked that these reasons have not been sufficiently and comprehensively addressed until recently.

Sebire et al. addressed the internal and external causes of physical exercise within the scope of self-determination theory. These results provided inferences about the target content of individuals' exercise habits (5). In the self-determination theory, individuals' internal and external goal content was considered a predictor of people's behavioral quality and psychological well-being (6). This theory proposes that people could self-determine for the sake of the relevant goal when their three basic psychological needs are met, namely competence, connectivity, and autonomy. Individuals have noticed parameters such as sociability, appearance, health and skills as targets to provide the necessary motivation during physical exercise (6, 7). A current study revealed that the intrinsic exercise goal is affected by higher need satisfaction and autonomous motivation (8). Also, a recent study underlined that among the exercise goals, contact and the perception of challenges are at the forefront in adolescents. On the other hand, appearance and recreation were expressed to be more important in young adults. According to current data, young individuals exercise less compared to four years ago. In other words, it is

commented that the frequency of exercise decreases in young adults (9). One of the possible consequences of this situation is that the prevalence of Body Mass Index (BMI) has increased significantly in the last ten years (10). In this respect, the relationship between the BMI of individuals and the exercise target content should be addressed with sensitivity and sensitivity measurements. Because the fact that individuals accomplish the exercise for a purpose independent of the parameter may bring about possible changes in their BMI. Therefore, it is essential to investigate a critical aspect of the exercise goal content holistically (5, 11, 12).

In order to monitor target content in exercise, Sebire et al. developed a new Patient Reported Outcome Measure (PROM) "Goal Content for Exercise Questionnaire (GCEQ)" in 2008. The authors aimed to observe the exercise orientation of individuals in terms of "social affiliation, image, health management, social recognition, and skill development", taking into account the theory of self-determination. In this way, it would be possible to observe for what purpose individuals exercise more physically, behaviorally and psychologically (5). Physical exercise benefits many pathological conditions and healthy individuals provided that frequency, duration, intensity and intensity are adjusted regularly (11, 13). Considering that individuals' exercise orientations can also affect their exercise habits, barriers and participation, it is essential to address individual exercise goal inferences (14, 15). GCEQ has been adapted to English (original development study) (5), Spanish (16) and Portuguese (17). To our knowledge, the Turkish translation, cultural adaptation, validity and reliability of the study have not been demonstrated. The aim of our study is to determine the cross-cultural adaptation, reliability and validity of the GCEQ.

## MATERIALS and METHODS

### *Translation and Adaptation Process*

After obtaining permission from the developer of the scale (Simon J. Sebire) for the translation and cultural adaptation of the questionnaire into Turkish, procedures were carried out in 5 steps according to international directions (18, 19). In the first step, the questionnaire was translated from English to Turkish independently by two academics (whose mother tongue is Turkish) who are experts in English. In the second step, the commission of four academicians examined the two translations, taking into account the cultural characteristics of the Turkish language and society, and converted them into a single translation with consensus. Third, the questionnaire was translated into Turkish by an academic whose mother tongue is English and speaks Turkish expertly. The translation committee re-examined the draft questionnaire in the fourth step, revealing its final pre-pilot form. In the fifth step, the comprehensibility of GCEQ was examined in a pilot study. Twenty healthy individuals interpreted the comprehensibility of the questionnaire items with a Likert-type scale. Then, after the final reviews of the expert committee, the final version of the Turkish GCEQ was created (Appendix 1).

### *Sample Size Estimation*

The sample size was determined by considering methodological recommendations and minimum requirements for statistical analysis. First, it was determined that at least 100 individuals would be sufficient in the study, according to the population recommendation (five times the number of items in the questionnaire) (20). Second, sample size calculation (G\*Power 3) (21) was conducted based on correlational analysis norm values in Sebire's development study (5).  $R^2$  and effect size was confined as 0.26 and 0.50, respectively. At least 48 individuals were required with 99% power and 0.05 alpha margin of error. On the other hand, in the calculation constructed for the test-retest analysis; considering the "minimum acceptable reliability (ICC) ( $\rho_0$ ) 0.60, Expected reliability (ICC) ( $\rho_1$ ) 0.90, significance level ( $\alpha$ ) 0.05, power ( $1 - \beta$ ) 0.99, and 10% drop out", at least 36 individuals were required to be re-assessed (22, 23).

### *Study Design*

A prospective and cross-sectional study was carried out with 100 individuals. The study

sample comprised students in the Department of Physiotherapy and Rehabilitation at Ege University. Inclusion criteria for the study were (1) students older than 18 years, (2) who received undergraduate and graduate education (3) native Turkish-speaker. Exclusion criteria were (1) morbid obese individuals and (2) students with chronic disease. The socio-demographic and physical characteristics of the individuals were questioned with the initial evaluation form. The Turkish version of the GCEQ was administered twice at a one-week interval. "The study was carried out in accordance with the ethical principles and the Helsinki Declaration. Written consent was obtained from the patient that medical data can be published. The study protocol was approved by the ethics committee of Ege University (Decision Number: 21-5T/75)."

### *Goal Content for Exercise Questionnaire*

The questionnaire consists of 20 items and has been shown to include five low-grade factors and two high-grade factors. GCEQ have a 7"-point Likert scale (1 = not at all important; 4 = moderately important; 7 = very important)". The items were then divided into five categories: "social affiliation, health management, image, social recognition, and skill development" (5).

### *Statistical Analysis*

"IBM SPSS Statistics Version 25" was used for statistical analysis. Data analysis was presented as mean, standard deviation, and percentage. The conformity of the data to the normal distribution was evaluated with the "Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests". A 95% confidence interval and 0.05 statistical significance were taken into account.

The "Cronbach's alpha coefficient" was used to evaluate the subscores and total score of the GCEQ. In cases where the alpha value was between 0.70 and 0.95, it was concluded that the scale subscores and the total score could consistently address the relevant issue (24). "Intraclass Correlation Coefficient (ICC)" was used to evaluate test-retest reliability. ICC shows excellent reproducibility above 0.80 (25). "Standard Error of Measurement ( $SEM_{95}$ ) and Minimal Detectable Change ( $MDC_{95}$ )" were calculated with the following formulas.

$$MDC_{95} = 1.96 * SEM_{95} * \sqrt{2}.$$

$$SEM_{95} = SD * \sqrt{(1-ICC)} \quad (26)$$

In the evaluation of construct validity, correlational analysis was performed within the

scope of convergent and discriminant validity. In cases where the correlation of the subscale between the total score was above 0.50, the correlation value is considered high within the scope of convergent validity (27). On the other hand, the correlation coefficients of the subscores' relationship with each other were expected to be lower than 0.80 within the scope of discriminant validity (28). Validity was also analyzed by exploratory factor analysis. The factor structure of GCEQ was compared with the development study and other versions. In addition, the eigenvalues of the items were presented with a scree plot. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of the GCEQ was analyzed according to the median BMI of the individuals. The cut-off value of the GCEQ was determined by considering the sensitivity and specificity values.

## RESULTS

A total of 100 individuals (21.1±2.9 years, 72% female) were included in the study. The Body Mass Index (BMI) of the sample was 21.5±3.9

kg/m<sup>2</sup>. The majority of the subjects (83%) were Bachelor's students. Most frequent (73%) residency was home, and 64% of individuals lived with their families (Table-1). After five stages of cultural adaptation of GCEQ, there was no need for linguistic modification. The alpha coefficient was >0.80 for the total and subscores (except for the image subscore). The Cronbach's alpha coefficient for the image subscore was 0.77. On the other hand, all scores were scored above 0.80 in ICC analysis. The SEM<sub>95</sub> and MDC<sub>95</sub> values of the GCEQ were 4.83 and 13.3, respectively (Table -2). The GCEQ total score had a correlation coefficient of >0.50 with all other subscores (r=0.55 to 0.80, p<0.01). On the other hand, the subscores' correlation with each other was below 0.80 within the scope of discriminant validity (r=0.15 to 0.73) (Table-3). According to the exploratory factor analysis results, the GCEQ had a 4-factor structure (Table-4, Figure-1). The cut-off value of the GCEQ regarding the median BMI grouping on the ROC curve was determined as 109.4 (Figure-2).

**Table-1.** The physical and demographical characteristics of the sample.

n:100	Total
<b>Age (years, mean±SD)</b>	21.1±2.9
<b>Weight (kg)</b>	61.7±11.2
<b>Height (cm)</b>	168.9±8.1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>, mean±SD)</b>	21.5±3.0
<b>Gender (n, %)</b>	
Female	72 (72.0)
Male	28 (28.0)
<b>Degree (n, %)</b>	
Bachelor student	82 (82.0)
Master student	18 (18.0)
<b>Residency (n, %)</b>	
House	73 (73.0)
Dormitory	27 (27.0)
<b>Residents (n, %)</b>	
Family	64 (64.0)
Friends	17 (17.0)
Alone	19 (19.0)

SD: standard deviation, n: number of patients, %: Percent, BMI: Body Mass Index

**Table-2.** Mean scores and reliability of the Goal Content for Exercise Questionnaire.

n:100	Test (X±SD)	Retest (X±SD)	Cronbach α	ICC (95% CI)	SEM <sub>95</sub>	MDC <sub>95</sub>
Social affiliation	16.4±6.1	17.2±5.4	0.841	0,804	2.70	7.48
Image	21.2±4.5	20.9±5.2	0.773	0.943	1.07	2.97
Health management	25.1±3.3	25.0±3.1	0.891	0.938	0.82	2.27
Social recognition	15.9±6.9	15.7±7.0	0.905	0.915	2.04	5.65
Skill development	23.2±4.5	23.3±4.5	0.865	0.968	0.80	2.23
<b>GCEQ total score</b>	101.9±19.6	102.2±19.7	0.918	0.940	4.82	13.3

X: mean, SD: standard deviation, n: number of patients, GCEQ: Goal Content for Exercise Questionnaire, ICC: Intraclass Correlation Coefficient, SEM<sub>95</sub>: Standard Error of Measurement, MDC<sub>95</sub>: Minimal Detectable Change

**Table-3.** Construct validity of the Goal Content for Exercise Questionnaire.

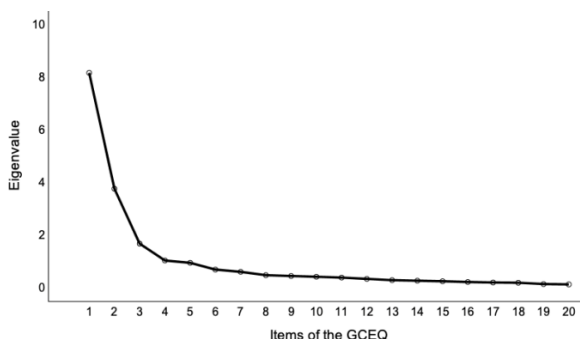
n: 100	Social affiliation	Image	Health management	Social recognition	Skill development	GCEQ total score
Social affiliation	n/a	0.434**	0.238**	0.673**	0.514**	0.800**
Image	0.434**	n/a	0.441**	0.580**	0.545**	0.766**
Health management	0.238**	0.441**	n/a	0.150	0.732**	0.558**
Social recognition	0.673**	0.580**	0.150	n/a	0.343**	0.800**
Skill development	0.514**	0.545**	0.732**	0.343**	n/a	0.756**
GCEQ total score	0.800**	0.766**	0.558**	0.800**	0.756**	n/a

\*\* : p<0.01, GCEQ: Goal Content for Exercise Questionnaire, n/a: not applicable

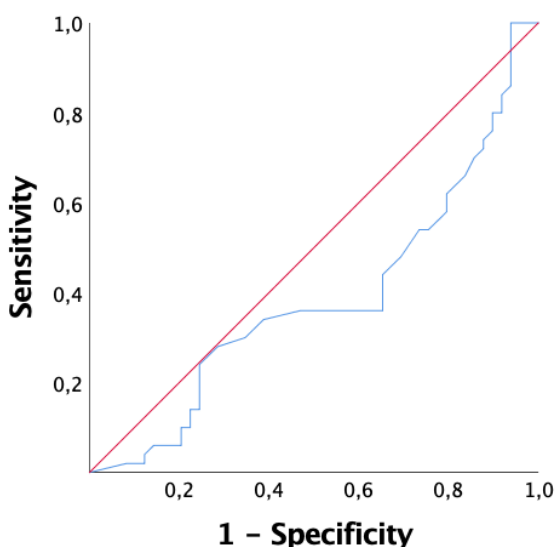
**Table-4.** Factor loadings of the Goal Content for Exercise Questionnaire.

n: 100	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
Item 1	0.249	0.086	0.129	<b>0.737</b>
Item 2	0.143	0.400	<b>0.780</b>	0.020
Item 3	0.082	<b>0.818</b>	-0.036	0.129
Item 4	<b>0.798</b>	-0.011	0.367	0.173
Item 5	0.154	<b>0.659</b>	0.270	0.377
Item 6	0.392	0.252	0.088	<b>0.679</b>
Item 7	0.171	0.429	<b>0.765</b>	-0.019
Item 8	0.049	<b>0.829</b>	0.315	0.067
Item 9	<b>0.812</b>	0.037	0.123	0.262
Item 10	0.134	0.511	0.080	<b>0.678</b>
Item 11	<b>0.710</b>	0.034	-0.040	0.472
Item 12	<b>0.764</b>	0.114	0.240	-0.156
Item 13	0.062	<b>0.844</b>	0.165	0.022
Item 14	<b>0.855</b>	0.120	0.135	0.126
Item 15	0.138	0.384	<b>0.620</b>	0.395
Item 16	<b>0.779</b>	0.029	-0.010	0.390
Item 17	0.403	0.026	<b>0.727</b>	0.181
Item 18	0.042	<b>0.831</b>	0.219	0.063
Item 19	<b>0.759</b>	0.102	0.126	0.098
Item 20	0.008	<b>0.722</b>	0.235	0.344

n: number of patients, Factor 1: Social recognition Factor 2: Health management, Factor 3: Image, Factor 4: Social affiliation, Extraction method: principal component analysis; rotation method: varimax with Kaiser normalization.



**Figure-1.** Scree plot for the Goal Content for Exercise Questionnaire items.



**Figure-2.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of the GCEQ.

## DISCUSSION

The current study aimed to determine the cultural adaptation, validity and reliability of the Turkish version of the GCEQ. GCEQ evaluates exercise target content of individuals with Self Determination Theory (5). There has been no unique PROM equivalent to GCEQ until now. GCEQ would provide a significant contribution to the literature in order to observe the physical activity tendencies of native individuals living in Turkey. According to our analysis results, GCEQ was found to be a valid and reliable scale in young, healthy individuals. In addition, the  $SEM_{95}$ ,  $MDC_{95}$  and cut-off values of the GCEQ were determined to provide clinicians and physiotherapists with norm values for individuals' physical activity orientations. This questionnaire has additional essence in terms of some

psychometrics not included in other versions (English, Spanish, Portuguese and Malay) (5, 16, 17, 29).

First, our study carried out standard procedures for translation into Turkish. The translation of the GCEQ did not require significant modifications for cultural adaptation (19). Individuals were aged 18-73 years in the development study (5). Other versions analyzed the psychometric properties of GCEQ in university students (16, 17, 29). This situation can be considered from two perspectives. Adapting the validity and reliability of GCEQ to the general population ensures that different populations can use the questionnaire reliably. However, examining the psychometric properties of the homogenous sample, including young adults, older people or other clinical populations, is essential, especially for  $SEM_{95}$ ,  $MDC_{95}$ , and cut-off analyses (26). Constructing the sample homogenous would directly affect the standard deviation; therefore, the outcome of these calculations would be changed. In this respect, we evaluated university students in our sample to provide harmony with version studies (16, 17, 29).

The first of our reliability analyzes was the internal consistency analysis. In our study, alpha values of all subscores and total scores were found to be between 0.70 and 0.95. Terwee et al. state that alpha values in this range are sufficient for internal consistency (24). Besides, GCEQ had an internal consistency of over 0.80 for "social affiliation, health management, social recognition and skill development" subscores. For the image subscore, the alpha was 0.77, indicating less consistency. This result may suggest that items related to the "image" subscore should be handled with more subscores in some cases. In particular, it was considered that these questions could be converted into two different categories, such as improving the body's BMI or improving only a specific body part in order to provide psychological ego satisfaction (30). Another analysis was test-retest reliability. Considering that healthy young individuals do not have cognitive problems, the test-retest reliability was expected to be above 0.80. Terwee et al. stated that the test-retest interval between 2 and 14 days is appropriate (24). In our study, an interval of one week was preferred. It was observed that individuals who expressed the same physical condition provided similar results in two different measurements.

MDC value of the GCEQ (13.3) is an essential parameter for observing the level changes of individuals. It can be communicated that an increase of 13.3-unit points in the exercise targets of individuals can create a statistically significant change in the individual (26). On the other hand, the cut-off value was calculated as 109.4. It can be interpreted that individuals above this value are able to perform the exercise for the sake of purpose at a sufficient level in terms of "social affiliation, image, health management, social recognition, and skill development" from the target content (31).

In the validity analysis, primarily convergent and discriminant validity were discussed. The total score of the questionnaire was expected to be highly correlated with the subscores (28). Because subscores are included as a component in the total score calculation, it was expected to have a high level of correlation in direct proportion. The highest degree of correlation with the total score of the GCEQ was social affiliation and recognition, with 0.80. In other words, it was regarded that these two parameters most representative of the exercise goal of young, healthy individuals focused on the phenomenon of sociability (32). This outcome may suggest that young people are applied exercise in terms of sociability rather than physical benefits. On the other hand, image and skill carried second place with a correlation coefficient of approximately 0.70. Another remarkable result was health management, the lowest exercise target with a coefficient of 0.55. It was determined that young, healthy individuals did not primarily exercise to improve their health. On the other hand, within the scope of discriminant validity, subscores and total scores of the questionnaires are expected to have a lower correlation coefficient of less than 0.80. Our results were consistent with a low correlation, as expected. The lowest correlation was between health and sociability parameters. In other words, the exercise target contents related to the health of individuals whose sociability goals are more prominent were also low, as expected. Physical activity training and public service announcements may consider these results (33).

Contrary to expectations, our factor analysis results were in a 4-factor structure, not a 5-factor structure. Items 5 and 20 (related to skill) are included in the health subscore. This situation

constructed us to consider that individuals believe skills and health perceptions within the same concept. In addition, in the image factor, it was determined that item 15 (related to skill) took place, while item 12 (related to the image) was lacking. It demonstrates that the concepts of image and skill are comprehended together by young individuals. In general, the thought that the strengthening of the muscles may have provided the increase in the skill with the image may have led to this situation. In the social recognition factor and social affiliation, items 11 and 16 created conceptual confusion. This concern has led to the conclusion that social affiliation and recognition subscores should not be considered independently of each other. Also, in social affiliation, it has been demonstrated that the item 10 (skill) score is assumed as an intertwined concept. Confirmatory factor analysis could also be considered in future studies to rule out these situations (5, 17).

In the development study, Sebire et al. confirmed the 5-factor structure of the GCEQ relative to exploratory and confirmatory factor analysis (5). The 5-factor structure was also psychometrically proven in version studies (16, 17, 29). The original aspect of our study is that Cronbach alpha, test-retest reliability, convergent and divergent validity, SEM<sub>95</sub>, MDC<sub>95</sub> and cut-off values were revealed for the first time in the Turkish version. It is essential to specifically examine psychometrics in homogeneous groups, primarily because of the population difference between the development study and other versions.

One of the limitations of the study belongs to sample age. Young, healthy individuals consisted of our study population. Re-administering the validity and reliability of the questionnaire in other age groups maybe more efficient. Second, a responsiveness analysis could not be performed due to the unavailability of monitorization. According to "COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN)" and how to select an outcome measurement instrument COSMIN, responsiveness is one of the critical psychometrics of PROM (34). Finally, correlational analysis with the Turkish version of the questionnaire on exercise barriers and quantification would further reveal the construct validity of the GCEQ (35).

## CONCLUSIONS

The Turkish version of the GCEQ is a valid and reliable scale for healthy individuals. In addition, the SEM<sub>95</sub>, MDC<sub>95</sub> and cut-off values of the GCEQ were determined to provide clinicians and

physiotherapists with norm values for individuals' physical activity orientations.

**Conflict of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Acknowledgements:** None

## References

1. Smith BE, Hendrick P, Bateman M, Holden S, Littlewood C, Smith TO, et al. Musculoskeletal pain and exercise—challenging existing paradigms and introducing new. *British journal of sports medicine*. 2019;53(14):907-12.
2. Dodge T, Joshi D, Alharbi M, Moore B. Effect of physical activity goals on aerobic physical activity: testing the mediating role of external and internal motivation. *Psychology, Health & Medicine*. 2022;27(6):1296-310.
3. Männikkö N, Billieux J, Kääriäinen M. Problematic digital gaming behavior and its relation to the psychological, social and physical health of Finnish adolescents and young adults. *Journal of behavioral addictions*. 2015;4(4):281-8.
4. Kosholap A, Maksymchuk B, Branitska T, Martynets L, Boichenko A, Stoliarenko O, et al. Neuropsychological bases of self-improvement of own physical health of future teachers in the course of university education. *BRAIN. Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*. 2021;12(3):171-90.
5. Sebire SJ, Standage M, Vansteenkiste M. Development and validation of the goal content for exercise questionnaire. *Journal of sport & exercise psychology*. 2008;30(4).
6. Vasconcellos D, Parker PD, Hilland T, Cinelli R, Owen KB, Kapsal N, et al. Self-determination theory applied to physical education: A systematic review and meta-analysis. *Journal of educational psychology*. 2020;112(7):1444.
7. Ryan RM, Deci EL. Self-determination Theory: Basic Psychological Needs in Motivation, Development, and Wellness. *Rajagiri Management Journal*. 2021;15(1):88-90.
8. Lindwall M, Weman-Josefsson K, Sebire SJ, Standage M. Viewing exercise goal content through a person-oriented lens: A self-determination perspective. *Psychology of Sport and Exercise*. 2016;27:85-92.
9. Gut V, Conzelmann A, Schmid J. What do adolescents and young adults strive for in sport and exercise? An explorative study on goal profiles in sport and exercise. *Journal of sports sciences*. 2022;40(5):571-82.
10. Abrams B, Heggseth B, Rehkopf D, Davis E. Parity and body mass index in US women: a prospective 25-year study. *Obesity*. 2013;21(8):1514-8.
11. Duncan MJ, Eyre EL, Bryant E, Seghers J, Galbraith N, Nevill AM. Autonomous motivation mediates the relation between goals for physical activity and physical activity behavior in adolescents. *Journal of health psychology*. 2017;22(5):595-604.
12. Sibley BA, Bergman SM. Relationships among goal contents, exercise motivations, physical activity, and aerobic fitness in university physical education courses. *Perceptual and motor skills*. 2016;122(2):678-700.
13. Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H, et al. International exercise recommendations in older adults (ICFSR): expert consensus guidelines. *The journal of nutrition, health & aging*. 2021;25(7):824-53.
14. Nicolosi S, Ruiz RO, Sillero JD. Achievement goal orientations and perceived physical competence profiles in adolescent physical activity. *Psychology, Society & Education*. 2021;13(1):27-47.
15. Trost SG, Sallis JF, Pate RR, Freedson PS, Taylor WC, Dowda M. Evaluating a model of parental influence on youth physical activity. *American journal of preventive medicine*. 2003;25(4):277-82.
16. Sicilia A, Alcaraz-Ibanez M, Lirola M-J, Burgueno R. Psychometric properties of the Spanish version of the Goal Content for Exercise Questionnaire. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 2017;49(3):182-93.
17. Antunes R, Couto N, Monteiro D, Moutão J, Marinho DA, Cid L. Validation of the Goal Content for Exercise Questionnaire (GCEQ) for a sample of elderly Portuguese people. *Motricidade*. 2017;13(1):59-67.
18. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186-91.

19. Özden F, Tuğay N, Tuğay BU, Kılınç CY. Psychometrical properties of the Turkish translation of the new knee society scoring system. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2019;53(3):184-8.
20. Koohpayehzadeh J, Hashemi A, Arabshahi KS, Bigdeli S, Moosavi M, Hatami K, et al. Assessing validity and reliability of Dundee ready educational environment measure (DREEM) in Iran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2014;28:60.
21. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G\* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods*. 2009;41(4):1149-60.
22. Walter S, Eliasziw M, Donner A. Sample size and optimal designs for reliability studies. *Statistics in medicine*. 1998;17(1):101-10.
23. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Statistics in medicine*. 2002;21(9):1331-5.
24. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of clinical epidemiology*. 2007;60(1):34-42.
25. Baumgartner TA, Chung H. Confidence limits for intraclass reliability coefficients. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*. 2001;5(3):179-88.
26. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice* (Vol. 892, pp. 11-15). Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall; 2009.
27. Juniper EF. How to develop and validate a new health-related quality of life instrument. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 1996:49-56.
28. Ruiz FJ, Odriozola-González P, Suárez-Falcón JC, Segura-Vargas MA. Psychometric properties of the Valuing Questionnaire in a Spanish sample and factorial equivalence with a Colombian sample. *PeerJ*. 2022;10:e12670.
29. Chai S, Kueh YC, Yaacob NM, Kuan G. Psychometric properties of the Malay version of the goal content for exercise questionnaire among undergraduate students at the health campus, Universiti Sains Malaysia. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2019;26(1):115.
30. Brebante ZR, Cagas JY. Body image, body mass index and the experience of Hiya in physical education among Filipino female university students. *Asia Life Sciences*. 2015;24(2):647-59.
31. Kumar R, Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian pediatrics*. 2011;48(4):277-87.
32. Lindwall M, Martin Ginis KA. Moving towards a favorable image: The self-presentational benefits of exercise and physical activity. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2006;47(3):209-17.
33. Vilhjalmsón R, Thorlindsson T. Factors related to physical activity: a study of adolescents. *Social science & medicine*. 1998;47(5):665-75.
34. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content. *BMC medical research methodology*. 2010;10(1):1-8.
35. Myers RS, Roth DL. Perceived benefits of and barriers to exercise and stage of exercise adoption in young adults. *Health Psychology*. 1997;16(3):277.



## “Bir ÇEMATEM kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların klinik özellikleri: İzmir örnekleme”

“Clinical characteristics of inpatients in an addiction clinic: İzmir sample”

Özlem Önen<sup>1</sup> ID Enis Sargın<sup>2</sup> ID Fevzi Burak Kahraman<sup>3</sup> ID

<sup>1</sup> Özel Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir Türkiye

<sup>2</sup> Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Birimi, SBÜ İzmir Tepecik Araştırma ve Eğitim Hastanesi, ÇEMATEM Birimi, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Birimi, SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Madde bağımlılığı çocuk ve ergenlerde giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada amaç, bir Çocuk Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi'nde, 2 yıllık süreçte yatarak tedavi gören çocuk ve ergenlerin klinik verilerini inceleyerek, bu alandaki bilgilerimizi arttırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 2019-2020 yıllarında İzmir Çocuk Ergen Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi'nde yatarak tedavi gören hasta dosyaları geriye dönük tarandı. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak elde edildi.

**Bulgular:** Toplam 190 olgunun 95'i kız ve 95'i erkekti ve yaş ortalamaları  $16,32 \pm 1,02$ ; maddeye başlangıç yaş ortalaması  $13,06 \pm 1,66$  idi ve %84,2'si okulu bırakmıştı. Olguların %76,3'ünün ilk kez yatarak tedavi gördüğü, yatış süresi ortalamasının  $26,13 \pm 20,14$  gün olduğu, ailede madde kullanım oranının %31,1 ve olgularda çoklu madde kullanım oranının %96,8 olduğu, %63,2'sinin aile yanında yaşadığı belirlendi. En sık kullanılan maddeler uyarıcılar (%91), kannabis (%88,9) ve alkol (%82,6) idi. İlk kullanılan maddeler ise kannabis, uyarıcılar, uçucular ve alkoldü. Olguların %41,1'i kural ihlali ile taburcu olmuştu. Taburculuk sonrası kontrol muayene sıklığı %73,2 olguda yılda üç kereden azdı. Taburculuk sonrası ilk üç ayda relaps oranı %36,7 idi. Yatarak tedavi öncesi öykülerinde olguların %66,8'inde adli, %11,1'inde cezaevi, %23,2'sinde denetimli serbestlik öyküsü ve %72,6'sında intihar girişimi olduğu belirlendi. Olguların %50'si geçmişte fiziksel istismar, %27,9'u cinsel istismar tanımladı. Kız olgularda erkeklere göre intihar girişimi, fiziksel istismar ve cinsel istismar daha fazla idi. Erkeklerde ve ilk yatışı olanlarda en sık kullanılan madde uçuculardı.

**Sonuç:** Madde bağımlılığı çocuk ve ergenlerde görülen önemli ruh sağlığı sorunlarından biridir. Klinik çalışmalarda elde edilen bulgular, koruyucu ruh sağlığı politikaları oluşturmanın önemli olacağını göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Madde, bağımlılık, çocuk ve ergen.

### ABSTRACT

**Objective:** Substance addiction is an increasing public health problem in children and adolescents. The aim is to increase our knowledge by examining clinical data of inpatients in Child Adolescent Substance Abuse Treatment Center within 2 years.

**Materials and Methods:** The files of 190 hospitalized patients in Center in 2019-2020 were reviewed retrospectively. Statistical analyzes were obtained using SPSS 20.0 program.

Sorumlu yazar: Özlem Önen

Özel Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir  
Türkiye

E-posta: drozlemonen@gmail.com

Başvuru tarihi: 15.07.2022 Kabul tarihi: 26.01.2023

**Results:** There were 95 female, 95 male cases. The mean age of patients was  $16.32 \pm 1.02$  and beginning of substance use was  $13.06 \pm 1.66$ . 84.2% of them were not attending school. Average length of stay was  $26.13 \pm 20.14$  days. The rate of substance use in family and multiple substance use was respectively 31.1%, 96.8%. 63.2% of patients lived with their family. The most frequent substances were stimulants (91%), cannabis (88.9%) and alcohol (82.6%). The first substances were cannabis, stimulants, volatiles and alcohol. 41.1% of them were discharged with violation of rules. After discharge; follow-up examinations less than three times a year was 73.2% and relapse in first three months was 36.7%. The frequency of legal investigations, imprisoned, probation, and suicide attempts was respectively 66.8%, 11.1%, 72.6%, 23.2%, 50%. Physical and sexual abuse described was respectively 50% and 27.9%. Suicide attempts were significantly higher in girls than boys. Volatiles was the most frequently used substance in men and those who were hospitalized for the first time.

**Conclusion:** Substance abuse is one of the important mental health problems in children and adolescents. Findings from clinical studies show that it is important to establish preventive mental health policies.

**Keywords:** Substance, addiction, child and adolescent.

## GİRİŞ

Madde bağımlılığı, ilaç niteliğine sahip bir maddenin, keyif verici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanan huzursuzluktan sakınmak için, devamlı veya periyodik olarak alınması arzusu ve eşlik eden bazı davranış bozukluklarıyla karakterize bir beyin hastalığıdır (1).

Madde kullanımı (MK) hem dünyada hem de ülkemizde önemli bir sağlık problemidir. Bu alanda yapılan çalışmalar, MK'nın çoğunlukla ergenlik döneminde başladığını göstermektedir (2-5). MK'nin başladığı ve arttığı bu yaş döneminde, ayrıca nörolojik yapı, kişilik ve davranışta da önemli değişiklikler meydana gelmektedir (6).

ABD'de 2017'de yapılan Geleceği İzleme Çalışmalarında ortaöğretim ve üniversite öğrencilerinde tütün kullanımı %27, alkol kullanımı %62 ve son bir yılda esrar kullanım yaygınlığı %23,9 olarak bulunmuştur (7). 2019 Geleceği İzleme Projesi anketi kapsamında, 10 ve 12. sınıf öğrencilerinin 1/3'ü son bir yıl içinde esrar kullandığını bildirmiştir (8). Türkiye'de Avrupa ülkeleri ve ABD ile karşılaştırıldığında daha düşük madde kullanım oranları bildirilmiş olsa da madde kullanım sıklığı yıllar boyunca artmıştır (9, 10). Avrupa ülkeleri liselerinde MK'nin izlenmesinde en önemli çalışmalar olan Okul Anket Projesi çalışmalarında, Türk gençleri arasında da uyuşturucu kullanımında önemli artış gözlemlendiği, bir diğer çalışmada ise yine lise çağında yaşam boyu en az bir kez tütün ve alkol kullanım yaygınlığının sırasıyla %34,3 ve %49,7 olduğu saptanmıştır (11-13). UNDOC tarafından

2003 yılında yine lise öğrencileriyle yapılan araştırmada yaşam boyu belirlenen en az bir kez esrar kullanım yaygınlığı %5,1, ekstazi %3,2, uçucu madde %5,2, sedatif hipnotik ilaçlar %5,4, eroin %2,8, flunitrazepam %3,1'dir (14). 2015'te lisede öğrenim gören 1997 öğrenci ile yapılan kesitsel bir tarama çalışmasında öğrencilerin hayatları boyunca en az bir kez madde kullanım oranları esrar için %3,6, ekstazi için %1,6 ve uçucu madde için %3,5 saptanmıştır (15).

Toplum örneklemelerinde yapılan çalışmalarda, ülkemizde ergenlerde en az bir kez madde kullanım sıklığının %3-10 arasında olduğu ve MK'nin erkeklerde daha fazla olduğu bulunmuştur (16, 17). MK açısından önemli risk faktörleri olarak ergenlik dönemi, erkek cinsiyet, eğitimi yarım bırakma, yaşanan yer ve eşlik eden psikiyatrik bozukluk varlığı tanımlanmıştır (18). 1995 ve 2015 verileri karşılaştırıldığında, cinsiyet farklılıklarının zaman içerisinde azaldığı, alkol ve tütünden sonra öğrenciler arasında en yaygın kullanılan yasadışı maddenin esrar olduğu görülmüştür. Esrardan sonra, en çok denenen maddelerin; ekstazi, amfetamin, kokain ve LSD veya diğer halüsinojenler olduğu saptanmıştır (19). Ülkemizde bu konuda genel toplum örneklemelerine dayalı, çok merkezli çalışmaların yetersiz olduğu, tek merkezli veya bazı özel alt gruplara dair çalışmalar çoğunlukta olduğu belirtilmektedir (20).

Bu çalışmanın amacı, yatarak tedavi gören çocuk ve ergenlerin sosyodemografik verilerini ve olguların klinik özelliklerini sunarak bu alandaki bilgilerimizi arttırmaktır. Araştırma tanımlayıcı nitelikte olup; Türkiye'de çocuk ve ergenlere

yönelik az sayıdaki bağımlılık tedavi merkezlerinden biri olan İzmir ili Çocuk Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi'nde (ÇEMATEM) gerçekleştirilmiştir. MK nedeniyle yatarak tedavi gören ergen hastaların cinsiyeti, yaşı, yatış süresi, okula devam durumu, tekrarlayan yatış durumu, yaşadığı yer, ailede madde kullanım öyküsü, maddeye başlama yaşı, ilk kullandığı madde, çoklu MK, yatış sırasında saptanan maddeler, suç ve zarar görme durumları (adli ve denetimli serbestlik ya da cezaevi öyküsü, kendine zarar verme davranışı, intihar girişimi, fiziksel ve cinsel istismar) olup olmadığı, 1 yıl içindeki yatış sayısı, taburculuğun ne şekilde gerçekleştiği ve taburculuk sonrası kontrole geliş sıklığının literatür gözden geçirilerek tartışılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Örnekleme

01 Ocak 2019- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında ÇEMATEM Kliniği'nde yatarak tedavi gören olguların kayıtları geriye dönük taranmış; herhangi bir ölçek uygulaması yapılmamıştır. Retrospektif tanımlayıcı tarama çalışması olması nedeniyle örneklem büyüklüğü belirlenmemiştir. İki yıl içinde yatarak tedavi gören kız ve erkek olguların tamamı çalışmaya dahil edilmiştir. 2019 yılına ait 115 ve 2020 yılına ait 92 hastanın başvuru dosyası görülmüş, 4 kişinin verilerine ulaşılamamış, 1 kişinin verileri ise eksik olduğu için dahil edilmemiştir. 12 kişinin verileri, tekrarlayan başvuru dosyalarının olması nedeni ile birleştirilerek tek dosya haline getirilmiştir. Sonuç olarak 190 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırma tanımlayıcı nitelikte olup hastaların cinsiyeti, yaşı, yatış süresi, okula devam durumu, tekrarlayan yatış durumu, yaşadığı yer, ailede madde kullanım öyküsü, maddeye başlama yaşı, ilk kullandığı madde, çoklu MK, yatış sırasında saptanan maddeler, suç ve zarar görme durumları (adli ve denetimli serbestlik ya da cezaevi öyküsü, kendine zarar verme davranışı, intihar girişimi, fiziksel ve cinsel istismar) olup olmadığı, bir yıl içindeki yatış sayısı, taburculuğun ne şekilde gerçekleştiği, taburculuk sonrası kontrole geliş sıklığı ve taburculuk sonrası ilk üç aydaki relaps durumu araştırılmıştır.

Çalışma, hastanemiz Etik Kurul Başkanlığı'nın 07.10.2021 tarih, 614 protokol ve 299 karar numarası ile onaylanmıştır.

### İstatistiksel analiz

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistikler SPSS 20.0 programı eşliğinde değerlendirilmiştir. Nicel veriler ortalama ve standart sapma (minimum-maksimum) ile, nitel veriler frekans ve yüzde değeri olarak belirtilmiş ve literatür eşliğinde yorumlanmıştır. Tek bir kategorik verinin değerlendirmesinde ki-kare testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÇEMATEM' de yatılı olarak tedavi gören 95 (%50) kız ve 95 (%50) erkek hasta dahil edilmiştir. 2019 yılına ait 115 ve 2020 yılına ait 92 dosyaya ulaşılmıştır. Verileri eksik olan 5 dosya çalışmaya dahil edilmemiştir; 12 dosya ise tekrarlayan şekilde açılmış olması nedeniyle dışlanmıştır. Sonuç olarak 190 olgunun verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş dağılımı 13 ile 18 yaş arasında olup yaş ortalaması  $16,32 \pm 1,02$  yıl olarak saptanmıştır. Hastaların maddeye başlama yaşı 9 ile 16 yaşları arasında olup, başlangıç yaş ortalamasının  $13,06 \pm 1,66$  olduğu belirlendi. Olguların sadece 30' u (%15,8), 7-12.sınıflar arasında olmak üzere örgün eğitime devam etmekte idi ve 160 olgu (%84,2) okula devam etmiyordu.

190 olgunun 145'inin (%76,3) ÇEMATEM' de ilk kez yatarak tedavi gördüğü, 45'inin ise (%23,7) tekrarlayan yatış öyküsünün olduğu saptandı. Hastaların yatış süreleri incelendiğinde yatış süresi ortalama  $26,13 \pm 20,14$  (1-61) gün olarak saptandı. Ailede madde kullanım oranı %31,1 (n=59) idi ve %63,2'si (n=120) aile yanında, %34,7'si (n=66) SHÇEK'te, %1,1'i akraba yanında ve %0,5 (n=1) olgu sırasıyla yalnız ve sokakta yaşama öyküsü tanımladı (Tablo-1).

Çoklu madde kullanım oranı %96,8 (n=184) idi ve en sık kullanılan maddeler uyarıcılar (%91), kannabis (%88,9) ve alkol (%82,6) idi. Olguların yaklaşık yarıya yakını (%44,7) sentetik kannabinoid, %30'u opioid, %29,5'u uçucu MK, %34,2'si gabapentin (ilaç kötüye kullanımı) ve %2,5'i SSS'yi baskılayıcı bir ajan kullanımı tanımladı (Tablo-2).

İlk kullanılan madde %36,3 kannabis, %19,5 uyarıcılar, %14,7 uçucular ve %11,6 alkol olarak

saptandı. Diğer maddelere ait oranlar da Tablo 2'de sunulmuştur.

Olguların 78'i (%41,1) kural ihlali ile 52'si (%27,4) kendi isteği ile taburcu olmuştu. Salah ile taburcu olan hasta sayısı 60 (%31,6) olarak saptandı. 124 olgunun taburculuk sonrası kontrol muayene sıklığı 2,4 + 3,3 olarak belirlenen ortalama ± standart sapma değerine göre üç ve altı ile 4 kez ve üzeri olarak değerlendirildiğinde, %73,2'sinin (n=139) üç kereden az ve %26,8'sinin (n=51) 4 ve daha fazla kontrole geldiği saptanmıştır (Tablo-2).

Taburculuk sonrası ilk üç ayda relaps bilgisine ulaşılabilen 90 olgunun 57'sinde (%63,3) relaps saptanmazken, 43 olgu (%36,7) relaps tanımlamıştır.

Yatarak tedavi öncesi öykülerinde olguların %66,8'inde adli öykü (suça sürüklenen çocuk), %11,1'inde cezaevi öyküsü, %23,2'sinde denetimli serbestlik öyküsü ve %72,6'sında intihar girişimi olduğu belirlendi. %50 olgu

geçmişte fiziksel istismar, %27,9'u cinsel istismar (Cİ) tanımlamıştır (Tablo-3).

Cinsiyetler arasında intihar girişimi, MK' ya başlangıç yaşı, Cİ, ailede MK öyküsü ve madde tercihi yönünden bir farklılık olup olmadığına bakıldığında, ailede fiziksel istismar, intihar girişimi ve Cİ oranlarının kız olgularda erkeklerden anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo-4). Cinsiyete göre madde kullanım tercihleri her bir madde açısından tek tek incelendiğinde kızlarda herhangi bir madde tercihi yönünden fark saptanmazken, erkeklerde ise uçucu kullanımı tercihinin ( $\chi^2$ :14,58; **p:0.000**) kızlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Tekrarlayan yatışı olan olgular ile tek yatışı olanlar aynı değişkenler açısından değerlendirildiğinde ise Cİ, çoklu MK ya da ailede MK yönünden farklılık saptanmazken sadece uçucu MK'nin ( $\chi^2$ :4,61; **p:0.04**) ilk kez yatarak tedavi gören olgularda daha sık olduğu belirlenmiştir (Tablo-5).

**Tablo-1.** Hastaların madde kullanımına dair özellikleri.

Değişkenler		n (%)
Yaş		16,32 ± 1,02 (13-18) *
Cinsiyet	Kız	95 (%50)
	Erkek	95 (%50)
Yatış süresi (gün)		26,13 ± 20,14 (1-61) *
Okula devam	Var	30 (%15,8)
	Yok	160 (%84,2)
Kaçınıcı yatışı	İlk yatış	145 (%76,3)
	Tekrarlayan yatış	45 (%23,7)
Ailede madde kullanım öyküsü	Var	59 (%31,1)
	Yok	131 (%68,9)
Yaşadığı yer	Aile yanı	120 (63,2)
	SHÇEK	66 (34,7)
	Akraba yanı	2 (1,1)
	Yalnız	1 (0,5)
	Sokak	1 (0,5)
Total		190 (100)

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

\*: Mean ± SD

**Tablo-2.** Kullanılan madde ile ilgili özellikler.

Değişkenler		n (%)
<b>Maddeye başlama yaşı</b>		13,06 ± 1,66 (9-16) *
<b>İlk kullanılan madde</b>	<b>Kannabis</b>	69 (36,3)
	<b>Sentetik uyarıcılar</b>	37 (19,5)
	<b>Uçucular</b>	28 (14,7)
	<b>Alkol</b>	22 (11,6)
	<b>Opiat</b>	14 (7,4)
	<b>Diğer bir madde (pregabalin)</b>	11 (5,8)
	<b>Sentetik kannabinoid</b>	7 (3,7)
	<b>Bilinmeyen</b>	2 (1,1)
<b>Çoklu madde kullanım</b>	<b>Var</b>	184 (96,8)
	<b>Yok</b>	6 (3,2)
<b>Yatış sırasında saptanan maddeler†</b>	<b>Sentetik uyarıcı</b>	171 (90)
	<b>Kannabis</b>	169 (88,9)
	<b>Alkol</b>	157 (82,6)
	<b>Sentetik Kannabinoid</b>	85 (44,7)
	<b>Diğer bir madde (pregabalin)</b>	65 (34,2)
	<b>Opioid</b>	57 (30)
	<b>Uçucular</b>	56 (29,5)
	<b>SSS depresanları‡</b>	5 (2,6)
<b>Taburculuk</b>	<b>Kural ihlali ile</b>	78 (44,1)
	<b>Kendi isteği ile</b>	52 (27,4)
	<b>Salah ile</b>	60 (31,6)
<b>Taburculuk sonrası kontrol sıklığı</b>	<b>3'den az</b>	139 (%73,2)
	<b>4 ve daha fazla</b>	51 (26,8)
<b>Total</b>		190 (100)

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

\*: Ortalama ± Standart sapma

† 190 olgu içindeki dağılım değil, çoğul ve tekli madde kullanımları da dahil, tüm maddelerin kullanım sıklığı belirtilmiştir

‡ Santral Sinir Sistemini baskılayıcı ajanlar

**Tablo-3.** Yatan hastaların suç ve zarar görme durumu.

Değişkenler	n	---- (%)
<b>Adli öykü</b>	127	--- (66,8)
<b>Fiziksel istismara uğrama</b>	95	--- (50)
<b>İntihar girişimi</b>	138	--- (72,6)
<b>Cinsel istismara uğrama</b>	53	--- (27,9)
<b>Denetimli serbestlik</b>	44	--- (23,2)
<b>Cezaevi</b>	21	--- (11,1)

Tanımlayıcı istatistikler frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

**Tablo-4.** Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı.

	Var	Yok	X <sup>2</sup> / t	df	p
	Kız n (%)	Erkek n (%)			
<b>İntihar girişimi</b>	76 (80)	62 (65,3)	5,19	1	<b>0,034</b>
<b>Cinsel istismar</b>	52 (54,7)	1 (1,1)	68,06	1	<b>0,000</b>
<b>Fizik istismar</b>	58 (61,1)	37 (38,9)	9,28	1	<b>0,004</b>
<b>Ailede MK öyküsü</b>	30 (50,8)	29 (49,2)	0,025	1	1
<b>MK başlangıç yaşı</b>	13,1 ± 1,5*	12,9 ± 1,7	1,09	186	0,27*
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız – Erkek</b>	<b>Kız – Erkek</b>			
	73 (76,8) – 72 (75,8)	22 (23,2) – 23 (24,2)	0,029	1	<b>0,000</b>

\*: t testi ve Ortalama ± Standart sapma değerleri

† İstatistiksel olarak anlamlı saptanmayan diğer maddelerin verileri bulgular kısmında da olduğu gibi yazılı olarak sunulmuş, sadece uçucu kullanımının verisi tabloya eklenmiştir

**Tablo-5.** ilk ya da tekrarlayan yatış durumuna göre değişkenlerin dağılımı.

	Var	Yok	X <sup>2</sup> / t	df	p
	İlk yatış n (%)	Tekrarlayan yatış n (%)			
<b>İntihar girişimi</b>	108 (78,3)	30 (21,7)	0,26	1	0,73
<b>Cinsel istismar</b>	41 (77,4)	12 (22,6)	0,04	1	1
<b>Fizik istismar</b>	74 (77,9)	21 (22,1)	0,26	1	0,73
<b>Ailede MK öyküsü</b>	46 (78)	13 (22)	0,12	1	0,85
<b>MK başlangıç yaşı</b>	145 ± 1,6*	45 ± 1,7	-0,35	188	0,72*
<b>Uçucu madde kullanımı</b>	37 (25,5)	19 (42,2)	4,61	1	<b>0,04</b>

\*: t testi ve Ortalama ± Standart sapma değerleri

† İstatistiksel olarak anlamlı saptanmayan diğer maddelerin verileri bulgular kısmında da olduğu gibi yazılı olarak sunulmuş, sadece uçucu kullanımının verisi tabloya eklenmiştir.

## TARTIşMA

Çocukluktan erişkinliğe uzanan süreçte yaşanan bir ara dönem olan ergenlikte, beynin yapısal gelişimini tamamlamamasına bağlı heyecan ve ödül arayışı ve risk alma davranışına yatkınlık gibi davranışsal ve duygusal değişiklikler gözlenmektedir (21). Çalışmamızda İzmir ili ÇEMATEM örnekleminde tedavi almış olan gençlerin verileri analiz edilmiştir.

Yatarak tedavi gören olguların %50'si kız ve %50'si erkekti. Bu sonuç her ne kadar eşit kız ve erkek yatak sayısı ile ilişkili olabilse de ergenlik döneminde MK'nin kızlarda da erkeklerdeki kadar yaygın olduğunu destekleyen literatür bilgisiyle de uyumludur. Kullanım oranlarının 12-17 yaş arasındaki kız ve erkek ergenler arasında benzer

olduğu, erken yetişkinlikte ise kadınlara oranla erkeklerde kullanımın arttığı belirtilmektedir (22-24). Öte yandan maddeye ulaşma yollarının artması ve madde dağıtım ağlarının yeterince engellenememesi de her iki cinsiyetin ergenlik döneminde maddeye başlayışını kolaylaştırıyor olabilir. Cinsiyetler arasında madde tercihi yönünden tek fark erkek çocuklarda ve ilk yatışı olan olgularda uçucu MK'nin kızlara göre daha fazla olmasının görülmesiydi. Uçucu maddelerin nispeten daha ucuz ve kolay ulaşılır nitelikte olduğu bilinmektedir. MK'de deneyim kazandıķça gençlerin diğer maddelere ulaşımını da kolaylaştırıyor olabilir.

Hastaların maddeye başlama yaş ortalaması 13,06 ± 1,66 saptanmıştır ve bu bulgu, diğer

ÇEMATEM ve AMATEM çalışmalarında 14, 16, 13,1 ve 12,8 olarak saptanan başlangıç yaş ortalamaları ile benzerdir (25-28). Özellikle 15 yaşından önce MK' ya başlamanın gençlerde madde bağımlılığı gelişme riskini belirgin düzeyde artırdığı belirtilmektedir (29). Erken yaşta başlangıcın prognoza etkisini görmek için bu çocuklarla ilerleyen zamanlarda yapılacak izlem çalışmalarının MK' ya devam etme durumunu anlamakta önemli olacağı düşünülmektedir.

Olguların sadece %15,8'i, 7-12.sınıflar arasında olmak üzere örgün eğitime devam etmekteydi ve %84,2'si okula devam etmiyordu. MK olan gençlerde okul devamsızlık oranları diğer çalışmalarda sırasıyla %81,5, %70, %80,4, %83,6 saptanmıştır (25-28). Okul devamsızlığı olan çocuk ve gençlerin uyuşturucunun bulunduğu ortamlara erişiminin daha kolay olduğu, ebeveyn kontrolünden çıktığı ve düşük eğitim düzeyi nedeniyle sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerin faydalandığı sağlıklı yaşam koşullarına ulaşamadığı belirtilmektedir (30). Olumsuz arkadaş çevresi olan ve sağlıklı rehberlik sistemlerine ulaşamayan gençler için MK her zaman kuvvetli bir olasılık olarak kalmaya devam edebilir. Bu sebeple öğrencilerin okullarla oluşturdukları güçlü duygusal bağlar, MK' ya karşı korumanın ayrılmaz bir parçasıdır (5).

Olguların %76'sının ÇEMATEM'de ilk kez yatarak tedavi gördüğü, %23,7' sinin ise tekrarlayan yatış öyküsünün olduğu saptandı. Ergenler ile yapılmış bazı çalışmalarda (10, 28) %38,5 ve %28,8 olarak saptanan bir yıl içindeki tekrarlayan yatış oranlarının çalışmamızda saptanan sonuca benzer nitelikte olduğu görülmüştür. Örneklemimizde MK' ya başlama yaşının  $13,06 \pm 1,66$  yıl olduğu göz önüne alınırsa, %23,7 olan yeniden yatış oranının önemli olduğu ve relaps oranlarının yüksek olabileceği düşünülmüştür. Taburculuk sonrası ilk üç ayda relaps bilgisine ulaşılabilen 90 olgunun %36,7'si relaps tanımlamıştır. Yatış sonrası ilk üç aydaki relaps oranları benzer (26, 31, 32) saptanan diğer çalışmalarla birlikte örneklemimizdeki bulgular da taburculuk sonrası kontrol süreçlerinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Örneklemimizde olguların sadece %26,8' inin taburculuk sonrası kontrolüne 4 ve daha fazla kez devam ettiği anlaşılmıştır. Taburculuk sonrası poliklinik kontrolüne düzenli gelen hasta sayısının az oluşunun relaps oranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kabul edilmiş neredeyse tüm alkol ve madde tedavi programlarının ilk amacı

olarak bağımlılığı olabildiğince uzun süre remisyonunda tutabilmek ve yeniden başlamaktan korumaktır (33). Ne var ki %36,7 olan relaps oranı her üç hastadan birinin kontrole gelmemesi anlamına gelmektedir. Ergenlerde MK ile ilgili olarak yapılacak yeni çalışmalarda yeniden yatış ve relaps oranlarının belirlenmesinin yanında hastaların remisyonunda kalmamasına neden olan etmenlerin de saptanması; ülkemizde MK'nin sıklığı, şiddeti ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik verilerin toplanması açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

Ailede madde kullanan kişilerin olması, ergenin MK ile ilgili başlıca risk faktörleri arasında sayılmaktadır (34). Çalışmamızda ailede madde kullanım düzeyi %31,1 saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarda ailede madde kullanım oranının %48,8 (28), %80,4 (27) ve %35,2 (25) şeklinde değişken olduğu görülmüştür. Bu farklılıkta şehirlerarasındaki değişen madde kullanım tercihleri ve ulaşılabilen maddelerin etkili olduğu düşünülebilir. Çocuğun ebeveynlerini rol model olarak yeni davranışları öğrenebildiği düşünüldüğünde; madde kullanılan ortamlara sürekli maruz kalınması ve tedavisinin sürdürülmesi konusunda ebeveyn desteğinin yeterli olmamasının, relaps riskini beraberinde getirmesi beklenebilir.

Olumsuz yetiştirme şartları, yetersiz ebeveynlik ve ev içi şiddet gibi risk faktörlerinin, diğer çevresel risk faktörlerden etkilenme olasılığını artırdığı belirtilmektedir (35). Örneklemimizdeki olguların %63,2'si aile yanında, %34,7'si SHÇEK'te, %1,1'i akraba yanında ve %0,5'i sırasıyla yalnız ve sokakta yaşama öyküsü olduğu tanımlamıştır. Bilaç ve ark (27) çalışmasında da madde bağımlılığı tedavisi amacıyla yatan ergenlerin %78'inin aile yanında, diğerlerinin herhangi bir kurum ya da akraba yanında yaşadığını saptamıştır. Her iki tarama çalışmasında da olguların çoğunun evde aile yanında yaşamasına rağmen madde kullanımlarının olması olumsuz yetiştirme koşulları ile ilişkili olabilir. Öte yandan pandemi koşulları sebebiyle olguların ebeveynleri ile ilgili yeterli bilgiye (evli-bekâr, tek ebeveyn, eğitim durumu, çalışma durumları gibi) ulaşamadığından çalışmamızda MK' nın ebeveyn özellikleri ile ilişkilendirmesi yapılamamıştır.

Aile içi fiziksel şiddet ve Cİ gibi travmatik yaşantılara maruz kalmanın, alkol ve madde bağımlılığı gelişme riskini artırdığı bilinmektedir. Cİ' ye uğramanın madde kullanım riskini iki ila

beş kat artırdığı (36, 37) ve özellikle, Cİ mağduru olan ergenlerin, diğer tüm istismar türlerine kıyasla daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (38, 39). Çalışmamızda olguların %50'si geçmişte fiziksel istismar, %27,9'u ise Cİ tanımlamıştır. Hem istismarcının aile içinden ya da yakın çevresinden olmasının hem de dışarıdan birinden gerçekleşmiş olan istismara ailenin yeterli müdahaleyi yapmamış / yapamamış olma ihtimali ve çocuğun muhtemel ruhsal durumu düşünüldüğünde mevcut depresif ve anksiyete belirtilerinden kurtulmak/ rahatlama arzusunun da MK ile ilişkili risk faktörlerinden olabileceği düşünülmektedir.

Çoklu madde kullanım oranı %96,8 idi ve en sık kullanılan maddeler uyarıcılar %91, kannabis %88,9 ve alkol %82,6 idi. Ülkemizde yapılmış diğer tarama çalışmalarında da çoklu madde kullanım oranları benzer şekilde %77,8, %74, %80 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (25, 26, 28). İlk kullanılan maddenin ise %36,3 kannabis, %19,5 uyarıcılar, %14,7 uçucular ve %11,6 alkol olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, Yüncü ve ark (10) çalışmasında tanımlanan oranlar ile benzerdir. ESPAD çalışmasında yaşanan coğrafi bölge ve çalışmanın yapıldığı zaman diliminin ulaşılabilen maddelerin nitelik ve niceliğinde farklılıklara sebep olabileceği belirtilmiştir. 1999 ile 2015 yılları arasında Avrupalı ergenlerde sigara kullanımında güçlü ve alkol kullanımında orta düzeyde azalma eğilimi; esrar kullanımında ise Güney Avrupa ve Balkanlar'da artış eğilimi saptanmıştır. Madde kullanım trendleri bölgesel olarak benzer olabilir (40). Dolayısıyla coğrafik faktörler, madde kullanım trendleri, maddelerin ulaşılabilirliği düşünüldüğünde ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalarda kullanılan ilk maddenin niteliğinin değişimi söz konusu olabilir.

Örnekleminizde salah ile taburcu olanların oranı %31,6 saptanmıştır. Ergenlerle yapılan bir diğer tarama çalışmasında saptanan salah ile taburculuk oranı %24,2' dir (26). Bir başka ÇEMATEM çalışmasında da %65 oranında tedaviyi terk oranı saptanmıştır (25). Erişkinlerde yatış terk oranları da %60 ve %74 gibi yüksek oranlardadır (26, 41). Taburculuk sonrası kontrol muayene sıklığının düşüklüğü, yurt dışında yapılmış bir çalışmada saptanan %35 poliklinik kontrol sıklığı ile benzerdir (42). Salah ile taburculuk ve taburculuk sonrası kontrol sıklığının düşük olması, madde bağımlılığı ile mücadelede tedavinin sürdürülmesinde en önemli faktörlerden biri olan hastada MK'yi bırakma motivasyonun

geliştirilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Yatan olgularda belirlenen %66,8'indeki adli (suça sürüklenen çocuk) öykü, Şirin ve ark.'larının saptadığı %47,2'den daha yüksektir. Ceza ve tutukevinde kalan ergenlerde yaygın MK tanımlanmaktadır. MKB' de hem maddeyi ekonomik anlamda temin etme süreci hem de maddenin neden olduğu entoksikasyon dönemi hırsızlık, gasp ve şiddete dayalı suçlar ile ilişkili bulunmaktadır (43). MK olan kişilerin suç işleme olasılığının kullanmayanlardan 3-4 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (44). MKB tedavisinin MK ve suç faaliyetlerini önemli ölçüde azalttığı belirtilmektedir (45). Öte yandan madde kullanan gençlerin maddeye erişmek amacıyla fuhuşa sürüklenebildiği bilinmektedir ve örnekleminizde yer alan olgulardan birinde evden kaçma öyküsü saptanmıştır. Örnekleminde yer alan olgularda fuhuşun yer alıp almadığı bilinmemektedir. MK olan gençlerin suç işleme ve madde kullanma oranı yüksek bir çevrede yaşama, yaşanan bu çevrenin MK' ya tolerans göstermesi, uyuşturucu dağıtım noktalarına olan yakınlığı, maddenin kolay ulaşılabilir olması, kaotik çevre gibi toplumsal risk faktörlerine sahip olduğu ve sosyal kurumlarla bağların zayıf olmasının koruyucu bir ortama ulaşma ihtimalini azalttığı belirtilmektedir (46). İlerideki yıllarda yapılacak çalışmalarda fuhuş öyküsü de sorgulanmalı; hastanın maddeyi temin etmeye çalışırken karşılaştığı ekonomik, sosyal çevresiyle ilgili nedenler, maddenin etkisindeyken karşılaştığı (varsanı, sanrı) güçlükler ve maddeye ulaşamadığı zaman gelişen yoksunluk belirtilerinin yoğun olmasıyla ilişkili risk faktörleri detaylandırılmalıdır. Bu risk faktörleriyle ilişkili önemli verilerin elde edilmesi koruyucu ruh sağlığı yönünden daha etkili önlemlerin alınmasını sağlayabilir. Değişken ve sosyal çevreyle ilişkili birçok risk faktörünün olması ve bunların birçok meslek grubunu ilgilendirdiği göz önüne alındığında ilgili mesleklerin iş birliğinde çalışması ve gerektiğinde birbirlerinden görüş/destek alması halinde bağımlılıkla mücadelenin toplumsal faydasının geçmişe göre daha fazla olacağı düşünülebilir.

Ergenlerde MK'nin sıklıkla intihar davranışı ile birlikte olduğu, MK olan ve sokakta yaşayan çocukların kendilerine zarar verme riskinin kullanmayanlara göre 6 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (47, 48). Yapılmış diğer tarama çalışmalarında %15 ve %39 (28) gibi değişken intihar girişimi öyküsü oranları saptanmıştır (28). Çalışmamızdaki saptanmış olan kız olgularda



erkekler göre intihar girişiminin daha fazla olması, Wang'ın saptadığı sonuçlarla benzer niteliktedir (47).

Bu çalışmada tekrarlayan yatışı olan (n=45) azımsanmayacak sayıda çocuk vardır. Ne var ki bu çocukların, tek sefer yatışı olan çocuklar ile karşılaştırılmasında her iki grup arasında cinsiyet, travmatik yaşantı oranları ya da ailede MK açısından önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Sadece erkeklerde ve ilk yatışı olanlarda uçucu MK'nin daha sık olduğu saptanmıştır. Bu sonucun uçucu maddeye kolay ulaşımın sonucu olduğu kanaatine varılmıştır.

#### **Araştırmanın Kısıtlılıkları:**

Çalışma retrospektif nitelikte olduğundan ve veriler arşiv üzerinden dosyaların incelenmesi ile elde edildiğinden bulgular sadece taranılan iki yıllık süre içindeki örneklemi temsil edecektir. Normal sağlıklı gençlerden oluşan bir kontrol grubu olmaması bir diğer kısıtlılıktır. Pandemi koşulları sebebiyle DSM ile komorbid tanıların belirlenememiş olması, istismar ve ihmal verilerinin anamneze bağlı olarak alınması, ölçek uygulanmamış olması, göç ve aile gelir düzeyi verilerine ulaşılammış olması diğer kısıtlılıklardır. Araştırmamız yatarak tedavi edilen ergenler ile yapıldığından sonuçlar toplum geneline yansıtılsa da daha geniş örnekleme yapılacak çalışmalara yön verebileceğinden önemli bulgulara sahip olduğu düşünülmektedir.

#### **SONUÇ**

#### **Kaynaklar**

1. Uzbay İT, Yüksel N. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. In: Yüksel N (ed). Psikofarmakoloji. Yenilenmiş 2. Baskı. Ankara: Çizgi Tıp Kitabevi; 2003:485-520.
2. Kokkevi A, Richardson C, Florescu S, Kuzman M, Stergar E. Psychosocial correlates of substance use in adolescence: a cross-national study in six European countries. Drug Alcohol Depend 2007;86(1):67-74.
3. Schulden JD, Lopez MF, Compton WM. Clinical implications of drug abuse epidemiology. Psychiatr Clin North Am 2012;35(2):411-23.
4. Akdemir A, Türkçapar H, Kılıç EÖ. Psikiyatri kliniğine başvuran uçucu madde kullanan ergenlerin özellikleri. Türk Psikiyatri Dergisi. 1994;3: 213-86.
5. Trucco EM. A review of psychosocial factors linked to adolescent substance use. Pharmacol Biochem Behav 2020; 196:172969.
6. Heitzeg MM, Hardee JE, Beltz AM. Sex Differences in the Developmental Neuroscience of Adolescent Substance Use Risk. Curr Opin Behav Sci 2018; 23:21-6.
7. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2017: Overview, key findings on adolescent drug use. ERIC [serial on the Internet] 2018 [cited 4 Sep 2021]. Available from: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED589762.pdf>
8. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. Monitoring the Future national survey results on drug use 1975-2019: Overview, key findings on adolescent drug use. ERIC [serial on the Internet] 2020 [cited 4 Sep 2021]. Available from: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED604018.pdf>

Madde bağımlılığı sebebiyle yatarak tedavi gören çocuk ve ergenlerle yapılan çalışmalar, MK' ya dair özelliklerin belirlenmesi açısından önemlidir. Her ne kadar zaman, yer ve coğrafi konuma göre bu özellikler değişmekte ise de belirlenen bu özelliklerin toplum örnekleminde yapılacak epidemiyolojik çalışmalar ile yaygınlaştırılması gerekmektedir. Bu şekilde madde bağımlılığına sebep olabilecek risk faktörlerinin de belirlenmesi ile koruyucu ruh sağlığı ve toplumsal politikaların oluşturulması mümkün olabilecektir.

Koruyucu hekimlikle ilgili geliştirilen politikalar gençlerin maddeye ulaşımının azaltılması ve yeni, sağaltıcı ilgi alanlarının geliştirilmesinde önemli olacaktır. Bu alanda başarısız olduğu saptanan uygulamaların terk edilmesi ve yeni politikalara yön verilmesi, alanda deneyimi olan uzmanlar ve meslek gruplarının iş birliği halinde çalışması ve güncel, risk etmenlerine yönelik, uygulanabilir, sağlıklı bireyleri korumayı da önceleyen uygulamaların ülkelerin bağımlılıkla mücadele programlarına eklenmesi ile mümkün olabilecektir.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması ya da çalışmaya dair bir finansal destek bulunmamaktadır.






**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması ya da çalışmaya dair bir finansal destek bulunmamaktadır.

9. Pumariega AJ, Burakgazi H, Unlu A, Prajapati P, Dalkilic A. Substance abuse: risk factors for Turkish youth. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2014;24(1):5-14.
10. Yuncu Z, Aydin C, Coskunol H, Altintoprak E, Bayram AT. A Sociodemographic Evaluation of Cases Applying to a Child and Adolescent Dependency Centre During a Period of Two Years Attending Ege University Faculty of Science. *Journal of Dependence* 2006; 7:31-7.
11. espad.org [homepage on the Internet]. The ESPAD Report Alcohol and Other Drug Use Among Students in 35 European Countries [updated November 2004; cited 4 September 2021] Available from: [http://www.espad.org/sites/espad.org/files/The\\_2003\\_ESPAD\\_report.pdf](http://www.espad.org/sites/espad.org/files/The_2003_ESPAD_report.pdf)
12. espad.org [homepage on the Internet]. The 2011 ESPAD Report: Substance Use Among Students in 36 European Countries [updated May 2012; cited 4 September 2021] Available from: [http://www.espad.org/Uploads/ESPAD\\_reports/2011/The\\_2011\\_ESPAD\\_Report\\_FULL\\_2012\\_10\\_29.pdf](http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2011/The_2011_ESPAD_Report_FULL_2012_10_29.pdf)
13. Erdem G, Eke YC, Ögel K. Lise öğrencilerinde arkadaş özellikleri ve madde kullanımı. *Bağımlılık Dergisi* 2006;7(3):111-16.
14. United Nations Office on Drugs and Crime. (UNDOC). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi. Madde Kullanımı Üzerine Ulusal Değerlendirme Çalışması: 6 büyük şehirde elde edilen sonuçlar. Ankara: Türkiye Proje Ofisi. 2004.
15. Akkuş D, Karaca A, Konuk Şener D, Ankaralı H. Lise öğrencileri arasında madde kullanım sıklığı ve etkileyen faktörler. *Bağımlılık Dergisi* 2016;17(4):139-51.
16. Uzun S, Kelleci M. Lise öğrencilerinde madde bağımlılığı: Madde bağımlılığından korunma konusundaki öz yeterlikleri ve ilişkili faktörler. *Dusunen Adam Dergisi* 2018; 31:356-63.
17. Avcı D, Selçuk KT, Doğan S. Çıracılık eğitime devam eden ergenlerde madde kullanım sıklığı, öfke düzeyi-öfke ifade tarzı ve bağımlılık şiddeti ilişkisi. *Journal of Psychiatric Nursing* 2017; 8:1-8.
18. Öztürk YE, Kıriloğlu M, Kıracı R. Alkol ve madde bağımlılığında risk faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu Dergisi* 2015;18(2):97-118.
19. espad.org [homepage on the Internet]. ESPAD Report 2015: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [updated 2016; cited 4 September 2021] Available from: [http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD\\_report\\_2015.pdf](http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD_report_2015.pdf)
20. Ögel K. Madde kullanım bozuklukları epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(47):61-4.
21. Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 2005;9(2):60-68.
22. Miech RA, Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975–2016: Volume I, Secondary School Students. 2017 [cited 4 Sep 2021]. Available from: <https://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/139711>
23. Lipari RN, Ahrnsbrak RD, Pemberton MR, Porter JD. Risk and Protective Factors and Estimates of Substance Use Initiation: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health. In: CBHSQ Data Review. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2017:1-32.
24. samhsa.gov [homepage on the Internet]. Center for Behavioral Health Statistics and Quality: 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Substance Abuse and Mental Health Services Administration [updated 2017; cited 4 September 2021] Available from: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2016/NSDUH-DetTabs-2016.pdf>
25. Karatoprak S, Uzun N. Çocuk ve ergen madde tedavi merkezinde yatarak tedavi gören ergenlerin sosyodemografik ve klinik değerlendirilmesi. *Türk J Child Adolesc Ment Health* 2020;27(2):110-5.
26. Mutlu EA, Öztürk Sarıkaya Ö. Bir AMATEM kliniğinde tedavi gören hastaların sosyodemografik verilerinin incelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2019; 22:276-85.
27. Bilaç Ö, Kavrurma C, Önder A, Doğan Y, Uzunoğlu G, Ozan E. Bir bölge ruh sağlığı hastanesi çocuk ve ergen yataklı servisinde madde kullanımı nedeniyle yatarak tedavi gören gençleri klinik ve sosyodemografik özellikleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2019; 22:463-71.
28. Şirin H, Uzun ME. Madde kullanım bozukluğu tanısıyla ÇEMATEM'de tedavi gören ergen hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri: Bursa örnekleme. *Türk J Child Adolesc Ment Health* 2021;28(2):151-58.
29. Pumariega AJ, Kilgus MD, Rodriguez L. Adolescence. In: Ruiz P. (Ed) *Lewinsohn's Textbook on Addictions*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams; 2005:1021-37.
30. Akfert KS, Çakıcı E, Çakıcı M. Üniversite öğrencilerinde sigara-alkol kullanımı ve aile sorunları ile ilişkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2009; 10:40-7.

31. Andersson HW, Wenaas M, Nordfjærn T. Relapse after inpatient substance use treatment: A prospective cohort study among users of illicit substances. *Addictive behav* 2019; 90:222-28.
32. Lopes-Rosa R, Kessler FP, Pianca TG. Predictors of early relapse among adolescent crack users. *J Addict Dis* 2017;36(2):136-43.
33. Schuckit MA. Goals of Treatment. In: Galanter M, Kleber HD (eds). *Textbook of Substance Abuse Treatment*. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 1994:3-10.
34. Bircan S, Erden G. Madde bağımlılığı: aile ile ilgili olası risk faktörleri, algılanan ebeveyn kabul-reddi ve çocuk yetiştirme stilleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2011;18(3):211-22.
35. Van Santvoort F, Hosman CM, Janssens JM, van Doesum KT, Reupert A, van Loon LM. The impact of various parental mental disorders on children's diagnoses: A systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015;18(4):281-99.
36. Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Chapman DP, Giles WH, Anda RF. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: The adverse childhood experiences study. *Pediatrics* 2003;111(3):564-72.
37. Caballero MA, Ramos L, González C, Saltijeral MT. Family violence and risk of substance use among Mexican adolescents. *Child Abuse Negl* 2010;34(8):576-84.
38. Alvarez-Alonso MJ, Jurado-Barba R, Martinez-Martin N. Association between maltreatment and polydrug use among adolescents. *Child Abuse Negl* 2016; 51:379-89.
39. Moran PB, Vuchinich S, Hall NK. Associations between types of maltreatment and substance use during adolescence. *Child Abuse Negl* 2004;28(5):565-74.
40. Kraus L, Seitz NN, Piontek D. 'Are The Times A-Changin'? Trends in adolescent substance use in Europe. *Addiction* 2018;113(7):1317-32.
41. Karaağaç H, Usta ZE, Usta A, Yarmalı MG, Gödekmerdan A. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların sosyo-demografik özelliklerinin retrospektif analizi. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2017; 30:251-57.
42. Havinga P, Velden C, Gee A, Poel A. Differences in sociodemographic, drug use and health characteristics between never, former and current injecting, problematic hard-drug users in the Netherlands. *Harm reduction journal* 2014; 11:6.
43. Atlam DH, Kaylı DŞ. Bağımlılıkta riskli bir durum: Suç davranışı. In: Yüncü Z (ed). *Ergen Bağımlılığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019:11-7.
44. Bennett T, Holloway K, Farrington D. The statistical association between drug misuse and crime: A meta-analysis. *Aggression and Violent Behaviour* 2008;13(2):107-18.
45. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2014). *National Survey on Drug Use and Health (NSDUH): Summary of Methodological Studies, 1971-2014*. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
46. Ögel K, Yücel H, Aksoy A. İstanbul'da sokakta yaşayan çocukların özellikleri. *Yeniden Bilimsel Araştırma Raporları*. İstanbul: Yayın No: 7. 2004.
47. Wang PW, Yen CF. Adolescent substance use behavior and suicidal behavior for boys and girls: a cross-sectional study by latent analysis approach. *BMC Psychiatry* 2017; 17:392.
48. Simoes C, Matos MG, Batista-Foguet JM. Juvenile delinquency: analysis of risk and protective factors using quantitative and qualitative methods. *Cognition, Brain, Behavior. An Interdisciplinary Journal* 2008;12(4):389-408.

## İnsan diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin meme kanseri kök hücreleri üzerine etkisi

### *Effect of human dental pulp derived mesenchymal stem cells on breast cancer stem cells*

Gizem İnetiş Yengin<sup>1</sup>  Öykü Gönül Geyik<sup>3</sup>  Hüsnü Alper Bağrıyanık<sup>4,5</sup>   
Zeynep Yüce<sup>6</sup>  Gülperi Öktem<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kök Hücre Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup> İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) İzmir, Türkiye

<sup>6</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Kanser kök hücreleri; kendini yenileyebilen, farklılaşma kapasitesi yüksek ve uzun süreli proliferasyon ile normal dokuya invazyon kabiliyeti olan hücrelerdir. Bu yetenekleriyle geleneksel kanser tedavisine direnç oluşturarak tümör büyümesi ve metastazda rol oynar. Başarılı kanser tedavileri için kanser kök hücre mekanizmalarına yönelik araştırmalar yapmak önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, insan diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin meme kanseri kök hücreleri üzerine etkisinin hücre canlılığı, hücre döngüsü ve apoptoz yöntemleriyle araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Meme kanseri hücreleri (MCF7) akış sitometrisi ile CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> boyaması yapılarak ayrılmıştır. CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> popülasyonuna meme kanseri kök hücresi denilmiştir. Diş pulpasından izole edilen mezenkimal kök hücreler kültüre edilip karakterizasyonu yapılmıştır. Mezenkimal kök hücre grubu mCitrine, meme kanseri kök hücresi grubu ise mCherry ile plazmit transfeksiyonu yapılarak işaretlenmiştir. Bu hücreler 48 saat boyunca ko-kültüre edilmiş ve sonrasında hücre canlılığı, hücre döngüsü ve apoptoz analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücreler ile ko-kültüre edilen meme kanseri kök hücrelerinin kontrol grubuna göre hücre canlılığı, hücre döngüsü ve apoptoz değerlerinde zamana bağlı olarak istatistiksel anlamlı değişiklikler görülmüştür. Ko-kültüre grubu kontrole göre kıyaslandığında zamana bağlı olarak G0/G1 evresinde artış gözlenmiştir. Ko-kültüre edilen hücrelerin floresan mikroskop ile yapılan incelemesinde sarı floresan işaretli hibrit hücreler gözlenmiştir ve immüno-floresan Ki67 boyamasında hücre sayısında azalma gözlenmiştir.

**Sonuç:** Ko-kültür sonrası diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin meme kanser kök hücreleri üzerinde hücre proliferasyonunu inhibe edici etkileri olduğu ve apoptozu teşvik ettiği gözlenmiştir. Sonuç olarak, meme kanser kök hücreleri üzerinde diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin tedaviye yönelik bir etkisi olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Meme kanseri, kanser kök hücresi, mezenkimal kök hücre, diş pulpası kök hücresi, ko-kültür.

## ABSTRACT

**Aim:** Cancer stem cells are cells that can renew themselves, have a high differentiation capacity and have the ability to invade normal tissue with long-term proliferation.

Sorumlu yazar: Gizem İnetiş Yengin  
Ege Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kök Hücre  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: gizeminetas@gmail.com

Başvuru tarihi: 06.12.2022 Kabul tarihi: 09.03.2023

With these abilities, it plays a role in tumor growth and metastasis by creating resistance to traditional cancer treatment. It is important to conduct research on cancer stem cell mechanisms for successful cancer treatments. The aim of this study is to investigate the effects of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells on breast cancer stem cells by cell viability, cell cycle and apoptosis methods.

**Materials and Methods:** Breast cancer cells (MCF7) were separated by flow cytometry with CD44+/CD24- staining. The CD44+/CD24- population was called breast cancer stem cells. Mesenchymal stem cells isolated from dental pulp were cultured and characterized. Mesenchymal stem cell group was labeled with mCitrine and breast cancer stem cell group with mCherry by plasmid transfection. These cells were co-cultured for 48 hours and then cell proliferation, cell cycle and apoptosis analyzes were performed.

**Results:** Statistically significant changes were observed in cell viability, cell cycle and apoptosis values of breast cancer stem cells co-cultured with dental pulp-derived mesenchymal stem cells compared to the control group over time. When the co-culture group was compared to the control, an increase in the G0/G1 stage was observed depending on time. Yellow fluorescent-labeled hybrid cells were observed in the examination of co-cultured cells with fluorescent microscope, and a decrease in cell number was observed in immunofluorescent Ki67 staining.

**Conclusion:** When mesenchymal stem cells from dental pulp were co-cultured with breast cancer stem cells, an increase in the G0/G1 stage of breast cancer stem cells was observed depending on time. After co-culture, it has been observed that dental pulp-derived mesenchymal stem cells have cell proliferation inhibitory effects on breast cancer stem cells and promote apoptosis. In conclusion, dental pulp derived mesenchymal stem cells may have a therapeutic effect on breast cancer stem cells.

**Keywords:** Breast cancer, cancer stem cell, mesenchymal stem cell, dental pulp stem cell, co-culture.

## GİRİŞ

Meme kanseri, 2020 yılı dünya kanser insidansına göre tüm kanser vakalarının %11,7'sini oluşturarak tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile akciğer kanserini de geçerek dünya genelinde en yaygın tanı konulan kanserdir (1). Dünya genelinde kadınlarda, özellikle beyaz ırkta en sık görülen kanser çeşidi olmakla beraber (2), Türkiye'de de en çok görülen kanser türüdür (3). Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında, %40,4'ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir (3).

Son yirmi yılda yapılan kanser çalışmalarına bakıldığında; dokulardaki tümör yapılarında küçük bir alt popülasyon olarak bulunan, kök hücre benzeri özellikler gösteren hücreler tanımlanmış ve bu hücrelere kanser kök hücresi (KKH) ismi verilmiştir (4, 5). KKH'lerin kendini yenileyebilme ve farklılaşma kapasitesi, uzun süreli proliferasyon ve normal dokuya invazyon kabiliyeti, anjiyogenez oluşumu, bağışıklık sisteminden kaçma ve geleneksel anti-kanser tedavisine direnç oluşturma yollarıyla tümör büyümesine ve nüks etmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (6). Mikro-çevrede immün hücreler, çeşitli doku-spesifik parankimal hücreler, nöral hücreler, endotel hücreler, fibroblastlar ve multipotent progenitör hücreler bulunmaktadır (7).

Bu kanser progenitör hücrelerini hedefleyecek farklı sinyal iletim yollarının kullanılması, nüks kabiliyeti olan agresif kanserler için hedeflenen terapötik tedavilerin geliştirilmesi mikro-çevre odaklı yaklaşımlar ile mümkün olabilir (8). Bu nedenle, başarılı kanser tedavileri için KKH'lerin tamamen ortadan kaldırılması oldukça önemlidir (9). KKH'ler ile buldukları niş arasındaki ilişkiyi ve tedaviye verilen yanıt ve direnç mekanizmalarını anlamak yeni terapötik tekniklerin ve kanser tedavisi stratejilerinin bulunmasına yardımcı olabilir (9).

Mezenkimal kök hücreler (MKH) çoğu dokuda bulunabilen, kendini yenileme ve farklılaşma kapasitelerine sahip önemli bir kök hücre benzeri hücre popülasyonudur (10). Kemik iliği, kas, yağ, diş pulpası, kordon kanı, plasenta, amniyon sıvısı, periferik kan gibi farklı kaynaklardan elde edilebilir (10). Kanser araştırmalarında da kullanılmaya başlanan MKH'ler, kanserli dokulara sistemik olarak verildiğinde kanserli dokuya migrasyon ve invazyon yaptığı ve burada dokuya karşı savunma mekanizması geliştirdiği gösterilmiştir (11). MKH'ler ayrıca, inflamatuvar süreçlerin modülasyonu, anjiyogenez, metastaz, KKH oluşumu ve tümör büyümesi dahil olmak üzere kanser oluşumunda kritik rollere sahiptir (12, 13). MKH'lerin migrasyon yetenekleri, klinik

uygulamalarda kullanılmalarına izin verir, ancak MKH migrasyonu kemokinler ve reseptörlerle ilgilidir, bu da diğer yardımcı hücrelerin tümörlere transferini de destekler (14). Tümör hücreleri ile MKH'lerin karşılıklı iletişimleri sonucunda metastatik potansiyeli ve epitelyal-mezenkimal geçişi arttırdığı gösterilmiştir (13). MKH'lerin tümör gelişiminde, hem tümör oluşumunu teşvik eden hem de tümörü baskılayan farklı görev ve özelliklerinin olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16). Literatürdeki farklı kanser türlerinde MKH uygulamalarıyla tümörün teşvik edilmesi/ baskılanması farklılıkları sebebiyle bu çalışmada meme KKH'leri ile diş pulpasından kökenlenen mezenkimal kök hücreleri (DPKH) ko-kültüre edilerek oluşturulan popülasyondaki değişimlerin incelenmesi hedeflenmiştir.

DPKH'ler biyolojik atık materyal olan 3. molar dişlerden elde edilen, kolay bulunabilirliği ve yüksek kök hücre içeriği nedeniyle tercih edilen bir MKH kaynağı olarak ortaya çıkmıştır (17). Özellikle biyolojik olarak güvenli olması ve etik problemler teşkil etmemesi sebebiyle rejeneratif tıpta önemli bir yere sahiptir (18). Kemik iliği gibi diğer MKH elde etme yöntemlerine göre daha az girişimsel olması ve etik sorunlar taşımaması, allojenik transplantasyon uygulamalarına uygunluğu sebebiyle DPKH'ler tercih edilebilir (17). Diş pulpasından MKH izolasyonu 20 yıldan fazladır uygulanan bir yöntem olup (19), DPKH'ler ile prostat, meme, kolorektal ve baş-boyun kanserlerine yönelik araştırmalar mevcuttur (15, 20-22).

Hücre kanibalizmi kanser biyolojisinde bir asırdır çalışılan ve ökaryotik canlılarda evrimsel olarak korunmuş bir sistemdir (23). En basit tanımıyla bir hücrenin kendine benzeyen ya da farklı bir tipteki hücreyi yemesi/ hücre içine almasıyla oluşan duruma hücre kanibalizmi denir (15). Hücre kanibalizminin kanser mikro-çevresi ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (24-26). Kanser hücrelerinin kendi türü ve farklı tipteki hücreleri canlı olarak kanibalizme uğrattığı gösterilmiştir (27). Buna ek olarak meme kanseri ve kolorektal kanser çalışmalarında mitotik entoz gözlenmiştir (25). Mitotik entoz, sağlıklı hücrelerde görülmeyip kanser hücrelerinde görülen, bir hücrenin başka bir hücrenin sitoplazmasına girmesi durumudur (28). Mitotik entoz epitel hücre kanibalizmine sebep olur (25). Hücre kanibalizmi bir hücrenin başka bir hücreyi canlı olarak sindirmesi olduğundan; fagositoz, emperipolezis ya da mitotik entoz gibi diğer hücre içine alma yöntemlerinden farklı bir durum

olduğunu belirtilmiştir (27). Bu araştırmada, meme KKH ile DPKH'lerin birlikte var olan davranışlarının belirlenmesi hedeflenmiştir. Ko-kültüre edilen bu hücrelerin birbiriyle olan iletişiminin hücre döngüsü ve hücre apoptozu üzerindeki etkileri incelenmiştir.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

### **Hücre kültürü**

#### **DPKH**

Araştırma süresi boyunca yeterli sayıda DPKH için Ege Üniversitesi ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Primer DPKH'ler 18-29 yaş arası sağlıklı, sistemik hastalığı bulunmayan gönüllülerin 3. molar dişlerinden izole edilmiştir. Ege Üniversitesi 20.02.2019 tarihli ve 19-2.1T/41 sayılı etik kurul onayı ile çalışmaya katılan sağlıklı bireylerden çalışmayla ilişkili yazılı bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

DPKH için çekime uygun olan sağlıklı adalara işlem öncesi %0,2 klorheksidin ile gargara yaptırılmıştır (29). Dişin etrafındaki periyodontal yapılar uzaklaştırılmış ve diş povidon-iyot (PVP-I) antiseptiğinde ile 1 dakika bekletilmiştir. Dişlerin yüzeyinde iyota bağlı oluşan artıkları uzaklaştırmak için dişler %70'lik etil alkol ve sonrasında 1X PBS tamponuyla yıkanmıştır. Pulpanın zarar görmemesi için steril gazlı bezle sarılarak diş kırılmıştır ve pulpa dokusu ayrılmıştır. Mekanik parçalama sonrası pulpa dokusu %10 FBS, 100 µg/ml Pen/Strep eklentili Mem- α besisi ile hücre ekimi yapılmıştır. Hücreler 37°C sıcaklıkta, %5 CO<sub>2</sub> ve nem içeren inkübatörde çoğaltılmıştır. Hücre besisi yeri 2-3 günde değiştirilerek taze besisi yeri eklemesi yapılmıştır. Hücreler %80 yoğunluğa ulaştığında pasajlanmıştır. Deneylerde 3. ve 4. pasajdaki DPKH hücreleri kullanılmıştır.

#### **Meme KKH**

Çalışmada insan meme KKH eldesi için MCF7 adenokarsinoma hücre hattı (HTB-22, ATCC, ABD) kullanılmıştır. Bu hücreler %10 FBS, 100 µg/ml Pen/Strep ve L-Glutamin içeren RPMI 1640 besisi ortamı kullanılmıştır. Hücreler 37°C ve %5 CO<sub>2</sub> nem içeren inkübatörde çoğaltılmıştır ve yoğunluk %80 ve üzeri olduğunda hücreler CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> biyobelirteçleri ile Floresan Aktif Hücre Ayırma (FACS Aria II, Becton Dickenson, ABD) işlemine hazırlanmıştır.

#### **Akış Sitometrisi**

DPKH'lerin karakterizasyon analizi için CD31, CD34, CD44, CD45, CD90 ve CD105 (Santa Cruz Biotechnology, ABD) yüzey belirteçleri

kullanılmıştır (30). Sekonder belirteç olarak Alexa Fluor 594 ve FITC (Jackson ImmunoResearch, ABD) kullanılmıştır. FITC CD44 ve PE CD24 yüzey belirteçleri (Miltenyi Biotec, Almanya) MCF-7 meme KKH için kullanılmıştır. %0,25 Tripsin/EDTA ile kaldırılan hücreler içerisinde %1 BSA (Bovin serum albümin) bulunan tampon ile yıkanmıştır. Hücreler  $1 \times 10^5$  hücre/mL olacak şekilde  $1 \mu\text{L}$  yüzey belirteçlerinden eklenerek karanlık ortamda  $+4^\circ\text{C}$ 'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında peletler dPBS ile yıkanarak 1000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir. Süpernatant atılarak tekrar %1 BSA ve  $1 \mu\text{L}$  ikincil antikor ile  $100 \mu\text{L}$  soğuk dPBS eklenmiştir. Tüm analizler Accuri C6 (Becton Dickenson, ABD) ile ölçülmüş ve FACS Aria II (Becton Dickenson, ABD) ile hücrelerin ayrımı yapılmıştır.

MCF7 hücreleri  $\text{CD44}^+/\text{CD24}^-$  biyobelirteçlerine göre pozitif olan grup toplanmıştır ve bu grup MKKH olarak adlandırılmıştır. İzole edilen hücreler, %1 FBS, L-Glutamin ve  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  Pen/Strep içeren RPMI-1640 besi ortamında çoğaltılmıştır.

#### **DPKH'lerin Adipojenik, Kondrojenik ve Osteojenik Farklandırılması**

Farklandırma yöntemi için adipojenik, kondrojenik ve osteojenik gruplar için 6 kuyulu plakaların her bir kuyusuna  $15 \text{ mm}$  yuvarlak lameller üzerine  $1 \times 10^4$  DPKH ekilmiştir. Farklandırma kitleri kullanılarak Adipojenik: A1007001, Kondrojenik: A1007101, Osteojenik: A1007201, Gibco, ABD) kullanılarak bazal besiyeri ve eklentiler üreticinin protokolüne uygun olarak hazırlanmıştır.  $37^\circ\text{C}$  sıcaklık ve %5  $\text{CO}_2$  sağlayan ortamda hücreler 3 hafta kültüre edilmiştir. Besiyeri 2-3 günde bir değiştirilmiştir (31). 3. hafta sonunda yüzeye kaplanan hücreler besiyeri uzaklaştırılarak dPBS ile yıkanmıştır. Hücreler %4 PFA içeren solüsyonda oda sıcaklığında 30 dakika fikse edilmiştir. PFA uzaklaştırıldıktan sonra hücreler  $\text{dH}_2\text{O}$  ile yıkanmıştır. Adipojenik grup için suyun ortamdaki uzaklaştırılmasından sonra oda sıcaklığında beş dakika boyunca %60 izopropanol ile yıkanmıştır. Yüzey kurutulup izopropanol tamamen uzaklaştırıldıktan sonra %0,5 Oil Red O (O0625, Sigma Aldrich, Almanya) eklenerek on dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir (32). Boya uzaklaştırıldıktan sonra yüzey distile su ile yıkanmıştır. Kondrojenik farklandırma grubunda fiksasyon sonrası %1 Alsiyan Mavisi (B8438, Sigma Aldrich, Almanya) oda sıcaklığında eklenmiştir (32). Örnekler karanlıkta 30 dakika  $100 \text{ rpm}$ 'de çalkalanarak inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası boya

uzaklaştırılmış ve  $0,1\text{N}$  HCl çözeltisi ile yıkanmış ve sonrasında distile su ile yıkaması yapılarak lama kapatılmıştır. Osteojenik grupta ise fiksasyon sonrası %2 Alizarin Kırmızısı (A5533, Sigma Aldrich, Almanya) oda sıcaklığında eklenmiştir (32). 3 dakika oda sıcaklığında inkübasyon sonrası boya çekilerek distile su yıkaması yapılmıştır. Bütün örnek grupları inverted faz kontrast mikroskopunda (Olympus Medical Systems Corp, Japonya) görüntülenmiştir.

#### **Plazmit eldesi ve Transfeksiyon İşlemi**

Ko-kültürlerde hücre popülasyonlarının ayırt edilmesi için DPKH ve meme KKH hücrelerinin floresan etiketlemesi için neomisin ve kanamisin direnç geni içeren mCitrine-N1 (54594) ve mCherry-N1 (54517) 2. nesil bir lentiviral SIN vektörleri kullanılmıştır. Plazmitler *E.coli* bakterisi DH5 $\alpha$  (E003, abm, Kanada) suşunda üreticinin önerdiği protokole çoğaltılmıştır. Plazmitlerin çoğaltma işleminde besiyeri olarak LB Broth (L3152, Sigma Aldrich, Almanya) içerisine Kanamisin Sülfat (sc-257635, Santa Cruz Biotechnology, ABD) eklenerek çalkalamalı su banyosunda  $120 \text{ rpm}$  ve  $37^\circ\text{C}$ 'de bir gece boyunca inkübe edilmiştir. Plazmitlerin izolasyonu için Endofree Plasmid Maxi Kit (12362, Qiagen, Çin) kullanılmıştır. İzolasyon sonrası DNA miktarı ve saflık tayini Multiskan Go Spectrum (ThermoFisher Scientific, ABD) ile ölçülmüştür. İzolasyonu yapılan plazmitlerin DPKH, MKKH transfeksiyonu için Lipofectamine 2000 (11668019, ThermoFisher Scientific, ABD) ajanı kullanılmıştır.

#### **Plazmit Transfeksiyonu ile İşaretlenen Hücrelerin Ko-kültüre Edilmesi**

Hücrelerin canlılık ve sayımı için Count and Viability test kiti (MCH100102, Merck Millipore, Almanya) kullanılarak analizi yapılmıştır. DPKH ile MKKH'ler 1:1 oranda ekimleri yapılmıştır ve 1:1 besiyeri içerikleriyle ko-kültüre edilmiştir (15, 20). Her hücre grubundan  $5 \times 10^4$  hücre olmak üzere ko-kültüre olan hücrelerin toplam sayısı  $1 \times 10^5$  olacak şekilde ekim yapılmıştır. Ko-kültüre edilen hücrelerin görüntülenmesi floresan mikroskobu (Olympus IX71, Olympus Medical Systems Corp, Japonya) ile 24. ve 48. saatlerde yapılmıştır.

#### **Hücre Döngüsü**

Muse Cell Cycle Kit (MCH100106, Merck Millipore, Almanya) kullanılarak 24 ve 48. saatlerde toplanan hücrelerden hücre döngüsü analizi yapılmıştır. 6 kuyulu plaklara her kuyuya



total  $1 \times 10^5$  hücre olacak şekilde hücreler 1:1 oranında ekilerek ko-kültüre edilmiştir. Hücreler %0,25 Tripsin-EDTA ile tripsinizasyon işlemi yapılmıştır. Sonrasında örnekler 300 g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra hücre peleti 1 mL %70 soğuk etanol ile  $-20^\circ\text{C}$ 'de 3 saat üreticinin protokolüne uygun olarak inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası hücreler oda sıcaklığında 300 g'de 5 dakika santrifüjlenmiştir ve pelet PBS içinde yeniden süspansiyon edilmiştir. Hücreler tekrar oda sıcaklığında 5 dakika 300 g'de santrifüjlenerek süpernatant uzaklaştırılmış ve hücre peleti 200  $\mu\text{L}$  Muse hücre döngüsü reaktifi içinde yeniden süspansiyon edilerek karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiştir (33). Sonuçlar için Muse Cell Analyzer (Merck Millipore, Almanya) cihazında ölçümleri yapılmıştır.

### Apoptoz Ölçümü

Apoptoz için Muse Annexin V & Dead Cell Kit (MCH100105, Merck Millipore, Almanya) kullanılmıştır ve 24 ve 48. saatlerde analizi yapılmıştır. 6 kuyulu plakalara her kuyuya total  $1 \times 10^5$  hücre olacak şekilde hücreler 1:1 oranında ekilerek ko-kültüre edilmiştir. Hücreler %0,25 Tripsin-EDTA ile tripsinizasyon işlemi yapılmıştır ve hücreler 1000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir. 1.5 mL'lik steril mikrosantrifüj tüplerine 100  $\mu\text{L}$  pellet ve 100  $\mu\text{L}$  Muse Annexin V & Dead Cell solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında karanlık ortamda 20 dakika inkübe edilmiştir (34). Sonuçlar için Muse cihazında ölçümleri yapılmıştır.

### Hücre Proliferasyonu

Hücre proliferasyonu için DPKH ve MKKH grubu 48 saat ko-kültüre edilmiş ve sonrasında immüno-floresan boyamaları gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak MKKH hücreleri kullanılmıştır. Deney grupları 6 kuyulu plakaların içine yerleştirilen lameller üzerine bir gün önceden  $3 \times 10^4$  hücre ekimi yapılmıştır. Ertesi gün yüzeye oturan hücrelerin süpernatantı uzaklaştırılıp 1mL dPBS ile 5 dakika yıkama yapılmıştır. PBS uzaklaştırıldıktan sonra hücrelere 1 mL %4 PFA çözeltisi eklenmiş ve 30 dakika  $+4^\circ\text{C}$ 'de bekletilerek fikse edilmiştir (15). Fiksasyon işleminden sonra tekrar PBS yıkaması yapılmıştır. PBS uzaklaştırılıp hücrelere 1mL dPBS içinde hazırlanmış %0,25 Triton X-100 solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası tekrar PBS yıkaması yapılan hücrelere %1 BSA bloklayıcı solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 1 saat

bekletilmiştir. Sonrasında örneklere 1/100 oranında dilüe edilmiş Ki67 (ab16667, Abcam, Birleşik Krallık) biyobelirteci ile boyanmış ve örnekler bir gece  $+4^\circ\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Ertesi gün PBS yıkaması ile primer antikor uzaklaştırılmıştır ve FITC bağlı sekonder antikor (ab98692, Abcam, Birleşik Krallık) 1:200 dilüsyon ile dPBS içerisinde çözülüp eklenerek oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilmiştir. Sonrasında hücreler tekrar dPBS ile yıkanmıştır. Son aşamada ortamdaki PBS uzaklaştırılıp hücrelere DAPI (sc-24941, Santa Cruz Biotechnology, USA) eklenerek lamaların üzerine kapatılmıştır, floresan mikroskopta (Olympus BX 50, Olympus Medical Systems Corp, Japonya) görüntüleme işlemi gerçekleştirilmiştir.

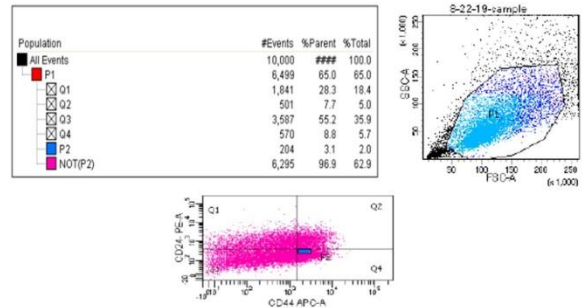
### İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için GraphPad Prism 9.3.0 kullanılarak Two-way ANOVA ve student- t testi yapılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. 0.01-0.05 değerler arası "\*\*", 0.001- 0.01 arası "\*\*\*", 0.0001-0.001 arası "\*\*\*\*" ve  $<0.0001$ 'den küçük değerler "\*\*\*\*\*" olarak gösterilmiştir.

## BULGULAR

### CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> meme KKH izolasyonu

Çalışmamızda MCF-7 meme kanser hücre hattı kullanılmış olup hücre popülasyonu içerisindeki CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> yüzey özelliklerine sahip olan hücreler akış sitometrisi kullanılarak izole edilmiştir (Şekil-1). MKKH grubu %2,0 olarak gösterilmiştir.



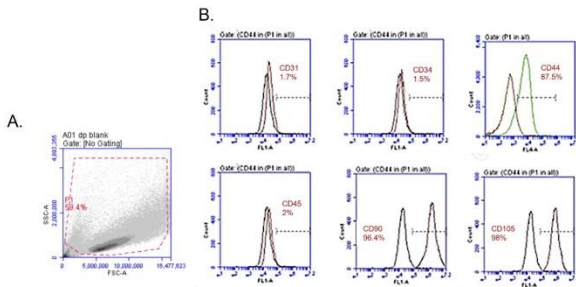
Şekil-1. MCF7 Hücrelerinin Akış Sitometrisi ile CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> İşaretlenmesi

### DPKH izolasyonu ve karakterizasyonu

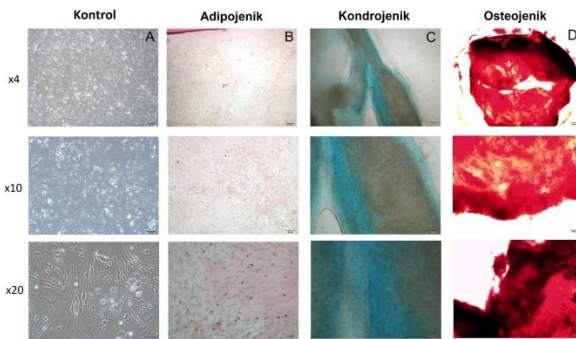
DPKH'ler akış sitometrisi ile analiz edildiğinde belirteçler sırasıyla CD44 %87,5, CD90 %96,4 ve CD105 %98,0 oranındadır. Negatif belirteçler ise CD31 %1,7, CD34 %1,5 ve CD45 %2,0 oranındadır (Şekil-2). Adipojenik, kondrojenik ve osteojenik farkedirilmesi yapılmış DPKH



hücrelerinin ışık mikroskobu görüntüleri Şekil-3'te verilmiştir.



**Şekil-2. DPKH'lerin Akış Sitometresi Karakterizasyon Sonuçları** A. DPKH akış sitometrisi genel hücre popülasyonu B. DPKH akış sitometrisi ile CD44, CD31, CD34, CD45, CD90 ve CD105 biyobelirteçleri ifadenmeleri



**Şekil-3. DPKH'lerin farklılaştırılması** A. Kontrol DPKH B. Adipojenik C. Kondrojenik D. Osteojenik farklılaştırılması yapılmış grupların x4 (200µM), x10 (100µM) ve x20 (50µM) büyütmede faz-contrast mikroskobu görüntüleri

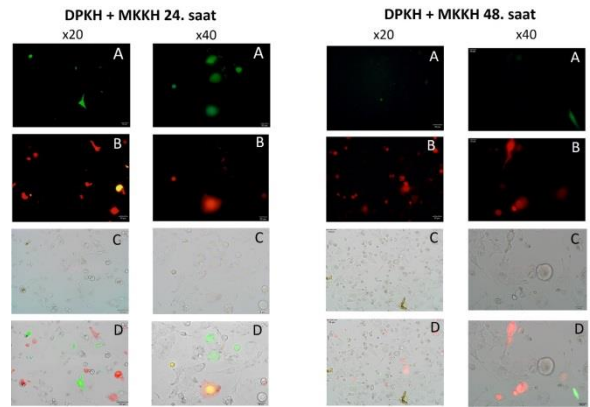
### Plazmit Transfeksiyonu ile İşaretlenen Hücrelerin Ko-kültüre Edilmesi

Plazmit transfeksiyonu sonrası işaretlenen hücreler ko-kültüre edilmiştir. DPKH + MKKH hücrelerinin 24 ve 48. saat görüntüleri Şekil 4'te verilmiştir. Ko-kültüre edilen hücrelerin görüntülemesi floresan mikroskobuyla yapılmıştır, aynı alan içerisindeki mCitrine ile işaretli DPKH hücreleri yeşil (Şekil-4A), mCherry ile işaretli MKKH hücreleri kırmızı (Şekil 4B), aynı alanın DIC (Differential interference contrast) görüntüsü (Şekil 4C) ve bu görüntülerin floresan mikroskobu ile birleştirilmiş sonuçları verilmiştir (Şekil-4D).

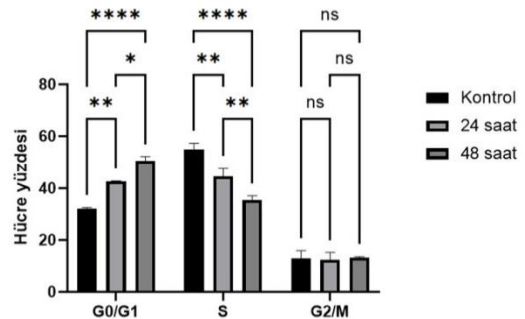
### Hücre döngüsü

G0/G1 fazı için ko-kültür grubu kontrol MKKH ile kıyaslandığında p değerleri 24. saat için 0,0029 ve 48. saat için <0.0001 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil-5). G0/G1 fazı için 24. saat ile 48. saat kıyaslandığında 0,0154 ile

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. S fazı için ko-kültür grubu kontrol ile kıyaslandığında p değerleri 24. saat için 0.0038 ve 48. saat için <0.0001 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. S fazı için 24. saat ile 48. saat kıyaslandığında 0.0050 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. G2/M gruplarında kontrole ve saatler arası kıyaslamaya göre istatistiksel bir anlamlılık görülmemiştir. Bu bilgileri ışığında, kontrol grubu olan MKKH'ye göre DPKH ile muamele edilen ko-kültüre grubunun saate bağlı olarak S fazı yüzdesinin azalıp G0/G1 fazı yüzdesinin arttığı görülmüştür.



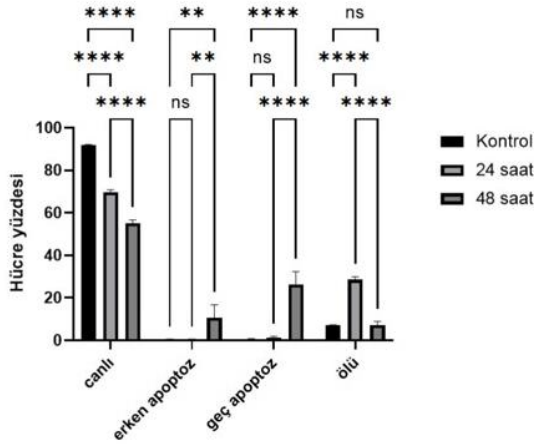
**Şekil-4. Ko-kültür edilmiş DPKH + MKKH hücrelerinin 24 ve 48. saat floresan mikroskop görüntüleri** Ko-kültür edilmiş hücrelerin x20 (50µM) ve x40 (20µM) büyütmede mikroskop görüntüleri A. mCitrine ile işaretli DPKH hücreleri B. mCherry ile işaretli MKKH hücreleri C. Alanın DIC (Differential interference contrast) görüntüleri D. Alanın floresan mikroskobu ile birleştirilmiş görüntüleri.



**Şekil-5. Kontrol MKKH ve ko-kültür edilmiş DPKH + MKKH hücrelerinin 24 ve 48. saat hücre döngüsü sonuçları.** 0.01-0.05 değerler arası "\*", 0.001- 0.01 arası "\*\*", 0.0001-0.001 arası "\*\*\*" ve <0.0001'den küçük değerler "\*\*\*\*" olarak gösterilmiştir.

## Apoptoz

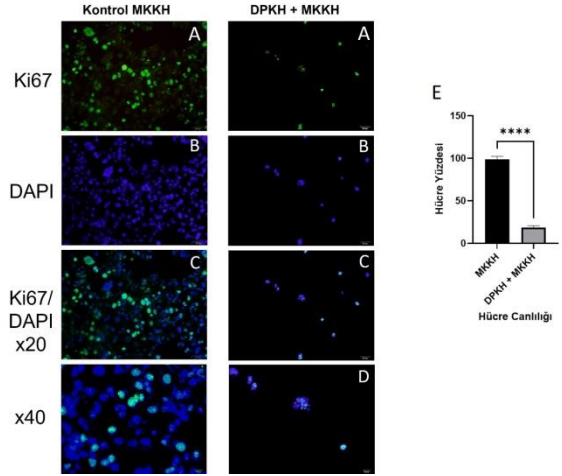
Apoptoz bulgularına bakıldığında ko-kültür grubu kontrol MKKH ile canlılık parametresinde kıyaslandığında p değerleri 24. saat için  $<0,0001$  ve 48. saat için  $<0,0001$  ve 24. saat ile 48. saat kıyaslandığında hücre canlılığındaki azalma  $<0,0001$  ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil-6). Erken apoptoz parametresinde ko-kültür grubu kontrol ile kıyaslandığında p değerleri 24. saat için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, 48. saat için ise 0,0049 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu parametrede 24. saat ile 48. saat kıyaslandığında 0,0047 zamana bağlı olarak erken apoptoza giren hücre sayısında ile istatistiksel artış gözlenmiştir. Geç apoptoz parametresinde ko-kültür grubu kontrol ile kıyaslandığında p değerleri 24. saat için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, 48. saat için ise  $<0,0001$  ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu parametrede 24. saat ile 48. saat kıyaslandığında  $<0,0001$  ile geç apoptoza giren hücre sayısında zamana bağlı olarak istatistiksel artış görülmüştür. Ölü hücre grubunda ise p değerleri 24. saat için  $<0,0001$  ve 48. saat için ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu parametrede 24. saat ile 48. saat kıyaslandığında  $<0,0001$  ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bulgular doğrultusunda kontrol grubu MKKH'ye göre DPKH ile muamele edilen ko-kültüre grubunun zamana bağlı olarak hücre canlılığının azaldığı ve hücrelerin apoptoza girdiği görülmektedir.



**Şekil-6. Kontrol MKKH ve ko-kültür edilmiş DPKH + MKKH hücrelerinin 24 ve 48. saat apoptoz sonuçları.** 0,01-0,05 değerler arası “\*”, 0,001-0,01 arası “\*\*\*”, 0,0001-0,001 arası “\*\*\*\*” ve  $<0,0001$ 'den küçük değerler “\*\*\*\*\*” olarak gösterilmiştir.

## Hücre proliferasyonu

Hücre proliferasyonu tayini için Ki67 biyobelirteci kullanılarak immüno-floresan boyama yapılmıştır. 48 saatlik inkübasyonun ardından Ki67 ile boyanan hücrelerde, ko-kültüre grubun hücre sayısında kontrol grubu MKKH'ya göre anlamlı bir azalma görülmüştür (Şekil-7). İki grup birbiriyle kıyaslandığında ko-kültüre grubun hücre sayısındaki azalış  $<0,0001$  ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil-7E).



**Şekil-7. Kontrol MKKH ve ko-kültür edilmiş DPKH + MKKH hücrelerinin 48. saat sonucundaki proliferasyon sonuçları A. Ki67 B. DAPI C. Ki67/ DAPI birleştirilmiş x20 (50µM) büyütmedeki floresan mikroskopu görüntüleri D. Birleştirilmiş x40 (20µM) büyütmedeki floresan mikroskopu görüntüleri E. Proliferasyon sonuç grafiği.** 0.01-0.05 değerler arası “\*”, 0.001- 0.01 arası “\*\*\*”, 0,0001-0,001 arası “\*\*\*\*” ve  $<0,0001$ 'den küçük değerler “\*\*\*\*\*” olarak gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Kanser 21. yüzyılda hala önemli bir sistematik hastalık olarak yer almaktadır. Güncel yaklaşımlarda solid tümörler cerrahiyle alınıp kemoterapi ile tedaviler desteklenmektedir (5). Uygulanan tedavi yöntemlerine rağmen, var olan tümörün agresyonuna sebebiyet veren yaklaşık %2'lik KKH popülasyonunun mikro-metastazı başlattığı düşünülmektedir (5, 16). KKH'lerin diğer hücreler ve tedavi ajanları ile olan etkileşim mekanizmalarını anlayarak yeni kanser tedavi yaklaşımları geliştirebilir (9). Buradan yola çıkarak bu çalışmada MCF7 meme kanseri hücre hattının KKH grubuna DPKH uygulaması ile

hücre döngüsü, hücre canlılığı ve apoptoz üzerinden incelenmiştir.

Mezenkimal kök hücreler (MKH) 1970'lerde keşfedilmiştir (35) ve günümüzde nöronal, kemik, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, otoimmün hastalıklar, yara iyileşmesi, diyabet ve organ nakillerinde direkt ya da dolaylı olarak rejeneratif tıpta kullanımları bulunmaktadır (36, 37). Atık materyal olan 3. molar dişlerin kök hücre bakımından zengin ve izolasyon kolaylığı sağlaması açısından değerlendirilmesi önemlidir (38). Literatürde DPKH ile kanser hücrelerinin ko-kültüre edildiği çalışmalar bulunmaktadır (15, 20, 39). MKH'lerin MCF-7 hücre hattı üzerinde proliferasyonu baskılayan etkisi olduğu ve ko-kültür edilmesiyle meme kanseri hücrelerinin kanibalizm ile MKH'leri yok ettiği görüşü belirtilmiştir (15, 40). Benzer başka bir *in vitro* çalışmada göbek kordonu kökenli MKH ile MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinin ko-kültüründe 3 ile 6 gün arasında yapılan gözlemlerde işaretli hücrelerde hibrit hücreler olduğu gözlenmiştir (41). Çalışmamızda ise DPKH hücreleri mCitrine ile MKKH hücreleri ile mCherry ile işaretlenmiştir. Hücreler ko-kültüre edilip floresan mikroskopunda 24 ve 48. saatlerde incelenmiştir. Çalışmamızdaki Şekil 4'te bulunan 24. saat görüntülerinde yeşil (Şekil 4A) ve kırmızı (Şekil 4B) işaretli hücrelerin birbiriyle oluşturduğu hücre-hücre iletişimiyle beraber sarı işaretli (Şekil 4D) hücre kümeleri izlenmiştir. Bu iki floresan ışımı da gösteren hücreler, hücre-hücre iletişiminden kaynaklanan hibrit hücreler olabilir ya da MKKH tarafından kanibalizme uğramış DPKH hücreleri olabileceğini düşündürmüştür. Sonuçlar literatürde daha önce yapılan çalışmalar (15, 41) ile korele görülmüştür. Başka bir çalışmada MKH'lerden kökenlenen ekstraselüler veziküller ile MCF7 hücre hattı etkileşimine kemik iliği nişinde meme kanseri metastazı oluşturulmuştur (42). Burada MCF7 hücrelerinin sadece MKH türevli ekstraselüler veziküller (EV) ile tedavi edilmesiyle MKH-EV'lerinin MCF7 hücrelerinin proliferasyonunu azalttığını ve adezyonu arttırdığı gösterilmiştir (42).

#### Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2021 Feb 4;71(3):209–49.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017 Jan;67(1):7–30.

Proliferasyon belirteci olan Ki67 ile bakılan hücrelerin MKH ile girdiği etkileşim sonrası proliferasyonun azaldığı ve meme kanseri hücrelerinin dormansi sürecine girdiği gösterilmiştir (15, 43). Literatürdeki bu sonuçlar, çalışmamızdaki Şekil 5 ve Şekil 7 ile uyumludur. MKH'lerin tümör hücrelerini G0/G1 fazında tutabildiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (44). MKH'ler, hücre döngüsünün düzenlenmesinde yer alan proteinlerin, anjiyogenez reseptörlerinin ve pro-apoptotik proteinlerin ifadenmesini düzenleyerek hücre ölüm mekanizmalarını aktive edebilir (45). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak, ko-kültüre grup kontrol ile kıyaslandığında zamana bağlı hücre canlılığında azalma, hücre döngüsünde S fazından G0/G1 fazına geçişte artış (Şekil 5) ve apoptoz giren hücre sayısında artış (Şekil 6) görülmüştür.

#### SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar DPKH ile ko-kültüre edilen MKKH'lerin KKH hedeflenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. MKH'ler, tümörögenез ve ilaç direncinde önemli bir rol oynamaktadır ve çeşitli yollarda da yer alır (46). MKH'lerin hem tümör oluşumunu teşvik edici hem de tümör baskılayıcı özelliklerinin anlaşılabilmesi için KKH-MKH ilişkisinin açıklanması önemlidir. Bu çalışma DPKH varlığının MKKH hücre çoğalması üzerindeki engelleyici etkisini göstermesiyle özgündür. Çalışmanın *in vitro* olması sebebiyle tümör mikro-çevresi ve immünojenitesinden yoksun olmasından kaynaklanan limitasyonları mevcut olsa da, KKH-MKH ve tümör mikro-çevresindeki değişimlerin daha detaylı araştırılmasına dikkat çekerek yeni çalışmalara fikir sunabilir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Teşekkür:** Çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi TYL-2019-20624 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Çalışmada dental pulpa temini katkılarından dolayı Dr. Dt. İlkay Aydoğdu ve Doç.Dr. Onur Şahin'e teşekkür ederiz.

3. Şencan, İ., & Keskinliç, B. Türkiye kanser istatistikleri. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017; 19-44.
4. Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 Oct 3;121(10):3804–9.
5. Ridge SM, Sullivan FJ, Glynn SA. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Molecular Cancer* [Internet]. 2017 Feb 1;16(1).
6. Battle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nature medicine* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 15];23(10):1124–34.
7. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *Journal of Cell Science*. 2012 Dec 1;125(23):5591–6.
8. Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007 Sep;11(5):981–1011.
9. Abugomaa A, Elbadawy M. Patient-derived organoid analysis of drug resistance in precision medicine: is there a value? *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2020 Jan 2;5(1):1–5.
10. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Communication and Signaling*. 2011 May 14;9(1).
11. Heldring N, Mäger I, Wood MJA, Le Blanc K, Andaloussi SEL. Therapeutic Potential of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles. *Human Gene Therapy* [Internet]. 2015 Aug;26(8):506–17
12. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007 Oct;449(7162):557–63.
13. López de Andrés J, Griñán-Lisón C, Jiménez G, Marchal JA. Cancer stem cell secretome in the tumor microenvironment: a key point for an effective personalized cancer treatment. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020 Oct 15;13(1).
14. Liang W, Chen X, Zhang S, Fang J, Chen M, Xu Y, et al. Mesenchymal stem cells as a double-edged sword in tumor growth: focusing on MSC-derived cytokines. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2021 Jan 20;26(1).
15. Bartosh TJ, Ullah M, Zeitouni S, Beaver J, Prockop DJ. Cancer cells enter dormancy after cannibalizing mesenchymal stem/stromal cells (MSCs). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016 Oct 3;113(42):E6447–56.
16. Luo M, Brooks M, Wicha M. Epithelial-Mesenchymal Plasticity of Breast Cancer Stem Cells: Implications for Metastasis and Therapeutic Resistance. *Current Pharmaceutical Design*. 2015 Feb 3;21(10):1301–10
17. Patil VR, Kharat AH, Kulkarni DG, Kheur SM, Bhonde RR. Long term explant culture for harvesting homogeneous population of human dental pulp stem cells. *Cell Biology International*. 2018 Nov 22;42(12):1602–10.
18. Nakashima M, Iohara K, Murakami M. Dental pulp stem cells and regeneration. *Endodontic Topics*. 2013 Mar;28(1):38–50.
19. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000 Nov 21;97(25):13625–30.
20. Doğan A, Demirci S, Apdik H, Apdik EA, Şahin F. Dental pulp stem cells (DPSCs) increase prostate cancer cell proliferation and migration under in vitro conditions. *Tissue and Cell*. 2017 Dec;49(6):711–8
21. Nikkhah E, Kalalinia F, Asgharian Rezaee M, Tayarani-Najaran Z. Suppressive effects of dental pulp stem cells and its conditioned medium on development and migration of colorectal cancer cells through MAPK kinase pathways. *Iranian journal of basic medical sciences* [Internet]. 2021;24(9):1292–300.
22. Merckx G, Lo Monaco M, Lambrechts I, Himmelreich U, Bronckaers A, Wolfs E. Safety and Homing of Human Dental Pulp Stromal Cells in Head and Neck Cancer. *Stem Cell Reviews and Reports* [Internet]. 2021 Oct 1;17(5):1619–34.
23. Borensztejn K, Tyrna P, Gawel AM, Dziuba I, Wojcik C, Bialy LP, et al. Classification of Cell-in-Cell Structures: Different Phenomena with Similar Appearance. *Cells* [Internet]. 2021 Sep 28;10(10):2569.
24. Fais S, Overholtzer M. Cell-in-cell phenomena in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018 Nov 12;18(12):758–66.

25. Durgan J, Florey O. Cancer cell cannibalism: Multiple triggers emerge for entosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2018 Jun;1865(6):831–41
26. Wang X, Li Y, Li J, Li L, Zhu H, Chen H, et al. Cell-in-Cell Phenomenon and Its Relationship With Tumor Microenvironment and Tumor Progression: A Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019 Dec 3;7
27. Sharma N, Dey P. Cell cannibalism and cancer. *Diagnostic Cytopathology*. 2010; 39(3), 229-233
28. Durgan J, Tseng Y-Y, Hamann JC, Domart M-C, Collinson L, Hall A, et al. Mitosis can drive cell cannibalism through entosis. Yap A, editor. *eLife [Internet]*. 2017 Jul 11;6:e27134.
29. Raouf M, Yaghoobi MM, Derakhshani A, Kamal-Abadi AM, Ebrahimi B, Abbasnejad M, et al. A modified efficient method for dental pulp stem cell isolation. *Dental research journal [Internet]*. 2014;11(2):244–50.
30. Al Madhoun A, Sindhu S, Haddad D, Atari M, Ahmad R, Al-Mulla F. Dental Pulp Stem Cells Derived From Adult Human Third Molar Tooth: A Brief Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology [Internet]*. 2021 Oct 12;9:717624.
31. Alsulaimani RS, Ajlan SA, Aldahmash AM, Alnabaheen MS, Ashri NY. Isolation of dental pulp stem cells from a single donor and characterization of their ability to differentiate after 2 years of cryopreservation. *Saudi Medical Journal [Internet]*. 2016 May;37(5):551–60.
32. Al-Habib M, Huang GT-J . Dental Mesenchymal Stem Cells: Dental Pulp Stem Cells, Periodontal Ligament Stem Cells, Apical Papilla Stem Cells, and Primary Teeth Stem Cells-Isolation, Characterization, and Expansion for Tissue Engineering. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ) [Internet]*. 2019;1922:59–76.
33. Wang W, Zhang L, Wang Y, Ding Y, Chen T, Wang Y, et al. Involvement of miR-451 in resistance to paclitaxel by regulating YWHAZ in breast cancer. *Cell Death & Disease [Internet]*. 2017 Oct 1;8(10):e3071–1.
34. Akekawatchai C, Roytrakul S, Phaonakrop N, Jaresithikunchai J, Jitrapakdee S. Proteomic Analysis of the Anoikis-Resistant Human Breast Cancer Cell Lines. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ) [Internet]*. 2020;2138:185–93.
35. Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells: biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(1):204.
36. Margiana R, Markov A, Zekiy AO, Hamza MU, Al-Dabbagh KA, Al-Zubaidi SH, et al. Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022 Jul 28;13(1).
37. Deo D, Marchioni M, Rao P. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Organ Transplantation. *Pharmaceutics [Internet]*. 2022 Apr 1 [cited 2023 Feb 20];14(4):791.
38. Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM, Santiago-Osorio E. Mesenchymal Stem Cells Derived from Dental Pulp: A Review. *Stem Cells International*. 2016;2016:1–12.
39. Liu S, Ginestier C, Ou SJ, Clouthier SG, Patel SH, Monville F, et al. Breast Cancer Stem Cells Are Regulated by Mesenchymal Stem Cells through Cytokine Networks. *Cancer Research*. 2011 Jan 11;71(2):614–2
40. Qiao L, Xu Z, Zhao T, Ye L, Zhang X. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling. *Cancer Letters*. 2008 Sep;269(1):67–77.
41. Mandel K, Yang Y, Schambach A, Glage S, Otte A, Hass R. Mesenchymal Stem Cells Directly Interact with Breast Cancer Cells and Promote Tumor Cell Growth In Vitro and In Vivo. *Stem Cells and Development*. 2013 Dec;22(23):3114–27.
42. Casson J, Davies OG, Smith C-A, Dalby MJ, Berry CC. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles may promote breast cancer cell dormancy. *Journal of Tissue Engineering*. 2018 Jan;9:204173141881009.
43. Melzer C, von der Ohe J, Luo T, Hass R. Spontaneous Fusion of MSC with Breast Cancer Cells Can Generate Tumor Dormancy. *International Journal of Molecular Sciences [Internet]*. 2021 May 31;22(11):5930
44. Ramasamy R, Lam EW-F, Soeiro I, Tisato V, Bonnet D, Dazzi F. Mesenchymal stem cells inhibit proliferation and apoptosis of tumor cells: impact on in vivo tumor growth. *Leukemia*. 2006 Dec 14;21(2):304–10.
45. Gilazieva Z, Ponomarev A, Rizvanov A, Solovyeva V. The Dual Role of Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles in Carcinogenesis. *Biology [Internet]*. 2022 May 25;11(6):813
46. Li X, Fan Q, Peng X, Yang S, Wei S, Liu J, et al. Mesenchymal/stromal stem cells: necessary factors in tumour progression. *Cell Death Discovery [Internet]*. 2022 Jul 22;8(1):333

## Kırsal bir bölgede kronik hastalığı olan bireylerin tedaviye uyumu ve sağlık okuryazarlığı

*Medication adherence and health literacy of individuals with a chronic disease in a rural area*

Ceren Varer Akpınar<sup>1</sup>  Aliye Mandıracıoğlu<sup>2</sup>  Safiye Ozvurmaz<sup>3</sup>   
Fatma Kurt<sup>3</sup>  Nazife Koç<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Giresun Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Aydın Adnan Menderes Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada kırsal bir bölgede yaşayan kronik hastalığı olan bireylerin tedavi uyumu ve sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipte olan araştırma Aydın ili kırsalında iki köyde 18 yaş üstü kronik hastalığı olan 332 kişide yapılmıştır. Veriler Mart-Ekim 2022 tarihlerinde sosyo-demografik ve sağlık durumuna ilişkin sorulardan oluşan, Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 ve Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeğini içeren bir anket aracılığıyla yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Tedavi uyumu ve sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmede Ki kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan bireylerin %56,9'u kadın ve yaş ortalaması 61,99±9,66'dır. Katılımcıların %67,2'si düşük tedavi uyumuna, %32,8'i orta tedavi uyuma sahip iken yüksek tedavi uyumuna sahip katılımcı yoktur. Katılımcıların %64,2'si yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine sahiptir. Tedaviye uyum erkeklerde 2,2 kat (%95 GA 1,44-3,95), sağlık okuryazarlığı düzeyi iyi ve mükemmel olanlarda 2,6 kat (1,14- 4,04), hekim kontrollerine düzenli gidenlerde 3,6 kat (2,65-6,68) fazla bulunurken diyetine uyanlarda 0,5 kat (0,27-0,86), hastaneye yatışı olmayanlarda 0,3 kat (0,15-0,77) daha az bulunmuştur.

**Sonuç:** Kırsal bir bölgede kronik hastalığı olan kişilerde yürütülen bu çalışmada bireylerin tedaviye uyum ve sağlık okuryazarlığı düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca sağlık okuryazarlığı tedavi uyumunu etkileyen önemli bir faktör olarak belirlenmiştir. Özellikle kırsal alana hizmet veren birinci basamak sağlık kurumlarının kronik hastalığı olan bireyleri yakından izlemesi ve sağlık okuryazarlık düzeyini arttırmaya yönelik girişimler yapması tedavi uyumunun artırılmasına katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Kronik hastalık, ilaç uyumu, sağlık okuryazarlığı.

### ABSTRACT

**Aim:** The objective of this study was to determine the relationship between medication adherence and health literacy of individuals with a chronic disease in a rural area.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted on 332 people over 18 years of age in two villages in the rural area of Aydın, a province of Western Turkey. The data were collected through a face-to-face interview technique by means of a questionnaire including questions about socio-demographic and health conditions, Morisky Medication Adherence Scale-8 and European Health Literacy Survey Questionnaire between March-October 2022. Chi-squared test and logistic regression analysis were used to evaluate the relationship between medication adherence and health literacy.

Sorumlu yazar: Ceren Varer Akpınar  
Giresun Tıp Fakültesi, Giresun, Türkiye  
E-posta: varerceren@gmail.com

Başvuru tarihi: 04.01.2023 Kabul tarihi: 06.03.2023



**Results:** Among the respondents 56.7% were female and the mean age of the respondents was 61.99±9.66. While 67.2% of the participants had low treatment adherence, 32.8% had moderate treatment adherence, there was no participant with high treatment adherence. Among the respondents, 64.2% had insufficient health literacy. Medication adherence was 2.2 times (95% CI 1.44-3.95) higher in men, 2.6 times (1.14- 4.04) higher in people with good and perfect health literacy levels, 3.6 times (2.65-6.68) higher in people who had regular health checks, 0.5 times (0.27-0.86) lower in people who followed their diet and 0.3 times (0.15-0.77) lower in people who had not been hospitalized.

**Conclusion:** This study conducted on participants with a chronic disease in a rural area found that these people had low levels of medication adherence and health literacy. Additionally, health literacy was determined to be an important factor that affected medication adherence. If primary healthcare centers providing healthcare services especially in rural areas follow individuals with chronic diseases closely and take actions to improve their health literacy levels, this will contribute to increasing medication adherence.

**Keywords:** Chronic disease, medication adherence, health literacy.

## GİRİŞ

Kronik hastalıkların prevalansı çevresel, davranışsal, fizyolojik ve genetik faktörlerle ilişkili olarak büyük değişkenlik göstermekle birlikte tüm dünya ülkelerinde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir (1). Dünyada her yıl 41 milyon kişi kronik hastalıklar nedeniyle ölmekte ve bu ölümlerin 17 milyonu yetmiş yaşından önce görülmektedir. Kronik hastalıklara bağlı tüm ölümlerin dörtte üçünden fazlası ve prematür ölümlerin %86'sı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (1, 2). Türkiye'de ise kronik hastalıklar, tüm ölüm nedenlerinin %89'unu oluşturmakta ve prematür ölümlerin %16'sından sorumlu tutulmaktadır (3).

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik solunum yolu hastalıkları ve kanserler genellikle çoklu ilaç tedavisi gerektiren ve erken yaşta ölümlerden sorumlu başlıca kronik hastalıklardır. Kronik hastalıkların taranması, saptanması ve tedavisi kronik hastalıklara verilen temel yanıtın bileşenleridir (1).

Kronik hastalıklar uzun süre tedavi gerektirmekle beraber tedavi sürecinde en önemli faktörlerden biri kişinin tedaviye uyumudur. İlaç tedavisine zayıf uyum tedavinin etkinliğini azaltmakta ve hastalığın prognozunu olumsuz etkilemektedir (4). Hastayla, sağlık hizmet sunucusuyla veya sağlık hizmetiyle ilişkili birçok faktör zayıf ilaç uyumuyla ilişkili olabilir (5). Çalışmalarda yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, işlevsel durum gibi sosyo-demografik faktörler ve yaşam tarzı davranışlarının ilaç uyumu ile ilişkisi tanımlanmıştır (6–8).

Sağlık bilgilerini doğru bir şekilde anlamak, tedavi uyumunu etkileyen temel unsurlardandır. Sağlık okuryazarlığı uygun sağlık kararları vermek için gereken temel sağlık bilgilerini ve hizmetlerini

doğru bir şekilde anlama yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Sağlık okuryazarlığının kronik hastalıkların etkili tedavisi, komplikasyonlarından korunma, ilaç uyumunu iyileştirme ve hastalığın kontrolünü artırma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9, 10). Sağlık okuryazarlığı düzeyi düşük olan hastalarda ilaç kullanım talimatlarını takip etmenin ciddi bir problem olduğu, hastaların ilaçlarını doğru zamanlarda almadığı, hatalı oranlarda kullandığı ve bu durumun olumsuz sağlık sonuçlarına neden olduğu vurgulanmaktadır (11).

Ulusal literatürde hastanelere (12–14) ve aile sağlığı merkezlerine başvuran bireylerde (15, 16) sağlık okuryazarlığı ile tedavi uyumu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olmasına rağmen, kronik hastalığı olan bireyleri kapsayan toplum tabanlı ve kırsal alanda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

Kronik hastalık prevalansının daha yüksek olduğu kırsalda yaşayan bireylerin (17), tedavi uyumu ve sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilerek sonuçların hastaların eğitim ve tedavi stratejilerine yansıtılması kronik hastalıkların kontrol stratejilerine yardımcı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı kırsal bir bölgede yaşayan kronik hastalığı olan bireylerin tedavi uyumu ve sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma popülasyonu

Kesitsel tipteki çalışmanın evrenini Aydın ili Çeştepe ve Tepecik kırsalında 18 yaş üstü kronik hastalığı olan erişkinler oluşturmaktadır. Her iki bölge, tarım arazilerinin yaygın olması nedeniyle

yurt içinden göç almakta ve ülkenin farklı sosyo-kültürel yapılarını bünyesinde barındırmaktadır. Örnek büyüklüğü hesabında evren için bölgedeki birinci basamak sağlık kuruluşu verileri kullanılmıştır. Bölgede birinci basamak sağlık kuruluşlarında kayıtlı verilere göre 18 yaş üstü nüfusu 7.893 olup, kronik hastalığı olan 18 yaş üstü 982 birey bulunmaktadır. %95 güven aralığı, %5 hata payı, %50 prevalans ve %20 yanıtlanmama payı hesap edilerek örnek büyüklüğü 332 kişi olarak hesaplanmıştır. Bölgedeki birinci basamak sağlık kuruluşuna kayıtlı olmasalar dahi bu kırsal bölgelerde yaşayan, saha ziyaretleri sırasında ulaşılan kronik hastalığı olan bireyler de çalışmaya dâhil edilmiştir. Ayrıca bir örnek seçimi yapılmamış olup yeterli örnek büyüklüğüne ulaşıldığında çalışma sonlandırılmıştır. 18 yaş üstü en az altı aydır kronik hastalık tanısı nedeniyle ilaç kullanan ve çalışmaya katılmaya gönüllü bireylerin tümü çalışmaya dâhil edilmiştir. İletişim problemi olan, kendi bakımını sağlayamayan kişiler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 350 kişi ile görüşülmüş olup 18 kişi çalışmaya katılmayı reddetmiştir.

#### **Veri toplama**

Araştırmanın bağımlı değişkeni tedaviye uyum düzeyidir. Araştırmanın ana bağımsız değişkeni sağlık okuryazarlığı düzeyidir. Diğer bağımsız değişkenler ise sosyo-demografik özellikler ve sağlık durumuna ilişkin özelliklerdir.

Veriler anket formu aracılığıyla, katılımcılarla yüz yüze görüşülerek iki araştırmacı tarafından, Mart-Ekim 2022 tarihleri arasında toplanmıştır. Araştırmacıardan biri bölgedeki birinci basamak sağlık kuruluşunda çalışmaktadır. Hem saha ziyaretleri hem de kişilerin birinci basamağa başvuruları esnasında veriler toplanmıştır. Sosyo-demografik ve sağlık durumuna ilişkin özellikleri sorgulayan literatür taraması sonucu araştırmacılar tarafından hazırlanan 29 soru, tedaviye uyum düzeyini ölçen 8 soru, sağlık okuryazarlığı düzeyini ölçen 47 soru olmak üzere anket toplam 84 sorudan oluşmakta ve uygulaması yaklaşık 30 dakika sürmektedir.

#### **Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 (MTUÖ-8)**

Morisky ve arkadaşları tarafından 2008 yılında geliştirilen MTUÖ-8, 8 maddeden oluşan ilaç tedavisine uyumu değerlendirme aracıdır. İlk yedi soru evet (0) ve hayır (1) şeklinde yanıtlanırken sonuncu madde beşli Likert tipi yanıtlanmaktadır. Beşli Likert tipi soruda sadece bir cevap (hiçbir zaman) 1 puan, diğer cevaplar 0 puan olarak

hesaplanmaktadır. Ölçekten alınacak puan 0-8 arasında olup; 8 puan yüksek uyumu, 6-7 puan orta uyumu, <6 puan düşük uyumu göstermektedir (18). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2020 yılında Sayiner ve arkadaşları tarafından yapılmış olup Cronbach alfa değeri 0.89'dur (19). Bu çalışma için ölçeğin Cronbach alfa değeri ise 0.79 hesaplanmıştır.

#### **Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği (ASOY-TR)**

ASOY-TR, Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırma Konsorsiyumu tarafından 15 yaş üzeri ve okuyazar olan kişilerde sağlık okuryazarlığını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş öz bildirim ölçeğidir (20). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Abacıgil ve ark. tarafından yapılmıştır (21). 47 soruluk ölçek, tedavi ve hizmet, hastalıkları önleme ve sağlığı geliştirme olmak üzere 3 boyuttan oluşmaktadır. Her bir madde çok kolay (1), kolay (2), zor (3), çok zor (4), fikrim yok (0) şeklinde kodlanmıştır. Ölçekten alınabilecek toplam puan 47-188 olmakla beraber, hesaplama kolaylığı açısından toplam puan 0-50 arası değer alacak şekilde formül [(aritmetik ortalama-1) x (50/3)] yardımıyla standardize edilmiştir. Ölçekte 0 puan en düşük sağlık okuryazarlığını, 50 puan en yüksek sağlık okuryazarlığını göstermektedir. Sağlık okuryazarlığı düzeyi elde edilen puana göre; yetersiz (0-25 puan), sınırlı (>25-33), yeterli (>33-42) ve mükemmel (>42-50) olmak üzere dört kategoride gruplanmıştır. Ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.92'tir. Bu çalışma için ölçeğin Cronbach alfa değeri ise 0.81 hesaplanmıştır.

#### **Etik Boyut**

Çalışma için Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan (11.02.2022-551041-124) onay alınmıştır. Çalışmanın yapılabilmesi için iki mahallenin idari yönetiminden izin alınmıştır. Ayrıca katılımcıların bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınmış olup çalışma hakkında gerekli bilgiler verilmiştir.

#### **İstatistiksel Analiz**

Veriler, SPSS versiyon 25.0 istatistik programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analizde; numerik değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde üzerinden gösterilmiştir. Tedaviye uyum ile sosyo-demografik, sağlık durumuna ilişkin özellikler ve sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağım durumları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle



değerlendirilmiştir. MTUÖ-8 ile ASOY-TR ve alt boyutları arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak hesaplanmıştır. Enter yaklaşımı kullanılarak çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan tüm değişkenler regresyon modeline dâhil edilmiştir. Olasılıklar Oranları (OR) %95 Güven Aralıkları (GA) ile beraber sunulmuştur. Bağımsız değişkenler arasındaki çoklu bağlantılılık varsayımı VIF ve tolerans değerleri üzerinden kontrol edilmiştir. Bağımsız değişkenlerin her birinin Tolerans değerleri 0.2'den büyük, VIF değerleri ise 10'dan küçüktür. Oluşturulan regresyon modelinin Cox & Snell R<sup>2</sup> değeri 0,43, Nagelkerke R<sup>2</sup> değeri 0,56'dır. %95 GA ve p<0.050 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Katılımcıların sosyo-demografik ve sağlık ile ilgili özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin %56,9'u kadın ve yaş ortalaması 61,99±9,66'dır. Katılımcıların %71,7'sinin hipertansiyon, %52,1'inin diyabet, %24,7'sinin kronik kalp yetmezliği, %7,8'inin kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve %6,6'sının kronik böbrek yetmezliği tanıları mevcuttur. Tedaviye uyum düzeylerine bakıldığında %67,2'si düşük uyum göstermektedir. Katılımcıların %64,2'si yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine sahiptir (Tablo-1).

Yapılan tek değişkenli analiz sonuçlarında, katılımcıların tedaviye uyum düzeylerinde; cinsiyet, birden fazla kronik hastalık varlığı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, düzenli fiziksel aktivite, hastaneye yatış durumu, düzenli sağlık kontrolü, diyetle uyum, ağrı varlığı ve sağlık okuryazarlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,050) (Tablo-2).

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi uyum ölçeği puanları ile sağlık okuryazarlığı ölçeği ve alt boyutları arasındaki korelasyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir. MTUÖ-8'den elde edilen ortalama puanla ASOY-TR ve alt boyutları (tedavi ve hizmet, hastalıkların önleme ve sağlığı geliştirme) ortalama puanları arasında pozitif, orta derecede, anlamlı bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla r=0.343; r=0,397; r=0,370; r=0,317, p<0,010). ASOY-TR ve alt boyutları arasında ise pozitif, yüksek derecede, anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo-3).

Tedaviye uyumla ilişkili faktörleri belirlemeye yönelik yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir. Tedaviye uyum erkeklerde kadınlara göre 2,17 kat (%95 GA 1,44-3,95), sağlık okuryazarlığı düzeyi iyi ve mükemmel olanlarda diğer düzeylere göre 2,60 kat (1,14- 4,04), hekim kontrollerine düzenli gidenlerde gitmeyenlere göre 3,60 kat (2,65-6,68) daha fazladır. Ayrıca tedavi uyumu diyetine uyanlarda uymayanlara göre 0,49 kat (0,27-0,86), hastaneye yatışı olmayanlarda olanlara göre 0,33 kat (0,15-0,77) daha azdır (Tablo-4).

**Tablo-1.** Sosyo-demografik ve sağlıkla ilgili özellikler (n=332).

	Sayı (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	189 (56,9)
Erkek	143 (43,1)
<b>Yaş (ortalama±s.sapma= 61,99±9,66)</b>	
25-64	175 (52,7)
65-74	129 (38,9)
74-89	28 (8,4)
<b>Eğitim durumu</b>	
Okuryazar değil	26 (7,8)
Okuryazar	60 (18,1)
İlkokul	183 (55,1)
Ortaokul	26 (7,8)
Lise	23 (6,9)
Üniversite	14 (4,2)
<b>Medeni durum</b>	
Evli	281 (84,6)
Bekar/Boşanmış/dul	51 (15,4)
<b>Sosyal güvence</b>	

Var	330 (99,4)
Yok	2 (0,6)
<b>Aile tipi</b>	
Çekirdek	294 (88,6)
Geniş	38 (11,4)
<b>Gelir algısı</b>	
Gelir giderden az	145 (43,7)
Gelir gidere eşit	183 (55,1)
Gelir giderden fazla	4 (1,2)
<b>Sağlık algısı</b>	
Kötü-çok kötü	29 (8,7)
Orta	254 (76,5)
Çok iyi-iyi	49 (14,9)
<b>Tanı konmuş kronik hastalık varlığı</b>	
Hipertansiyon	238 (71,7)
Diyabet	173 (52,1)
Kronik kalp yetmezliği	82 (24,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	26 (7,8)
Kronik böbrek yetmezliği	22 (6,6)
<b>Obezite</b>	
Normal	79 (23,8)
Hafif kilolu	108 (32,5)
Obez	144 (43,4)
<b>Sigara kullanımı</b>	
Evet	54 (16,3)
Hayır	278 (83,7)
<b>Alkol kullanımı</b>	
Evet	36 (10,8)
Hayır	296 (89,2)
<b>Düzenli fiziksel aktivite (haftada 2-3 kez en az yarım saat)</b>	
Hayır	318 (95,8)
Evet	14 (4,2)
<b>Son 6 ay içinde kronik hastalığı nedeniyle hekime başvuru</b>	
Evet	297(89,5)
Hayır	35(10,5)
<b>Son bir yıl içinde kronik hastalığı nedeniyle hastane yatışı</b>	
Evet	44 (13,3)
Hayır	288 (86,7)
<b>Kronik hastalığına yönelik düzenli sağlık kontrolüne gitme</b>	
Evet	250 (75,3)
Hayır	82 (24,7)
<b>Ailede kronik hastalık</b>	
Evet	196 (59,0)
Hayır	136 (41,0)
<b>Kronik hastalığı nedeniyle hekim tarafından önerilen diyet durumu</b>	

Var	168 (50,6)
Yok	164 (49,4)
<b>Ağrı varlığı</b>	
Evet	86 (25,9)
Hayır	246 (74,1)
<b>Ağrı şiddeti</b>	
Yok	246 (74,1)
Orta	80 (24,1)
Çok	6 (1,8)
<b>Kronik hastalığın yaşamını olumsuz etkilemesi</b>	
Evet	240 (72,3)
Hayır	92 (27,7)
<b>Kullanılan ilaç çeşidi (günlük)</b>	
1	62 (18,7)
2	72 (21,7)
3	60 (18,1)
4	82 (24,7)
5	56 (16,9)
<b>Bir sağlık sorunu olduğunda ilk başvuru noktası</b>	
Aile hekimliği	217 (65,4)
Uzman hekim	63 (19,0)
Diğer (arkadaş, akraba, internet)	52 (15,6)
<b>Morisky tedavi uyumu (ortalama±s.sapma= 5,02±1,81)</b>	
Düşük uyum	223 (67,2)
Orta uyum	109 (32,8)
Yüksek uyum	0
<b>Sağlık okuryazarlığı</b>	
Yetersiz	213 (64,2)
Sınırlı	70 (21,1)
Yeterli	41 (12,3)
Mükemmel	8 (2,4)

**Tablo-2.** Katılımcıların sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre tedaviye uyum düzeyleri.

	Düşük uyum (n=223)	Orta uyum (n=109)	Kikare değeri	p
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	143 (75,7)	46 (24,3)	14,35	<0,001
Erkek	80 (55,9)	63 (44,1)		
<b>Yaş (ortalama±s.sapma= 61,99±9,66)</b>				
25-64	113 (64,6)	62 (35,4)		
65-74	92 (71,3)	37 (28,7)	1,64	0,431
74-89	18 (64,3)	10 (35,7)		
<b>Eğitim durumu</b>				
İlkokul ve altı	175 (65,1)	94 (34,9)		
Ortaokul ve üzeri	48 (76,2)	15 (23,8)	2,86	0,090
<b>Medeni durum</b>				
Evli	192 (68,3)	89 (31,7)	1,11	0,294

<b>Bekar/Boşanmış/dul</b>	31 (60,8)	20 (39,2)		
<b>Aile tipi</b>				
Çekirdek	195 (66,3)	99 (33,7)	0,82	0,362
Geniş	28 (73,7)	10 (26,3)		
<b>Gelir algısı</b>				
Gelir giderden az	103 (71,0)	42 (29,0)		
Gelir gidere eşit	116 (63,4)	67 (36,6)	-	-
Gelir giderden fazla	4 (100,0)	0		
<b>Sağlık algısı</b>				
Kötü-çok kötü	24 (82,8)	5 (17,2)		
Orta	168 (66,1)	86 (33,9)	3,65	0,160
Çok iyi-iyi	31 (63,3)	18 (36,7)		
<b>Tanı konmuş birden fazla kronik hastalık varlığı</b>				
Evet	122 (75,3)	40 (24,7)	9,50	<b>0,002</b>
Hayır	101 (59,4)	69 (40,6)		
<b>Obezite</b>				
Normal	47 (59,5)	32 (40,5)		
Hafif kilolu	74 (68,5)	34 (31,5)	2,77	0,250
Obez	101 (70,1)	43 (29,9)		
<b>Sigara kullanımı</b>				
Evet	45 (83,3)	9 (16,7)	7,64	<b>0,006</b>
Hayır	178 (64,0)	100 (36,0)		
<b>Alkol kullanımı</b>				
Evet	31 (86,1)	5 (13,9)	6,57	<b>0,010</b>
Hayır	192 (64,9)	104 (35,1)		
<b>Düzenli fiziksel aktivite (haftada 2-3 kez en az yarım saat)</b>				
Hayır	6 (42,9)	8 (57,1)	3,91	<b>0,040</b>
Evet	217 (68,2)	101 (31,8)		
<b>Son 6 ay içinde kronik hastalığı nedeniyle hekime başvuru</b>				
Evet	200 (67,3)	97 (32,7)	0,03	0,843
Hayır	23 (65,7)	12 (34,3)		
<b>Son bir yıl içinde kronik hastalığı nedeniyle hastane yatışı</b>				
Evet	23 (52,3)	21 (47,7)	5,10	<b>0,020</b>
Hayır	200 (69,4)	88 (30,6)		
<b>Kronik hastalığına yönelik düzenli sağlık kontrolüne gitme</b>				
Evet	154 (61,6)	96 (38,4)	14,23	<b>&lt;0,001</b>
Hayır	69 (84,1)	13 (15,9)		
<b>Ailede kronik hastalık</b>				
Evet	130 (66,3)	66 (33,7)	0,15	0,690
Hayır	93 (68,4)	43 (31,6)		
<b>Kronik hastalığı nedeniyle hekim tarafından önerilen diyet durumu</b>				
Evet	124 (73,8)	44 (26,2)	6,80	<b>0,009</b>
Hayır	99 (60,4)	65 (39,6)		
<b>Ağrı varlığı</b>				

<b>Evet</b>	71 (82,6)	15 (17,4)	12,46	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hayır</b>	152 (61,8)	94 (38,2)		
<b>Kronik hastalığın yaşamını olumsuz etkilemesi</b>				
<b>Evet</b>	161 (67,1)	79 (32,9)	0,003	0,951
<b>Hayır</b>	62 (67,4)	30 (32,6)		
<b>Çoklu ilaç (günlük)</b>				
<b>Hayır</b>	38 (61,3)	24 (38,7)	2,95	0,270
<b>Evet</b>	185 (68,5)	85 (31,5)		
<b>Bir sağlık sorunu olduğunda ilk başvuru noktası</b>				
<b>Hekim</b>	183 (65,4)	97 (34,6)	2,66	0,100
<b>Diğer (arkadaş, akraba, internet)</b>	40 (76,9)	12 (23,1)		
<b>Sağlık okuryazarlığı</b>				
<b>Yetersiz</b>	155 (72,8)	58 (27,2)		
<b>Sınırlı</b>	46 (64,8)	25 (35,2)	13,12	<b>0,001</b>
<b>Yeterli-mükemmel</b>	22 (45,8)	26 (54,2)		

**Tablo-3.** Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği-8 (MTUÖ-8), Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği (ASOY-TR) ve alt boyutları arasındaki korelasyonlar (n=332).

	MTUÖ-8	ASOY-TR	ASOY-TR tedavi ve hizmet	ASOY-TR hastalıkları önleme	ASOY-TR sağlığı geliştirme
<b>MTUÖ-8</b>	1				
<b>ASOY-TR</b>	0,343 *	1			
<b>ASOY-TR Tedavi ve hizmet</b>	0,397*	0,786 *	1		
<b>ASOY-TR Hastalıkları önleme</b>	0,370*	0,839*	0,601*	1	
<b>ASOY-TR Sağlığı geliştirme</b>	0,317*	0,856*	0,669*	0,634*	1

\* p< 0,010

**Tablo-4.** Tedaviye uyumla ilgili değişkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişkenler	B	Standart hata	p	Regresyon katsayısı	% 95 Güven Aralığı	
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın				1		
<b>Erkek</b>	0,98	0,31	<b>0,002</b>	<b>2,17</b>	<b>1,44</b>	<b>3,95</b>
<b>Tanı konmuş birden fazla kronik hastalık varlığı</b>						
Evet				1		
<b>Hayır</b>	0,39	0,29	0,170	1,48	0,83	2,66
<b>Sigara kullanımı</b>						
Evet				1		
<b>Hayır</b>	0,84	0,44	0,050	2,33	0,97	5,55
<b>Alkol kullanımı</b>						

Evet				1		
<b>Hayır</b>	0,98	0,53	0,060	2,68	0,94	7,64
<b>Düzenli fiziksel aktivite (haftada 2-3 kez en az yarım saat)</b>						
Hayır				1		
<b>Evet</b>	-0,82	0,65	0,905	0,92	0,25	3,32
<b>Son bir yıl içinde kronik hastalığı nedeniyle hastane yatışı</b>						
Evet				1		
<b>Hayır</b>	-1,08	0,38	<b>0,004</b>	<b>0,33</b>	<b>0,15</b>	<b>0,71</b>
<b>Kronik hastalığına yönelik düzenli sağlık kontrolüne gitme</b>						
<b>Evet</b>	1,72	0,38	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,60</b>	<b>2,65</b>	<b>6,82</b>
Hayır				1		
<b>Kronik hastalığı nedeniyle hekim tarafından önerilen diyet durumu</b>						
<b>Evet</b>	-0,71	0,29	<b>0,010</b>	<b>0,49</b>	<b>0,27</b>	<b>0,86</b>
Hayır				1		
<b>Ağrı varlığı</b>						
Evet				1		
<b>Hayır</b>	0,46	0,37	0,212	1,58	0,76	3,28
<b>Sağlık okuryazarlığı</b>						
Yetersiz				1		
Sınırlı	-0,24	0,36	0,500	0,78	0,38	1,59
<b>Yeterli-mükemmel</b>	-1,56	0,50	<b>0,020</b>	<b>2,62</b>	1,14	4,04

## TARTIŞMA

Toplum tabanlı olarak kırsal alanda yürütülen bu çalışmada, kronik hastalığa sahip kişilerde tedavi uyumuyla sağlık okuryazarlığı ve diğer faktörlerin ilişkisi araştırılmıştır. Ülkemizde gerçekleştirilen, kronik hastalarda sağlık okuryazarlığı ve tedavi uyumuna ilişkin çalışmalar sağlık kurumlarına başvuran kişileri kapsamaktadır. Bu çalışmalardan farklı olarak kırsal bir alanda ve toplum tabanlı yapılan bu çalışma sonuçları önemlidir.

Araştırmamıza katılan kişilerin tedaviye uyum düzeylerine bakıldığında; %67,2'si düşük uyum göstermekte iken yüksek uyum gösteren katılımcı

yoktur. Ulusal literatürde kronik hastaların tedavi uyumlarının bu çalışma sonucundan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bursa'da aile sağlığı merkezine başvuran yaşlı hastaların %61,7' sinin tedavi uyumunun iyi, %38,3'ünün tedavi uyumunun kötü olduğu gösterilmiştir (16). Ülkemizde bir eğitim araştırma hastanesi dâhiliye polikliniklerine başvuran erişkinlerde yapılmış çalışmada hastaların %39,0'ının tedaviye uyumunun düşük, %17,0'sinin uyumunun yüksek olduğu bulunmuştur (13). Dâhiliye ve endokrin polikliniğine başvuran diyabetik hastalarda yürütülen başka bir çalışmada ise % 1,7'inin tedaviye iyi uyum ve %98,3'ünün orta uyum gösterdiği saptanmıştır (14). Çalışmaların sağlık

kurumlarına başvuranlarda yürütülmesi tedavi uyumlarının daha yüksek çıkmasını açıklayabilir. Uluslararası çalışmalar ise sıklıkla yaşlı kronik hastalarda gerçekleştirilmiş olup tedavi uyum düzeyini düşük (22), orta (23, 24) ve yüksek (25) bulan farklı ülke sonuçları mevcuttur.

Bu çalışmada katılımcıların %64,2'si yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine sahiptir. Çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde Sağlık Bakanlığının 2018'de gerçekleştirdiği çalışmada Türkiye'de on kişiden yedisinin sağlık okuryazarlığı düzeyinin düşük olduğu bildirilmektedir (26). Ülkemizde sağlık kurumlarına başvuran kronik hastalarda gerçekleştirilen çalışmalarda ise sağlık okuryazarlığı farklılık göstermekte, bir çalışmada %80'inin kötü düzeyde sağlık okuryazarlığına sahip olduğu bildirilmişken (16), bir diğerinde çoğunluğunun orta düzeyde (13) ve bir başka çalışmada hemen hemen tüm katılımcıların iyi düzeyde (14) sağlık okuryazarlığına sahip olduğu belirlenmiştir. Kronik hastalıkların etkin şekilde yönetimi bilgi ve beceri gerektiren karmaşık bir durumdur. Kronik hastalıkların hem önlenmesinde hem de yönetiminde sağlık okuryazarlığı önemli bir rol oynamaktadır. İyileştirilmiş sağlık okuryazarlığı, kronik hastalıkla ilgili risk davranışlarında azalma, daha iyi sağlık algısı ve daha düşük hastaneye yatış oranları ile ilişkilendirilmiştir (27).

Çalışma sonucunda sağlık okuryazarlığı yüksek olanlarda tedavi uyumu daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Hem ulusal hem uluslararası literatürde sağlık okuryazarlığı tedavi uyumunu etkileyen önemli bir etken olarak ön plana çıkmaktadır (13, 14, 22, 23, 25). Sağlık okuryazarlığı, hastaların kendi kendine bakım bilgisi oluşturma yeteneğini etkileyebilecek çok sayıda faktörden en önemlisidir. Daha yüksek sağlık okuryazarlığı düzeyi tedaviye uyumu artırmaktadır. Bu bulgu, sağlık personelinin kronik hastalığı olan kişilerde sağlık okuryazarlığı becerilerine özellikle dikkat etmesi gerektiğini göstermektedir. Tedavi uyumunun iyileştirmek için sağlık okuryazarlığı becerilerini güçlendirerek kronik hastalığı olan bireylerin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada erkeklerde tedavi uyumu daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda sosyo-demografik özelliklerin tedavi uyumunu etkilediği, erkeklerde ve eğitim düzeyi yüksek olanlarda tedavi uyumlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (13, 28). Kronik hastalıklarla ilgili çalışmaların daha çok yaşlılarda yapılması, yaşlı kadınların eğitim düzeylerinin daha düşük olması, cinsiyete bağlı farklılığın ortaya çıkmasında etkili olabilir. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada tedaviye uyumda eğitim düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Çalışmada her on kişiden yalnızca biri lise ve üzeri eğitime sahiptir, katılımcıların büyük çoğunluğunun eğitim seviyesi düşüklüğü eğitim açısından anlamlı fark yaratmamış olabilir.

Ayrıca tedavi uyumu hekim kontrollerine düzenli gidenlerde, diyetine uyanlarda, hastaneye yatışı olmayanlarda daha fazla saptanmıştır. Kronik hastalığın kontrolüne ilişkin uyumu yüksek olanlarda tedavi uyumunun da yüksek olduğunu gösteren çalışma sonuçları (5–7) ile bu bulgular uyumludur.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları ve güçlü yanları mevcuttur. Kesitsel çalışma tasarımı nedenselliği açıklamada yeterli değildir. Çalışmada olasılıklı bir örneklem seçimi yapılmamış olması da bu çalışmanın sınırlılıklarındandır. Ayrıca çalışma seçilen bir kırsal alanda yapılmıştır. Bu nedenle dâhil edilen hastalar bir bütün olarak hedef popülasyonu temsil etmeyebilir. Bu sınırlamalara rağmen, bu çalışma, kronik hastalarda sağlık okuryazarlığı düzeylerinin, hastalığın kontrolünde önemli bir role sahip olan tedavi uyumunda önemli bir rol oynayabileceğini gösteren ilk toplum tabanlı ve kırsal alanda yapılan çalışmadır.

## **SONUÇ**

Seçilmiş bir kırsal alanda kronik hastalığı olan kişilerde yürütülen bu çalışmada, sağlık okuryazarlığı tedavi uyumunu etkileyen önemli faktör olarak belirlenmiştir. Özellikle kırsal alana hizmet veren birinci basamak sağlık kurumlarının kronik hastalığı olan bireyleri yakından izlemesi ve sağlık okuryazarlık düzeyini arttırmaya yönelik girişimler yapması tedavi uyumunun artırılmasına katkı sağlayacaktır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. WHO, Noncommunicable Diseases Key Facts [cited 10 Nov 2022]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Global Burden of Disease Collaborative Network, Global Burden of Disease Study 2019 Results [cited 10 Nov 2022]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
3. WHO. Noncommunicable Diseases Progress Monitor [cited 10 Nov 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047761>
4. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2019;85(11):2464–78. Doi:10.1111/bcp.14075
5. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic Proceedings* 2011; 86(4):304–14. Doi: 10.4065/mcp.2010.0575
6. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clinical Medicine & Research* 2013;11(2):54–65. Doi: 10.3121/cmr.2013.1113
7. Nakajima R, Watanabe F, Kamei M. Factors associated with medication non-adherence among patients with lifestyle-related non-communicable diseases. *Pharmacy (Basel)* 2021;9(2):90. Doi: 10.3390/pharmacy9020090
8. Sampaio R, Azevedo LF, Dias CC, Lopes JMC. Non-adherence to pharmacotherapy: a prospective multicentre study about its incidence and its causes perceived by chronic pain patients. *Patient Preference Adherence* 2020;14:321–32. doi: 10.2147/PPA.S232577
9. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 2011;155(2):97–107. Doi: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005
10. Kripalani S, Gatti ME, Jacobson TA. Association of age, health literacy, and medication management strategies with cardiovascular medication adherence. *Patient Education and Counseling* 2010;81(2):177–81. Doi: 10.1016/j.pec.2010.04.030
11. Halladay JR, Donahue KE, Cené CW, Li Q, Cummings DM, Hinderliter AL, et al. The association of health literacy and blood pressure reduction in a cohort of patients with hypertension: The heart healthy lenoir trial. *Patient Education and Counseling* 2017;100(3):542–9. Doi: 10.1016/j.pec.2016.10.015
12. Özönük E, Yılmaz M. Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastaların sağlık okuryazarlığı ve tedavi uyumu arasındaki ilişki, *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2019;16(2):96–103. Doi:10.5222/HEAD.2019.096
13. Coskun S, Bağcivan G. Associated factors with treatment adherence of patients diagnosed with chronic disease: Relationship with health literacy. *Applied Nursing Research* 2021;57:151368. doi: 10.1016/j.apnr.2020.151368
14. Eşki Ş, Yağcınoğuz Baysal H. An investigation of the diabetes health literacy level and compliance to the treatment in patients with diabetes in Turkey. *Anatolian Current Medical Journal* 2022;4(1):1–7. Doi.org/10.38053/acmj.969412
15. Bakan G, İnci FH. Hipertansiyonlu hastalarda tedavi uyumu ve sağlık okuryazarlığı. *Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 2021;12(28):81–7. Doi: 10.5543/khd.2021.21032
16. Ocakoglu G, Demirci H, Guclu OA, Guclu Y. Association between health literacy and medication adherence in the elderly population with chronic disease. *The Ethiopian Journal of Health Development*. 2020;34(2):91–5.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kronik Hastalıklar ve Yaşlı Sağlığı Dairesi Başkanlığı, Türkiye bulaşıcı olmayan hastalıklar ve risk faktörleri kohort çalışması. Yayın No: 1206, Ankara, 2021.
18. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of Clinical Hypertension* 2008;10(5):348–54. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
19. Sayiner ZA, Savas E, Kul S, Morisky DE. Validity and Reliability of the Turkish Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Patients With Type 2 Diabetes. *European Journal of Therapeutics* 2020;26(1):47–52. Doi: 10.5152/eurjther.2020.19132



20. Sørensen K, Van Den Broucke S, Pelikan JM, Fullam J, Doyle G, Slonska Z, et al. Measuring health literacy in populations: illuminating the design and development process of the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q). *BMC Public Health* 2013;13(1):1–10. Doi: 10.1186/1471-2458-13-948
21. Abacıgil F, Harlak, H. & Okyay P, Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Türkçe uyarlaması. Okyay P. & Abacıgil F. (Ed.) Türkiye sağlık okuryazarlığı ölçekleri güvenilirlik ve geçerlilik çalışması içinde. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara, Türkiye 2016:21-41.
22. Song MS, Park S. Comparing two health literacy measurements used for assessing older adults' medication adherence. *Journal of Clinical Nursing* 2020;29(21):4313–20. Doi.org/10.1111/jocn.1546823
23. Mayo-Gamble TL, Mouton C. Examining the association between health literacy and medication adherence among older adults. *Health Communication* 2018;33(9):1124–30. Doi: 10.1080/10410236.2017.1331311
24. Al-Noumani H, Al-Harrasi M, Jose J, Al-Naamani Z, Panchatcharam SM. Medication adherence and patients' characteristics in chronic diseases: a national multi-center study. *Clinic Nursing Research* 2021;31(3):426–34. Doi: 101177/10547738211033754
25. Lee YM, Yu HY, You MA, Son YJ. Impact of health literacy on medication adherence in older people with chronic diseases. *Collegian* 2017;24(1):11–8. Doi: 10.1016/j.colegn.2015.08.003
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü, Türkiye sağlık okuryazarlığı düzeyi ve ilişkili faktörleri araştırması. Yayın No: 1103, Ankara, 2018.
27. Ayaz-Alkaya S, Ozturk FO. Health literacy levels of women and related factors in Turkey. *The Journal of Nursing Research* 2021;29(6):e180. Doi: 10.1097/JNR.0000000000000452
28. Aparcı M, Kardeşoğlu E, Yiğiner Ö, Özmen N, Cebeci BS. Comparison of the treatment period and individual properties of patients with hypertension followed up in the two cottage hospitals from the different social cultural subgroups. *TAF Prevention Medical Bulletin* 2008; 7(4):333-38.

## Uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları konusundaki bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmeleri

### *Self-evaluation of residency students' knowledge about physician rights*

Selen Can Temürkol<sup>ID</sup> Ahsen Kaya<sup>ID</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıpta uzmanlık eğitimi alan uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları konusundaki eğitim ve bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmelerinin belirlenmesi, hak ihlali deneyimlerinin ve güncel hekim hakları sorunlarına yönelik görüşlerinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Ekim 2020-Ekim 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görevli 278 uzmanlık öğrencisine yüz yüze ve çevrimiçi ortamda anket uygulandı. Anket formu ile uzmanlık öğrencilerinin; demografik ve mesleki özellikleri, hekim hakları konusundaki eğitim ve bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmeleri, hak ihlali deneyimleri ve güncel hekim hakları sorunlarına yönelik görüşleri belirlendi. 276 anket değerlendirmeye alındı. Veriler, IBM SPSS 24.0 programı ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

**Bulgular:** Tıp fakültesinde hekim hakları eğitimi alma oranı (%72,1), uzmanlık eğitimi dönemine göre (%29,7) daha fazlaydı. Uzmanlık öğrencilerinin %87'si hekim hakları konusundaki bilgisini "az" ve "orta" düzey olarak değerlendirdi. Hekim hakları bilgi düzeyi "orta/yeterli" olan uzmanlık öğrencileri; daha çok hekim hakları veya hasta hakları eğitimi almış olanlardı ( $p < 0,05$ ). Katılımcıların %69,2'si hekim hakkı ihlaline tanık olduğunu belirtti. Mesleki deneyim süresinin, günlük hasta sayısının, günlük çalışma saatinin daha fazla olması ve nöbet tutma durumu; hekim hakkı ihlali tanıklığı ile ilişkilendirildi ( $p < 0,05$ ). Uzmanlık öğrencileri; en sık çalışma koşulları (%90,5), maaş (%89,5), hasta-hekim ilişkileri (%86,9) konusundaki hekim haklarında sorun olduğunu düşünmekteydi.

**Sonuç:** Uzmanlık öğrencilerinin, hekim hakları konusundaki bilgi düzeyleri üzerine öz değerlendirmeleri; bu konuda kendilerini eksik bulduklarını ve eğitime ihtiyaç duyduklarını göstermektedir. Bu nedenle hem tıp fakültesi hem de uzmanlık eğitim programlarında hekim hakları konusuna daha fazla zaman ve kaynak ayrılması gerekmektedir. Ülkemizde, hekim haklarının korunması ve geliştirilmesi konusunda uygulanabilir yasal düzenlemelere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Hekim hakları, tıp eğitimi, tıpta uzmanlık, sağlık hukuku.

\*\*16 Ekim 2021 tarihinde karma yapılan 2. Uluslararası ve 18. Ulusal Adli Bilimler Kongresi'nde ön çalışma şeklinde sözel bildiri olarak sunulan bu çalışma; Doç. Dr. Ahsen Kaya danışmanlığında yürütülen ve Dr. Selen Can Temürkol tarafından hazırlanan "Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Hekim Hakları ile İlgili Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tezinin bir bölümünden üretilmiştir.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to determine self-assessment on the education and knowledge level on physician rights, to examine experiences of violation of rights and opinions about current physician rights problems of the residents studying in the medical residency programs of Ege University Faculty of Medicine.

Sorumlu yazar: Selen Can Temürkol  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir,  
Türkiye  
E-posta: selen.can.91@gmail.com  
Başvuru tarihi: 10.01.2023 Kabul tarihi: 02.05.2023

**Materials and Methods:** Between October 2020 and October 2021, 278 residents working at Ege University Medical Faculty Hospital were surveyed face to face and online. Demographic characteristics, professional characteristics, self-assessment on the education and knowledge level on physician rights; experiences of violation of rights and opinions about current physician rights problems of medical residents were evaluated with a questionnaire. 276 questionnaires were evaluated. Data were analyzed with the IBM SPSS 24.0 Statistics Program. Statistical significance level was determined as  $p<0.05$ .

**Results:** The rate of receiving physician rights education in the medical faculty (72.1%) was higher than in the residency program period (29.7%). 87% of the residents rated their knowledge of physician rights as "low" and "moderate". Residents with "moderate/adequate" knowledge of physician rights were mostly those who had received physician rights or patient rights education ( $p<0.05$ ). 69.2% of the participants stated that they had witnessed a violation of physician right. Longer professional experience, higher number of patients per day, longer working hours and being on night shift were associated with witnessing a violation of physician rights ( $p<0.05$ ). Residents mostly thought that there were problems with physician rights in terms of working conditions (90.5%), salary (89.5%), patient-physician relations (86.9%).

**Conclusion:** Self-assessment of medical residents on the level of knowledge about physician rights shows that they find themselves lacking in this subject and need training. For this reason, more time and resources should be allocated to the teaching of physician rights in both medical faculties and medical residency programs. In our country there is a need for applicable legal regulations for the protection and development of physician rights.

**Keywords:** Physician rights, medical education, medical residency, health law.

## GİRİŞ

Hekimler; görev ve yükümlülüklerini, mesleğinin gerektirdiği etik ilkeler ile hak ve sorumluluklar çerçevesinde yerine getirmektedir (1). Hekimlerin; sağlık hizmeti sundukları kişilere, topluma, idareye, çalıştıkları/eğitim gördükleri kurumlara ilişkin hakları bulunmaktadır (2–4). Ülkemizde hekim hakları, özel bir yasal düzenlemeyle açıkça belirlenmediğinden; konu değerlendirilirken "İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi" gibi uluslararası sözleşmeler, "Anayasa", "Tıbbi Deontoloji Tüzüğü", "Hasta Hakları Yönetmeliği", "Türk Ceza Kanunu" gibi sağlık hukukunu ilgilendiren ulusal düzenlemeler ve "Hekimlik Meslek Etiği Kuralları" gibi etik düzenlemeler göz önünde bulundurulmaktadır (3). Dolayısıyla bu çeşitlilik; hekimlerin sahip olduğu hakların, benimsenmesinde ve uygulanmasında problemler yaşanmasına neden olmaktadır (4, 5).

Hekimlerin kendilerine tanınan haklar konusunda bilgi sahibi olmaları, yetki sınırlarını ve yükümlülüklerini yerine getirmediklerinde karşılaşılabilecekleri durumları bilmeleri meslek yaşantıları için önemlidir. Her hekimin; sağlık hizmetlerini ilgilendiren güncel mesleki, yasal ve etik düzenlemeleri bilmesi ve takip etmesi gerekmektedir (6). Ülkemizde; hekimlerin sağlık hizmetlerini düzenleyen mevzuat konusundaki

bilgi düzeyleri yeterli değildir (7–11). Tıp eğitimi müfredatlarında; sağlık hukuku konusuna detaylı yer verilmesi, hekimlerde hak ve sorumluluk bilincinin gelişmesi bakımından önemlidir (10). Ancak; hekimlerin tıp fakültesinde sağlık hukuku eğitimi alma oranları (%19,4-%34,5) düşüktür (7, 9).

Ülkemizde tıp fakülteleri; güncel "Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (UÇEP)" doğrultusunda kendi eğitim programlarını oluşturmaktadır. Mezuniyet öncesi tıp eğitim programları; hekimlik uygulamalarına, tıp alanı bilgisine ve profesyonelliğe yönelik eğitim içeriklerini ağırlıklı olarak kapsamaktadır (1, 12). UÇEP-2014'te; profesyonelliğe ilişkin eğitim içeriği alt başlıklarında, tıp etiği, mesleki değerler, etik sorumluluklar, toplumsal değerler ve sorumluluklar, sağlık süreçlerinde yasal problemler, hasta hakları, hekim sorumlulukları, hasta-hekim ilişkisi gibi kavramlara yer verilmiştir (12). UÇEP-2020'de; tıp fakültesini bitiren bir hekimin karşılaşılabileceği ve yönetebilmesi gereken hukuki-etik durumlar başlığı genişletilmiş olup hekim hakları ile sorumlulukları eklenmiştir (1).

Tıpta uzmanlık eğitimi programları; "Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği (TDUEY)" ile düzenlenmekte ve her uzmanlık dalına özgü oluşturulmuş çekirdek eğitim

müfredatı ve program standartlarına göre yürütülmektedir (13, 14). Uzmanlık alanlarının çoğunun çekirdek eğitim müfredatında; “hekim hakları veya hasta hakları”, kazanılacak yetkinlikler arasında tanımlanmamıştır (15).

Literatür incelendiğinde; ülkemizde hekimlerin sağlık hukuku alanındaki bilgi düzeylerinin ve görüşlerinin değerlendirildiği çalışmaların; genellikle hasta hakları, hekim yükümlülükleri/sorumlulukları, tıbbi uygulama hataları, tıp etiği, sağlık mevzuatı konularına yoğunlaştığı görülmektedir (3, 7, 10, 11, 16). Ancak, hekim hakları konusunda az sayıda araştırma bulunmaktadır (8, 17). Bu çalışmada; tıpta uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları konusundaki eğitim ve bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmelerinin belirlenmesi, ayrıca hak ihlali deneyimlerinin ve güncel hekim hakları sorunlarına yönelik görüşlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Kesitsel tipteki bu araştırma için; Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (03.09.2020 tarihli, 20-9T/33 karar numaralı) alınmıştır. Araştırmanın evrenini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi tıpta uzmanlık programlarında eğitim alan hekimler oluşturmaktadır. Araştırma sürecinde; eğitim programlarına başlayan ve tamamlayan hekimler nedeniyle ulaşılabilecek uzmanlık öğrencisi sayısının değişken olabileceği öngörülmüştür. Dekanlık tarafından Eylül 2021'de 788 uzmanlık öğrencisinin görev yaptığı belirtilmiştir. Örneklem seçimi yapılmamış olup tüm uzmanlık öğrencilerine ulaşılmaya çalışılmıştır. Veriler, Ekim 2020-Ekim 2021 tarihleri arasında toplanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 278 uzmanlık öğrencisine yüz yüze ve çevrimiçi ortamda hazırlanan anket formu uygulanmıştır. 276 anket değerlendirmeye alınmıştır. Katılım oranı %35'tir. Anket formu (Şekil-1); katılımcıların demografik/mesleki özelliklerini, hekim hakları konusundaki eğitim ve bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmelerini, hak ihlali deneyimlerini ve güncel hekim hakları sorunlarına yönelik görüşlerini belirlemeye yönelik sorular içermektedir.

Veriler, IBM SPSS (Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizler; frekans, ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerleri ile belirtilmiştir. Katılımcıların cevap dağılımına göre bazı değişkenler açısından yeniden gruplandırma yapılarak analizler bu

gruplar üzerinden çalışılmıştır. Çözümleyici analizlerde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi uygulanmıştır. İki den fazla grubu olan karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

## **BULGULAR**

### **Demografik /Mesleki Özellikler**

Uzmanlık öğrencilerinin yaş ortalaması  $28,24 \pm 2,76$  ve mesleki deneyim süresi ortalaması  $3,32 \pm 2,37$  yıldır. Katılımcıların %88'i (n=243) 2015-2021 yılları arasında tıp fakültesi eğitimlerini tamamladıklarını bildirdi. Demografik ve mesleki özellikler Tablo-1'de gösterildi.

### **Eğitim ve Bilgi Düzeyi Öz Değerlendirmeleri ve İlişkili Faktörler**

Katılımcıların en çok tıp fakültesi döneminde (%72,1, n=199) hekim hakları konusunda eğitim aldığı görüldü. Uzmanlık eğitimleri sırasında hekim hakları konusunda eğitim alanların oranı %29,7 (n=82) iken, hasta hakları konusunda eğitim alanların oranı %36,6 (n=101) idi. Tıp fakültesi ve uzmanlık dönemlerinde alınan hekim hakları eğitimlerinin yeterli görülme oranları sırasıyla %15,6 (n=43) ve %6,5 (n=18) idi (Tablo-2).

Katılımcıların çoğu hekim hakları (%87), hasta hakları ve tıpta uzmanlık eğitimini ilgilendiren temel yasal düzenlemeler (%72,5-85,8) konusunda bilgisini “az” ve “orta” düzey olarak değerlendirdi (Tablo-3).

Hekim hakları konusunda bilgi düzeylerini “az” olarak değerlendirenler daha çok yaşı  $\leq 28$  ( $\chi^2=8,359$ ,  $p=0,015$ ) veya mesleki deneyim süresi  $\leq 3$  yıl olanlardı ( $\chi^2=7,767$ ,  $p=0,021$ ) (Tablo-4). Eğitim alınan tıp bilim alanı ( $\chi^2=6,202$ ,  $p=0,185$ ) ve kadro ( $\chi^2=2,264$ ,  $p=0,687$ ) ile hekim hakları bilgi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Hekim hakları bilgi düzeyi “orta/yeterli” olanlar çoğunlukla hekim hakları veya hasta hakları eğitimi almış uzmanlık öğrencileriyken (%45,7-%56,1); fikri olmayanların daha çok eğitim almamış katılımcılar (%10,3-%25,4) olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Tablo-4). Hasta hakları bilgi düzeyi “orta/yeterli” olan uzmanlık öğrencileri; daha çok hasta hakları eğitimi almış olanlardı ( $\chi^2=23,378$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo-4).

Tıpta uzmanlık eğitimini ilgilendiren temel düzenlemeler olan TDUEY, Devlet Memurları Kanunu (DMK) ve Yükseköğretim Kanunu (YK) konusunda fikrinin olmadığını belirten uzmanlık öğrencileri; daha çok hekim hakları eğitimi almamış olanlardı ( $p < 0,05$ ).

## Demografik / Mesleki Özellikler

### 1. Yaşınız:

2. Cinsiyetiniz:  Kadın  Erkek

3. Tıp fakültesinden mezun olduğunuz yıl:

4. Aktif hekimlik yaptığınız süre: ..../yıl

5. Görev yaptığınız anabilim dalı:

6. Kadronuz:  SBA  YÖK  YBU

7. Günlük çalışma süreniz:  <8 saat  ≥8 saat  Belirsiz/Değişken

8. Poliklinikte baktığınız günlük ortalama hasta sayısı:

9. Nöbet tutuyor musunuz?  Hayır  Evet ( ...../ay)

## Eğitim ve Bilgi Düzeyine İlişkin Öz Değerlendirme

10. Mezuniyet öncesi tıp fakültesinde “hekim hakları” ile ilgili bir eğitim aldınız mı?

Evet, yeterliydi  Evet, ancak yetersizdi  Hayır

11. Uzmanlık eğitiminiz sırasında “hekim hakları” ile ilgili hizmet içi eğitim aldınız mı?

Evet, yeterliydi  Evet, ancak yetersizdi  Hayır

12. Uzmanlık eğitiminiz sırasında “hasta hakları” ile ilgili hizmet içi eğitim aldınız mı?

Evet, yeterliydi  Evet, ancak yetersizdi  Hayır

13. Aşağıdaki konularda bilgi düzeyinizi puanlayınız.

	Fikrim yok	Az	Orta	Yeterli
Hekim hakları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hasta hakları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Devlet Memurları Kanunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yükseköğretim Kanunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Hak İhlali Deneyimi ve Güncel Hekim Hakları Sorunları

14. Hekim haklarının ihlal edildiğine tanık oldunuz mu?

Hayır, olmadım.  
 Evet (lütfen hangi hak/haklar olduğunu belirtiniz)

15. Sizce günümüzde hangi konudaki hekim haklarında sorunlar vardır? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)

Hasta-hekim ilişkileri  Uzmanlık eğitimi  Çalışma koşulları  
 Maaş  İzinler  Sosyal güvence  
 Diğer, lütfen belirtiniz

Şekil 1- Anket Formu.

## Hak İhlali Deneyimleri ve İlişkili Faktörler

Katılımcıların %69,2'si (n=184) “Hekim hakkı ihlaline tanık oldunuz mu?” sorusuna “evet” yanıtını verdi. Ayrıca; katılımcılardan ihlal edildiğine tanık oldukları hakları belirtmeleri istenmiş olup cevapları gruplandırılarak değerlendirildi (Tablo-5).

Hekim hakkı ihlaline tanık olma durumu ile mesleki deneyim süresi ( $\chi^2=9,537$ ,  $p=0,002$ ),

poliklinikte günlük bakılan hasta sayısı ( $\chi^2=5,878$ ,  $p=0,015$ ), günlük çalışma saati ( $\chi^2=5,636$ ,  $p=0,018$ ) ve nöbet tutma durumu ( $\chi^2=7,172$ ,  $p=0,007$ ) arasında anlamlı ilişki tespit edildi (Tablo-6). Cinsiyet ( $\chi^2=1,355$ ,  $p=0,244$ ), yaş grubu ( $\chi^2=2,626$ ,  $p=0,105$ ), tıp bilim alanı ( $\chi^2=0,608$ ,  $p=0,738$ ), kadro ( $\chi^2=1,775$ ,  $p=0,412$ ), hekim hakları konusunda eğitim alma durumu ( $\chi^2=0,259$ ,  $p=0,611$ ) ve bilgi düzeyi ( $\chi^2=0,852$ ,

p=0,653) ile hekim hakkı ihlaline tanık olma durumu arasında ilişki bulunmadı.

### Hekim Hakları Konusundaki Sorunlara Yönelik Görüşler

Uzmanlık öğrencileri; "Sizce günümüzde hangi konudaki hekim haklarında sorunlar vardır?"

sorusunu en sık çalışma koşulları (%90,5), maaş (%89,5), hasta-hekim ilişkileri (%86,9) şeklinde cevapladı (Tablo-7). Yabancı uyruklu (YBU) kadrosunda görev yapan katılımcıların sosyal güvenlik haklarında sorun olduğunu düşünme oranı (%77,8), YÖK kadrosundakilere göre (%44,1) daha yüksekti ( $\chi^2=7,414$ ,  $p=0,025$ ).

**Tablo-1.** Uzmanlık öğrencilerinin demografik ve mesleki özellikleri.

Demografik-Mesleki Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet (n=276)</b>		
Kadın	133	48,2
Erkek	143	51,8
<b>Yaş Grubu (n=276)</b>		
≤28 yıl	162	58,7
>28 yıl	114	41,3
<b>Mesleki Deneyim Süresi (n=275)</b>		
≤3 yıl	160	58,2
>3 yıl	115	41,8
Minimum-Maksimum		0-16
<b>Tıp Bilim Alanı (n=276)</b>		
Dahili	157	56,9
Cerrahi	92	33,3
Temel	27	9,8
<b>Kadro * (n=276)</b>		
YÖK	170	61,6
SBA	88	31,9
YBU	18	6,5
<b>Günlük Çalışma Süresi (n=276)</b>		
<8 saat	46	16,7
≥8 saat	151	54,7
Belirsiz/değişken	78	28,3
Belirtilmemiş	1	0,3
<b>Poliklinik Hizmeti (n=276)</b>		
Var	231	83,7
Yok	45	16,3
<b>Günlük Hasta Sayısı (n=216)</b>		
1-32	137	63,4
≥33	79	36,6
Minimum-Maksimum		3-250
Ortalama		32,80±28,24
<b>Nöbet Tutma Durumu (n=275)</b>		
Evet	214	77,8
Hayır	61	22,2
<b>Aylık Nöbet Sayısı (n=207)</b>		
≤10	197	95,2
>10	10	4,8
Minimum- Maksimum		1-15
Ortalama		6,65±2,75

\*YÖK: Yükseköğretim Kurulu, SBA: Sağlık Bakanlığı adına üniversite, YBU: Yabancı uyruklu.

**Tablo-2.** Uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları ve hasta hakları ile ilgili eğitim alma durumları ve aldıkları eğitimler konusundaki görüşleri.

Eğitim Türü ve Dönemi	Eğitim Aldı				Eğitim Almadı		Toplam		
	Yeterli		Yetersiz		n	%	n	%	
	n	%	n	%					
<b>Hekim Hakları</b>									
Tıp Fakültesi	43	15,6	156	56,5	77	27,9	276	100,0	
Uzmanlık	18	6,5	64	23,2	194	70,3	276	100,0	
<b>Hasta Hakları*</b>									
Uzmanlık	27	9,8	74	26,8	175	63,4	276	100,0	

\*Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programında "hasta hakları eğitimi" yer aldığından, tüm katılımcıların tıp fakültesinde hasta hakları eğitimi aldığı kabul edilmiş olup ayrıca sorulmamıştır.

**Tablo-3.** Uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları, hasta hakları ve yasal düzenlemelerle ilgili bilgi düzeyleri konusundaki görüşleri.

	Bilgi Düzeyi Öz Değerlendirmesi									
	Fikrim yok		Az		Orta		Yeterli		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Hekim Hakları</b>	23	8,3	147	53,3	93	33,7	13	4,7	276	100,0
<b>Hasta Hakları</b>	14	5,1	108	39,1	129	46,7	25	9,1	276	100,0
<b>TDUEY*</b>	28	10,2	160	58,2	71	25,8	16	5,8	275	100,0
<b>DMK*</b>	48	17,4	149	54,0	64	23,2	15	5,4	276	100,0
<b>YK*</b>	67	24,3	162	58,7	38	13,8	9	3,2	276	100,0

\*TDUEY: Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği, DMK: Devlet Memurları Kanunu, YK: Yükseköğretim Kanunu.

**Tablo-4.** Uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları ve hasta hakları konusundaki bilgi düzeyi öz değerlendirmeleri ile ilişkili özellikler.

	Bilgi Düzeyi Öz Değerlendirmesi (BDÖD)										X <sup>2</sup>	P*
	Fikrim yok		Az		Orta/Yeterli		Toplam		n	%		
	n	%	n	%	n	%	n	%				
<b>Hekim Hakları BDÖD</b>												
<b>Yaş (n=276)</b>												
≤28 yıl	9	5,5	97	59,9	56	34,6	162	100,0	8,359	0,015		
>28 yıl	14	12,2	50	43,9	50	43,9	114	100,0				
<b>MDS<sup>†</sup> (n=275)</b>												
≤3 yıl	10	6,2	96	60,0	54	33,8	160	100,0	7,767	0,021		
>3 yıl	13	11,3	50	43,5	52	45,2	115	100,0				
<b>Hekim Hakları Eğitimi</b>												
Tıp fakültesi	Almış	5	2,5	103	51,8	91	45,7	199	100,0	39,263	0,000	
	Almamış	18	23,4	44	57,1	15	19,5	77	100,0			

<b>Uzmanlık</b>	Almış	-	-	36	43,9	46	56,1	82	100,0	<b>21,147</b>	<b>0,000</b>
	Almamış	23	11,9	111	57,2	60	30,9	194	100,0		
<b>Herhangi bir dönem<sup>††</sup></b>	Almış	5	2,4	105	51,2	95	46,4	205	100,0	<b>46,914</b>	<b>0,000</b>
	Almamış	18	25,4	42	59,1	11	15,5	71	100,0		
<b>Hasta Hakları Eğitimi</b>											
<b>Uzmanlık</b>	Almış	5	5,0	46	45,5	50	49,5	101	100,0	<b>9,078</b>	<b>0,011</b>
	Almamış	18	10,3	101	57,7	56	32,0	175	100,0		

#### Hasta Hakları BDÖD

#### Hekim Hakları Eğitimi

<b>Herhangi bir dönem<sup>††</sup></b>	Almış	4	2,0	80	39,0	121	59,0	205	100,0	<b>16,795</b>	<b>0,000</b>
	Almamış	10	14,1	28	39,4	33	46,5	71	100,0		

#### Hasta Hakları Eğitimi

<b>Uzmanlık</b>	Almış	1	1,0	25	24,7	75	74,3	101	100,0	<b>23,378</b>	<b>0,000</b>
	Almamış	13	7,4	83	47,4	79	45,2	175	100,0		

°Pearson Ki Kare Testi

†Mesleki Deneyim Süresi

††Tıp fakültesi veya uzmanlık eğitim döneminin en az birinde eğitim alma durumu

**Tablo-5.** Uzmanlık öğrencilerinin ihlal edildiğine tanık oldukları haklar ve dağılımı.

	<b>İhlal Edildiği Belirtilen Haklar</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%) *</b>
<b>Çalışma Koşulları</b>	Mesai saatleri, dinlenme hakkı, öğle tatili, yemek molası, poliklinikte bakılan hasta sayısı, tıbbi araç-gereç temini, nöbet sistemi/nöbet sayısı, nöbet ertesi izin hakkı	84	45,7
<b>Güvenlik</b>	Sağlıklı ve güvenli çalışma hakkı, şiddetsiz ortamda çalışma hakkı	46	25,0
<b>Ücretlendirme</b>	Yeterli ücret elde etme (maaş) hakkı, rapor/izin nedeniyle yapılan kesintiler, fazla mesai/nöbet/görevlendirme ücretleri, yabancı uyruklu hekimlerin maaş hakkı, emekli maaşları	40	21,7
<b>Uzmanlık Eğitimi</b>	Uzmanlık eğitimi yetersizliği, eş-mazeret tayini yapabilme, yönetmeliğe uymayan şekilde görevlendirilmeme hakkı, mobbing olmayan ortamda eğitim alma hakkı, öğretim üyelerinin yeterliliğinin denetimi, eğitici gözetiminde hasta bakılmaması	38	20,7
<b>İzinler</b>	Yıllık izin, annelik izni, süt izni, evlilik izni, babalık izni, radyasyon izni, ücretsiz izin hakkı	35	19,0
<b>Hekim-Hasta İlişkisi</b>	Hastanın saygılı davranmasını ve iş birliği yapmasını bekleme hakları, hastadan doğru bilgi alma hakkı, hizmetten çekilme hakkı	26	14,1
<b>Diğer Haklar</b>	Sendika üyeliği hakkı, sağlık politikalarında görüş belirtme hakkı, sosyal güvence hakkı, yaşama hakkı	21	11,4

\*Yüzdeler 184 kişi üzerinden hesaplanmıştır. Birden fazla cevap belirten katılımcı olduğundan toplam yüzde %100'den fazladır.



**Tablo-6.** Uzmanlık öğrencilerinin mesleki ve çalışma özellikleri ile hekim hakkı ihlali tanıklığı.

Mesleki ve Çalışma Özellikleri	Hekim Hakkı İhlali Tanıklığı						X <sup>2</sup>	p
	Evet		Hayır		Toplam			
	n	%	n	%	n	%		
<b>Mesleki Deneyim Süresi (n=265)</b>								
≤3 yıl	97	61,8	60	38,2	157	100,0	<b>9,537</b>	<b>0,002*</b>
>3 yıl	86	79,6	22	20,4	108	100,0		
<b>Poliklinik Hizmeti (n=266)</b>								
Var	155	70,1	66	29,9	221	100,0	0,568	0,451 <sup>†</sup>
Yok	29	64,4	16	35,6	45	100,0		
<b>Günlük Hasta Sayısı (n=211)</b>								
1-32	87	64,0	49	36,0	136	100,0	<b>5,878</b>	<b>0,015*</b>
≥ 33	60	80,0	15	20,0	75	100,0		
<b>Günlük Çalışma Saati (n=265)</b>								
<8	25	54,3	21	45,7	46	100,0	<b>5,636</b>	<b>0,018*</b>
≥8/belirsiz/değişken	158	72,1	61	27,9	219	100,0		
<b>Nöbet Tutma Durumu (n=265)</b>								
Evet	150	73,2	55	26,8	205	100,0	<b>7,172</b>	<b>0,007*</b>
Hayır	33	55,0	27	45,0	60	100,0		
<b>Aylık Nöbet Sayısı (n=198)</b>								
≤10	137	72,9	51	27,1	188	100,0	---	0,545 <sup>†</sup>
>10	7	70,0	3	30,0	10	100,0		

\*Pearson Ki Kare Testi, †Fisher Kesin Ki Kare Testi

**Tablo-7.** Uzmanlık öğrencilerinin “Sizce günümüzde hangi konudaki hekim haklarında sorunlar vardır?” sorusuna verdikleri cevapların dağılımı.

Güncel Hekim Hakları Sorunları	Sayı (n)	Yüzde (%) *
<b>Çalışma Koşulları</b>	249	90,5
<b>Maaş</b>	246	89,5
<b>Hasta-Hekim İlişkisi</b>	239	86,9
<b>Uzmanlık Eğitimi</b>	221	80,4
<b>İzinler</b>	188	68,4
<b>Sosyal Güvence</b>	131	47,6
<b>Diğer<sup>†</sup></b>	3	1,1

\*Birden fazla önerme seçilebilmiştir. Yüzde oranları; her bir seçeneği işaretleyenlerin/belirtenlerin, soruya cevap veren toplam kişi sayısına (n=275) oranlanması ile hesaplanmıştır.

†Diğer: Fazla sayıda uzmanlık öğrencisi alımı nedeniyle eğitim kalitesinin düşmesi, tabip odası/dernekler/sendikalar gibi meslek örgütlerine yönelik müdahaleler, yurtdışı eğitim olanaklarının yetersizliği.

## TARTIŞMA

### Eğitim ve Bilgi Düzeyi Öz Değerlendirmelerinin İncelenmesi

Ülkemizde; hekimlerin, tıp fakültesinde hak ve sorumlulukları konusunda eğitim alma oranları %17,6 (16), %24,8 (10), %27 (8) olarak

bildirilirken, meslek içi eğitim alma oranlarının %28,9 (8) ve %41,2 (7) olduğu görülmüştür. Çalışmamızda; tıp fakültesinde hekim hakları eğitimi alma oranı (%72,1) literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Katılımcıların %88'i son 6 yıl içinde (2015-2021) tıp fakültesinden mezun olmuştur. Bu nedenle; çoğu hekimin tıp

fakültesinde UÇEP-2020 kapsamında düzenlenmiş programlara göre eğitim almadığı ve hekim hakları kavramının eğitim müfredatlarına henüz eklenmediği düşünülmüştür (1). Ancak; son yıllarda sağlık hukuku, hasta hakları, hekim sorumlulukları gibi kavramların popüler olmasıyla beraber, eğitimciler; tıp etiği, deontoloji gibi dersler kapsamında konuya daha çok yer vermiş olabilir.

Tıp fakültesinde hekim hakları konusunda eğitim alan katılımcıların yaklaşık 4/5'i aldıkları eğitimin yetersiz olduğunu düşünmektedir. Eğitimciler tarafından hekim haklarına değinilse bile kapsamlı bir aktarım olmaması, derslerde hasta haklarına ve hekimlerin sorumluluklarına odaklanılması gibi nedenlerle katılımcılar, eğitim içeriğini yeterli bulmamış olabilir. Eğitimciler konunun önemini yeterince vurgulamadığından veya yoğun ders temposu sebebiyle, hekimler konuya önem vermemiş olabilir (10). Ülkemizde sağlık sistemi uygulamaları ve yasal düzenlemeler hızlı değişebildiğinden; hekimler, fakültede aldıkları eğitimin güncel olmadığını düşünüyor olabilirler (10). Tıp fakültesinde kapsamlı eğitim almış olsalar bile, hekimlerin meslek hayatlarına başladıklarında etik ve hukuki durumları kendilerinin deneyimlemesi farklı olacaktır. Verilen hiçbir eğitimin, hekimleri tam olarak hazırlaması beklenemez. Ancak, eğitimciler tarafından çalışma hayatında onları neyin beklediği, hakları ile ilgili ne tür sorunlarla karşılaşabileceği vb. aktarılmıyor olabilir.

Katılımcıların; uzmanlık eğitimleri sırasında hasta hakları ve hekim hakları eğitimi alma oranları arasındaki fark (%36,6 ve %29,7) fazla değildir. Hekim hakları konusunda eğitim alan katılımcıların yaklaşık 4/5'i, hasta hakları konusunda eğitim alanların da yaklaşık 3/4'ü aldıkları eğitimin yetersiz olduğunu düşünmektedir. Uzmanlık alanlarının çoğunun çekirdek eğitim müfredatında; "hekim hakları" veya "hasta hakları" konusu bulunmadığından; eğitim kurumunun ya da uzmanlık programlarının eğitim etkinlikleri kapsamında, içerik ve süre bakımından yeterli bir eğitim planlanmamış olabilir (15). Uzmanlık öğrencileri; yoğun çalışma tempoları nedeniyle veya konunun önemini anlayamadıklarından düzenlenen hak konulu eğitimlere katılmamış olabilirler.

Katılımcıların çoğu hekim hakları, hasta hakları ve uzmanlık öğrencilerini ilgilendiren temel yasal düzenlemeler konusunda bilgisini "az" ve "orta" düzey olarak değerlendirmiştir. Eğitim alma oranlarının düşük olmasının, uzmanlık

öğrencilerinin bu konudaki öz değerlendirmelerini etkilediği kanaatindeyiz. Üniversitelerin tıp fakültelerinde uzmanlık eğitimi alan hekimlerden; SBA kadrosunda görev yapanlar özlük hakları ve statüleri bakımından DMK'ye bağlıdır. YÖK kadrosunda olanlar için YK ve Yükseköğretim Personel Kanunu, bu kanunlarda yer almayan durumlarda DMK hükümleri geçerlidir (18). Katılımcılar arasında yabancı uyruklu hekimlerin olması, ülkemizde görev yapan her hekimin haberdar olmasının beklediği DMK hakkında fikri olmayanların oranını kısmen açıklayabilse de; başta TDUEY olmak üzere sorulan yasal düzenlemeler konusunda fikri olmayanların oranı şaşırtıcı oranda yüksektir. Uzmanlık öğrencilerinin %24,3'ünün YK, %17,4'ünün DMK ve %10,2'sinin TDUEY hakkında fikri yoktur. Hekimlerin; yalnızca hasta hakları, kendi hakları veya sağlık hukuku alanında değil, temel hukuk bilgilerinin de yetersiz olabileceği kanısındayız. Bu nedenle; hekimlere verilecek eğitimlerde sağlık hukukunu ilgilendiren mevcut yasal düzenlemelerle ilgili bilgi verilmesinin yanında, sağlık hukuku kaynaklarına nasıl ulaşabileceklerinin ve takip edebileceklerinin vurgulandığı konulara da yer verilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda; mesleki deneyim süresi  $\leq 3$  yıl veya yaşı  $\leq 28$  olan hekimlerin bilgi düzeylerini "az" olarak değerlendirmeleri (sırasıyla %60 ve %59,9) anlamlı olarak yüksektir. İntörnlerin hekim hakları konusundaki görüşleri ile farkındalıklarının değerlendirildiği bir çalışmada; sosyodemografik özellikler ve farkındalık puanları arasında ilişki saptanmamıştır (17). Derhem'in çalışmasında; aktif hekimlik süresi 1-5 sene olanların bilgi düzeyi, 11-15 sene ve  $\geq 16$  sene olanlara göre daha yeterli bulunmuştur (8). Her iki çalışmada da bilgi ve farkındalık düzeyleri katılımcıların önermelere verdiği doğru yanıt sayısı ile ölçülmüştür. Çalışmamızda, hekimlerin bilgi düzeylerini kendilerinin değerlendirmeleri istenmiş olup daha az tecrübeli ve genç hekimlerin temkinli cevap verdiği düşünülmüştür. Öyle ki; daha deneyimli ve yaşça büyük hekimlerin bilgi düzeylerini "az" ve "orta/yeterli" şeklinde değerlendirme oranları yakındır. Ayrıca, bulgumuz mevcut durumda hekim haklarının verilen eğitimlerden ziyade deneyimlenerek öğrenildiğini düşündürmüştür. Daha az tecrübeli ve genç hekimlerin, hakları konusunda farkındalıklarının artırılması için akranlar arası deneyim paylaşımını arttıracak uygulamalar ya da programlar geliştirilebilir.

Çetin'e göre; hekimlerin tıp hukuku veya hekim hakları ve sorumlulukları konusunda eğitim almalarının, tıp hukuku bilgi düzeyleri ile ilişkisi bulunmamaktadır (7). Derhem'in çalışmasında; hasta hakları eğitimi alınan hekimlerin hakları ve sorumlulukları konusundaki bilgi düzeylerine etkisinin olmadığı, ancak hekim hak ve sorumlulukları ile ilgili meslek içi eğitim alanların bilgi düzeylerinin daha yeterli olduğu bulunmuştur (8). Bu çalışmalarda; en az bir yasal düzenleme okumuş hekimlerin, hiç okumamış hekimlere göre doğru cevap sayılarının daha çok olduğu belirtilmiştir (7,8). Çalışmamızda; hekim hakları ve hasta hakları eğitimi alma durumu ile hekim hakları bilgi düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Hekim hakları bilgi düzeyi "orta/yeterli" olan uzmanlık öğrencileri; daha çok hekim hakları veya hasta hakları eğitimi almış olanlardır. Alınan eğitimin bilgi seviyesine etkisi, hekimlerin hasta hakları bilgi düzeyi değerlendirmelerinde de görülmektedir. Hasta hakları bilgi düzeyi "orta/yeterli" olan uzmanlık öğrencileri; daha çok bu konuda eğitim alanlardır. Ayrıca, hasta hakları konusunda fikri olmayanların daha çok hekim hakları eğitimi almayan katılımcılar olduğu (%14,1) görülmüştür. Ek olarak; TDUEY, DMK ve YK konusunda fikri olmayanlar; daha çok hekim hakkı eğitimi almamış uzmanlık öğrencileridir. Hem hekim hakları eğitiminin hem de hasta hakları eğitiminin, uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları, hasta hakları ve yasal düzenlemeler konusunda bilgi düzeylerine etkisinin olumlu olduğu, yasal düzenlemeler konusundaki farkındalığın, tüm hak ve sorumluluklar açısından farkındalık sağladığı söylenebilir. Bu nedenle, birbirini tamamlayan kavramlar olan hekim hakları ve hasta hakları eğitimlerinin bütüncül yaklaşımla birlikte sunulması önemlidir.

Hekimlerin tıbbi-hukuki konularda bilgi ve eğitim eksikliği evrensel bir sorundur. ABD'de yapılan bir çalışmaya göre; asistan hekimlerin %68,7'si tıp fakültesinin kendilerini tıbbi-hukuki konularda yeterince iyi hazırlamadığını düşünmektedir (19). Başka bir çalışmada; ABD'de acil tıp uzmanlık programlarının tıbbi-hukuki konularda yeterli eğitimi içermediği ve programların %80'den fazlasında tıbbi malpraktis ile ilgili yılda 4 saatten az eğitim verildiği belirtilmiştir (20). Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında; genel cerrahi asistanlarının %68,75'i medikolegal konularda bilgi düzeyini "kötü" veya "çok kötü" olarak değerlendirmiştir (21). Dünyada, tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimi programlarında uygulanmak üzere; tıp etiği ve sağlık hukuku konusunda

müfredat geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Örneğin; Birleşik Krallık'ta hekimlerin mezuniyet sonrası tıp etiği ve hukuk eğitimi ihtiyaçlarının değerlendirildiği bir çalışmada; hekimlerin görüşlerine göre oluşturulmuş bir müfredat programı önerilmiştir (22). Yaptığımız araştırmada; ülkemiz uzmanlık eğitimi müfredatlarında tıp etiği, sağlık hukuku, hekimlerin özlük hakları gibi konuların bulunmamasından ya da yetersiz olmasından bahseden herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

### **Hak ihlali Deneyimleri ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi**

Ülkemizde; mevcut sağlık sistemi uygulamaları, hekimlerin çalışma koşullarını ve haklarını kullanmasını güçleştirmektedir. Hekimlerin çalışma koşullarıyla ilişkili sorunları şöyle sıralanabilir: Bir günde bakılabilecek hasta sayısının sınırının olmaması (16,23), hasta başına ayrılan değerlendirme süresinin yetersiz olması (3,24), ağır iş yükü (25), uzun ve düzensiz çalışma saatleri (23,24,26–29), nöbet sayılarının fazlalığı (24,25), aralıksız 36 saat çalışma/nöbet ertesi izin hakkının kullanılamaması (24, 30, 31), yemek için ara verememe (26), koruyucu ekipman ve donanım eksikliği (24, 26), uygun olmayan çalışma ortamı/yüksek iş kazası riski (32), şiddet ve güvenlik önlemlerinin eksikliği (32, 33).

Çalışmamıza katılan uzmanlık öğrencilerinin üçte ikisinden fazlasının (%69,2) hak ihlali tanıklık deneyimi bulunmaktadır. Bulgumuz, ülkemizde hekim haklarının uygulanmasında sorun olduğunu desteklemektedir. Yine katılımcılar tarafından en çok çalışma koşulları ve güvenlik konulu hakların ihlal edildiğine tanık oldukları belirtilmiştir (Tablo-5). Hekimler; bu soruyu uzmanlık eğitimi öncesi deneyimlerine göre cevaplamış olabilirler. Bunun yanında; günlük çalışma süresi  $\geq 8$  saat ve belirsiz/değişken olan katılımcıların fazla olması (%54,7 ve %28,3), bir günde bakılan hasta sayısının ( $n=3-250$ ) ve aylık nöbet sayılarının ( $n=1-15$ ) değişken olması, bir ayda 10'dan fazla nöbet tutanların olması (%4,8) gibi bulgularımıza dayanarak, uzmanlık öğrencilerinin eğitim aldıkları kurumdaki çalışma koşullarını hak ihlali olarak değerlendirmiş olabilecekleri de düşünülmüştür.

Bir çalışmada; intörn hekimlerin %19,7'si hekim hakkı ihlaline tanık olduklarını belirtmişlerdir (17). Mesleki deneyim süresi ortalaması yaklaşık 3 yıl olan çalışma grubumuzun henüz meslek

hayatları başlamamış intörn hekimlere göre daha çok hak ihlaline tanık oldukları görülmüştür. Bu sebeple; hak ihlaline tanık olma durumunun hekimlerin sağlık sistemi içinde direkt olarak görev alma durumları ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. İkili ve ark.'larının çalışmasında; mesleki deneyim süresi 3 yıldan fazla olan uzmanlık öğrencilerinin şiddete uğrama sıklığı yani sağlıklı ve güvenli ortamda çalışma hakkının ihlaline tanık olma sıklığı daha fazla bulunmuştur (33).

Çalışmamızda; mesleki deneyim süresi, poliklinikte baktığı günlük hasta sayısı, günlük çalışma saati görece fazla olan ve nöbet tutan uzmanlık öğrencilerinin daha çok hekim hakkı ihlaline tanık olduğu görülmüştür. Çalışma yoğunluğu daha fazla olan hekimler, nitelikli sağlık hizmeti verme haklarının ihlal edildiğini düşünüyor olabilirler. Bir araştırmaya göre; hekimlerin %79'u hastalarına ayırdığı zamanın ve verdiği hizmetin yeterli olmadığını düşünmektedir (24). Nöbet sayıları ile hekim hakkı ihlaline tanık olma durumu arasında ilişki saptanmasa da nöbet tutanlar, tutmayanlara göre hekim hakkı ihlaline daha çok tanık olduklarını belirtmişlerdir. Nöbet tutan uzmanlık öğrencilerini ilgilendiren; nöbet sıklığı, nöbet ertesi izni, nöbet ücreti konularındaki sorunlar, katılımcıların cevaplarını etkilemiş olabilir.

Hekimlerin hak ihlalinin deneyimlemeleri, hakları konusundaki farkındalık düzeylerini arttırabilir. Öte yandan hakları konusunda farkındalığı az olan hekimlerin hak ihlallerini tanıma konusunda yetersiz olabilecekleri de unutulmamalıdır (17). Ancak; çalışmamızda uzmanlık öğrencilerinin, hekim hakları konusunda eğitim alma durumları ve bilgi düzeyleri ile hekim hakkı ihlaline tanık olma durumları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

### **Hekim Hakları Konusundaki Sorunlara Yönelik Görüşlerin İncelenmesi**

Çalışmamıza katılan uzmanlık öğrencileri; günümüzde en sık çalışma koşulları (%90,5), maaş (%89,5), hasta-hekim ilişkileri (%86,9) ile ilgili hekim haklarında sorun olduğunu düşünmektedir. Ülkemizde farklı hekim gruplarıyla yapılan çalışmalarda da benzer konulardaki sorunlara işaret edilmiştir. İntörn hekimlerin katıldığı bir çalışmaya göre, hekimlerin en önemli güncel sorunları; şiddet, mesai/nöbet saatlerinin fazlalığı, mesleğin değersizleştirilmesi, performansa bağlı maaş sistemidir (17). Uzmanlık öğrencilerinin en çok karşılaştığı

sorunlar; tıpta uzmanlık eğitiminin niteliği, nöbet ertesi izinler (31), çalışma saatlerinin fazlalığı, daha önemsiz işlerin verilmesi, hastalarla iletişim sıkıntısı yaşanması şeklinde belirtilmiştir (25). Genel cerrahlar arasında mesleki tükenmişliğin araştırıldığı bir çalışmada; maaş sistemi, sağlık çalışanlarına yönelik şiddet, tıbbi uygulama hatası davaları, çalışma koşulları, hasta yükü/hacmi, sağlık personeli sayısının yeterliliği, mobbing, çalışma saatleri konularında sorunlar olduğu belirtilmiştir (28).

Uzmanlık öğrencilerinin özlük ve sosyal hakları, görev yaptıkları kadro türlerine göre değişmektedir. Yabancı uyruklu hekimlere diğer uzmanlık öğrencilerine göre çok düşük miktarda maaş ödemesi yapıldığı, ek ödeme alamadıkları, sağlık sigortalarını kendilerinin yaptırmak zorunda olduğu bilinmektedir (5). Çalışmamızda; sosyal güvenlik hakları açısından dezavantajlı yabancı uyruklu hekimler; YÖK kadrosundaki uzmanlık öğrencilerine göre bu konuda sorun olduğunu daha çok (sırasıyla, %77,8 ve %44,1) düşünmektedir.

Yakın dönemde; sağlıkta şiddet, tıbbi uygulama hataları, maaş ve ek ödemeler, uzmanlık öğrencilerinin nöbetleri konularında "Beyaz Reform" olarak adlandırılan sistemi iyileştirmeye yönelik düzenlemeler yapılmıştır (34–39). Son düzenlemelerin çalışmamıza katılan uzmanlık öğrencileri tarafından da tanımlanan hekim haklarının sorunlu alanlarında yapıldığı görülmektedir. Ancak; bu düzenlemeler SBA ve YÖK kadroları ile sınırlı kalmış, YBU kadrolarına yönelik herhangi bir düzenleme yapılmamıştır. Uzmanlık öğrencileri kadro türleri arasında özlük hakları açısından eşitlik sağlanmalıdır.

### **Çalışmanın Sınırlılıkları**

Hekim hakları eğitimi alma ve bilgi düzeyi konusundaki sonuçlar; tıpta uzmanlık öğrencilerinin öz değerlendirmelerine dayanmaktadır. Mevcut yasal düzenlemelerde yapılan değişiklikler veya yeni düzenlemeler; uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları konusundaki bilgi düzeylerini, farkındalıklarını ve görüşlerini etkileyecektir. Çalışmamız kesitsel tipte olduğundan, hekim hakları konusundaki bilgi düzeyi öz değerlendirmeleri ve ilişkili değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisinin yönü belirsizdir. Çalışmamız katılımcıları; yalnızca bir üniversite hastanesindeki tıpta uzmanlık öğrencilerini içermektedir. Ülkemizde tıpta uzmanlık eğitimi verilen diğer kurumlarda görev yapan uzmanlık öğrencilerinin ve diğer hekim

gruplarının bakış açılarının farklı olması da olasıdır. Bu nedenle; elde ettiğimiz bulgular ülkemiz için genellenememektedir. Uzmanlık öğrencilerinin yaklaşık 1/3'üne ulaşılabilmiş olması çalışmamızın bir başka sınırlılığıdır.

## SONUÇ

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin hekim hakları konusundaki eğitim ve bilgi düzeylerine ilişkin öz değerlendirmelerini, hak ihlali deneyimlerini ve hekim haklarının güncel sorunlarına yönelik görüşlerini incelediğimiz bu çalışmada; katılımcıların çoğu (%87) hekim hakları konusundaki bilgisini "az" ve "orta" düzey olarak belirtmiş olup uzmanlık öğrencilerinin bu konuda kendilerini eksik buldukları ve eğitime gereksinim duydukları gösterilmiştir. Tıp fakültesi eğitimi döneminde hekim hakları konusunda eğitim alma oranı (%72,1), uzmanlık eğitimi dönemindeki oranın (%29,7) yaklaşık 2,5 katıdır. Tıp fakültesinde ve uzmanlık eğitimleri sırasında hekim hakları konusunda eğitim alan katılımcıların yaklaşık 4/5'i aldıkları eğitimin yetersiz olduğunu düşünmektedir. Çalışmamızda; hem hekim hakları eğitiminin hem de hasta hakları eğitiminin, hekim hakları, hasta hakları ve yasal düzenlemeler konusunda bilgi düzeylerine etkisinin olumlu olduğu gösterilmiştir. Hem tıp fakültesi hem de uzmanlık eğitim programlarında hekim hakları öğretimine daha fazla zaman ve kaynak ayrılması gerekmektedir. Tıp fakülteleri, eğitim programlarını UÇEP-2020 standartlarına uygun hale getirmelidir. Uzmanlık eğitim programlarında, hekim hakları ve hasta hakları eğitimlerine ayrıca önem verilmelidir. Tüm uzmanlık eğitimi müfredatlarına hekim hak ve sorumlulukları konusunda hedefler konulmalı, hekimlerin karşılaşılabileceği hukuki-etik durumlar ile bu durumlardaki haklarına yer verilmelidir.

## Kaynaklar

1. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı-2020. Erişim adresi: <https://www.yok.gov.tr/kurumsal/idari-birimler/egitim-ogretim-dairesi/ulusal-cekirdek-egitimi-programlari>. Erişim tarihi: 22.05.2022.
2. Türk Tabipleri Birliği Hekim Hakları Bildirgesi. Kabul tarihi: 26.06.2009. Güncelleme tarihi: 24.11.2019. Erişim adresi: [https://www.ttb.org.tr/makale\\_goster.php?Guid=484cccb8-9041-11ea-9b7d-6d38d16eb233](https://www.ttb.org.tr/makale_goster.php?Guid=484cccb8-9041-11ea-9b7d-6d38d16eb233). Erişim tarihi: 28.12.2021.
3. Görür Tuncel N. Hasta hakları ile çalışan hakları içerisinde hekim haklarının birbirini etkileyen faktörlerinin tıp etiği açısından analizi: Hekim görüşleri. Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Atıcı. Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2019.
4. Az A, Karaman Mİ. COVID-19 günlerinde hekim haklarını tekrar düşünmek. Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuk ve Tarih Dergisi. 2022;30(1):89-95.

Verilecek eğitimlerin hekim hakları bilgi düzeyleri üzerinde uzun dönemde etkili olması sağlanmalıdır. Hekim hakları konusu; devamlı gelişme ve pekiştirme gerektirdiğinden, hekimlerin bilgi düzeyleri sürekli eğitim kapsamında hizmet içi eğitimler, kurslar, seminerler vb. etkinliklerle desteklenmelidir.

Uzmanlık öğrencilerinin üçte ikisinden fazlasının (%69,2) hekim hakkı ihlaline tanık olduğu çalışmamızda; mesleki deneyim süresinin, günlük hasta sayısının, günlük çalışma saatinin daha fazla olması ve nöbet tutma durumu; hekim hakkı ihlali tanıklığı ile ilişkilendirildi. Uzmanlık öğrencileri; en sık çalışma koşulları (%90,5), maaş (%89,5), hasta-hekim ilişkileri (%86,9) konusundaki hekim haklarında sorun olduğunu düşünmekteydi. Ülkemizde, hekim haklarının korunması ve geliştirilmesi konusunda uygulanabilir yasal düzenlemelere ihtiyaç vardır. Hekim haklarının açıkça tanımlanması, mevcut yasal düzenlemelerde yer alan durumlarla birlikte değerlendirilerek konumlandırılması gerekmektedir. Hekimlerin çalışma yaşamları (çalışma koşulları, işin ekonomik getirisi gibi) desteklenmeli, meslek itibarları yeniden oluşturulmalı, çalışma ve sosyal güvenlik hakları geliştirilmelidir.

Hekimler; hakları konusunda önce kendileri bilgiye açık ve araştırmacı olmalıdır. Bu yaklaşım; mesleki sorunların ve kaynağının ortaya konması açısından da önemlidir. Literatür; hekim hakları konusunun ve sorunlarının gelişim ve değişim hızının gerisindedir. Gündemi takip edecek nitelikte ve düzenli olarak çalışma yapılması, bu konuda ilerleme kaydedilmesi için gereklidir.




**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

5. TTB Asistan ve Genç Uzman Hekimler Kolu, 24.04.2021 tarihli Asistan Hekim Olmak Çalıştay Raporu. Erişim adresi: [https://www.ttb.org.tr/haber\\_goster.php?Guid=59aacb8c-a4f8-11eb-ae7d-85666df1736a](https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=59aacb8c-a4f8-11eb-ae7d-85666df1736a). Erişim tarihi: 01.07.2022.
6. Demirel B. Hekimin yasal sorumlulukları. Gazi Tıp Dergisi. 2005;16(3):99-106.
7. Çetin E. Hekimlerin tıp hukuku ve mevzuatlar hakkında bilgi düzeyi ve davranışları. Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet Keskin. Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi; Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2018.
8. Derhem B. Hekimlerin mevzuata göre sahip oldukları haklar ve cezai sorumlulukları konusunda bilgi düzeyi ve davranışları. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Ungan. Ankara: Ankara Üniversitesi; Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016.
9. Karakuş Yılmaz B, Topcu H, Acar YA. Acil hekimlik perspektifinden hekimlerin hukuki yükümlülüklerinin değerlendirilmesi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2017;51(2):142-8.
10. Ayvaz A, Ekin İ, Savcı C, Şerbetçi G. Kamu kurumlarında çalışan hekimlerin sağlık hukukuna bakışının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku ve Tarihi Dergisi. 2018;26(2):49-56.
11. Çınar Tanrıverdi E. Erzurum il merkezinde görev yapan hekimlerin, hasta hakları konusunda bilgi, tutum, davranışları ve etkili faktörlerin değerlendirilmesi. Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Talip Şener. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2019.
12. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı-2014. Erişim adresi: [https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/medtip\\_752c6.pdf](https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/medtip_752c6.pdf). Erişim tarihi: 12.12.2022.
13. Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 26.04.2014, Resmî Gazete Sayısı: 28983. Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=19629&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>. Erişim tarihi: 24.03.2022.
14. Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 03.09.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31942. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/09/20220903-2.htm>. Erişim tarihi: 08.09.2022.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Tıpta Uzmanlık Kurulu, Tıp ve diş hekimliği alanlarındaki uzmanlık dallarının çekirdek müfredatları. Erişim adresi: <https://tuk.saglik.gov.tr/TR-82498/mufredatlar.html>. Erişim tarihi: 23.06.2022.
16. Teke H, Alkurt Alkan H, Başbulut AZ, Cantürk G. Tıbbi uygulama hataları ile ilgili kanuni düzenlemelere hekimlerin bakışı ve bilgilendirme düzeyi: Anket çalışması. Türkiye Klinikleri Adli Tıp ve Adli Bilimler Dergisi. 2007;4(2):61-7.
17. Yaşar D. Seçilmiş bir tıp fakültesi dönem VI öğrencilerinin hekim hakları konusundaki görüş ve farkındalık durumlarının incelenmesi (2018). Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2019;28(3):181-190.
18. Kara M. Tıpta uzmanlık eğitimi ve öğrencileri ile ilgili mevzuat ve mahkeme kararları. Aktaş EÖ, Kaya A, editörler. Tıpta uzmanlık eğitimi ve uzmanlık öğrencilerinin hak ve sorumlulukları. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.34-44.
19. Chen C, Kotliar D, Drolet B. Medical education in the United States: do residents feel prepared? Perspect Med Educ. 2015;4:181-5.
20. Hughes KE, Cahir TM, Nordlund D, Keim SM, Hughes PG. Fear not: Utilizing simulation for medical malpractice education. J Med Educ Curric Dev. 2022;9:1-7.
21. Zhao B, Cajas-Monson LC, Ramamoorthy S. Malpractice allegations: A reality check for resident physicians. Am J Surg. 2019;217(2):350-5.
22. Machin LL, Latcham N, Lavelle C, Williams RA, Corfield L. Exploring the perceived medical ethics and law training needs of UK foundation doctors. Med Teach. 2020;42(1):92-100.
23. Mete B, Değer M, Pehlivan E. Doktorlarda mesleki tükenmişlik sendromuna çalışma yaşam kalitesinin etkisi. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences. 2020;25(2):94-101.
24. Türkiye'de doktorların yaşam kalitesi araştırması. Türkiye Raporu, Mayıs 2022. Erişim adresi: <https://turkiyeraporu.com/arastirma/mayis-ayi-ozel-dosyasi-turkiyede-doktor-olmak-7971/>. Erişim tarihi: 30.06.2022.

25. Uyar M, Eren G, Yücel M. Bir üniversite hastanesinde araştırma görevlisi olarak çalışan hekimlerin tükenmişlik düzeyi ve iş doyumunu durumları ve etkileyen faktörlerin değerlendirilen kesitsel çalışma. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2021;41(3):234-41.
26. Acil Servis hekimleri özlük hakları anketi sonuçları. İzmir Tabip Odası. Yayın tarihi: 05.10.2021. Erişim adresi: <http://www.izmirtabip.org.tr/basin-aciklamasi-acil-servis-hekimleri-sorunlarına-acil-cozum-istiyorlar>. Erişim tarihi: 01.07.2022.
27. Aslan D, Şengelen M, Erişgen G. Hekimler arasında tükenmişlik durumu ve ilişkili faktörler araştırma raporu. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2021. Erişim adresi: [https://www.ttb.org.tr/yayin\\_goster.php?Guid=9fe6e136-71f2-11ec-a83c-469e4684c346](https://www.ttb.org.tr/yayin_goster.php?Guid=9fe6e136-71f2-11ec-a83c-469e4684c346). Erişim tarihi: 18.06.2022.
28. Celik SU, Aslan A, Coskun E, Coban BN, Haner Z, Kart S, Skaik MNI, Kocer MD, Ozkan BB, Akyol C. Prevalence and associated factors for burnout among attending general surgeons: a national cross-sectional survey. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):39.
29. Türk Tabipleri Birliği ortak görüş 2010 anket verileri: Hekimlerin çalışma koşulları, işyükü ve işgücüne ilişkin ortak görüş. Erişim adresi: [https://www.ttb.org.tr/yayin\\_goster.php?Guid=de020b88-9472-11e7-914a-a458ccf77150](https://www.ttb.org.tr/yayin_goster.php?Guid=de020b88-9472-11e7-914a-a458ccf77150). Erişim tarihi: 19.06.2022.
30. Sakızcı Uyar B, Alptekin A, Dönmez A. Impact of the COVID-19 pandemic on anaesthesiology and reanimation residency training in Turkey. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2022;50(1):29-33.
31. Yılmaz Y, Uçar E, Ertin H. Tıpta uzmanlık eğitimi ve asistan hekimlerin sorunlarının irdelenmesi: Bir anket çalışması. Tıp Eğitimi Dünyası. 2019;18(54): 21-9.
32. Yalcin Ocak N, Yesilaras M, Eyler Y, Hakoglu O. Occupational accidents of emergency medicine residents in Turkey. Int J Occup Saf Ergon. 2021;12:1-6.
33. İkişik H, Kutay Yılmaz F, Karacanoğlu A, Kadayif A, Güven İ, Özdemir GM ve ark. Araştırma görevlisi hekimlerin sağlıkta şiddete maruz kalma durumları ve sağlıkta şiddet konusundaki düşüncelerinin değerlendirilmesi. Abant Tıp Dergisi. 2021;10(1):55-64.
34. Sağlık Bakanlığı Ek Ödeme Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 12.08.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31921. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/08/20220812-9.htm>. Erişim tarihi: 08.09.2022.
35. Türk Ceza Kanunu ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Resmî Gazete Tarihi: 27.05.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31848. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/05/20220527-7.htm>. Erişim tarihi: 08.09.2022.
36. Sağlık Meslek Mensuplarının Tıbbî İşlem ve Uygulamaları Nedeniyle Soruşturulmasına ve İdarece Ödenen Tazminatın Rücu Edilmesine Dair Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi: 15.06.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31867. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/06/20220615-14.htm>. Erişim tarihi: 14.07.2022.
37. Sağlıkla İlgili Bazı Kanunlarda ve 375 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Resmî Gazete Tarihi: 23.06.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31875. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/06/20220623-11.htm>. Erişim tarihi: 08.09.2022.
38. Devlet Memurları Kanunu ile Bazı Kanunlarda ve 375 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Resmî Gazete Tarihi: 05.07.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31887. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/07/20220705-1.pdf>. Erişim tarihi: 08.09.2022.
39. Aile Hekimliği Sözleşme ve Ödeme Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi: 25.08.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31934. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/08/20220825-18.pdf>. Erişim tarihi: 08.09.2022.

## Hashimoto's encephalopathy presenting with unusual clinical findings in pediatric population: revision of the diagnostic criteria

### *Pediyatrik popülasyonda alışılmamış klinik bulgularla bulunan Hashimoto ensefalopatisi: tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi*

Hande Gazeteci Tekin<sup>1</sup>  Sanem Yılmaz<sup>2</sup>  Murat Ayar<sup>3</sup> 

Pınar Edem<sup>1</sup>  Hasan Tekgul<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, İzmir Bakırçay University, Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Ege University, Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, İzmir Bakırçay University, Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Hashimoto's encephalopathy is a rare progressive and relapsing disease of presumed autoimmune origin associated with high titers of thyroid antibodies. Also named steroid-responsive encephalopathy, the disease can be cured with early treatment. Hashimoto's encephalopathy may occur with various clinical manifestations, but it often presents with symptoms such as seizures, confusion, hallucination, sleep abnormalities, and behavioural problems. Patients are mostly euthyroid or mildly hypothyroid. Hashimoto encephalopathy is a controversial diagnosis for misdiagnosis and overdiagnosis because of the high prevalence of thyroid antibodies in the population. Therefore, this diagnosis requires strict criteria that can highly indicate the diagnosis. We aimed to present the diagnosis and treatment processes from unusual symptoms of patients who are considered to have Hashimoto's encephalopathy with very strict criteria.

**Materials and Methods:** Here we present five pediatric patients diagnosed with Hashimoto's encephalopathy between 2013 and 2023. The clinical signs and symptoms, laboratory findings, treatment options and response to treatment were obtained from patient records retrospectively.

**Results:** On admission, patients had striking behavioural changes such as hallucinations, insomnia, purposeless laughing as well as signs of encephalopathy such as status epilepticus and confusion; neurological sequelae; history of surgery, and fever. All patients had high levels of thyroid antibodies and they responded perfectly to steroid treatment in a short period of time.

**Conclusion:** Hashimoto's encephalopathy should be considered in all patients presenting with encephalopathy in the pediatric age group. These patients may have unusual and clinical manifestations.

**Keywords:** Hashimoto's encephalopathy, thyroid antibodies, neuropsychiatric symptoms

### ÖZ

**Amaç:** Hashimoto ensefalopatisi, yüksek antikor titrelerinde tiroid antikorları ile ilişkili varsayılan otoimmün kökenli, nadir görülen, ilerleyici ve tekrarlayan bir hastalıktır. Steroide duyarlı ensefalopati olarak da adlandırılan bu hastalık, erken tedavi ile tedavi edilebilir.

Corresponding author: Murat Ayar  
Department of Pediatrics, İzmir Bakırçay University, Faculty of  
Medicine, İzmir, Türkiye  
E-mail: [muratayar45@gmail.com](mailto:muratayar45@gmail.com)  
Application date: 15.02.2023 Accepted: 01.05.2023



Hashimoto ensefalopatisi çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkabilir, ancak çoğu zaman nöbetler, konfüzyon, halüsinasyon, uyku anormallikleri ve davranış sorunları gibi semptomlarla da kendini gösterir. Hastaların birçoğu ötiroid veya hafif hipotiroiddir. Genel popülasyonda tiroid antikollarının yüksek görülme oranları nedeniyle Hashimoto ensefalopatisi tanısı tartışmalıdır. Bu nedenle, oldukça katı kriterler ile tanı koymak uygun olacaktır. Bu çalışmada, bu kriterler ile saptadığımız Hashimoto ensefalopatili olgularımızdan olağandışı prezente olanların tanı ve tedavi süreçlerini sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışmada, 2013 ile 2023 yılları arasında Hashimoto ensefalopatisi tanısı konan beş pediatrik hasta dikkate alındı. Klinik belirti ve bulguları, laboratuvar bulguları, tedavi seçenekleri ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak hasta kayıtlarından elde edildi.

**Bulgular:** Hastaların başvurularında halüsinasyonlar, uykusuzluk, amaçsız gülme gibi çarpıcı davranış değişikliklerinin yanı sıra status epileptikus ve konfüzyon gibi ensefalopati bulgular gözlemlendi. Tüm hastalarda yüksek tiroid antikolları seviyeleri gözlemlendi ve steroid tedavisine hastalardan kısa sürede çok iyi yanıt alındığı görüldü.

**Sonuç:** Ensefalopati ile başvuran pediatrik yaş grubundaki tüm hastalarda Hashimoto ensefalopatisi düşünülmelidir. Bu hastalarda alışılmadık, olağandışı ve klinik belirtileri olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Hashimoto ensefalopatisi, tiroid antikolları, nöropsikiyatrik semptomlar.

## INTRODUCTION

Hashimoto's encephalopathy is an autoimmune disease with a wide range of neurological symptoms that often respond to steroid therapy. It usually presents with paralysis, seizures, psychiatric and behavioral changes, lack of coordination, and coma. Some studies have classified the disease into two subgroups: 1. Vasculitic type with stroke-like episodes 2. Diffuse progressive type with deterioration of mental functions (1, 2). Electroencephalography (EEG) and cranial imaging findings aren't specific to the condition (1, 3, 4). Although the pathophysiology hasn't been completely elucidated, it's presumed to be originated from autoimmune mechanisms (3). Thyroperoxidase antibodies (TPOAb) are high, whereas patients can be euthyroid, hypothyroid, or rarely hyperthyroid. The disorder is mostly seen in adults, but it can also present in childhood. According to most studies, diagnosis can be made with the following criteria: 1) Presence of neurological clinical manifestations after ruling out other causes of encephalopathy, 2) Presence of increased thyroid antibodies, 3) Significant clinical improvement after treatment with immunomodulators (1-4). However, we developed more strict criteria to make a more accurate diagnosis which are: 1) Encephalopathy with seizures, myoclonus, hallucinations, or stroke-like episodes, 2) At least one positive thyroid antibodies, 3) Imaging findings in favor of thyroiditis, 4) Absence of other neuronal antibodies in serum and cerebrospinal fluid (CSF), 5) Reasonable exclusion of alternative

causes (toxic, metabolic, neoplastic), 6) Normal or non-specific changes on brain magnetic resonance imaging (MRI), 7) Complete or near-complete return to the baseline neurologic status with steroid treatment. Herein after we present five cases of Hashimoto's encephalopathy diagnosed according to these strict criteria and responded promptly to systemic steroid treatment.

## MATERIALS and METHODS

In this study, we evaluated five pediatric patients diagnosed with Hashimoto's encephalopathy at the pediatric neurology department of two tertiary hospitals in 2013 and 2023. The complaints, clinical signs and symptoms on admission, laboratory findings, preferred treatment methods, response to treatment, and duration of follow-up and short term prognosis were obtained from patient records retrospectively.

The strict diagnostic criteria of our pediatric neurology team were as follows: 1) Encephalopathy with seizures, myoclonus, hallucinations, or stroke-like episodes, 2) At least one positive thyroid antibodies, 3) Imaging findings in favor of thyroiditis, 4) Absence of other neuronal antibodies in serum and cerebrospinal fluid (CSF), 5) Reasonable exclusion of alternative causes (toxic, metabolic, neoplastic), 6) Normal or non-specific changes on brain magnetic resonance imaging (MRI), 7) Complete or near-complete return to the baseline neurologic status with steroid treatment.

Patients who did not meet these criteria were excluded in order not to cause any diagnostic confusion.

## RESULTS

Eleven patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis between the specified dates were enrolled. However, there were 8 patients who met all of the seven criteria we created. Three of these patients were diagnosed as classical Hashimoto encephalopathy with seizures, encephalopathy, marked antibody elevations and thyroid ultrasonography findings. Five of the patients were presented due to their different and unusual presentations.

### CASE 1

A previously healthy, 8-year-old girl was referred with confusion and repetitive myoclonic jerks. From her history, we learned that she'd been febrile for five days and received antibiotics for a urinary tract infection. On admission, her neurological examination was normal. However, she had three episodes of generalized tonic-clonic seizures within the following two hours. Since the seizures didn't respond to levetiracetam and phenytoin intravenous boluses, midazolam treatment was commenced. She was then intubated and transferred to the intensive care unit. Although direct microscopic examination of the CSF was normal, she was put on empirical cefotaxime and acyclovir treatments because meningoencephalitis couldn't be ruled out. A few days later, she was extubated and retransferred to the pediatric neurology department. Her persistent orofacial myoclonic seizures were treated with clonazepam. On follow-up, she couldn't recognize her family members, saw objects larger or smaller than normal, had hallucinations and purposeless laughing attacks.

Her cranial MRI revealed a signal increase on the bilateral posterior horns in the T2A sequence. Viral serology and culture tests were negative in CSF and plasma samples. Complete blood count (CBC), biochemical and toxicological examination were normal. Laboratory tests for autoimmune vasculitis revealed normal results. Neuroantibody panel for autoimmune encephalitis were negative. While TPOAb was 458 IU/ml (normal:0-45), and thyroglobulin antibody (TgAb) was 56 IU/ml (normal:0-40), she was euthyroid (fT<sub>3</sub>:1,94 ug/dl, fT<sub>4</sub>:1,10 ug/dl, TSH:2,4 mIU/L). Thyroid ultrasonography (USG) revealed irregularities in the gland contours and parenchymal heterogeneity. Her electroencephalography (EEG) showed slow background rhythm and left frontotemporal epileptiform discharges. She was diagnosed with Hashimoto's encephalopathy and treated with pulse methylprednisolone (1 g/day) for three days, followed by oral methylprednisolone (1 mg/kg/day). On the fourth

day of treatment, myoclonic jerks ceased, and psychiatric symptoms disappeared. She had no further complaints for the next 8 months.

### CASE 2

A 15-year-old girl with spastic diplegia was admitted with fever, insomnia, purposeless laughing and hallucinations. On admission, she was agitated, with an intermittent lack of orientation and cooperation.

From her history, we learned that she was a 30 weeker 1100 g premature infant and had mild motor-mental retardation. On admission, she had uncontrolled emotional outbursts like purposeless laughing, didn't answer questions, and constantly repeated her name. Except for spastic diplegia due to prematurity, her physical examination was normal. The pediatric psychiatrist didn't observe any psychotic or depressive disorder.

The EEG showed isolated low amplitude synchronous slow wave activities on the frontal areas of the hemispheres. The cerebral MRI, MR angiography, and MR venography was normal except for the congenital hypoplasia of the left transverse sinus and increased signal intensity in the periventricular white matter due to prematurity. These abnormalities weren't associated with the current clinical manifestation.

CBC, biochemical and toxicological examination of the blood and the CSF were normal. Neuronal antibodies were negative in the CSF and plasma samples. Thyroid function tests and thyroid antibodies (TSH: 8.09 µIU/ml, fT<sub>4</sub>:1.13 ng/dl, TPOAb: 587 IU/ml, TgAb: 372 IU/ml) were consistent with subclinical hypothyroidism. Pseudo-nodular appearance and increased vascularization in both thyroid lobes favoring thyroiditis were detected on thyroid USG.

The case was diagnosed with Hashimoto's encephalopathy and treated with 1 g methylprednisolone for three days, followed by oral methylprednisolone (1 mg/kg/day) scheduled for 6 months. After one week, purposeless laughing, persecutory thoughts, and echolalia disappeared.

### CASE 3

A 10-year-old boy was referred with persistent fever and vomiting for one week, a tendency to sleep, and not being able to talk and walk for the last few days. He had motor mental retardation and left hemiparesis due to acute necrotizing encephalitis at seven months of age. He was able to walk, take wide steps, and build short sentences previously.

On physical examination, he had confusion, disorientation, and dis-cooperation. He was unable to speak, he could not stand, even sitting

was ataxic, deep tendon reflexes were brisk and left hemiparesis was present. He was examined for central nervous system infection, vasculitis, neurometabolic diseases, cerebral venous thrombosis, mitochondrial diseases, and immunodeficiency due to recurrent encephalitis. He was treated with empirical ceftriaxone and acyclovir until the serological and CSF results were negative for viral and bacterial meningoencephalitis.

Neurometabolic examinations were normal. The biochemical analyses of the CSF were found normal except for 0,7 g/L protein and pleocytosis. Direct examination of the CSF for bacterial and viral infections, as well as viral and bacterial serological tests from plasma samples were negative. Bacterial cultures of CSF and blood samples were negative. Plasma immunoglobulin levels and lymphocyte panel were normal for his age. Autoantibodies for collagen vascular diseases and neuronal antibodies from the plasma and CSF samples were negative. Thyroid function tests were normal; however, thyroid antibodies were high (TPOAb:635 IU/ml, TgAb:165 IU/ml). Thyroid Doppler USG revealed an enlarged left thyroid lobe and asymmetrical increased vascularity.

EEG revealed a paroxysmal disorder consisting of synchronous slow waves in the frontal regions of both hemispheres. There was T2 hyperintensity around the anterior horns of the ventricles due to encephalitis sequelae in cranial MRI. MR angiography and MR venography were normal.

The case was diagnosed with Hashimoto's encephalopathy and treated with pulse methylprednisolone (1 g/kg/day) for three days, followed by intravenous immunoglobulin (IVIG) of 1 g/kg for two days. He recovered dramatically after the pulse steroid therapy and started sitting, talking, and walking two days later. The methylprednisolone was administered at 1 mg/kg/day for 3 months and terminated by reducing the dosage for three months. He had no complaint in 1-year follow-up.

#### **CASE 4**

A 7-year-old previously healthy boy was admitted to the pediatric emergency department with acute ataxia. He had fever, weakness, vomiting, and headache that started one week before admission. From his family, we learned that he had aggressive behavior for the last 2-3 weeks and had been fighting at school. On physical examination, he had an amimic face and a decreased mental status, he had meaningless speech and he couldn't answer the questions, he could stand upright but couldn't walk due to

ataxia. Subsequently, we observed myokymic twitches on his face.

Laboratory examinations including CBC, viral markers, toxic compounds, biochemical tests, vasculitic markers, autoimmune and infectious markers, neuronal antibodies from plasma and CSF were normal. Thyroid function tests were normal, but TPOAb was 2435 IU/ml, and TgAb was 145.9 IU/ml. Thyroid USG was compatible with chronic thyroiditis.

Cranial MRI was normal. Isolated sharp wave activities in the centrotemporal part of the left hemisphere were recorded in EEG.

One day after admission, he had right-sided focal seizures and myoclonic jerks in the distal upper extremities. Despite infusions of levetiracetam, phenytoin, and midazolam, seizures could not be satisfactorily controlled. One gram methylprednisolone was commenced and continued for three consecutive days. Then the treatment was maintained at a dose of 2 mg/kg/day. The seizures were controlled on the second day of treatment. He was discharged with levetiracetam and oral low-dose methylprednisolone. Both drugs were discontinued by 6 months and he was followed for a year without any complaints.

#### **CASE 5**

A 14-year-old previously healthy girl was referred from the pediatric surgery department due to generalized seizures after an appendectomy operation. From her history, we learned that she had a fever and abdominal pain for the last two days, and she was operated for acute appendicitis. She then had seizures on the postoperative second day and developed hallucinations and purposeless laughing.

Her neurological examination was normal. CSF studies were negative for any viral and bacterial infection. CSF biochemical analysis was normal. Neuronal antibodies were negative in both CSF and plasma. Toxic compounds were negative in plasma and urine. Screening for collagen and metabolic diseases were normal. Thyroid functions tests revealed a hypothyroid state (TSH: 14.7  $\mu$ IU/ml; fT<sub>4</sub>: 0.36 pmol/L) with high-levels of thyroid antibodies (TPOAb: 560.8 IU/ml, TgAb: 122.7 IU/ml). Thyroid USG was compatible with chronic thyroiditis. Levothyroxine was started for hypothyroidism. Cranial MRI was normal, and EEG showed slowing of the background activity. The patient received 1g methylprednisolone for 3 days for Hashimoto's encephalitis. Her psychiatric symptoms improved within one week. Oral steroid therapy was continued for 6 months.

Features of all cases are summarized in Table-1.

**Table-1.** Features of the Cases with Hashimoto's Encephalitis.

	Case-1	Case-2	Case-3	Case-4	Case-5
<b>Age (years)</b>	8	15	10	7	14
<b>Gender</b>	Female	Female	Male	Male	Female
<b>Symptoms/ complaints on admission</b>	Myoclonic seizures Fever Confusion	Fever Insomnia Hallucination	Fever Vomiting Oversleeping Unable to talk Unable to walk	Acute ataxia	Seizure Hallucination Purposeless laughing
<b>History</b>	Receiving antibiotics for 5 days with the diagnosis of urinary tract infection	30 w premature birth 45 days hospitalization Motor-mental retardation Under special education program	Motor-mental retardation and left hemiparesis due to acute necrotizing encephalitis at 7 months of age	Fever, sore throat, headache, vomiting 1 week prior to admission aggressive behavior for the last 2-3 weeks	Fever and abdominal pain for the last 2 days Appendectomy
<b>Neurologic Examination</b>	Loss of memory Blurred vision Hallucination	Spastic diplegia Uncontrolled emotional outbursts	Confusion Lack of orientation and cooperation Aphasia Left hemiparesis Brisk deep tendon reflexes	Decreased mental status Hypomimic face Myokymic twitches on face Ataxia	Normal
<b>CSF Findings</b>	Normal	Normal	Protein: 0,7 g/L Pleocytosis	Normal	Normal
<b>Thyroid Function Tests</b>	TPOAb: 458 IU/ml TgAb: 56 IU/ml TSH: 2.4 mIU/L fT <sub>4</sub> : 1.10 ug/dl fT <sub>3</sub> : 1.94 ug/dl	TPOAb: 587 IU/ml TgAb: 372 IU/ml TSH: 8.09 mIU/L fT <sub>4</sub> : 1.13 ng/dl	TPOAb: 635 IU/ml TgAb: 165 IU/ml	TPOAb: 2435 IU/ml TgAb: 145.9 IU/ml	TPOAb: 560.8 IU/ml TgAb: 12.7 IU/ml TSH: 14.7 mIU/L fT <sub>4</sub> : 0.36 pmol/L
<b>Cranial MRI</b>	Increase of signal on the T2A sequence located on the bilateral posterior horn	Congenital hypoplasia of the left transverse sinus Increased signal intensity in the periventricular white matter	T2 hyperintensity around the anterior horns of the ventricles due to encephalitis sequelae	Normal	Normal
<b>Thyroid USG</b>	Irregularities on the thyroid gland contours and heterogeneity on parenchymal echogenicity	Pseudo-nodular appearance and increased vascularization in both thyroid lobes favoring thyroiditis	Enlarged left thyroid lobe and asymmetrical increased vascularity	Findings compatible with chronic thyroiditis	Findings compatible with chronic thyroiditis
<b>EEG</b>	Slow background rhythm and left frontotemporal epileptiform discharges	Isolated low amplitude synchronous slow wave activities on the frontal areas of the hemispheres.	Paroxysmal disorder consisting of synchronous slow waves in the frontal regions of both hemispheres.	Isolated sharp wave activities in the centrottemporal part of the left hemisphere	Slowing of the background activity
<b>Treatment</b>	IV Pulse methylprednisolone (1 g/d-3 days) Oral methylprednisolone (1 mg/kg/d; 3 months)	IV Pulse methylprednisolone (1 g/d-3 days) Oral methylprednisolone (1 mg/kg/d; 3-6 months)	IV Pulse methylprednisolone (1 g/d-3 days) IVIg (1 g/kg- 2 days) Oral methylprednisolone (1 mg/kg/d; 3-6 months)	IV Pulse methylprednisolone (1 g/d-3 days) Oral methylprednisolone (2 mg/kg/d; 6 months)	IV Pulse methylprednisolone (1 g/d-3 days) Oral methylprednisolone (1 mg/kg/d; 6 months)
<b>Respond to Treatment</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

CSF: Cerebrospinal Fluid, MRI: Magnetic Resonance Imaging, EEG: Electroencephalography, TPOAb: Thyroperoxidase antibodies, TgAb: Thyroglobulin antibody, TSH: Thyroid-stimulating hormone, fT<sub>4</sub>: thyroxine, fT<sub>3</sub>: triiodothyronine, IVIG: Intravenous immunoglobulin

## DISCUSSION

Hashimoto's encephalopathy was first described in 1966 by Brain et al., who reported a case of a 49-year-old man with hypothyroidism, who had high thyroid antibodies levels and responded to steroid treatment following the state of confusion and coma caused by the slow progress of symptoms such as dementia (5). Hashimoto's encephalitis is currently defined as acute-subacute encephalopathy, an elevated level of at least one of the thyroid antibodies, and no other reason to explain the existing encephalopathic state (2-5). However, clinicians face a contradiction in such cases. When diagnosed with such few criteria, cases can sometimes be over diagnosed, and some researchers think that thyroid antibodies positivity, which is common in the general population, is detected incidentally in encephalopathic patients (6). Therefore, we developed more strict criteria which are: I. Encephalopathy with seizures, myoclonus, hallucinations, or stroke-like episodes, II. At least one positive thyroid antibodies, III. Imaging findings in favor of thyroiditis, IV. Absence of other neuronal antibodies in serum and CSF, V. Reasonable exclusion of alternative causes (toxic, metabolic, neoplastic), VI. Normal or non-specific changes on brain MRI, VII. Complete or near-complete return to baseline neurologic status with steroid treatment. We saw that patients who met the first six criteria responded promptly to steroid treatment and therefore, we think that the seventh parameter should also be present to support the diagnosis.

In the pediatric population, Hashimoto's encephalitis is frequently observed between the ages of 13 and 18 and mostly in girls by 88% (4). Our patients were between the ages of 8 and 15 and three were girl.

There are two types of clinical outset described for adults. While the vasculitic-type causes symptoms such as recurrent hemiparesis, aphasia, ataxia and moderate cognitive impairment, the diffuse progressive type presents with amnesia, hallucinations, and psychotic episodes. The symptoms like seizures, stupor, coma, tremor, and myoclonus may be observed in both types. Pediatric patients are generally referred with a slowly progressing encephalopathy showing symptoms specific to diffuse progressive types such as impaired consciousness, cognitive impairment, underachievement in school, ill-temper, attention

deficit, and myoclonic and generalized tonic-clonic seizures (4,7). Four of our patients presented with seizures, and two of them were accompanied by myoclonic jerks. Ferracci et al. reported that the most common complaints of 121 patients were seizures and myoclonus (8). As introduced with many cases in the literature (9-11), two of our patients also presented with status epilepticus. However, even if status epilepticus is controlled, Hashimoto's encephalitis is very likely to be underdiagnosed in children since the post-consciousness period is slow or it's thought to be associated with previous neurological sequela.

The clinical symptoms of our patients varied widely. Confusion, psychiatric symptoms, seizures, and myoclonus were prominent. Presence of psychiatric symptoms in four patients, especially purposeless laughing attacks in three, was remarkable. In the literature, there are pediatric cases in whom purposeless laughing is defined among the psychiatric symptoms of Hashimoto's encephalitis (10,12).

Four of the patients had a febrile illness before encephalopathic symptoms. Two patients had neurological deficits due to prematurity and acute necrotizing encephalitis. Case 5 had Hashimoto's encephalitis immediately after the appendectomy. Except for one patient, an autoimmune process emerged with triggers such as infection and surgery.

Hashimoto's encephalitis is a steroid-responsive condition. Despite high autoantibody levels, the vast majority of patients are euthyroid (3,13). In our study, except for subclinical hypothyroidism in one patient and hypothyroidism in another, all patients were euthyroid. All patients had ultrasound findings compatible with thyroiditis. Although the pathophysiology hasn't been completely elucidated, it's generally recognized that it includes autoimmune cerebral vasculitis, neuronal antibody-mediated reaction, and an autoimmune reaction against the thyroid and central nervous system antigens (11,14). Compared to the literature, we observed fast and effective response to steroid treatment in all patients. Although the antibody titer couldn't be correlated with the severity of the disease so far, strikingly high thyroid antibodies levels in all of our patients, especially high levels of TPOAb, suggest a relationship between steroid response and antibody titers.

Neuroimaging results are generally normal, and those that reveal abnormalities show mesiotemporal, frontal, or diffuse hyper intense areas, and these findings disappear with clinical recovery (15). While the brain MRIs of three patients were normal, two had sequelae findings related to their underlying neurologic conditions.

The EEG findings include abnormalities such as non-specific generalized slowing and epileptic discharges by 90% (16). While significant slowing of the background rhythm and paroxysmal focal findings were observed in four patients, localized findings were dominant in one patient.

Approximately 50% of cases in the literature have moderate levels of leukocyte and protein in the CSF (4). The CSF examination of all our patients, except for Case 3, were normal.

The rate of clinical recovery with corticosteroids is about 90-95% (17). There's no mutual agreement on the dose and duration; however, the common approach suggests methylprednisolone 1 g/day for 3-7 days, followed by 1-2 mg/kg/day for 2 weeks to 3

months depending on the clinical response (17). Levothyroxine is recommended for cases with hypothyroidism. If no improvement is observed with steroids, other options are IVIG, cyclophosphamide, azathioprine, and plasmapheresis. However, high levels of antibodies may persist despite recovery. Clinical and electroencephalographic improvement, and decrease in pleocytosis in CSF are accepted as a "good response" to treatment (1). All of our patients responded rapidly to high-dose steroids with almost complete recovery. Only one patient required levothyroxine.

## CONCLUSION

Hashimoto's encephalopathy may occur with a variety of clinical manifestations. Even if the thyroid function tests of encephalopathic patients reveal normal results, Hashimoto's encephalopathy should be considered and the thyroid antibodies should be examined.

**Conflicts of interest:** The authors declare no conflict of interest.








## References

1. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996;243:585–93.
2. Tang Y, Xing Y, Lin MT, et al. Hashimoto's encephalopathy cases: The Chinese experience. *BMC Neurol* 2012;12:60.
3. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers--report of 5 cases. *Neurology* 1991;41:228–33.
4. Vasconcellos E, Piña-Garza JE, Fakhoury T, et al. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999;20(5):394–8.
5. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966;2:512-4.
6. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164–71.
7. Gayatri NA, Whitehouse WP. A pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:556–8.
8. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci*. 2004;217:165–8.
9. Gul Mert G, Horoz OO, Herguner MO, et al. Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of the literature. *Int J Neurosci*. 2014;124:302–6.
10. Kutluk MG, Haznedar P, Bektas O, et al. Hashimoto's encephalopathy in children: different manifestations of five cases. *Acta Neurol Belg*. 2019;119:595–9.
11. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzù I, et al. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav*. 2006;8:328–30.
12. Chiarello P, Talarico V, Nicoletti A, et al. Hashimoto encephalopathy: a case report and a short revision of current literature. *Acta Biomed*. 2020;91:e2020087.
13. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al. Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord*. 1996;11:555–62.

14. Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF, et al. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid*. 2002;12:393–8.
15. Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*. 1997;49:246–7.
16. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2003;114:32–7.
17. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18:14–20.

## COVID-19 severity stratification using quantitative computed tomography analysis

### Kantitatif bilgisayarlı tomografi analizi kullanılarak COVID-19 şiddet derecelendirilmesi

Akın Çinkooğlu<sup>1</sup>  Habib Ahmad Esmat<sup>1</sup>  Mustafa Bozdağ<sup>2</sup>  Selen Bayraktaroğlu<sup>1</sup>   
Naim Ceylan<sup>1</sup>  Mehmet Soylu<sup>3</sup>  Recep Savaş<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Tepecik Training and Research Hospital, Department of Radiology, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to examine the utility of computer-assisted quantitative assessment of chest computed tomography (CT) images in the stratification of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity.

**Materials and Methods:** This study was designed as a retrospective, single-center study and included a total of 142 RT-PCR-confirmed COVID-19 patients. CT findings were visually evaluated and noted for their morphology and distribution characteristics. Visual semi-quantitative score (VSS) and computer-aided quantitative score (CQS) were calculated. The utility of the approach was assessed based on its ability to predict the patients who would require intensive care.

**Results:** The presence of underlying fibrosis, air bubble sign, and co-occurrence of central and peripheral lung area involvement were the CT findings that were significantly more commonly encountered in patients with intensive care requirements during the follow-up period. We found a significant positive correlation between total VSS and CQS ( $p<0.001$ ). Total CQSs were significantly higher in ICU patients ( $n=19$ ) than non-ICU patients ( $n=123$ ) ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Computer-aided quantitative assessment appears to be a valuable tool for radiologists to assess the severity of COVID-19 pneumonia.

**Keywords:** COVID-19, thorax, tomography.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) şiddetinin sınıflandırılmasında göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinin bilgisayar destekli kantitatif değerlendirmesinin faydasını incelemeyi amaçlamıştır.

**Araçlar ve Yöntem:** 142 RT-PCR COVID-19 hastasını içeren retrospektif, tek-merkezli bir çalışma tasarladık. Morfoloji ve dağılım özelliklerine göre BT bulgularının görsel değerlendirmesi not edildi. Görsel yarı kantitatif skor (GKS) ve bilgisayar destekli kantitatif skor (BKS) hesaplandı. Yaklaşımın faydası, yoğun bakıma ihtiyaç duyacak hastaları tahmin etme yeteneğine göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Altta yatan fibrozis varlığı, hava kabarcığı bulgusu, santral ve periferik akciğer alanı tutulumu birlikteliği takip döneminde yoğun bakıma ihtiyacı olan hastaların BT görüntülerinde anlamlı olarak daha yüksek oranda görülen bulgulardı. Total GKS'lar ve BKS'lar arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık ( $p<0.001$ ). YBÜ hastalarının ( $s=19$ ) toplam BKS'ları, YBÜ'de olmayan hastalardan ( $s=123$ ) anlamlı derecede yüksek saptandı. ( $p<0.001$ ).

Corresponding author: Akın Çinkooğlu  
Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology,  
Izmir, Türkiye  
E-mail: [acinko@gmail.com](mailto:acinko@gmail.com)  
Application date: 21.12.2022 Accepted: 13.02.2023



**Sonuç:** Bilgisayar destekli kantitatif değerlendirme, radyologların COVID-19 pnömonisinin şiddetini değerlendirmeleri için değerli bir araç gibi görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, toraks, tomografi.

## INTRODUCTION

Chest computed tomography (CT) is a valuable tool in managing COVID-19 pneumonia. Recognition of typical CT findings allows early detection and isolation of patients with false-negative initial reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) results (1, 2). In addition, temporal changes in the density and distribution pattern of parenchymal opacities may be helpful in estimating the disease stage (3, 4). As a consequence of the rapid increase in the number of CT examinations performed and the need for accurate assessment and staging of COVID-19 pneumonia, an effective and accurate assessment technique is needed.

Quantification of radiological data with scoring systems is critical for standardizing results. There are several visual scoring systems designed for this purpose. Nevertheless, the importance of inter-observer consistency and producing objective and reproducible results in devising a standard scoring algorithm should always be considered (5). Objective assessment using computer-assisted quantification may be an appropriate approach to stratify patients according to the severity of COVID-19 (6).

In our study, we aim to evaluate the value of quantitative CT evaluations using computer-based tools in determining disease severity in patients with COVID-19 pneumonia and compare this approach's effectiveness with that of visual analysis methods to describe the most appropriate approach serving this purpose.

## MATERIALS and METHODS

### Patients

This study was approved by the Ethics Committee of our institution (Approval Number: 20-12.1T/42). We retrospectively analyzed the high-resolution CT (HRCT) images of 276 consecutive RT-PCR-positive COVID-19 patients who applied to our hospital between 04.03.2020 and 19.04.2020. Patients over 18 years of age with positive CT findings consistent with pneumonia were included in the study. Patients with inadequate radiological image quality that impaired visual and computer-assisted scoring were excluded. A total of 142 patients (73 men and 69 women, age range 19-95, mean age

53.50 ± 15.92 years) who met the criteria were included.

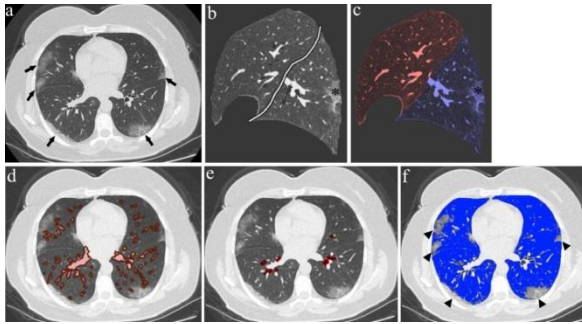
### CT Image Acquisition

Computed tomography images covering the chest inlet to the diaphragm were acquired in high-resolution imaging protocol using a 160-slice-CT scanner (Aquilion Prime, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). The scanning parameters were: 80 x 0.5 mm collimation, 120 kVp, automated dose reduction, and reconstruction with a sharp algorithm at 0.5 mm slice thickness. Images in the axial plane were acquired at shallow inspiration during a single breath-hold without contrast media. Images were sent to the workstation (Gemstone Spectral Imaging Imager Software, GE Healthcare) for visual evaluation of CT findings and calculation of visual semi-quantitative score (VSS) and computer-assisted quantitative score (CQS) using Thoracic VCAR (v.13). Images were viewed using optimized window settings for lung parenchyma assessment.

### CT Visual Evaluation and Calculation of VSS and CQS

Visual evaluations of computed tomography images were analyzed by two radiology specialists, one with 16 years and the other with 6 years of experience in thoracic radiology. These evaluators were blind to the results of the computer-assisted assessment of the patients. The distribution pattern of the lesions (transverse, craniocaudal, and anterior-posterior distributions, as well as focality and laterality) and their morphological features (ground-glass opacity - GGO-, GGO with consolidation, crazy-paving pattern, air bubble sign, pure consolidation, halo sign, reverse halo sign, air-bronchogram, vascular enlargement, bronchiectasis, subpleural line) were noted. VSSs were then calculated according to the method described by Chung and colleagues (7). Briefly; for each of the five lobes, the involved area within each lobe was scored visually as 0 (0% or no lung involvement), 1 (1%–25% of the lobe volume involved), 2 (26%–50% involved), 3 (51%–75% involved), or 4 (76%–100% involved). Cases in which the primary evaluators disagreed were evaluated by a third experienced thoracic radiologist (with 25 years of experience), and the final decision was reached by consensus. Computer-assisted evaluation to

obtain the CQS included total lung segmentation, segmentation of the five lobes, segmentation of pulmonary vasculature and airways, calculation of total lung volume and volumes of each lobe separately, and determination of the percentage of the involved volumes within the entire lung and each lobe. The interval between -950 HU and -700 HU was used to define a normal lung in software segmentation (Figure-1).



**Figure-1.** Steps of computer-aided evaluation (a-f). Axial CT image (a) shows bilateral, peripherally distributed ground-glass opacities (arrows), a typical CT finding in COVID-19 pneumonia. After obtaining fully automated lung parenchyma segmentation, manual fissure tracing was performed on the sagittal reformatted images of extracted lung parenchyma to obtain lobar segmentation (b). Segmented left upper lobe (red color), left lower lobe (blue color), and peripheral ground-glass opacities (star) are seen in the colored lung image (c). Segmentation of pulmonary vascular structures (d) and segmentation of airways (e) are demonstrated on axial images. Normally-aerated lung parenchyma (blue color) and peripheral parenchymal ground-glass opacities (arrowheads) are shown on the axial image (f), demonstrating the parenchymal analysis steps.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS statistical package (IBM, version.25.0, Chicago, USA). Normally distributed continuous data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Non-normally distributed continuous data were expressed as median values. Mann-Whitney U test and the two-sample t-test were performed for the comparison of independent groups. For correlation analysis, Spearman correlation analysis was done. Receiver Operator Characteristics Curve (ROC) analysis was done

to obtain the cut-off value. A p-value less than 0.05 was noted as statistically significant.

## RESULTS

### Evaluation of COVID-19 Pneumonia CT Findings

We evaluated CT images of 142 COVID-19 patients (73 men and 69 women; age range: 19-95 years; mean age:  $53.50 \pm 15.92$  years) confirmed by RT-PCR and chest CT. Of our patients, 123 remained stable throughout their hospital stay and were followed up in a non-critical hospital ward (non-ICU patients), whereas 19 were transferred to the intensive care unit (ICU) (ICU patients). We analyzed lesions' location, distribution, and morphology based on visual interpretation of CT images to identify possible distinguishing differences between ICU and non-ICU patients (Table-1). All 19 ICU patients had multifocal lesions. Bilateral lung involvement was detected in 18 cases (94.7%), and lesions did not show a zonal predilection in most of these patients (63.2%). Lesions in non-ICU patients showed bilateral (87.0%) and multifocal (88.7%) patterns, similar to ICU patients. However, the lesions in this group of patients showed a predilection for the lower zones of the lung. There was a significant difference in the transverse distribution pattern of the lesions between the two groups ( $p = 0.008$ ). Lesions showed both central and peripheral distribution in 78.9% of ICU patients (Figure-2a); however, of the non-ICU patients, only 40.7% had such a distribution pattern, and 58.5% showed only peripherally distributed lesions. As for morphological assessment, pure GGO (patchy and/or nodular) was the most common (81%) pattern. This was followed by GGO with consolidation (30.3%), crazy-paving pattern (23.2%), and GGO with pure consolidation (15.5%). This order of incidence was similar in both groups. Halo sign, reverse halo sign, air-bronchogram, subpleural line, vascular enlargement, air bubble sign, and bronchiectasis were other CT findings seen at different rates in both ICU and non-ICU patients. Of these CT findings, only the air bubble sign (i.e., small air-containing spaces within the lung opacity) was significantly higher in ICU patients (26.3%) than in the non-ICU group (8.9%) (Figure-2b). Underlying fibrosis was another distinguishing factor that was significantly higher in the ICU group (21.1%) than in the non-ICU cases (3.3%).

**Table-1.** Patient Characteristics and comparison of visual CT imaging findings of COVID-19 pneumonia based on intensive care necessity (n=142) Number of cases & percentages.

	ICU (severe) patients (n=19)		Non-ICU (non-severe) patients (n=123)		Total n = 142	%	P value <sup>a</sup>
<b>Age</b> (mean ± SD)	63.74 ± 18.42		49.98 ± 14.75				0.003*
<b>Gender</b>							
Male	12	16.4	61	83.6	73		0.271
Female	7	10.1	62	89.9	69		
<b>Laterality</b>							
Unilateral	1	5.3	16	13	17	12	0.470
Bilateral	18	94.7	107	87	125	88	
<b>Focality</b>							
Unifocal	0	0	14	11.3	14	9.8	0.301
Multifocal	19	100	109	88.7	128	90.2	
<b>Transverse distribution</b>							
Central	0	0	1	0.8	1	0.7	0,008*
Peripheral	4	21.1	72	58.5	76	53.5	
Diffuse	15	78.9	50	40.7	65	45.8	
<b>Craniocaudal distribution</b>							
Upper lung predominant	1	5.3	11	8.9	12	8.5	0.104
Lower lung predominant	6	31.6	66	53.7	72	50.7	
Diffuse	12	63.2	46	37.4	58	40.8	
<b>Anteroposterior distribution</b>							
Anterior	1	5.3	10	8.1	11	7.7	0.119
Posterior	5	26.3	60	48.8	65	45.8	
Diffuse	13	68.4	53	43.1	66	46.5	
<b>Density</b>							
Pure GGO	15	78.9	100	81.3	115	81	0.760
GGO with consolidation	6	31.6	37	30.1	43	30.3	0.895
Crazy-paving pattern	5	26.3	28	22.8	33	23.2	0.772
Pure consolidation	6	31.6	16	13	22	15.5	0.080
<b>Other CT findings</b>							
Halo sign	1	5.3	15	12.2	16	11.3	0.696
Reverse halo sign	3	15.8	19	15.4	22	15.5	1.000
Air-bronchogram	6	31.6	26	21.1	32	22.5	0.376
Air bubble sign	5	26.3	11	8.9	16	11.3	0.042*
Subpleural line	3	15.8	38	30.9	41	28.9	0.176
Vascular enlargement	7	36.8	43	35	50	35.2	0.873
Bronchiectasis	7	36.8	23	18.7	30	21.1	0.126*
Underlying fibrosis	4	21.1	4	3.3	8	5.6	0.012*

<sup>a</sup>P-values calculated by Chi-square tests, p<0.05 shows statistical significance (\*).

CT, Computed tomography; GGO, ground glass opacity; ICU, Intensive care unit.

**Table-2.** Comparison of the patient groups (ICU vs non-ICU) based on the CQSs (n=142).

	ICU (severe) n=19	Non -ICU (non-severe) n=123	P value <sup>a</sup>
	median	median	
RLL - CQS	41.97	14.84	<0.001*
RML - CQS	22.00	9.38	<0.001*
RUL - CQS	28.51	10.88	<0.001*
RT - CQS	29.99	12.58	<0.001*
LLL -CQS	28.24	15.68	<0.001*
LUL - CQS	18.46	10.26	<0.001*
LT - CQS	23.83	13.14	<0.001*
TOTAL - CQS	27.04	12.86	<0.001*

<sup>a</sup>P-values calculated by Mann-Whitney U test, p<0.05 shows statistical significance (\*).

Abbreviations: CQS, Computer-aided quantitative score; ICU, Intensive care unit; LLL, Left lower lobe; LUL, Left upper lobe; LT, Left total; RLL, Right lower lobe; RML, Right middle lobe; RUL, Right upper lobe; RT, Right total.

**Table-3.** Correlations of lobar and total VSSs and CQSs; p values & correlation coefficients <sup>a</sup> (rs) (n=142).

	RLL-VSS	RML-VSS	RUL-VSS	RT-VSS	LLL-VSS	LUL-VSS	LT-VSS	TOTAL-VSS
RLL CQS	rs=0.568 p<0.001*							
RML CQS		rs=0.599 p<0.001*						
RUL CQS			rs=0.600 p<0.001*					
RT-CQS				rs=0.643 p<0.001*				
LLL CQS					rs=0.540 p<0.001*			
LUL CQS						rs=0.548 p<0.001*		
LT-CQS							rs=0.643 p<0.001*	
TOTAL CQS								rs=0.648 p<0.001*

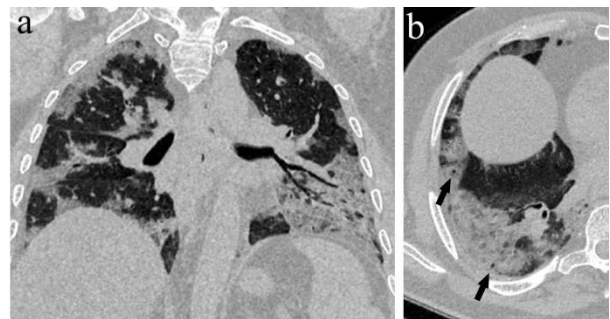
<sup>a</sup>Spearman correlation coefficient (rs); 0.3 – 0.5 moderate to low; > 0.7 strong positive correlations, p<0.05 shows statistical significance (°).

VSS, Visual semi-quantitative score; CQS, Computer-aided quantitative score; LLL, Left lower lobe; LUL, Left upper lobe; LT, Left total; RLL, Right lower lobe; RML, Right middle lobe; RUL, Right upper lobe; RT, Right total.

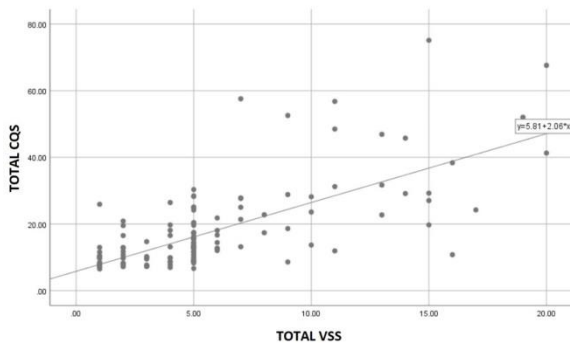
### VSS and CQS evaluation

Visual semi-quantitative scores and CQSs were calculated for the five lung lobes separately, and these were summed to obtain the total scores. The most affected lobe was the right lower lobe, and only 17 patients (12%) had no lesions in the right lower lobe (VSS-grade 0). Computed tomography images of 11 patients showed an involvement rate of over 75% (grade 4). The left upper lobe was the least affected, and only six patients (4.2%) had more than 50% involvement (VSS-grade 3-4). Likewise, when the involvement was investigated according to CQS measurements, the right lower lobe showed the highest scores, and the lung parenchyma involvement rate was more than 50% in 12 patients (8.4%). The CQSs were significantly higher in the ICU group, indicating that patients requiring intensive care during the follow-up showed more extensive lung involvement (Table-2). Total CQSs of ICU patients (n = 19, median = 27.04) were significantly higher (p < 0.001) than non-ICU patients (n = 123, median = 12.86). A significant positive correlation was found between total VSSs and CQSs (rs = 0.648, p < 0.001) (Figure-3). VSS and CQS values for each lung lobe were also positively correlated with each

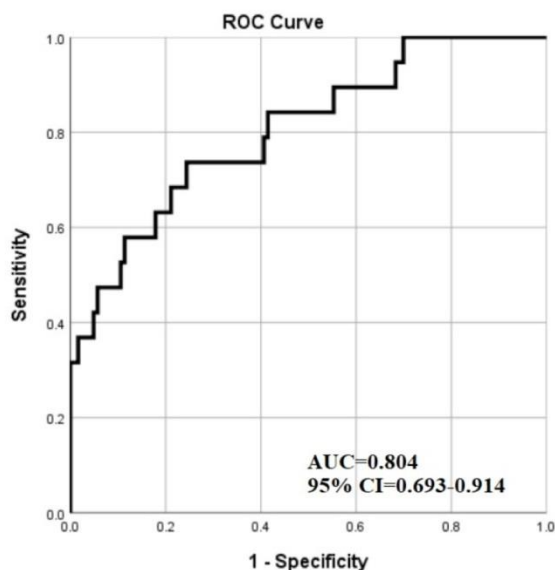
other (p < 0.001) (Table-3). The CQS cut-off value in predicting patients that required intensive care during the follow-up period was calculated as 13.51 (AUC = 0.804, 95% CI = 0.693-0.914). This cut-off had 85% sensitivity and 60% specificity (Figure-4).



**Figure-2.** Distinctive CT features of intensive care patients (a-b) Coronal reformatted image (a) shows the crazy-paving pattern and consolidations with both central and peripheral distribution. Axial CT image (b) shows small air-containing cavities consistent with the air bubble sign (arrows). This patient had a total VSS of 19 and a total CQS of 52.5 and required intensive care during the follow-up period.



**Figure-3.** Scatter plot graph of the correlation between total CQSs and total VSSs. The graph shows the significant positive correlation between total CQSs and total VSSs ( $r_s=0.648$ ,  $p<0.001$ ). VSS, Visual semi-quantitative score; CQS, Computer-aided quantitative score.



**Figure-4.** ROC curve of total CQS to predict intensive care necessity. The threshold value of total CQS in distinguishing patients who needed to be transferred to the ICU in the follow-up period was 13.51 (AUC=0.804, 95% CI=0.693-0.914). This cutoff value had 85% sensitivity and 60% specificity. CQS, Computer-aided quantitative score, AUC, Area under the curve; CI, Confidence interval; ROC, Receiver operator characteristics.

## DISCUSSION

This study showed higher total CQSs in ICU patients than non-ICU patients and a positive correlation between total VSS and CQS. Furthermore, the study found that underlying fibrosis, the presence of air bubbles, and the co-occurrence of central and peripheral lung area

involvement were the CT findings that were more frequently observed in patients who required intensive care during the follow-up period.

Previous studies have demonstrated the common CT pattern of COVID-19 pneumonia during its early stages and the temporal changes in these findings (8-14). In complete agreement with these reports, pure GGO was the most common CT feature seen in our patients, followed by GGO with consolidation, crazy-paving pattern, pure consolidation, reverse halo sign, and halo sign. Classifying these lesions according to their density and morphology can give a clue about the course of the disease; however, our results here show that this type of evaluation is not of significant value in predicting patients who will require intensive care during the follow-up period. Among findings defined as accompanying CT features of COVID-19 pneumonia such as air-bronchogram, subpleural line, vascular enlargement, air-bubble sign, and bronchiectasis, only the air-bubble sign was observed at significantly higher rates in the ICU-requiring patients. Underlying fibrosis was another distinguishing factor that was significantly higher in the ICU group. As for the results regarding distribution, ICU patients had lesions showing both central and peripheral distribution, whereas most of the lesions in the non-ICU patients were peripherally distributed. Also, lesions in the non-ICU patients showed a predilection to the lower lung zones. These findings support the importance of quantifying data based not only on morphological characteristics but also on distribution patterns that reflect the extent of involvement. From this point of view, recent studies have explored the value of several visual semi-quantitative and software-based quantitative scoring systems in assessing disease severity.

Here we used the scoring system defined by Chung et al. to obtain the visual semi-quantitative scores ranging between 0 (no involvement) to 20 (maximum involvement) (7). We found that the total VSSs of ICU patients were significantly higher than those of non-ICU patients. In their study that included 21 patients, Chung et al. reported that the patient with the highest lung severity score resulted in intensive care unit admission. Similarly, Li et al., using the same method, reported significantly higher total severity scores in severe/critical type patients, where they used a cut-off value of 7.5 that yielded an 82.6% sensitivity and 100% specificity

(15). Pan et al. used a similar semi-quantitative scoring system ranging from 0 to 25 to determine the change in chest CT findings associated with COVID-19 pneumonia from initial diagnosis until patient recovery (4). They showed that most of the patients who recovered from COVID-19 pneumonia had the greatest severity of lung involvement on approximately the 10th day following the onset of symptoms. Yang et al. subjectively evaluated 20 regions of the lung using a scoring system ranging from 0 to 40, attributing scores of 0 (no involvement), 1 (<50% involvement), and 2 (>50% involvement) to each region (16). They found that the scores differed significantly between the mild and severe patient groups. Their most optimal computed tomography severity score cut-off value to expedite the triage of patients needing hospital admission demonstrated an 83.3% sensitivity and 94% specificity. Yuan et al. designed a scoring system for mortality prediction based on the extent of involvement and lesion morphologies (17). The four-point lung parenchyma distribution scale was multiplied by the three-point radiologic scale for each of the six lung zones. Products from all zones were summed up to obtain a cumulative score that ranges from 0 to 72. They found an optimal cut-off value of 24.5 that showed a mortality prediction sensitivity of 85.6% and a specificity of 84.5%. Wasilewski et al. compared the currently available scoring systems in their review article and described another method in which a score between 0 to 20 is assigned to each lung lobe depending on the ratio of involvement, which we also preferred here as the optimal scoring system for diagnosticians to follow (5). They also suggested that a modification of this system that includes additional qualitative features of lung involvement such as GGO, crazy-paving pattern, and consolidations will be useful in evaluating the stage of COVID-19 and the severity of the disease.

Computer-aided quantitative CT assessment is a valuable method for distinguishing confirmed COVID-19 patients from non-COVID-19 patients and assessing disease severity in COVID-19 patients, thanks to its ability to provide an objective measure of the disease extent. Zhang et al. described an artificial intelligence (AI) system that utilizes two models, a lung-lesion segmentation model, and a diagnosis analysis model, to diagnose COVID-19 pneumonia and to distinguish it from other common pneumonia

types as well as from healthy controls, using an extensive CT database of 3777 patients (18). They found a good correlation between lesion features on the CT scans and the clinical/biochemical markers of disease severity. They made their AI system publicly available. In addition, many similar studies have used other available software systems, including Thoracic VCAR v13.1 (GE Healthcare), uAI Discover-2019nCoV (Shanghai United Imaging Intelligence Healthcare), 3D Slicer software (version 4.10.2, <https://www.slicer.org/>), Horos software Version 3.3.3 (<https://horosproject.org/>) (19-22). Caruso et al. evaluated 190 patients to distinguish between COVID-19 and non-COVID-19 patients using quantitative chest CT (19). They showed the ability of CT quantification of ground-glass opacities and fibrotic alterations to identify COVID-19 patients with moderate accuracy. Unlike this study, our study included patients with COVID-19 pneumonia confirmed by RT-PCR and visual CT evaluation. We performed a purely lesion-focused quantitative analysis and compared this approach with the visual semi-quantitative method. We also evaluated its value in predicting disease severity. We found significant positive correlations between CQs and VSSs of the total lung and between the scores obtained from each lobe. Cheng et al. also showed good correlations between the conventional semi-quantitative CT score and total lesion-based as well as GGO-based and consolidation-based quantitative assessment results (20). In their study aiming to assess disease severity on admission, they evaluated consolidation and ground-glass opacities separately and showed a higher percentage of consolidation and total infection in ICU patients than non-ICU patients. Yin et al. compared quantitative CT parameters with semi-quantitative visual scores and suggested that quantitative CT parameters are more accurate than the semi-quantitative visual scores in determining COVID-19 severity (21). Ufuk et al. found a significant correlation between the disease severity and quantitative CT scores and found a cut-off value to distinguish between limited (mild, common) and extensive (severe, critical) disease, with 84.6% sensitivity and 77.2% specificity (22). In our study, CQs were significantly higher in ICU patients than non-ICU patients. The cut-off value of CQs in predicting patients requiring intensive care in the follow-up period had similar sensitivity (85%) but lower specificity (60%). This level of

variability between different software in quantitative measurements is expected and acceptable. Grassi et al. compared different commercial software for the quantification of COVID-19 pneumonia lesions and reported that providing a fast and semi-automated segmentation of lesions and visualization of infiltrated lung areas such as consolidations, ground-glass opacities, emphysematous areas, and crazy-paving are the advantages of Thoracic VCAR that make it one of the easiest and most efficient tools for automated quantitative measurements in COVID-19 patients (6). Gravity-dependent atelectasis and resultant opacities distributed in the posterior lung areas mistakenly marked as pneumonia sites by the software tools may be another source of poor specificity. Obtaining images in the prone position, especially in patients with respiratory and cardiac problems, may yield better results in the quantitative and semi-quantitative assessment of COVID-19 pneumonia (23).

This study had some limitations. First, this was a retrospective study, which could lead to observer bias and statistical bias. Second, the number of patients in the intensive care arm was limited. Future prospective studies with a larger cohort are needed. Finally, clinical data were limited to whether a patient required intensive care during the follow-up period. Further studies including additional clinical parameters will provide more accurate results in severity assessment.

## CONCLUSION

In conclusion, computer-assisted quantitative assessment and visual assessment seem to be useful approaches to assist radiologists in the severity assessment of COVID-19 pneumonia.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

## References


1. Diao K, Han P, Pang T, Li Y, Yang Z. HRCT imaging features in representative imported cases of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Precis Clin Med.* 2020;3(1):9-13.
2. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93.
3. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol.* 2020;127:109009.
4. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21.
5. Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S, Póltorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review. *Pol J Radiol.* 2020;85:e361-e368.
6. Grassi R, Cappabianca S, Urraro F, et al. Chest CT Computerized Aided Quantification of PNEUMONIA Lesions in COVID-19 Infection: A Comparison among Three Commercial Software. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6914.
7. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202-7.
8. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115-E117.
9. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol.* 2020;21(4):494-500.
10. Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol.* 2020; 55(5):257-61.
11. Çinkooğlu A, Hepdurgun C, Bayraktaroğlu S, Ceylan N, Savaş R. CT imaging features of COVID-19 pneumonia: initial experience from Turkey. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(4):308-14.
12. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;297(3):E346.

13. Li M, Lei P, Zeng B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol*. 2020;27(5):603-8.
14. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-9.
15. Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30(8):4407-16.
16. Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200047.
17. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230548.
18. Zhang K, Liu X, Shen J, et al. Clinically Applicable AI System for Accurate Diagnosis, Quantitative Measurements, and Prognosis of COVID-19 Pneumonia Using Computed Tomography. *Cell*. 2020;181(6):1423-33.
19. Caruso D, Polici M, Zerunian M, et al. Quantitative Chest CT analysis in discriminating COVID-19 from non-COVID-19 patients. *Radiol Med*. 2021;126(2):243-9.
20. Cheng Z, Qin L, Cao Q, et al. Quantitative computed tomography of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(2):55-61.
21. Yin X, Min X, Nan Y, et al. Assessment of the Severity of Coronavirus Disease: Quantitative Computed Tomography Parameters versus Semiquantitative Visual Score. *Korean J Radiol*. 2020;21(8):998-1006.
22. Ufuk F, Demirci M, Uğurlu E, Çetin N, Yiğit N, Sarı T. Evaluation of disease severity with quantitative chest CT in COVID-19 patients. *Diagn Interv Radiol*. 2021;27(2):164-171.
23. Gürün E. , Akdulum İ. , Akyüz M. Revealing the dilemma in COVID-19 pneumonia: use of the prone thorax CT imaging in differentiation of opacities due to dependant zone and pneumonic consolidation. *Anatolian Curr Med J*. 2021; 3(1): 78-80.



## Herpes Zoster tanısıyla takip edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

*Evaluation of the demographic and clinical characteristics of the patients followed with the diagnosis of herpes zoster*

Fatma Etgü 

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

### ÖZ

**Amaç:** Herpes zoster, alfa herpes grubundan bir DNA virüsü olan varicella zoster virüsünün dorsal kök ganglionlarında latent kalması ile oluşur. Biz de bu çalışma ile bölgemizde görülen herpes zoster vakalarının klinik, demografik özelliklerinin, herpes zoster'i tetikleyen faktörleri incelemeyi, hastaların ilk başvurdukları sağlık kuruluşlarını, doğru tanı ve tedaviye ulaşma oranlarını tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 01.06.2019-18.10.2021 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran ve herpes zoster tanısı alan tüm hastalar retrospektif değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ilk şikayetleri, ilk başvurdukları birim, kaçınıcı gün başvurdukları, başvuru ay/mevsimi, aldıkları tedaviler, bilinen ek hastalık, ilaç kullanımı, predizpozan ve tetikleyici faktörler kayıt edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 227 hasta dahil edilmiştir. Herpes zoster dağılımı mevsimlere göre dağılımı ilkbahar % 24,7, yaz % 19,4, sonbahar % 23,3 ve kış %32,6 idi. En sık herpes zoster görülen ay mart (12,3%) idi. Hastaların %76,2 'sinde herpes zoster gelişimi için tetikleyici bir faktör vardı. En sık tetikleyici stres (%65,2) idi. Hastaların % 44,1'inde eşlik eden ek hastalık bulunmaktaydı. Tutulum alanının dermatomal dağılımı; lumbosakral (%38,3), torakal (%33,9), servikal (%16,3), ve trigeminal (%11,5) idi. Hastaların % 61,7'sinde ilk başvuru şikayeti ağrı idi. Olguların ilk başvurdukları hekimlerin dağılımı dermatoloji (%48), acil (%26,9), aile hekimi (%13,2), diğer bölümler (%11,9) idi. Dermatoloji dışı hekimlere başvuran hastalarda doğru tanı oranı % 38,4 ve doğru tedavi oranı %19,6 idi. Hastaların şikayetlerinin ortalama süresi 7,32 ( $\pm$  5,58) gün idi. İlk doktora başvuru gün ortalaması 4,21 ( $\pm$  3,38) idi.

**Sonuç:** Herpes zoster özellikle ilerleyen yaşlarda görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Hekimlerin herpes zoster belirti, bulgu ve risk faktörlerini bilmeleri önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Herpes zoster, VZV, epidemioloji.

### ABSTRACT

**Aim:** Herpes zoster is a painful viral disease characterized by vesicles on an erythematous background, usually unilateral, dermatomal.

*In this study, we aimed to examine the clinical and demographic characteristics of herpes zoster cases in our region, the factors that trigger herpes zoster, and to determine the health institutions that patients first applied to, the rate of reaching the correct diagnosis and treatment.*

**Materials and Methods:** In our study, all patients who applied to the Dermatology Clinic of Ordu University between 01.06.2019 and 18.10.2021 and were diagnosed with herpes zoster were evaluated retrospectively.

Sorumlu yazar: Fatma Etgü  
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye  
E-posta: [ftmyildirim@hotmail.com](mailto:ftmyildirim@hotmail.com)  
Başvuru tarihi: 30.04.2023 Kabul tarihi: 11.08.2023

**Results:** 227 patients were included in the study. The distribution of herpes zoster according to the seasons was 24.7% in spring, 19.4% in summer, 23.3% in autumn and 32.6% in winter. The most common month for herpes zoster was March. There was a triggering factor for the development of herpes zoster in 76.2% of the patients. The most common triggering factor was emotional stress. 44.1% of the patients had at least one comorbid disease. Dermatomal distribution; lumbosacral (38.3%), thoracic (33.9%), cervical (16.3%), and trigeminal (11.5%). Pain was the first complaint. The distribution of the physicians to whom the cases first applied was dermatology (48%), emergency (26.9%), family physician (13.2%), and other departments (11.9%). The correct diagnosis rate was 38.4% and the correct treatment rate was 19.6% in patients who applied to non-dermatologist physicians.

**Conclusion:** Herpes Zoster is a disease whose incidence increases especially with advancing age. physicians should be aware of signs, symptoms and risk factors of herpes zoster.

**Keywords:** Herpes zoster, VZV, epidemiology.

## GİRİŞ

Herpes zoster (HZ) genellikle tek taraflı, dermatomal yerleşim gösteren eritemli zeminde veziküllerle karakterize, ağrılı viral bir hastalıktır. Hastalığın etkeni aynı zamanda suçiçeği enfeksiyonuna da yol açan varisella zoster virüs (VZV)'dir. VZV, primer enfeksiyonu olan suçiçeğinden sonra dorsal kök veya kraniyal sinir gangliyonlarında latent hâlde kalır ve hücrel bağışıklığın baskılanması durumunda reaktivasyon sonucu HZ'ye yol açar (1, 2). HZ'nin yıllık insidansı 1,5- 3,0/1000'dir. Seksen yaşın üzerindeki hastalarda HZ riski %50 civarındadır. Olguların %10'u yirmi yaşın altındadır. Yaşam boyunca hastalığı geçirme riski %10 ila 20 arasındadır (3, 4). HZ'ye yakınlık yapan durumların başında ilerleyen yaş ve bağışıklığın baskılanması gelir. Güneş yanığı, stres, ateş, spinal korda fiziksel travma, radyoterapi, kemoterapi, immünsupresif ilaç kullanımı, sistemik kortikosteroid kullanımı, diyabet, kanser, lösemi, HIV enfeksiyonu, frontal sinüzit, Hodgkin hastalığı, ağır metal zehirlenmeleri de hastalığa yakınlığı arttırabilir. Ayrıca VZV ile tekrar karşılaşma hastalığı tetikleyebilir (1, 3, 5).

Bu çalışmada, kliniğimizde görülen HZ vakalarının klinik ve demografik özelliklerini, hastalığı tetikleyen faktörleri, hastaların ilk başvurdukları hekimleri, başvuru zamanı, doğru tanı ve tedaviye ulaşma durumlarını tespit etmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

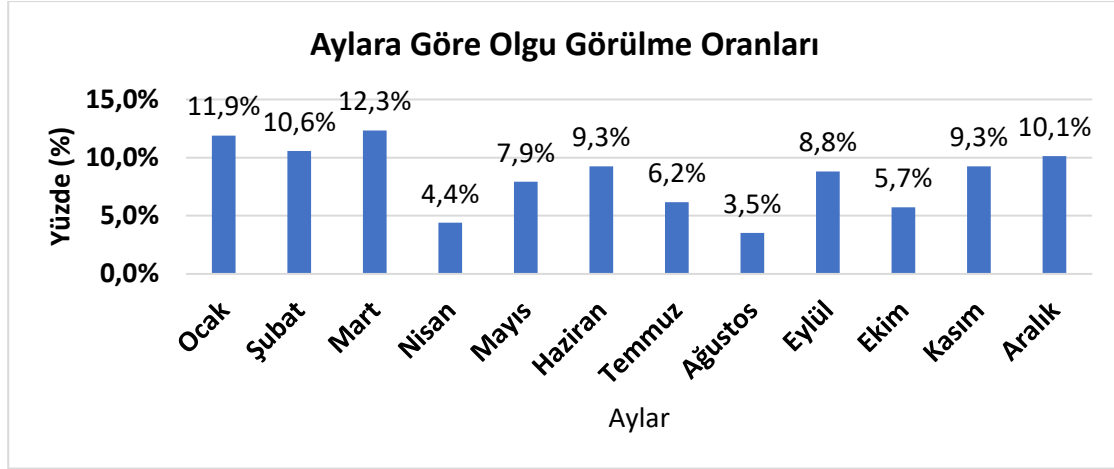
Çalışmamızda, 01.06.2019-18.10.2021 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran ve HZ tanısı alan tüm hastalar retrospektif değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ilk şikayetleri, ilk başvurdukları birim, kaçınıcı gün başvurdukları, başvuru ay/mevsimi, aldıkları tedaviler, bilinen ek hastalık, ilaç kullanımı, predizpozan ve tetikleyici faktörler kayıt edilmiştir.

İstatistiksel analizler, IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak verildi. Sosyodemografik ve klinik bilgilere ait kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Cinsiyet, yaş grupları ve ağrı şiddeti ile ilgili değişkenlerin diğer kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Pearson ki kare veya Fisher kesin ki kare analizi ile yapıldı. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 227 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $53,6 \pm 19,7$  yıl ve medyan yaş 57, minimum 2 maksimum 98 yaşında idi. Hastaların, 127'si (%55,9) erkek, 100'ü (%44,1)'i kadındı. Hastaların eğitim durumları incelendiğinde 18'i okur-yazar değil, 30'u okur-yazar, 86'sı ilköğretim, 56'sı lise, 26'sı üniversite mezuniyetine sahipti; diğer 11 hastanın eğitim durumu belli değildi. En sık HZ görülen ay Mart (12,3%) idi (Tablo-1). HZ vakalarının mevsimsel dağılımı, kış 74 (%32,6), ilkbahar 56 (%24,7), sonbahar 53 (%23,3) ve yaz 44(19,4) idi. Hastaların %76,2 'sinde HZ gelişimi için en az bir tetikleyici bir faktör mevcuttu. Tetikleyici faktörler sırasıyla emosyonel stres 148 (%65,2), hastalık 13 (%5,7), yorgunluk ve travma 12 (%5,3) iken ve 54 (%23,8) hastada ise herhangi bir tetikleyici saptanamamıştı. Ağrı şiddeti; yok denecek kadar 17 (%7,5), hafif 12 (%5,3), rahatsız edici 19 (%8,4), orta 64 (%28,2), şiddetli 47 (%20,7) ve çok şiddetli 68 (%30,0) olarak bulundu.

**Tablo-1.** HZ sıklığının aylara göre dağılımı.



**Tablo-2.** Kadın ve erkekler arasında değişkenlerin alt gruplarında karşılaştırılması.

Değişkenler	Alt Gruplar	Kadın (n=126) n(%)	Erkek (n=100) n(%)	p Değeri
Tutulan Bölge	Bacak	19 (15,1)	13(13,0)	0,656
	Bel	30(23,8)	24(24,0)	0,975
	Boyun	7(5,6)	8(8,0)	0,463
	Karın	3(2,4)	4(4,0)	0,485
	Kol	13(10,3)	12(12,0)	0,689
	Toraks	41(32,5)	27(27,0)	0,367
	Baş	13(10,3)	12(12,0)	0,689
	İlk Şikayet	Ağrı	86(68,3)	53(53,0)
Acı		8(6,3)	5(5,0)	0,665
Yanma		3(2,4)	3(3,0)	0,773
Batma		3(2,4)	5(5,0)	0,665
Kaşıntı		15(11,9)	8(8,0)	0,335
Kızarıklık		5(4,0)	15(15,0)	<b>0,004</b>
Döküntü		6(4,8)	9(9,0)	0,204
Diğer		0(0)	2(2,0)	0,111
Dermatom	Trigeminal	13(10,3)	12(12,0)	0,689
	Servikal	18(14,3)	19(19,0)	0,342
	Torakal	45(35,7)	32(32,0)	0,559
	Lumbosakral	50(39,7)	37(37,0)	0,681
Tetikleyiciler	Yok	28(22,2)	26(26,0)	0,508
	Stres	88(69,8)	59(59,0)	0,090
	Hastalık	6(4,8)	7(7,0)	0,473
	Yorgunluk ve Travma	4(3,2)	8(8,0)	0,108
Ek Hastalık	Var	57(45,2)	43(43,0)	0,737
	Yok	69(54,8)	57(57,0)	

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo-3.** 65 yaş üstü ve altındaki hastaların karşılaştırılması.

Değişkenler	Alt Gruplar	Non-Geriatrik (n=154) n(%)	Geriatrik (n=73)	p Değeri
Tutulan Bölge				
	Bacak	18(11,7)	14(19,2)	0,130
	Bel	35(22,7)	19(26,0)	0,338
	Boyun	13(8,4)	2(2,7)	0,106
	Karın	4(2,6)	3(4,1)	0,538
	Kol	20(13,0)	5(6,8)	0,168
	Toraks	46(29,9)	23(31,5)	0,802
	Baş	18(11,7)	7(9,6)	0,638
İlk Şikayet				
	Ağrı	96(62,3)	44(60,3)	0,765
	Acı	7(4,5)	6(8,2)	0,266
	Yanma	4(2,6)	2(2,7)	0,950
	Batma	5(3,2)	3(4,1)	0,742
	Kaşıntı	15(9,7)	8(11,0)	0,776
	Kızarıklık	15(9,7)	5(6,8)	0,473
	Döküntü	10(6,5)	5(6,8)	0,920
	Diğer	2(1,3)	0(0)	0,328
Dermatom				
	Trigeminal	19(12,3)	7(9,6)	0,544
	Servikal	32(20,8)*	5(6,8)	<b>0,008</b>
	Torakal	50(32,5)	27(37,0)	0,502
	Lumbosakral	53(34,4)	34(46,6)	0,078
Tetikleyiciler				
	Yok	31(20,1)	23(31,5)	0,060
	Stres	106(68,8)	42(57,5)	0,095
	Hastalık	11(7,1)	2(2,7)	0,182
	Yorgunluk ve Travma	6(3,9)	6(8,2)	0,174
Ek Hastalık				
	Var	61(39,6)	39(53,4)	0,050
	Yok	93(60,4)	34(46,6)	

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların 100'ünde (%44,1) eşlik eden ek hastalık bulunmaktaydı. Bu hastalıklar; diabetes mellitus (DM) 60 (%26,5), hipertansiyon (HT) ve kalp hastalıkları 6 (%2,6), malignite 12 (%5,3) ve diğer hastalıklar 22 (%9,7) olarak tespit edildi. Tutulum alanının dermatomal dağılımı; lumbosakral (%38,3), torakal (%33,9), servikal (%16,3), ve trigeminal (%11,5) idi. 140 (%61,7) hastada ilk belirti ağrı, 23 (%10,1) hastada kaşıntı, 20 (%8,8) hastada kızarıklık, 15 (%6,6) hastada döküntü, 13 (%5,7) hastada acı, 8 (%3,5) hastada batma ve 6 (%2,6) hastada

yanma idi. Olguların ilk başvurdukları hekimlerin dağılımı 109 (%48,0) hastada dermatoloji, 30 (%13,2) hastada aile hekimi, 61 (%26,9) hastada acil tıp hekimi ve 27 (%11,9) hastada diğer birimlere (dâhiliye, nöroloji, ortopedi, göz, kulak burun boğaz, nöroşiruji, kalp damar cerrahisi, genel cerrahi, fizik tedavi, kardiyoloji) idi. Dermatoloji dışı hekimlere başvuran hastalarda doğru tanı oranı % 38,4 ve doğru tedavi oranı %19,6 idi. Hastaların şikâyetlerinin ortalama süresi 7,32 ( $\pm 5,58$ ) gün idi. Hastaların hastaneye ilk başvuru gün ortalaması 4,21 ( $\pm 3,38$ ) idi.

Kadın ve erkek hastalar arasında etkilenen vücut bölgesi ve dermatom, tetikleyici faktör, altta yatan ek hastalık açısından istatistiksel fark yoktu. İlk şikayeti ağrı olan hastaların oranı kadınlarda daha yüksek bulunurken (p=0,025) ilk başvuru şikayeti kızarıklık olan hastaların oranı erkeklerde daha fazlaydı (p= 0,004) (Tablo-2). Hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında, 65 yaş altındaki hastalarda servikal tutulum daha fazla (p=0,038) idi bunun dışında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-3). HZ'yi tetikleyen en sık faktör olan emosyonel stres

genç hastalarda daha belirgindi (p=0,03). Hastalar ağrı açısından karşılaştırıldığında hiç ağrısı olmayan hastaların oranı erkeklerde daha yüksekken, çok şiddetli ağrıya sahip olan hastaların oranı kadınlarda daha yüksekti. Ağrı şiddeti servikal tutulumu olanlarda ve ek hastalığı olanlarda istatistiksel anlamlı olarak bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla p=0,035 ve p=0,039). Etkilenen vücut bölgesi, başvuru mevsimi, hasta yaşı ve tetikleyici faktörlerin ağrı şiddetine etkisi incelenmiş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo-4).

**Tablo-4.** Değişkenlerin alt grupları arasında ağrı sınıflarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Alt Gruplar	Yok	Hafif	Rahatsız Edici	Orta	Şiddetli	Çok Şiddetli	p Değeri
		<b>n(%)</b>						
Cinsiyet	Kadın	3(17,6)	8(66,7)*	5(26,3)	39(61,9)*	25(53,2)	46(67,6)*	<b>&lt;0,0001</b>
	Erkek	14(82,4)*	4(33,3)	14(73,7)*	24(38,1)	22(46,8)	22(32,4)	
Geriatrı	<65 yaş	11(64,7)	10(83,3)	16(84,2)	39(60,9)	32(68,1)	46(67,6)	0,400
	>65 yaş	6(35,3)	2(16,7)	3(15,8)	25(39,1)	15(31,9)	22(32,4)	
Tutulan bölge	Bacak	3(17,6)	2(16,7)	0(0)	9(14,1)	6(12,8)	12(17,6)	0,530
	Bel	8(47,1)	2(16,7)	3(15,8)	15(23,4)	9(19,1)	17(25,0)	0,244
	Boyun	1(5,9)	2(16,7)	2(10,5)	3(4,7)	5(10,6)	2(2,9)	0,352
	Karın	1(5,9)	0(0)	2(10,5)	3(4,7)	0(0)	1(1,5)	0,222
	Kol	1(5,9)	3(25,0)	5(26,3)	6(9,4)	5(10,6)	5(7,4)	0,131
	Toraks	2(11,8)	3(25,0)	5(26,3)	22(34,4)	12(25,5)	25(36,8)	0,368
	Baş	1(5,9)	0(0)	2(10,5)	6(9,4)	10(21,3)	6(8,8)	0,186
Dermatom	Trigeminal	1(5,9)	0(0)	2(10,5)	7(10,9)	10(21,3)	6(8,8)	0,218
	Servikal	2(11,8)	4(33,3)	7(36,8)	9(14,1)	9(19,1)	6(8,8)	<b>0,035</b>
	Torakal	3(17,6)	4(33,3)	7(36,8)	23(35,9)	12(25,5)	28(41,2)	0,384
	Lumbosakral	11(64,7)	4(33,3)	3(15,8)	25(39,1)	16(34,0)	28(41,2)	0,080
Tetikleyiciler	Yok	3(17,6)	3(25,0)	5(26,3)	20(31,3)	10(21,3)	13(19,1)	0,642
	Stres	12(70,6)	8(66,7)	11(57,9)	38(59,4)	31(66,0)	48(70,6)	0,774
	Hastalık Yorgunluk ve Travma	1(5,9)	0(0)	1(5,3)	2(3,1)	4(8,5)	5(7,4)	0,769
		1(5,9)	1(8,3)	2(10,5)	4(6,3)	2(4,3)	2(2,9)	0,815

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır

.-\*09

## TARTIŞMA

HZ, her yaşta görülebilmemesine rağmen, hastalığın sıklığı hücrel ve humoral immünitinin azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artar (3-5). Küçükçayır ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların % 72,1'i 40 yaşın üzerindedir ve bu hastaların büyük çoğunluğu altıncı ve yedinci dekattaydı (3). Benzer şekilde, Acer ve ark. çalışmalarında olgularının büyük çoğunluğunun altmış yaşın üzerinde olduğunu bildirdiler (5). Hayran ve ark. ise HZ sıklığının altıncı ve yedinci dekata kadar arttığını, sonrasında ise azalma eğiliminde olduğunu ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada hastanede yatış oranının ve oftalmik tutulum oranının ileri yaşlarda arttığı saptanmıştır (4). Hastanede yatan hastalarda HZ sıklığının incelendiği bir diğer çalışmada ise olguların yarısından fazlasının 65 yaşın üzerinde olduğunu görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda ise olguların yaklaşık üçte biri 65 yaşın üzerindedir. Çalışmamızda 65 yaş altındaki hastalarda servikal tutulum daha fazlaydı Ayrıca, HZ'yi tetikleyen en sık faktör olan stres, genç hastalarda daha belirgindi.

HZ her iki cinsiyette de görülebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda HZ'nin her iki cinsiyet de eşit oranda görüldüğü gözlenirken, bazı çalışmalarda ise kadınlarda veya erkeklerde daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Acer ve ark. çalışmasında kadın hastaların sayısı bizim çalışmamıza benzer şekilde fazla iken, Hayran ve ark. ile Küçükçayır ve ark.'nın çalışmalarında kadın erkek oranı benzer bulunmuş, Özkol ve ark.'nın çalışmasında ise HZ sıklığının erkek hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (3-5, 7). Ayrıca, pandemi döneminde yapılan, yatırılarak tedavi edilen hastalarda yapılan ve kanser hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda erkek hasta sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (6, 8, 9). Kadın ve erkek hastalar etkilenen vücut bölgeleri, dermatomlar, tetikleyici faktörler ve altta yatan ek hastalık varlığı açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

HZ görülme sıklığının aylara ve mevsimlere göre dağılımı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda HZ en sık yaz mevsiminde görülmüştür. Saçar ve ark. hastalığı en sık olarak sonbahar mevsiminde ve Eylül ayında tespit etmişlerdir (10). Toyama ve ark. 48,388 Japon HZ hastasını inceledikleri çalışmasında hastalığın Ağustos ayında en

yüksek seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir (11). Ülkemizde 312 hastanın incelendiği bir çalışmada hastalığın Ocak, Temmuz ve Ağustos aylarında zirve yaptığı gözlemlenmiştir (3). Ülkemizin doğusunda yapılan bir çalışmada en sık HZ tespit edilen ay Mart iken en az HZ tespit edilen ay Şubat olmuştur (7). Bizim çalışmamızda ise en sık HZ gözlenen ay Mart, mevsim ise kış olarak belirlenmiştir. Mevsimsel değişikliklerin HZ sıklığına olan etkisi hem ultraviyole ışınlarının hem soğuk havanın bağışıklığı baskılamasına bağlanmıştır (3).

HZ, dermatomal yerleşimli bir hastalık olup genellikle yerleşimi tek taraflıdır. En sık yerleştiği dermatom %53 ile torakal bölge olup, bunu %20 servikal (genellikle C2,3,4), %15 oftalmik (trigeminal sinir), %11 lumbosakral bölge ve %1 generalize tutulum izler (12). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada en sık görülen tutulumun torakal bölgede olduğu gözlenmiştir (3, 5, 7-9). Yatırılarak tedavi verilen hastalarda ise en sık tutulumun baş-boyun bölgesinde olduğu bildirilmiştir (4, 6). Bizim çalışmamızda en sık görülen dermatom tutulumu lumbosakral bölgede oldu. Bizim çalışmamızda torakal bölgenin ikinci sıklıkta görülmesi, lumbosakral bölgenin birlikte değerlendirilmesi sonucu olabilir. Çalışmamızda oftalmik tutulum 17 hastada (%17.5) saptanmıştır. Acer ve ark.'nın çalışmasında oftalmik tutulum erişkinlerde %5.2, ve çocuklarda %15.4 oranında bulunmuştur (5). Hayran ve ark.'nın çalışmasında yatırılarak takip edilen hastaların %13'ünde, Küçükçayır ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %14.4'ünde oftalmik tutulum tespit edilmiştir (3, 4). Özkol ve ark. ise yaptıkları çalışmada oftalmik tutulum oranını %19.1 olarak bildirmişlerdir (7).

Terada ve ark. çocuklarda HZ'nin hafif ateş ve ağrıya neden olabileceğini, en sık torasik dermatomunun etkilendiğini, kraniyal sinirlerin ve sakral tutulumunun nadir olduğunu ve genellikle disseminasyon ile post zoster nevaljisinin görülmediğini bildirmişlerdir (13). Kalaycı ve ark.'nın 67 çocuk hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %65.7'sinin erkek olduğunu ve vakaların en çok 10-13 yaş arasında görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastalarda en sık rastlanan belirti kaşıntı olup, en sık etkilenen dermatom torakal bölge iken, en yaygın etkilenen taraf sağ taraftır. Predispozan faktör olarak hiçbir hastada immüsupresyon saptanmamışken, en sık tetikleyici faktörün ise emosyonel stres olduğu bulunmuştur (14).

Çocuklarda (0-16 yaş) HZ insidansı 0.45/1000 olarak rapor edilmiştir (15). Çalışmamızda, vakaların %6,6'sının 18 yaşın altında olduğu gözlemlenmiştir. Küçükçayır ve ark.'nın çalışmasında pediatrik HZ oranı %7,4 olarak bulunmuştur (3). Özkol ve ark.'nın çalışmasında ise olguların %17,4'ü yirmi yaşından küçüktü (7). Pediatrik grupta eşlik eden sistemik bir hastalık bulunmamaktaydı (5).

Yapılan çalışmalarda HZ'in malinitelere eşlik edebildiği ancak hiçbir hastada malignite öncüsü olmadığı ve HZ hastalarında malignite riskinin normal popülasyonla aynı olduğu bildirilmiştir (3, 16). Çalışmamızda 12 (%5,3) hastada altta yatan malignite tespit edildi. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda malignite oranı %6,1, %3,84 ve %1,8 olarak saptanmıştır (3, 5, 16). Pediatrik hastaların hiçbirinde malignite saptanmamıştır (5). HZ'e eşlik eden sistemik hastalıklar incelendiğinde, çalışmamızda hastaların %44,1'inde eşlik eden ek hastalık (DM, HT, kalp hastalığı, malignite vb.) bulunmaktaydı. Acer ve ark.'nın çalışmasında hastaların %54,8'inde en az bir sistemik hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar DM, HT ve koroner arter hastalığı idi (5). Hayran ve ark. hastanede yatırılarak takip edilen hastaların %79'unda HZ'e eşlik eden en az bir sistemik ya da immün süpresif hastalık tespit etmişlerdir (4). Bir diğer çalışmada hastanede yatırılarak takip edilen HZ hastalarında eşlik eden sistemik hastalıklar sırasıyla DM (%41,8), malignite (%25,0), steroid kullanımı (%8,3), HIV (%8,3), romatoid artrit (%8,3) ve miyelofibroz idi (6). Atsü ve ark.'nın çalışmasında hastaların %79'unda en az bir sistemik hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, DM, HT, osteoporoz, otoimmün hastalık) mevcuttu. Diyabetin HZ'e yol açma sebebi hücrel ve humoral bağışıklık sisteminde bozukluğa yol açması olduğu düşünülmektedir (3, 6).

HZ'i tetikleyen faktörler; stres, ateşli hastalık, travma, radyoterapi, immünsüpresif tedavi, kanser, HIV enfeksiyonu ve cerrahi operasyon olarak sıralanabilir (5, 7). Çalışmamızda hastaların %76,2'sinde HZ gelişimi için tetikleyici bir faktör tespit edilmiştir. En sık tetikleyici faktör emosyonel stres (%65,2) iken bunu hastalık (%5,7), yorgunluk (%2,6) ve travma (%0,9) takip etmektedir. Acer ve ark.'nın çalışmasında, bizim çalışmamıza paralel olarak erişkin ve pediatrik grupta, Özkol ve ark.'nın çalışmasında ise erişkin grupta en sık gözlenen tetikleyici faktör emosyonel stres iken çocuklarda herhangi bir

tetikleyici faktör tespit edilememiştir. Kronik psikolojik stresin hücrel immün cevabını baskılayarak HZ gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (5, 7).

HZ'de sinirler etkilendiği için hastaların %60-90'ında ilk semptom ağrıdır (7). Çalışmamızda hastaların %61,7'sinde ilk başvuru şikâyeti ağrı olmuştur. Kızarıklık, döküntü, kaşıntı, yanma, batma ve acı diğer görülen semptomlardandı. Özkol ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer olarak erişkin hastaların %85'inde ağrının ön planda olduğunu saptamıştır. Buna karşılık pek çok çalışmada çocuklarda öncelikli belirtinin kaşıntı olduğu bildirilmiştir (7, 15, 17).

Acar ve ark.'nın hastanede yatarak takip ettikleri 19 hastalık çalışmalarında hastalar dissemine olan ve olmayan HZ olarak gruplandırılmış ve dissemine HZ'i olan gruptaki hastaların ortalama yaşı, immünsüpresif kullanım oranı ve postzoster nevralsi gelişim durumu dissemine olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (18). Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada disseminasyon saptanmamıştır.

Dermatoloji uzman sayısının yetersiz olması nedeniyle dermatoloji hastalarının çoğu dermatolog dışı hekimlere başvurmaktadır (19). Birinci basamağa başvuran hastaların yaklaşık üçte biri dermatolojik hastalıklara sahiptirler (20). Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasının ilk başvurusu dermatoloji dışı hekimlere idi. Bu hastalarda doğru tanı alma oranları %38,4 ve doğru tedaviye ulaşma oranları ise %19,6 idi. HZ tedavisinin etkili olması için antiviral tedaviye semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk 72 saat içerisinde başlanması ve 7 gün veya yeni lezyon çıkışı durduktan iki gün sonrasına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Tedavinin erken dönemde başlanması ağrı kontrolü ve postzoster nevralsi gibi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (21). Bu nedenle HZ'in erken tanı ve tedavisi açısından dermatoloji dışı hekimlere yönelik HZ belirti, bulgu, tanı ve tedavisi konusunda eğitim düzenlenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇ

HZ, özellikle ilerleyen yaşlarda görülme sıklığı artan bir hastalıktır. En sık tetikleyen faktörlerden biri stres iken altta yatan diyabet, tansiyon, kalp hastalığı, malignite, enfeksiyonlar gibi sistemik hastalıkların varlığı da HZ riskini artırır. Tedaviye erken dönemde başlanmasının ağrı kontrolü ve

komplasyonların önlenmesi açısından büyük önemi bulunmaktadır. Bu nedenle dermatolog dışındaki hekimlere yönelik eğitim çalışmalarının

yapılmasının erken tanı ve doğru tedaviye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.


## Kaynaklar

1. Patil A, Goldust M, Wollina U. *Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management*. Viruses. 2022;19;14(2):192. doi: 10.3390/v14020192. PMID: 35215786; PMCID: PMC8876683.
2. Schmader K. Herpes Zoster. Ann Intern Med. 2018; 7;169(3):ITC19-ITC31. doi: 10.7326/AITC201808070. Erratum in: Ann Intern Med. 2018,2;169(7):516. PMID: 30083718.
3. Küçükçayır et al., 1999-2010 yılları arasında kliniğimizde takip edilen herpes zoster olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Türk derm 2012; 46: 186-90
4. Hayran et al., Herpes zoster tanisiyle takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.,2020; 53(1/ek cilt) :33-40
5. Acer et al. Epidemiology of patients with herpes zoster. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology 2018;52:95-9
6. Köse Ş, Atalay S, Gül S, Sönmez U, Ödemiş İ. Hastaneye yatırılan herpes zoster olgularının değerlendirilmesi. Tepecik Eğit Hast Derg 2013; 23 (2): 89-92.
7. Özkol HU, Bilgili SG, Karadağ AS, Altun F, Calka O. The Evaluation Clinical and Demographic Characteristics of 115 Patients Diagnosed with Herpes Zoster in Eastern Turkey. Turk J Dermatol 2013; 7: 201-5.
8. Atsü et al. Evaluation of Demographic and Clinical Data of Herpes Zoster Patients Admitted To Tertiary Referral Dermatology Clinic During COVID-19 Pandemic. Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J 2022; 49 (1) : 111-8.
9. Yıldız Çeltek, N, Ünlü, U. Kanser tanısı almış hastalarda ortaya çıkan zona zoster vakalarının retrospektif değerlendirilmesi . Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care 2020; 14 (4) , 646-650 . DOI: 10.21763/tjfm.766986
10. Saçar T, Saçar H. Seboreik Dermatit, Herpes Zoster ve Pitriyazis Rozea'nın Mevsimlere Göre Dağılımının Karşılaştırılması. Turkderm; 2010;44:65-8.
11. Toyama N, Shiraki K. Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists: Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. J Med Virol 2009;81:2053-8.
12. Sterling JC. Virus infections. In Rook's Textbook of Dermatology. Eds: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8th edn. Oxford, Wiley-Blackwell 2010;33:1-81.
13. Terada K, Kawano S, Yoshihiro K. Characteristics of herpes zoster in otherwise normal children. Pediatr Infect Dis J 1993;12:960-1. 20.
14. Kalaycı BN. Clinical features in childhood herpes zoster and predisposing factors: a retrospective study. Ege Journal of Medicine 2022; 61 (3): 417-424
15. Çölgeçen E, Küçük Ö, Balcı M. Clinical Features of Herpes Zoster Infections in childhood. Türkderm 2012;46:26-8.
16. Soyuncu S, Berk Y, Eken C, et al: Herpes zoster as a useful clinical marker of underlying cell-mediated immune disorders. Ann Acad Med Singapore 2009;38:136-8.
17. Raşan M, Evans Ersoy S, Şahin S. Çocukluk çağı herpes zoster infeksiyonu: 15 vakalık retrospektif bir çalışma. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005;15:121-4.
18. Acar A, Yoldaş AH, Karaarslan İ, Sağduyu İE, Ceylan C, Unal İİ, ve ark. Retrospective evaluation of clinical features in hospitalized herpes zoster patients. Ege Journal of Medicine. 2022;61(1):58-63.
19. Wilmer EN, Gustafson CJ, Ahn CS, Davis SA, Feldman SR, Huang WW. Most common dermatologic conditions encountered by dermatologists and nondermatologists. Cutis. 2014;94(6):285-92.
20. Moreno G, Tran H, Chia AL, Lim A, Shumack S. Prospective study to assess general practitioners' dermatological diagnostic skills in a referral setting. Australas J Dermatol. 2007;48(2):77-82. Doi:10.1111/j.1440-0960.2007.00340.x
21. Tremaine AN, Bartlett B, Gewirtzman A, et al. Herpes Zoster, In Treatment of Skin Disease, Eds:Lebwohl MG,Heyman WR, Berth-Jones J, Coulson I. 3th Edition, Saunders –Elsevier 2010:306-8.



## Kafa travması nedeniyle hospitalize edilen geriatrik hastalarda prognozu etkileyen faktörlerin incelenmesi

### *Investigation of factors affecting prognosis in geriatric patients hospitalized for head trauma*

Dilek Arslan 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Dünyada yaşlı nüfusun artması ile birlikte buna bağlı hastalıklar da artmıştır. Yaşlılığa bağlı fizyolojik değişiklikler hem yaşlıları travmaya açık hale getirmekte hem de travma sonuçlarını ağırlaştırmaktadır. Araştırmamızda kafa travması nedeniyle opere edilen veya hospitalize edilerek takip edilen geriatrik hastalarda, hangi faktörlerin prognoz üzerinde etkili olduğunun ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz beyin cerrahi kliniğinde 2012-2023 yılları arasında kafa travması nedeniyle tedavi edilen geriatrik hastalar çalışmaya dahil edildi. Aynı cerrahi ekip tarafından tedavi edilen 107 kafa travmalı geriatrik hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Opere edilerek tedavi gören 70 hasta ve sadece hospitalize edilerek tıbbi tedavi alan 37 hastanın prognozlarını etkileyen faktörler araştırıldı. Hastaların demografik verileri, anamnezleri, fizik muayene bulguları, radyolojik verileri, tedavi şekilleri morbidite ve mortalite nedenleri, değerlendirildi.

**Bulgular:** Erkek hastaların %20,5'i ve kadın hastaların %32,4'ü kaybedilmiştir. Mortalite üzerine etkili olan nihai değişkenler kraniyal bilgisayarlı tomografide (BT) hematom kalınlığı, kanama diyatezi, hemodiyaliz, kronik subdural hematom ve yoğun bakım yatış süresi olarak elde edildi.

**Sonuç:** Geriatrik hastalarda mortalite riski: kraniyal BT'de hematom kalınlığı 10 mm'den fazla olan hastalarda 7,654 kat, kanama diyatezi olan hastalarda 11,825 kat, hemodiyaliz alan hastalarda 6,847 kat ve kronik subdural hematom olmayan hastalarda 4,606 kat artmaktadır. Yoğun bakım yatış süresi bir gün arttıkça mortalite riski 1,052 kat artmaktadır. Araştırmanın sonuçları geriatrik kafa travmalarında prognozu tahmin etmemizde yardımcı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Geriatri, kafa travması, prognoz, mortalite, morbidite.

## ABSTRACT

**Aim:** As the world's elderly population has increased, so has the incidence of associated disorders. Age-related physiological changes both predispose the elderly to trauma and exacerbate the consequences of trauma. In our study, we aimed to determine the factors influencing the prognosis of geriatric patients who underwent surgery or were hospitalised for head trauma.

**Materials and Methods:** Geriatric patients treated for head trauma in the neurosurgery department of the hospital between 2012 and 2023 were included in the study.

Sorumlu yazar: Dilek Arslan  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir,  
Türkiye  
E-posta: dilekozen@gmail.com  
Başvuru tarihi: 18.06.2023 Kabul tarihi: 25.07.2023

A total of 107 geriatric patients with head trauma treated by the same surgical team were retrospectively evaluated. Factors influencing the prognosis of 70 patients who underwent surgery and 37 patients who received only hospitalization and medical treatment were investigated. Demographic data, medical history, physical examination findings, radiological data, treatment modalities, causes of morbidity and mortality were evaluated,

**Results:** The mortality rate was 20.5% in male patients and 32.4% in female patients. The final variables that had an effect on mortality were: thickness of hemorrhage on cranial computed tomography (CT), bleeding diathesis, haemodialysis, chronic subdural haematoma and length of stay in intensive care unit stay.

**Conclusion:** Mortality risk in geriatric patients were 7.654-fold in patients with a haematoma thickness of more than 10 mm on cranial CT, 11.825-fold in patients with bleeding diathesis, 6.847-fold in patients receiving hemodialysis and 4.606-fold in patients without chronic subdural hematoma. As the duration of intensive care unit stay increases by one day, the mortality risk increases 1.052 times. The results of the study may help us to predict the prognosis in geriatric head trauma.

**KeyWords:** Geriatrics, head injury, prognosis, mortality, morbidity.

## GİRİŞ

Dünyada yaşlı nüfusun oranı her geçen gün artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumunun 2022 yılı verilerine göre, Türkiye nüfusunun 65 yaş ve üstü kişi oranı son beş yılda %24 artarak %9,9'a yükselmiştir (1). Yaşlı hastalarda toplumun diğer yaş gruplarına göre ek hastalıklar artar. En sık; hipertansiyon, diyabet, renal hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kalp damar hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, çeşitli organ tümörleri artış gösterir. Yaşlı hastaların önemli bir kısmı, sahip oldukları kronik hastalıklar nedeniyle; antihipertansif ilaçlar, antidiyabetik ilaçlar, kan sulandırıcı ilaçlar kullanmak zorunda kalırlar. Yaşlılığın getirdiği anatomik ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle de travmaya maruz kaldıklarında komplikasyon gelişme riskleri artar. Yaşlılığa bağlı gelişen beyin atrofisi subdural alanda potansiyel bir boşluk yaratır. Yaşlı hastalarda duramater calvarium'a yapıştığı için köprü venleri gerilir ve kafa travması nedeniyle subdural hematom gelişme olasılığı artar. Hastanemiz acil servisine başvuran geriatric kafa travma hastalarından, nörolojik muayenelerinde kötüleşmesi olan ve kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)'lerinde travma bulgusu olan hastalar beyin cerrahi kliniğine yatırılarak takip edilir. Çalışmamızda kafa travması nedeniyle beyin cerrahi servisinde veya beyin cerrahi yoğun bakımında tedavi edilen, 65 yaş üstü geriatric hastaların prognozlarını etkileyen faktörlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz beyin cerrahi kliniğinde 01/01/2012-01/01/2023 tarihleri arasında aynı cerrahi ekip

tarafından tedavi edilen geriatric kafa travmalı hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kafa travması nedeniyle hastanemiz acil servisine getirilen geriatric hastalar arasından gerekli görülen hastalar beyin cerrahi kliniğine yatırıldı. Geriatric hastaların retrospektif olarak hasta verileri: cinsiyet, yaş, buldukları yaş aralığı, travma şekli, mevcut ek hastalıkları, hastaneye giriş Glasgow Koma Skalası (GKS), Revize Travma Skoru (RTS), kraniyal BT kanama bulgularının yeri, şekli ve milimetre olarak kalınlığı, kanamanın yarattığı şift etkisi var ise orta hatta uzaklığı milimetre olarak ölçüldü. Etik kurul onayı Karar No: 2023/05-19 ile alındı.

Ameliyat zamanı, ameliyat tekniği, kaç defa ameliyat edildikleri hastaların tedavileri sırasında gelişen komplikasyonlar, serviste kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi, hastaneden taburcu olurken GKS, Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) değerleri, mortalite ve morbiditeleri kaydedildi.

**Genel cerrahi yaklaşım:** Epidural hematom (EH) veya akut subdural hematom (ASDH) nedeniyle hospitalize edilen geriatric hastaların kraniyal BT görüntülerinde hematom kalınlığı: 15 mm'den ve/veya orta hat şifti 6 mm'den fazla olduğunda veya GKS'de gerileme olduğunda hastalar opere edildi. Kronik subdural hematomu (KSDH) olan hastalarda aynı kriterler varsa burr hole ile drenaj uygulandı. Kalın membran nedeniyle rekürrens görüldüğünde kraniyotomi ve membran eksizyonu uygulandı. İntraserebral hematomlarda (ICH) kraniyotomi ile hematom eksizyonu yapıldı. Ödem varlığında ve BT'de orta hat şifti 6 mm'den fazla olduğunda dekompresyon uygulandı.

İntraventriküler hemorajilerde (IVH), eksternal ventriküler drenaj sistemi (EVD) ile drenaj uygulandı.

**İstatistiksel Yöntem:** Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (*n*), yüzde (%), medyan (*M*), minimum (*min*), maksimum (*max*) ve interquartile range (*IQR*) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi.

Mortaliteye göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mortaliteye göre kategorik değişkenler ki-kare testleri (Pearson ki-kare, Yates ki-kare ve Fisher'in kesin olasılık testi) ile karşılaştırıldı. Ki-kare sonuçlarının önemli bulunması durumunda alt grup analizleri Bonferroni düzeltmeli iki oran z testi ile yapıldı. Mortalite üzerine etkili olan nihai faktörlerin belirlenmesinde multiple binary logistic regression analizi kullanıldı. Final modele ulaşmak için eleme yöntemi olarak Backward Wald yöntemi kullanıldı. Final model için verilerin logistic regresyon analizine uygunluğu Hosmer-Lemeshow goodness of fit testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  önemli kabul edildi.

## BULGULAR

Altmış beş yaş üstü 107 geriatric hasta çalışmaya dahil edildi. Opere edilerek tedavi edilen 70 (%65,4) hastanın 21'i kadın, 49'u erkekti. Opere edilmeyen ancak hospitalize edilerek tıbbi tedavi alan 37 (%34,5) hastanın 13'ü kadın, 24'ü erkekti. Yüz yedi hastanın 26'sı (%24,2) kaybedildi. Opere olan hastaların yaş ortalaması 76,3 (65-95), opere olmayan hastaların yaş ortalaması 79,03 (65-94) idi.

Erkek hastaların %20,5'i ve kadın hastaların %32,4'ü kaybedildi ( $p=0,279$ ). Yaş gruplarına göre mortalite oranları; 65-74 yaş aralığında %26,8, 75-84 yaş aralığında %26,7 ve 85 yaş üstü hastalarda %14,3'tür ( $p=0,491$ ). Hastaneden sağlıklı taburcu olan hastaların servis yatış süresi, ilk ve son GKS ve RTS değerleri, mortalite görülen hastalardan istatistiksel olarak yüksektir (Tablo-1). Yoğun bakım yatış süresi mortalite görülen hastalarda istatistiksel olarak yüksektir.

Mortalite oranı kendi seviyesinden yere düşenlerde %17,6, sert nesneye çarpanlarda %25, araç dışı trafik kazası geçirenlerde %44,4, araç içi trafik kazası geçirenlerde %0, yüksekten düşenlerde %14,3, senkop geçirenler düşen

hastalarda %50, diğer düşmelerde (yerde yuvarlanarak düşme ve benzerleri) %21,7 olarak bulundu. Opere hastaların % 27,1'i ve non-opere hastaların %18,9'u kaybedildi ( $p=0,480$ ). Kraniyal BT'de hematoma kalınlığı 10 mm'den az olan hastalarda mortalite %12,5 iken, 10 mm'den fazla olan hastalarda mortalite %31,3 olarak kaydedildi ( $p=0,036$ ). Kraniyal BT'de orta hat şifti olmayanlarda mortalite %17,2, kraniyal BT'de şifti orta hatta 10 mm ve daha az uzaklıkta olduğunda mortalite %28,6 olarak bulundu. Kraniyal BT'de şiftin orta hatta uzaklığı 10 mm'den fazla olduğunda mortalite %42,9 olarak saptandı ( $p=0,117$ ). Mortalite oranı acil ameliyat olanlarda %28,1, takipteyken ameliyat olanlarda %16,7 ve hiç ameliyat olmayanlarda %18,9 olarak kaydedildi ( $p=0,601$ ). Hastanede yatarken gelişen en sık komplikasyonlar sırasıyla pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonuydu. Yüz yedi hastanın 18'inde (%16,8) hastanede yatarken komplikasyon gelişti ve 7 (%38,9) hasta kaybedildi (Tablo-1). Mortalite oranı, hastanede yatarken komplikasyon görülmemelerde %21,3 iken komplikasyon görülenlerde %38,9 oranındaydı ( $p=0,135$ ).

Antikoagulan kullananlarda mortalite oranı %27,8, kullanmayanlarda %22,5 olarak saptandı ( $p=0,720$ ). Mortalite oranı kanama diyatezi olanlarda %66,7, olmayanlarda %21,8 ( $p=0,030$ ) olarak bulundu. Hemodiyaliz olanlarda mortalite oranı %62,5, olmayanlarda %21,2 ( $p=0,020$ ) olarak saptandı. Kanama diyatezi olanlarda ve hemodiyaliz alanlarda mortalite oranı istatistiksel olarak yüksekti (Tablo-2). Alkolizm, kardiyak hastalık, akciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY), serebrovasküler hastalığı (SVH), Alzheimer hastalığı, gastrointestinal sistem hastalıkları (GISH) ve ekstrakraniyal kanser hastalığı gibi ek hastalıkları olanlar ile olmayanların mortalite dağılımları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Bir ya da birden fazla ek hastalığının olması mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-2).

Kanaması frontal bölgede olan hastalarda mortalite %23,5, parietalde olanlarda %23,5, temporalde olanlarda %35,0, oksipitalde olanlarda %38,5 olarak saptandı. Kanama bölgesi ventrikül içi olan iki hastanın biri kaybedildi. Yaygın kanaması olan üç hastadan ikisi kaybedildi. Kanama bölgelerine göre mortalite oranları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (Tablo-3).

İntraserebral hematoma olan hastalarda %33,3, kontüzyon olan hastalarda %25, subaraknoid

hemoraji (SAH) olan hastalarda %23,8, ASDH olan hastalarda %32,1, KSDH olan hastalarda %18,2, EDH olan hastalarda %37,5, beyin ödemi olan hastalarda %100 oranlarında mortalite görüldü. Pnömosfalisi olan bir hasta sağaltımla sonuçlandı (Tablo-4). Hastaların dördünde maksiller, üçünde oksipital, ikisinde parietal fraktür olmak üzere %9,3 hastada fraktür görüldü. Kanama şekillerine göre mortalite dağılımları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadı. Tek değişkenli analizlerde mortalite ile olan karşılaştırmalarda  $p < 0,25$  değerine sahip değişkenler multiple binary logistic regression analizine dahil edildi. Final modele ulaşmak için Backward Wald elimination yöntemi kullanıldı. Tablo-5'te mortalite üzerine etkili olan nihai

değişkenler görülmektedir. Mortalite üzerine etkili olan nihai değişkenler; kranial BT'de kanama kalınlığı, kanama diyatezi, hemodiyaliz, KSDH ve yoğun bakım yatış süresi olarak elde edildi. Mortalite riski; BT'de kanama kalınlığı 10 mm'den fazla olan hastalarda 7,654 kat; kanama diyatezi olan hastalarda 11,825 kat; hemodiyaliz alan hastalarda 6,847 kat ve KSDH olmayan hastalarda 4,606 kat artmaktadır. Yoğun bakım yatış süresi bir gün arttıkça mortalite riski 1,052 kat artmaktadır. Tablo-6'ya göre ameliyat tekniği kraniektomi olan hastalarda mortalite oranı, burr hole ile ameliyat olan hastalara göre istatistiksel olarak yüksekti ( $p=0,001$ ). Diğer ameliyat şekillerindeki mortalite dağılımları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı.

**Tablo-1.** Grupların sosyodemografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması.

	Gruplar		Test istatistikleri	
	Yaşayan <i>n</i> =81	Kaybedilen <i>n</i> =26	Test value	<i>p</i> değeri <sup>§</sup>
<b>Cinsiyet, <i>n</i> (%)</b>				
Erkek	58 (79,5)	15 (20,5)	1,174	0,279 <sup>§</sup>
Kadın	23 (67,6)	11 (32,4)		
<b>Yaş aralığı, <i>n</i> (%)</b>				
65-74	30 (73,2)	11 (26,8)	1,425	0,491 <sup>§</sup>
75-84	33 (73,3)	12 (26,7)		
85 ve üstü	18 (85,7)	3 (14,3)		
<b>Servis yatış süresi</b>	3,0 (5,0)	0,0 (3,2)	<b>3,205</b>	<b>0,001<sup>†</sup></b>
<b>Yoğun bakım yatış süresi</b>	2,0 (3,0)	7,5 (9,2)	<b>4,850</b>	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>
<b>İlk GKS</b>	15,0 (2,0)	7,0 (7,5)	<b>5,678</b>	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>
<b>RTS</b>	12,0 (2,0)	6,0 (4,0)	<b>6,977</b>	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>
<b>Son GKS</b>	15,0 (0,0)	3,0 (0,0)	<b>9,141</b>	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>
<b>Çıkış GOSE</b>	6,0 (1,0)	-		
<b>Travma şekli, <i>n</i> (%)</b>				
Kendi seviyesinden yere düşme	42 (82,4)	9 (17,6)	8,048	0,192 <sup>§</sup>
Sert cisme çarpma	3 (75,0)	1 (25,0)		
Araç dışı trafik kazası	5 (55,6)	4 (44,4)		
Araç içi trafik kazası	1 (100,0)	0 (0,0)		
Yüksekten düşme	6 (85,7)	1 (14,3)		
Senkop	6 (50,0)	6 (50,0)		
Diğer	18 (78,3)	5 (21,7)		
<b>Operasyon</b>				
Opere	51 (72,9)	19 (27,1)	0,499	0,480 <sup>§</sup>
Non-opere	30 (81,1)	7 (18,9)		
<b>Ek Hastalık Sayısı, <i>n</i> (%)</b>				
Yok	20 (74,1)	7 (25,9)	1,207	0,885 <sup>§</sup>
Bir	22 (81,5)	5 (18,5)		
İki	19 (76,0)	6 (24,0)		
Üç	10 (66,7)	5 (33,3)		
Dört ve üzeri	10 (76,9)	3 (23,1)		

**Tablo-1.** Grupların sosyodemografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması (devamı).

	Gruplar		Test istatistikleri	
	Yaşayan	Kaybedilen	Test değeri	p değeri <sup>&amp;</sup>
<b>BT'de kanamanın kalınlığı, n (%)</b>				
≤10 mm	35 (87,5)	5 (12,5)	<b>3,865</b>	<b>0,036<sup>&amp;</sup></b>
>10 mm	46 (68,7)	21 (31,3)		
<b>Şift, n (%)</b>				
Yok	48 (82,8)	10 (17,2)	4,539	0,117 <sup>&amp;</sup>
≤10 mm	25 (71,4)	10 (28,6)		
>10 mm	8 (57,1)	6 (42,9)		
<b>Ameliyat zamanı, n (%)</b>				
Acil	46 (71,9)	18 (28,1)	1,143	0,601 <sup>&amp;</sup>
Takipteyken ameliyat	5 (83,3)	1 (16,7)		
Hiç	30 (81,1)	7 (18,9)		
<b>Ektrakraniyal komplikasyon, n (%)</b>				
Yok	70 (78,7)	19 (21,3)	2,504	0,135 <sup>&amp;</sup>
Var	11 (61,1)	7 (38,9)		

n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi, Nümerik veriler medyan (çeyrekler arası aralık) değerleri olarak verilmiştir, &: Pearson ki-kare testi, Yates ki-kare testi veya Fisher kesin testi, †: Mann-Whitney U testi

**Tablo-2.** Ek hastalıklara göre grupların karşılaştırılması.

		Gruplar		Test istatistikleri	
		Yaşayan	Kaybedilen	Test değeri	p değeri <sup>&amp;</sup>
<b>Antikoagulan kullanımı</b>	Yok	55 (77,5)	16 (22,5)	0,129	0,720
	Var	26 (72,2)	10 (27,8)		
<b>Kanama diyatezi</b>	Yok	79 (78,2)	22 (21,8)	<b>6,203</b>	<b>0,030</b>
	Var	2 (33,3)	4 (66,7)		
<b>Hemodiyaliz</b>	Yok	78 (78,8)	21 (21,2)	<b>6,860</b>	<b>0,020</b>
	Var	3 (37,5)	5 (62,5)		
<b>Alkolizm</b>	Yok	79 (75,2)	26 (24,8)	0,654	>0,999
	Var	2 (100,0)	0 (0,0)		
<b>Kardiyak hastalık</b>	Yok	57 (74,0)	20 (26,0)	0,157	0,692
	Var	24 (80,0)	6 (20,0)		
<b>Akciğer hastalığı</b>	Yok	68 (74,7)	23 (25,3)	0,315	0,756
	Var	13 (81,3)	3 (18,8)		
<b>Diyabet</b>	Yok	58 (74,4)	20 (25,6)	0,077	0,782
	Var	23 (79,3)	6 (20,7)		
<b>Hipertansiyon</b>	Yok	52 (73,2)	19 (26,8)	0,354	0,552
	Var	29 (80,6)	7 (19,4)		
<b>KBY</b>	Yok	79 (75,2)	26 (24,8)	0,654	>0,999
	Var	2 (100,0)	0 (0,0)		
<b>SVH</b>	Yok	78 (75,7)	25 (24,3)	0,001	>0,999
	Var	3 (75,0)	1 (25,0)		
<b>Alzheimer</b>	Yok	78 (75,7)	25 (24,3)	0,001	>0,999
	Var	3 (75,0)	1 (25,0)		
<b>GISH</b>	Yok	79 (76,0)	25 (24,0)	0,001	>0,999
	Var	2 (66,7)	1 (33,0)		
<b>Ektrakraniyal tümörler</b>	Yok	79 (76,0)	25 (24,0)	0,001	>0,999
	Var	2 (66,7)	1 (33,0)		

n: Hasta sayısı, %: Sıra yüzdesi, <sup>&</sup>: Pearson ki-kare test, Yates ki-kare test veya Fisher'in kesin testi

**Tablo-3.** Kanama yerine göre grupların karşılaştırılması.

		Gruplar		Test İstatistikleri	
		Yaşayan	Kaybedilen	Test değeri	p değeri <sup>&amp;</sup>
Frontal	Yok	29 (74,4)	10 (25,6)	0,001	0,991
	Var	52 (76,5)	16 (23,5)		
Pariatal	Yok	19 (73,1)	7 (26,9)	0,009	0,924
	Var	62 (76,5)	19 (23,5)		
Temporal	Yok	55 (82,1)	12 (17,9)	3,102	0,078
	Var	26 (65,0)	14 (35,0)		
Oksipital	Yok	73 (77,7)	21 (22,3)	1,614	0,298
	Var	8 (61,5)	5 (38,5)		
Ventrikül içi	Yok	80 (76,2)	25 (23,8)	0,732	>0,999
	Var	1 (50,0)	1 (50,0)		
Talamik	Yok	81 (75,7)	26 (24,3)	-	-
	Var	-	-		
Yaygın	Yok	80 (76,9)	24 (23,1)	3,012	0,146
	Var	1 (33,3)	2 (66,7)		
Cilt altı kanama	Yok	81 (75,7)	26 (24,3)	-	-
	Var	-	-		

n: Hasta sayısı, %: Sıra yüzdesi, <sup>&</sup>: Pearson ki-kare test, Yates ki-kare test veya Fisher'in kesin testi

**Tablo-4.** Kanama şekline göre grupların karşılaştırılması.

		Gruplar		Test İstatistikleri	
		Yaşayan	Kaybedilen	Test değeri	p değeri <sup>&amp;</sup>
ICH	Yok	77 (76,2)	24 (23,8)	0,282	0,631
	Var	4 (66,7)	2 (33,3)		
Kontüzyon	Yok	75 (75,8)	24 (24,2)	0,002	>0,999
	Var	6 (75,0)	2 (25,0)		
SAH	Yok	65 (75,6)	21 (24,4)	0,003	>0,999
	Var	16 (76,2)	5 (23,8)		
ASDH	Yok	45 (83,3)	9 (16,7)	2,666	0,103
	Var	36 (67,9)	17 (32,1)		
KSDH	Yok	36 (69,2)	16 (30,8)	1,669	0,196
	Var	45 (81,8)	10 (18,2)		
EDH	Yok	76 (76,8)	23 (23,2)	0,819	0,399
	Var	5 (62,5)	3 (37,5)		
Pnömoşefali	Yok	80 (75,5)	26 (24,5)	0,324	>0,999
	Var	1 (100,0)	0 (0,0)		
Ödem	Yok	81 (77,1)	24 (22,9)	6,349	0,057
	Var	0 (0,0)	2 (100,0)		

n: Hasta sayısı, %: Sıra yüzdesi, <sup>&</sup>: Pearson ki-kare test, Yates ki-kare test veya Fisher'in kesin testi

**Tablo-5.** Mortaliteyi etkileyen faktörlerin multiple binary logistic regression analysis ile değerlendirilmesi.

Regression Coefficients*							
	$\beta$	S.E.	Wald Statistics	p	Exp( $\beta$ )	95% C.I. for exp ( $\beta$ )	
						Lower	Upper
<b>Constant</b>	-6,085	1,508	16,284	<0,001	0,002		
<b>BT'de kanamanın kalınlığı</b>							
≤10mm	Ref						
>10 mm	2,035	0,726	7,865	0,005	7,654	1,846	31,740
<b>Kanama diyatezi</b>							
Yok	Ref						
Var	2,470	1,021	5,849	0,016	11,825	1,597	87,544
<b>Hemodiyaliz</b>							
Yok	Ref						
Var	1,924	0,920	4,372	0,037	6,847	1,128	41,561
<b>KSDH</b>							
Var	Ref						
Yok	1,527	0,601	6,460	0,011	4,606	1,418	14,958
<b>YBYS</b>	0,050	0,026	3,800	0,049	1,052	1,001	1,106

1.basamak değişkenler: Servis yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi (YBYS), İlk GKS, RTS, son GKS, travma şekli, BT'de hemoraji kalınlığı, şift, yatarken komplikasyon, kanama diyatezi, hemodiyaliz, temporal, ASDH, KSDH, yaygın, ödem

Model Özeti: Hosmer and Lemeshov Test  $\chi^2=7.676$ ;  $p=0.466$ ; Nagelkerke  $R^2=0.377$

**Tablo-6.** Opere olan hastalarda ameliyat tekniğine göre gruplar arası karşılaştırmalar.

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Yaşayan	Kaybedilen	Test değeri	p değeri <sup>&amp;</sup>
<b>Ameliyat tekniği n (%)</b>				
Kraniotomi	12 (57,1)	9 (42,9) <sup>ab</sup>	<b>15,419</b>	<b>0,001</b>
Kraniektomi	0 (0,0)	2 (100,0) <sup>a</sup>		
Burr Hole	37 (88,1)	5 (11,9) <sup>b</sup>		
EVD	1 (50,0)	1 (50,0) <sup>ab</sup>		
Kraniotomi +Dekompresyon	1 (33,3)	2 (66,7) <sup>ab</sup>		

n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi, <sup>&</sup>: Fisher'in kesin testi, a ve b üst simgeleri ameliyat teknikleri arasındaki farklılıkları gösterir. Aynı üst simgelerin olduğu teknikler arasında istatistiksel olarak fark yoktur.

## TARTIŞMA

Geriatrik hastalarda en sık travma nedeni düşmedir. Travma sebebiyle hastaneye yatış en sık kafa travması nedeniyle olmaktadır (%61) (2-4). Geriatrik kafa travma insidansı erkeklerde kadınlara göre iki ila dört kat arasında değişmektedir (5, 6). Bizim araştırmamızda kafa travması nedeniyle hastaneye yatırdığımız geriatrik hastaların %68,2'si erkek, %31,7'si kadındı ve literatür ile uyumluydu. Geriatrik hastalarda travmalara bağlı ilk yıl mortalite görülme oranı en sık kafa travmasına bağlı görülmektedir (7). Yaşlı hastalarda kafa travmasından sonra GKS skoru her ne kadar

hasta hakkında fikir verse de GKS ve RTS skoru iyi olan hastalarda ciddi beyin hasarı olma ihtimali göz ardı edilmemelidir. Tüm yaş gruplarında kafa travması ile gelen hastalarda başvuru anındaki RTS, diğer skorlara göre mortaliteyi daha yüksek bir duyarlılıkla öngörmektedir (8). Düşük GKS ve RTS skorları kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (9-11). Bizim araştırmamızda sağlıklı taburcu olan hastaların ilk ve son GKS ve RTS değerleri, kaybedilen hastalardan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Tablo-1). Kafa travması olan yaşlı hastalar gençlere göre bakıma daha uzun süreli ihtiyaç duyarlar (12).

Araştırmamızda servis yatış süresi sağlıklı taburcu olan hastalarda, kaybedilen hastalara göre yüksekti (Tablo-1). Yoğun bakım yatış süresi sağlıklı taburcu olan hastalarda, kaybedilen hastalardan istatistiksel olarak yüksekti (Tablo-1). Kendi seviyesinden düşme yaşlı hastalarda yüksek yaralanma şiddeti etkisi yapar ve daha genç hastalara göre on kat daha fazla mortalite nedenidir (13). Geriatrik hastalarda kafa travmalarının çoğunun düşmeye bağlı olduğu (%51) bildirilmektedir (14). Çalışmamızda kendi seviyesinden düşme (ayak kayması, ayağın bir nesneye takılması) nedeniyle kafa travması geçiren hastaların oranı %47,6 idi. Mortalite oranı yüksekten düşen hastalarda (ağaçtan düşen, sandalyenin üzerinde ayakta dururken düşen) %14,1, kendi seviyesinden yere düşenlerde %17,6, araç dışı trafik kazasında %44,4 ve senkop nedeniyle %50 idi. Kendi seviyesinden düşen hastalarla senkop geçirip düşen hastalar arasında seviye farkı olmadığı halde senkop nedeniyle düşen hastalarda ani bilinç kaybı gelişmesi sebebiyle travmadan çok daha fazla zarar görebilmektedir. Düşen hastalarda genellikle ilk travmaya maruz kalan ekstremiteler olmaktadır ve bu nedenle ortopedi kliniklerine yatış daha sık olmaktadır (2).

Yaşlı hastalarda bulunan ek hastalıklar hastaların iyileşme süreçlerini uzatmakta ve mortaliteyi doğrudan etkilemektedir (15, 16). Geriatrik hastaların pek çoğu antikoagulan kullanmaktadır ve antikoagulan kullanımı kafa travması sonrasında daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (17). Ancak araştırmamızda antikoagulan kullanımından daha çok, kanama diyatezi olan ve hemodiyalize giren geriatrik kafa travmalı hastalarımızın mortalite oranı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Geriatrik olmayan yaş gruplarında ekstrakraniyal komplikasyonlar, travma hastalarında sıklıkla görülür ancak olumsuz süreçte bağımsız prognostik faktör değildir (18, 19). Kafa travmalı geriatrik hastalardan oluşan serimizde, en sık görülen ekstrakraniyal komplikasyonlar pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonuydu ve prognostik faktör olarak anlamlı değildi ( $p < 0,135$ ).

Kanada beyin BT kurallarına göre 65 yaş üstü hafif kafa travmalarında ilk bir hafta mortalite için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (20). Yanaka ve ark (21). BT'deki 31cc hematoma hacminin iyi ve 104 cc hematoma hacminin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde BT'deki hematoma kalınlığı 7,8 mm olan hastalarda iyi,

14,1 mm olan hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (21). Araştırmamızda BT hematoma kalınlığı 10 mm ve daha az olan hastalarda mortalite oranı %12,5 iken, 10 mm ve daha fazla kalınlıkta olan hastalarda mortalite oranı %31,3 bulunmuştur. BT kanama kalınlığı 10 mm'den fazla olan hastalarda mortalite istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde orta hat şifti prognoz ile ilgili bulunmuştur (22). Orta hat şifti arttıkça mortalite artar. Orta hat şiftinin sebebi hem hematoma hem de beyindeki kontüzyondur (23). Araştırmamızda kraniyal BT'deki şiftin orta hatta uzaklığı 10 mm ve daha az olan hastalarda %28,6 oranında mortalite, 10 mm'den fazla olan hastalarda %42,9 oranında mortalite görülmüştür.

Araştırmamızda görülen kraniyal kanamalar azalan sıraya göre; KSDH, ASDH, SAH, kontüzyon, EDH ve ICH idi. Kronik subdural hematoma nedeni mortalite %18,2 ve ASDH nedeni mortalite %32,1 oranlarında görüldü. Acil kafa travmalı hastalarda, intraserebral kanamaların, kraniyal fraktürlerle ilişkili olduğu belirtilir (24). Ancak bizim araştırmamızda kafa travması ve beyin kanaması tanısı alan geriatrik hastalarımızda kraniyal fraktür sadece %9,3 oranında görüldü. Literatürde travmatik subaraknoid kanama varlığı ve IVH varlığı kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir ve bir IVH'nin varlığı, en güçlü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (25). Araştırmamızda az sayıdaki ventrikül içi kanaması olan iki hastanın biri (%50), yaygın SAK'ı olan üç hastanın ikisi (%66) kaybedilmiştir. Travmatik EDH'ların tüm travmatik beyin hastaları arasında %5-8 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (26). Bizim serimizde de literatüre benzer oranda, sekiz (%7,4) hastada EDH görüldü. Bu hastalardan üçü (%37,5) kaybedildi.

Thomas ve ark. (27) 2005 yılında ABD'de geriatrik hastalarda tüm düşmeye bağlı ölümlerin %50,3'ünün kafa travmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Kafa travması nedeniyle beyin kanaması geçiren ve hastaneye yatırılan geriatrik hastalarda mortalite oranlarının; 1998'de %62,8'den, 2015'de %44,7'ye düştüğü bildirilmektedir (25). Çalışmamızda hastaneye yatışı olan geriatrik kafa travmalı hastalarda %24,29 oranında mortalite görülmüştür. Opere ettiğimiz geriatrik kafa travmalı hastalarda ameliyat tekniğine göre mortalite dağılımları da istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ). Ameliyatında kraniyektomi uygulanan hastalarda mortalite oranı, sadece burr hole uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak



yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi kraniyektomi uygulanması gereken hastaların intrakraniyal kanamalarının hızlı gelişmesi ve daha ağır bir tablo oluşturması olabilir.

## SONUÇ

Geriatrik hasta popülasyonu büyük bir hızla artış göstermektedir. Travmanın bu popülasyona verebileceği zarar diğer yaş gruplarına göre çok daha fazladır. Geriatrik hastalarda, kafa travmasından sonra prognozu hangi faktörlerin etkileyebileceği araştırılmış ve mortaliteye etkisi olan nihai değişkenler kraniyal BT'de kanamanın kalınlığı, kanama diyatezi, hemodiyaliz, KSDH ve yoğun bakım yatış süresi olarak elde edilmiştir. BT'de kanama kalınlığı 10 mm'den fazla olan

hastalarda mortalite riski 7,654 kat, kanama diyatezi olan hastalarda 11,825 kat, hemodiyaliz olan hastalarda 6,847 kat ve KSDH olmayan hastalarda 4,606 kat artmaktadır. Yoğun bakım yatış süresi bir gün arttıkça mortalite riski 1,052 kat artmaktadır.

**Araştırmanın sınırlılıkları:** Bu çalışmada, hasta sayısının azlığı ve retrospektif bir çalışma oluşu çalışmanın sınırlılıkları olarak kaydedilmiştir.

**Çıkar çatışması:** Bu yayın için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Teşekkür:** Çalışmadaki teknik desteğinden dolayı Dr. Sekan Bilal'e teşekkür ederiz.

## Referanslar


1. TC İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni; 2023. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayalı-Nüfus-Kayıt-Sistemi-Sonuçları>
2. Fidan S, Çelik G, Özhasenekler A, Şener A ve ark. Geriatrik Travma Hastalarında Revize Travma Skorunun Değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal 2020;20(3): 578-87.
3. Ghodsi SM, Roudsari BS, Abdollahi M, Shadman M. Fall-related injuries in the elderly in Tehran. Injury 2003;34(11):809-14.
4. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5571>
5. Mirzai H, Yağlı N, Tekin I. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi acil birimine başvuran kafa travmalı olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri [Epidemiologic and clinical features of cases applying to Celal Bayar University emergency unit with head trauma]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2005;11(2):146-52.
6. Tieves KS, Yang H, Layde PM. The epidemiology of traumatic brain injury in Wisconsin, 2001. WMJ 2005;104(2):22-5.
7. Yu WY, Hwang HF, Hu MH, Chen CY, Lin MR. Effects of fall injury type and discharge placement on mortality, hospitalization, falls, and ADL changes among older people in Taiwan. Accid Anal Prev 2013;50:887-94.
8. Tanrıverdi T, Engin T. Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kafa Travmalı Hastaların Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi ve Risk Skorlarının Prognoza Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2021;18(3): 417-23.
9. Yousefzadeh-Chabok S, Hosseinpour M, Kouchakinejad-Eramsadati L, et al. Comparison of Revised Trauma Score, Injury Severity Score and Trauma and Injury Severity Score for mortality prediction in elderly trauma patients. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2016;22(6):536-40.
10. Orhon R, Eren SH, Karadayı S, et al. Comparison of trauma scores for predicting mortality and morbidity on trauma patients. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2014;20(4):258-64.
11. Javali RH, Krishnamoorthy, Patil A, Srinivasarangan M, Suraj, Sriharsha. Comparison of Injury Severity Score, New Injury Severity Score, Revised Trauma Score and Trauma and Injury Severity Score for Mortality Prediction in Elderly Trauma Patients. Indian J Crit Care Med 2019;23(2):73-7.
12. Yee G, Jain A. Geriatric Head Injury. [Updated 2023 Jan 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553101/>
13. Sterling DA, O'Connor JA, Bonadies J. Geriatric falls: injury severity is high and disproportionate to mechanism. J Trauma 2001;50(1):116-9.

14. Thompson HJ, McCormick WC, Kagan SH. Traumatic brain injury in older adults: epidemiology, outcomes, and future implications. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1590-5.
15. Taylor MD, Tracy JK, Meyer W, Pasquale M, Napolitano LM. Trauma in the elderly: intensive care unit resource use and outcome. *J Trauma* 2002 Sep;53(3):407-14.
16. Pandya S, Le T, Demissie S, Zaky A, Arjmand S, Patel N, Moko L, Garces J, Rivera P, Singer K, Fedoriv I, Garcia Z, Kennedy J, Makkapati B, Mukherjee I, Szerszen A, Gross J, Glinik G, Younan D. The Association of Gender and Mortality in Geriatric Trauma Patients. *Healthcare (Basel)* 2022;10(8):1472-8
17. Lavoie A, Ratte S, Clas D, Demers J, Moore L, Martin M, Bergeron E. Preinjury warfarin use among elderly patients with closed head injuries in a trauma center. *J Trauma* 2004;56(4):802-7.
18. Gannon CJ, Pasquale M, Tracy JK, McCarter RJ, Napolitano LM. Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. *Shock* 2004;21(5):410-4.
19. Brandi G, Gambon-Mair A, Berther LS, Bögli SY, Unseld S. Sex-related differences in extracranial complications in patients with traumatic brain injury. *Front Neurol* 2023;6(14):1095009.
20. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001;357(9266):139-6.
21. Yanaka K, Kamezaki T, Yamada T, Takano S, Meguro K, Nose T. Acute subdural hematoma-- prediction of outcome with a linear discriminant function. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1993;33(8):552-8.
22. Servadei F. Prognostic factors in severely head injured adult patients with acute subdural haematoma's. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(4):279-85.
23. Kotwica Z, Brzeziński J. Acute subdural haematoma in adults: an analysis of outcome in comatose patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;121(3-4):95-9.
24. Macpherson BC, MacPherson P, Jennett B. CT evidence of intracranial contusion and haematoma in relation to the presence, site and type of skull fracture. *Clin Radiol* 1990;42(5):321-6.
25. Yokobori S, Saito K, Sasaki K, et al. Treatment of Geriatric Traumatic Brain Injury: A Nationwide Cohort Study. *J Nippon Med Sch* 2021;88(3):194-203.
26. Wasfie T, Ho T, Shapiro B. Acute Traumatic Epidural Hematoma in the Elderly: A Community Hospital Experience. *Am Surg* 2022;88(6):1328-9.
27. Thomas KE, Stevens JA, Sarmiento K, Wald MM. Fall-related traumatic brain injury deaths and hospitalizations among older adults--United States, 2005. *J Safety Res* 2008;39(3):269-72.

## Gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda insulin benzeri büyüme faktörü-1 ile kalsiyum, fosfor ve Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

*Evaluation of the relationship between insulin-like growth factor-1 and calcium, phosphorus and Vitamin D levels in children presenting with growth retardation*

Eren Er<sup>1</sup> 

Didem Gülcü Taşkın<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Adana, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Gelişimin tüm aşamalarında, büyümede rol oynayan ana faktörler, büyüme hormonu (BH) ve onun aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'dir. IGF-1 ile kalsiyum, fosfor ve D vitamini arasındaki ilişkiyi henüz hiçbir bilimsel çalışma netleştirememiştir. Bu çalışmanın amacı, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda, serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini düzeylerinin IGF-1 üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Poliklinik 1'de 01.10.2017-31.08.2022 tarihleri arasında gelişme geriliği nedeni ile başvuran 155 (80 kız, 75 erkek) çocuk dahil edildi. Antropometrik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini ile IGF-1 arasındaki ilişki analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşı  $8,13 \pm 4,98$  yıl idi. Katılımcıların ortalama IGF-1 düzeyi  $115,06 \pm 83,33$  ng/ml idi. Ortalama serum kalsiyum, fosfor ve 25(OH)D seviyeleri sırasıyla  $9,79 \pm 0,43$  mg/dl,  $4,76 \pm 0,59$  mg/dl ve  $31,49 \pm 12,9$  ng/ml idi. Tek değişkenli analiz sonuçları, serum fosforunun, IGF-1 düzeyi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterdi. Ek olarak, olası karıştırıcı faktörler için düzeltildikten sonra, serum fosforu ile IGF-1 düzeyi arasında doğrusal bir ilişki gözlemlendi. Düzeltilmiş lineer regresyonun sonuçlarına göre, serum kalsiyumu ve 25(OH)D düzeyi ile IGF-1 düzeyi ile anlamlı bir ilişkili gösterilemedi (sırasıyla,  $\beta$ : 0,045, %95 CI:-11,583;28,863,  $p = 0,400$  ve  $\beta$ : -0,018, %95 CI: -0,845;0,617,  $p = 0,758$ ). Ancak serum fosforun IGF-1 ile pozitif olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir ( $\beta$ : 0,122, %95 CI: 1,31;33,16;  $p = 0.034$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda serum fosfor düzeylerini IGF-1 düzeyleri ile anlamlı ilişkili olabileceğini göstermiştir. Serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini ile IGF-1 arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Kalsiyum, fosfor, vitamin D, IGF-1, gelişme geriliği.

### ABSTRACT

**Aim:** The main hormone that plays a role in growth at all stages of development is growth hormone (GH) and its mediator, insulin-like growth factor 1 (IGF-1). No scientific studies have yet clarified the relationship between IGF-1 and calcium, phosphorus and vitamin D. The aim of this study is to investigate the effect of serum calcium, phosphorus and vitamin D levels on IGF-1 in children who are admitted with growth retardation.

Sorumlu yazar: Eren Er  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye  
E-posta: dreener1984@gmail.com  
Başvuru tarihi: 03.11.2022 Kabul tarihi: 01.02.2023

**Materials and Methods:** 155 children (80 male, 75 female) admitted to Adana City Training and Research Hospital Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic 1 between 01.10.2017-31.08.2022 due to growth retardation were included in this retrospective study. Anthropometric and biochemical data files were obtained. The relationship between serum calcium, phosphorus and vitamin D and IGF-1 was analyzed.

**Results:** The mean age of the children participating in the study was  $8.13 \pm 4.98$  years. The mean IGF-1 level of the participants was  $115.06 \pm 83.33$  ng/ml. Mean serum calcium, phosphorus and 25(OH)D levels were  $9.79 \pm 0.43$  mg/dl,  $4.76 \pm 0.59$  mg/dl and  $31.49 \pm 12.9$  ng/ml, respectively. Univariate analysis results showed that serum phosphorus was significantly correlated with IGF-1 level. In addition, a linear relationship was observed between serum phosphorus and IGF-1 level, after adjusting for possible confounding factors. According to the results of the adjusted linear regression, no significant correlation could be demonstrated with serum calcium and 25(OH)D level and IGF-1 level ( $\beta$ : 0.045, 95% CI: -11.583; 28.863,  $p = 0.400$  and  $\beta$ : -0.018, 95% CI: -0.845;0.617,  $p = 0.758$ ; respectively). However, serum phosphorus has been shown to be positively associated with IGF-1 ( $\beta$ : 0.122, 95% CI: 1.31; 33.16;  $p = 0.034$ ).

**Conclusion:** This study showed that serum phosphorus levels may be significantly related to IGF-1 levels in children who presented with growth retardation. Additional research is needed to fully elucidate the relationship between serum calcium, phosphorus, and vitamin D and IGF-1.

**Keywords:** Calcium, phosphorus, vitamin D, IGF-1, growth retardation.

## GİRİŞ

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), büyüme hormonu (BH) ile uyarılan somatik büyümenin ana aracısı olarak işlev gören bir hormondur. Ayrıca birçok hücre ve dokuda BH'den bağımsız anabolik etkilere sahiptir. IGF-1'in ana kaynağı, dolaşımdaki IGF-1'in % 75 oranında payı olan karaciğerdir. Kemiklerde olduğu gibi periferik doku sentezi de dolaşımdaki düzeylerine katkıda bulunur. IGF-1 seviyelerini etkileyen belirleyicilerin başında; yaş, cinsiyet ve pubertal evre ile genetik ve etnik faktörler gelmektedir (1, 2). IGF-1 düzeyi ayrıca tiroksin, seks steroidleri, insülin ve kortizol gibi hormonlar tarafından düzenlense de, hastalık ve beslenme durumunun da IGF-1 konsantrasyonlarını etkilediği bilinmektedir (3).

D vitamini ve IGF-1 arasındaki etkileşim yakın zamanda araştırmalarda yer almıştır (4). Kesitsel çalışmalarda, sağlıklı yetişkinlerde 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) ile IGF-1 konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (5, 6). Ayrıca in vitro çalışmalar, IGF-1'in 1a-hidroksilaz ekspresyonunu ve aktivitesini uyararak 1-25 dihidroksivitamin D'yi arttırdığını göstermiştir (7, 8). Tersine, daha yeni veriler, D vitamininin IGF-1 konsantrasyonlarının belirlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir; yetişkin GH eksikliğinde, daha iyi bir D vitamini düzeyi, normal IGF-1 değerlerinin elde edilmesine katkıda bulunabilir (9). Ek olarak, nutrijonel raşitizmi olan çocuk

kohortunun araştırıldığı bir çalışmada, D vitaminine yanıt olarak serum IGF-1'de önemli bir artış kaydedilmişti (10).

Kalsiyum ve fosfor, kemik mineral fazının önemli bileşenleridir. IGF-1 ile serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasındaki korelasyon üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır. IGF-1 uygulamasının klinik etkilerini özetleyen bir derlemede, IGF-1'in kemik oluşumunu arttırdığını bulunmuştur; bu nedenle, kemik metabolizmasında kalsiyum ve IGF-1 arasında potansiyel bir etkileşim olabilir (11). Bazı çalışmalar, BH tedavisinin, X'e bağlı hipofosfatemisi (XLH) olan hastalarda serum fosfor düzeylerini artırabildiğini göstermiştir (12, 13). BH'nin neden olduğu glomerüler filtrasyon hızındaki ve proksimal kıvrımlı tübüler fosfat taşınımındaki artışa IGF-1 aracılık edebilir (14). Başka bir deyişle, XLH popülasyonunda BH tedavisi sonrası serum fosfor düzeyindeki artış IGF-1 ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın amacı, polikliniğimize gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda IGF-1 ile serum kalsiyum, fosfor ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak ortaya koymaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Poliklinik 1'de 01.10.2017-31.08.2022 tarihleri arasında gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocukların tıbbi

kayıtları retrospektif olarak incelenerek verilerin analizi yapılmıştır. Dahil etme kriterleri: polikliniğe gelişme geriliği şikayeti ile başvuran, term olarak doğmuş, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, 2-18 yaş arası çocuklar. Hariç tutma kriterleri şu şekildeydi: prematüre doğum (doğum ağırlığı 2500 gr altı, prematüre, intrauterin gelişme geriliği olan hastalar), gelişme geriliğine neden olacak kronik bir hastalığı olan çocuklar (iskelet displazisi, kromozomal anormallikleri, tiroid disfonksiyonu, konjenital kalp hastalığı veya intrakraniyal tümörler gibi) idi. Ayrıca dosyasında IGF-1, serum kalsiyum ve fosfor, vitamin D

verileri eksik olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre, bu çalışmaya yaşları  $8,13 \pm 4,98$  yıl olan 155 çocuk (75 erkek ve 80 kız) dahil edildi (Tablo-1). Çalışma, Adana Şehir ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (08.09.2022 tarihli; karar numarası: 2126). Tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların tüm aileleri çalışmanın amaçları ve tıbbi verilerinin yayınlanabileceği hakkında bilgilendirildi ve hastaların ebeveynlerinden aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

**Tablo-1.** Hastaların klinik özellikleri.

Özellikler	Değerler
Hasta sayısı	155
Cinsiyet (erkek/kız)	75/80
Yaş (yıl)	$8,13 \pm 4,98$
Ağırlık SDS	$-1,99 \pm 0,90$
Boy SDS	$-1,62 \pm 0,91$
VKİ SDS	$-1,50 \pm 1,01$
IGF-1 (ng/ml)	$115,06 \pm 83,33$
IGFBP-3 ( $\mu$ g/ml)	$3,83 \pm 1,48$
Ca (mg/dl)	$9,79 \pm 0,43$
P (mg/dl)	$4,76 \pm 0,59$
25(OH)D (ng/ml)	$31,49 \pm 12,9$

**Not:** Sürekli değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapmalar ve sayı (yüzde) kullanılarak kategorik veriler olarak ifade edildi. **Kısaltmalar:** SDS, standart sapma puanları; VKİ, vücut kitle indeksi; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü-1; IGFBP-3, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3; Ca, kalsiyum; P, fosfor; 25(OH)D, 25 hidroksivitamin D.

**Tablo-2.** Klinik parametreler ile IGF-1 arasındaki ilişkilerin tek değişkenli analizi.

Değişkenler	$\beta$	(95% CI)	p
Yaş (yıl)	0,289	(2,940;6,734)	<0,001
Ağırlık SDS	-0,488	(-69,286;-20,202)	<0,001
Boy SDS	0,424	(21,301;55,940)	<0,001
VKİ SDS	0,342	(9,873;46,023)	0,003
IGFBP-3 ( $\mu$ g/ml)	0,663	(31,508;43,200)	<0,001
Ca (mg/dl)	0,023	(-10,288;19,000)	0,558
P (mg/dl)	0,131	(6,668;30,218)	0,002
25(OH)D (ng/ml)	-0,076	(-1,011;0,035)	0,067
Cinsiyet			
Erkek	Referans		
Kız	-0,23	(-64,718;-13,096)	0,003

**Not:**  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir. **Kısaltmalar:** SDS, standart sapma puanları; VKİ, vücut kitle indeksi; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü-1; IGFBP-3, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3; Ca, kalsiyum; P, fosfor; 25(OH)D, 25 hidroksivitamin D.

**Tablo-3.** Serum Kalsiyum, Fosfor ve 25(OH)D ile IGF-1 arasındaki ilişkilerin düzeltilmiş lineer regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta$	(95% CI)	p
Ca (mg/dl)	0,045	(-11,583;28,863)	0,400
P (mg/dl)	0,122	(1,315;33,167)	0,034
25(OH)D (ng/ml)	-0,018	(-0,845;0,617)	0,758

**Not:** Düzeltilmiş değişkenler: cinsiyet, yaş, boy SDS, ağırlık SDS, VKİ SDS.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

### Laboratuvar Ölçümleri

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri kemilüminesans immünometrik yöntemle (DPC IMMULITE 1000 analizörü, SIEMENS, Almanya) ve sırasıyla IGF-1 için %3,0 ve %6,2'lik intra- ve interassay CV'leri ve IGFBP-3 için intra- ve interassay %4,4 ve %6,6'lık CV'leri olacak şekilde ölçüldü. Serum kalsiyum ve fosfor, biyokimyasal otomatik analiz cihazı (Cobas c702, Roche, İsviçre) ile saptandı. Serum 25(OH)D, DiaSorin Liaison sistemi kullanılarak ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Sonuçlar için ortalama  $\pm$  SD veya medyan (minimum-maksimum) verildi. Normal dağılan değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak ifade edildi. korelasyon analizleri için Spearman ve Pearson korelasyon parametreleri kullanıldı. IGF-1 ile serum kalsiyum, fosfor ve vitamin D düzeylerinin ilişkisini incelemek için çok değişkenli doğrusal bir regresyon modeli uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için iki taraflı  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

### BULGULAR

Tüm katılımcıların klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Çalışmaya yaşları  $8,13 \pm 4,98$  yıl olan toplam 155 gelişme geriliği şikayeti nedeni ile başvuran çocuklar dahil edilmiştir. Katılımcıların ortalama IGF-1 düzeyi  $115,06 \pm 83,33$  ng/ml idi. Ortalama serum kalsiyum, fosfor ve 25(OH)D seviyeleri sırasıyla  $9,79 \pm 0,43$  mg/dl,  $4,76 \pm 0,59$  mg/dl ve  $31,49 \pm 12,9$  ng/ml idi.

Tablo-2'de gösterildiği gibi, klinik parametreler ile IGF-1 arasındaki ilişkileri belirlemek için tek değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Düzeltilmemiş model için serum fosforu ile IGF-1 düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemlendi ( $p = 0,002$ ). IGF-1 ile anlamlı olarak ilişkili olan diğer değişkenler yaş, cinsiyet, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS ve IGFBP-3 idi. ( $p <$

$0,05$ ). IGF-1 ile serum kalsiyumu ve 25(OH)D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Lineer regresyon analizi, yaş, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS gibi karıştırıcı faktörler için düzeltildikten sonra gerçekleştirildi. Düzeltilmiş lineer regresyon Tablo-3'te gösterilmiştir ve sonuçlar serum fosforun IGF-1 ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir ( $\beta$ : 0,122, %95 CI: 1,31;33,16;  $p = 0.034$ ).

### TARTIŞMA

Bu çalışmada, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda serum fosforu ile IGF-1 arasında pozitif anlamlı ilişki saptadık. Ancak serum kalsiyumu ve 25 (OH)D düzeyi ile IGF-1 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalsiyum ve fosfor, birçok biyolojik süreçte önemli roller oynar ve çalışmalar, hücre büyümesi ve çoğalmasında olumlu bir düzenleyici role sahip olabileceklerini göstermiştir. Chad H. Stahl ve arkadaşları, sınırlı kalsiyum ve fosfat diyetlerinin yenidoğan domuzlarda kök hücre çoğalmasını ve büyüme potansiyelini azalttığını bulmuşlardı (15). Çolak ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, kordon kanındaki kalsiyum ve fosfor seviyelerinin doğum ölçüleriyle ilişkili olduğunu buldu (16). IGF-1'in ana endokrin fonksiyonunun, hipofizden salınan büyüme hormonunun büyüme uyarıcı etkisine aracılık etmek olduğu bilinmektedir (17). Bu nedenle, kalsiyum ve fosfor ile IGF-1 arasındaki ilişki daha fazla araştırılmalıdır. Bir çalışma, anne sütünün bebek farelerde IGF-1 salgılanmasını uyardığını ve fosfor yetersizliğinin bu salgılanmayı engellediği ve cücelik benzeri semptomlara neden olduğunu öne sürmüştür (18).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından elde edilen veriler, serum kalsiyum seviyeleri ile IGF-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon ortaya koymuştu. Özellikle, bu ilişkiler 60 yaş altı ve Hispanik olmayan beyazlarda gözlenmişti (19). Bizim

araştırmamızdaki fark, çalışma yapılan kohortun kısa boy nedeni ile başvuran hastalardan oluşmasıydı. Çalışmamızda, serum kalsiyumu ile IGF-1 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, araştırmaya katılan bireylerin tümü gelişme geriliği ile başvuran Türkiye toplumundaki çocuklardı, bu nedenle yaş ve ırka göre başka bir tabakalandırma analizi yapılmamıştı. Mevcut durumda, IGF-1 ve serum fosforu arasındaki ilişki hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. X'e bağlı hipofosfatemisi (XLH) üzerine yapılan birkaç çalışma, büyüme hormonu tedavisi sırasında renal fosfat geri emilimi ve serum fosfat seviyelerindeki artışların IGF-1'in aracılık ettiği düşünülmüştü (12, 14). Ancak, iskelet displazisi gibi spesifik hastalıkların neden olduğu gelişme geriliği nedenleri araştırmamızın dışında tutulmuştur. Dolaşımdaki IGF-1'in serum fosfor seviyesine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (12). Gelişme geriliği olan çocuklarda IGF-1 konsantrasyonu, büyüme potansiyelini etkileyebilir. Çalışmamız, serum fosforu ile IGF-1 arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koydu ve bu durum serum fosfor düzeylerinin IGF-1 konsantrasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak daha fazla çalışma ile, serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu normal aralıkta artırmanın gelişme geriliği olan çocuklarda gelişme etkisi olup olmayacağını gösterilmesi gerekmektedir.

D vitamini, kemiklerin gelişimini ve yoğunluğunu etkileyen organizmadaki kalsiyum ve fosfor seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir steroiddir (6). Pediatrik popülasyonda, serum D vitamini metabolitleri ile IGF-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bazı çalışmalar vardır, ancak sonuçlar çelişkilidir. Bildirilen altı çalışmadan sadece ikisi, 25(OH)D seviyeleri ile IGF-1 seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki tanımladı. Hem Marwaha hem de

Gannage-Yared'in çalışması, 25(OH)D ve IGF-1 seviyeleri arasında olası bir ters orantılı ilişki olduğunu göstermiştir, D vitamini eksikliği olan bireylerde daha yüksek IGF-1 değerleri saptamıştı (20, 21). Mevcut çalışmamızda 25(OH)D ve IGF-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki belirleyemedik. Bu tür çelişkili sonuçlara, katılımcıların D vitamini eksikliğine veya normal değerlere sahip olmasına bağlı olarak D vitamini metabolitlerinin BH/IGF-1 ekseninde farklı davranma olasılığı neden olmuş olabilir. Bu anlamda D vitamini eksikliği, BH/IGF-1'e karşı olası bir dirence neden olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif düzenlenmesi, sınırlı hasta sayısına sahip olması, araştırılan toplumun boy kısalığı nedeni başvuran çocuklar ile sınırlı olması ve kontrol grubunun olmaması idi. Veri eksikliği nedeni ile hastaların beslenme özellikleri kaydedilemedi ve IGF-1 düzeyini etkileme potansiyeli olan diğer faktörler araştırılmadı.

## SONUÇ

Gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda olası karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra da IGF-1 ile serum fosforu arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Bu bulgu, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda serum fosfor düzeylerinin IGF-1 konsantrasyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Yine de ileriki araştırmalarda serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizmasının düzenlenmesi ile ilgili hormonların etkileri dikkate alınması gerekmektedir. Aynı zamanda, serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini ile IGF-1 arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması:** Bu yayın için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar


1. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, vd. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res.* 2006;65(2):96-105.
2. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, vd. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res.* 2003;60(2):53-60.
3. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Ağustos 2006;2(8):436-46.
4. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Murialdo G, Minuto F, Ferone D. Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* Ekim 2013;79(4):457-63.

5. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. Relationship between 25-(OH) D<sub>3</sub>, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected population. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* Ocak 2004;36(1):48-53.
6. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, Tomisti L, Sardella C, Manetti L, vd. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* Eylül 2011;34(8):e200-203.
7. Wei S, Tanaka H, Seino Y. Local action of exogenous growth hormone and insulin-like growth factor-I on dihydroxyvitamin D production in LLC-PK1 cells. *Eur J Endocrinol.* Ekim 1998;139(4):454-60.
8. Nesbitt T, Drezner MK. Insulin-like growth factor-I regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity. *Endocrinology.* Ocak 1993;132(1):133-8.
9. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, vd. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* Aralık 2013;169(6):767-72.
10. Soliman AT, Al Khalaf F, AlHemaidi N, Al Ali M, Al Zyoud M, Yakoot K. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism.* Ocak 2008;57(1):95-102.
11. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-25.
12. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The Effect of Recombinant Human Growth Hormone in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *Pediatrics.* 01 Kasım 1997;100(5):879-84.
13. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* Şubat 2001;138(2):236-43.
14. Živičnjak M, Schnabel D, Staude H, Even G, Marx M, Beetz R, vd. Three-Year Growth Hormone Treatment in Short Children with X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Effects on Linear Growth and Body Disproportion. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2011;96(12):E2097-105.
15. Alexander LS, Mahajan A, Odle J, Flann KL, Rhoads RP, Stahl CH. Dietary Phosphate Restriction Decreases Stem Cell Proliferation and Subsequent Growth Potential in Neonatal Pigs. *J Nutr.* 01 Mart 2010;140(3):477-82.
16. Colak A, Yildiz O, Toprak B, Turkon H, Halicioğlu O, Coker I. Correlation between calcium and phosphorus in cord blood and birth size in term infants. *Minerva Pediatr.* Haziran 2016;68(3):182-8.
17. Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. The IGF-I Signaling Pathway. *Curr Pharm Des.* 01 Mart 2007;13(7):663-9.
18. Nakamura A, Miyado K, Yamatoya K, Kawano N, Umezawa A. Breast milk stimulates growth hormone secretion in infant mice, and phosphorus insufficiency disables this ability and causes dwarfism-like symptoms. *Regen Ther.* Aralık 2015;2:49-56.
19. Van Hemelrijck M, Shanmugalingam T, Bosco C, Wulaningsih W, Rohrmann S. The association between circulating IGF1, IGFBP3, and calcium: results from NHANES III. *Endocr Connect.* Eylül 2015;4(3):187-95.
20. Marwaha RK, Garg MK, Gupta S, Ganie MA, Gupta N, Narang A, vd. Association of insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-3 with 25-hydroxy vitamin D in pre-pubertal and adolescent Indian girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 28 Mart 2018;31(3):289-95.
21. Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, Ibrahim T, Asmar N, Halaby G. Serum Insulin-Like Growth Factor 1 In Lebanese Schoolchildren And Its Relation To Vitamin D And Ferritin Levels. *Endocr Pract.* Nisan 2017;23(4):391-8.



## Acute phase reaction with zoledronic acid infusion mimicking COVID-19


### Zoledronik asit infüzyonu sonrası COVID-19'u taklit eden akut faz reaksiyonu

Öyküm Deniz Koygun<sup>1</sup> 

Niyazi Emre Kurşunoğlu<sup>1</sup> 

Hatice Özışık<sup>2</sup> 

Fusun Saygılı<sup>2</sup> 

Banu Sarer Yürekli<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Medical Student, Ege University School of Medicine, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, Ege University School of Medicine, İzmir, Türkiye

#### ABSTRACT

During the pandemic, symptoms of many diseases that can be confused with the symptoms of COVID-19 have been detected and reported. In this case report, we reported a patient who showed flu-like symptoms and sudden lymphopenia within two days of zoledronic acid infusion. A 40-year-old female patient with a COVID-19 history was admitted to our hospital with abdominal pain. Hypercalcemia due to parathyroid adenoma was detected. Zoledronic acid (5 mg) was given intravenously for the treatment of hypercalcemia. Following the infusion; fever, C-Reactive Protein (CRP) increase and lymphopenia were detected in the patient. There were no apparent causes to explain these symptoms. The side effects we detected in the patient were confusingly similar to the symptoms of COVID-19. Repeated PCR tests and CT results indicated that the patient did not have COVID-19. A week later, the patient's symptoms improved and the laboratory findings along with the physical examination returned to normal. The patient's condition was considered to be due to zoledronic acid infusion. We would like to draw attention to the acute phase reaction after zoledronic acid infusion in the COVID-19 era in which the clinical situation could be confusing.

**Keywords:** Zoledronic acid, COVID-19, flu-like symptoms, lymphopenia.

#### ÖZ

*Pandemi süresince, COVID-19 semptomlarıyla karıştırılan birçok hastalık tespit edilmiş ve bildirilmiştir. Bu vaka sunumunda, zoledronik asit infüzyonundan sonraki iki gün içerisinde grip benzeri semptomlar ve akut lenfopeni gösteren bir hastayı sunduk. Geçirilmiş COVID-19 öyküsü olan, 40 yaş kadın hasta, abdominal ağrıyla tarafımıza başvurdu. Paratiroid adenomuna bağlı hiperkalsemi saptandı. Hiperkalsemi tedavisi için IV Zoledronik asit (5mg) verildi. İnfüzyonu takiben hastada ateş, C Reaktif Protein yüksekliğinde artış ve lenfopeni tespit edildi. Hastada bu bulguları açıklayabilecek herhangi bir sebep bulunamamıştır. Hastada tespit ettiğimiz yan etkiler, kafa karıştırıcı bir şekilde COVID-19 semptomlarına benzemektedir. Tekrarlanan PCR testleri ve BT sonuçları hastanın COVID-19 olmadığını göstermiştir. Bir hafta sonra ise hastanın semptomları gerilemiş ve laboratuvar bulguları, fizik muayene bulgularıyla birlikte normale dönmüştür. Hastanın bu durumunun zoledronik asit infüzyonuna bağlı olduğu düşünüldü.*

*Klinik durumun kafa karıştırıcı olabileceği COVID-19 döneminde zoledronik asit infüzyonu sonrası akut faz reaksiyonuna dikkat çekmek istiyoruz.*

**Anahtar Sözcükler:** Zoledronik asit, COVID-19, grip benzeri semptomlar, lenfopeni.

Corresponding author: Öyküm Deniz Koygun  
Ege University School of Medicine, İzmir, Türkiye  
E-mail: oykumdk@gmail.com

Application date: 04.10.2022

Accepted: 26.04.2023

## INTRODUCTION

Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid adenoma is treated by parathyroid surgery. But, in most cases, because of high calcium levels, there is a need for the preoperative control of calcium levels in which operation can be managed safely. Sometimes, anti-resorptive medication such as bisphosphonates are used to provide lower levels of calcium before the operation (1). In this case report, we reported a patient who showed flu-like symptoms and sudden lymphopenia within two days of zoledronic acid infusion.

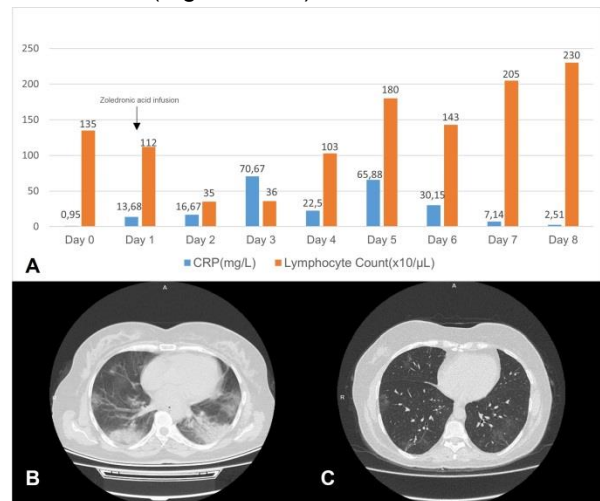
Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.

## Case

Forty-year-old female patient with a known parathyroid adenoma presented to the emergency department with abdominal pain; her test results were as calcium 15.4mg/dL (8.6-10.2), phosphate 1.71 mg/dL (2.3-4.5), alkaline phosphatase 464 IU/L (35-104), and albumin 45.9g/L (35-52). For the past year, the patient has complained of occasional fatigue, headache, polydipsia, polyuria, nocturia, and pronounced myalgia below her knees. She has no chronic illnesses in her past medical history but about one and half months ago, the patient was hospitalized for nine days due to Coronavirus infectious disease-19 (COVID-19). The patient stated that she hadn't been using any alcohol or had no smoking habits. In addition, no allergies were known to exist.

There have been occasional episodes of abdominal pain and hospital admissions due to these episodes during the last four years. She applied to our hospital with abdominal pain. During our evaluation of the patient hypercalcemia was detected. The parathyroid hormone (PTH) levels were increased on occasional measurements which were 1028 ng/L (15-65ng/L). On physical examination, a nodule measured as 1x1 cm on the right side of the thyroid was palpable. During the auscultation, rough lung voices were noticed at the inferior right zone of the lung. The rest of the physical examination was normal. Hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism was diagnosed. Neck ultrasonography revealed a parathyroid adenoma leading to hypercalcemia. The patient

was given furosemide intravenously and hydrated with %0.9 NaCl (200cc/h). The calcium level decreased from 15.5 mg/dL to 13.4mg/dL. Zoledronic acid (5 mg) was given intravenously in addition to the previous treatment to provide normocalcemia on day three. After zoledronic acid infusion, C - reactive protein (CRP) (0-5 mg/L) increased from 3.49 mg/dL to 13.68 mg/dL in 24 hours (Figure-1A-B).



**Figure-1 A.** Changes in CRP and lymphocyte count before and after zoledronic acid infusion **1 B-C:** High Resolution Computer Tomography (HRCT) images of lungs at the time of COVID-19 and images of lung showing regression of ground glass opacities after COVID-19.

Tests conducted based on the suspicion of the infection were not able to explain CRP increase. After one day of the infusion, lymphopenia had occurred. Her lymphocyte level was  $0.35 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $1.01-3.38 \times 10^3$ ). On evaluation, the patient's fever increased to 38.3°C. Because of fever and lymphopenia, the patient was isolated at the Respiratory Diseases Clinic with the suspicion of COVID-19. On High-resolution Computer Tomography (HRCT) taken on the same day, ground glass opacities were detected. In comparison with the CT taken during the hospitalization of the patient due to COVID-19 pneumonia, a significant regression was observed as far as the ground glass opacities were concerned (Figure-1C). The COVID PCR (Polymerase Chain Reaction) tests performed were negative. Any other tests regarding viral infections were not performed. After two days of the infusion leukocytopenia occurred in addition

to lymphopenia. Her white blood cell level was  $2.92 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $4.5 - 11.0 \times 10^3$ ), lymphocyte level was  $0.36 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $1.01 - 3.38 \times 10^3$ ) and CRP level was 73.71 mg/dL (Figure-1A-B). After seven days of the infusion, CRP level was normal and the patient's lymphopenia had disappeared (Figure-1A-B). Thyroidectomy and parathyroidectomy have been performed and normocalcemia has been provided. After two days of the operation, the patient has been discharged.

## DISCUSSION

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), formerly known as the 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) has emerged as a severe pandemic since December 2019 (2).

In the study of Rodriguez-Morales et al.(3), fever (88.7%, 95%CI 84.5–92.9%), cough (57.6%, 95 %CI 40.8–74.4 %), and dyspnea (45.6 %, 95%CI 10.9–80.4 %) were the most common clinical symptoms. Hypoalbuminemia, as well as high inflammatory markers like CRP, Lactate Dehydrogenase (LDH), and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) were among the most common laboratory abnormalities discovered. In addition, lymphopenia was shown to be prevalent in more than 40% of patients in eight trials including over 500 individuals (3). Furthermore, in another study lymphocytopenia occurred in 40% patients, partly due to T-cell apoptosis (4).

Bisphosphonates are most commonly used for the treatment of hypercalcemia of malignancy. Bisphosphonates inhibit farnesyl diphosphate synthase (FPPS) in the mevalonate pathway, ultimately causing osteoclast malfunction and apoptosis (5). One of the most reliable drugs among bisphosphonates is zoledronic acid. Although zoledronic acid is used very often, there are also common drug-related adverse events. In patients taking intravenous zoledronic acid, an initial systemic inflammatory response marked by fever, arthralgia, myalgia with or without nausea and edema is common. Although acute zoledronic acid responses are very common, the symptoms are usually predictable and have no long-term complications. The response usually

appears within 48 hours of the initial treatment, is short-lived and self-limiting within a few days and is associated with less severe symptoms if detected with repeated medication (5). In one randomized study which is comparing a yearly infusion of 5 mg of zoledronic acid to a placebo; 16.1% fever, 9.5% myalgia, 7.8% influenza-like sickness, and 6.3% arthralgia were all reported by individuals who received zoledronic acid. All of these side effects were shown to be substantially more common than placebo (6, 7).

This increase in temperature was linked to a significant decrease in lymphocyte count, which fell to around 61% of starting levels, as well as a significant increase in serum CRP levels (8, 9). As with oral treatment, the temperature was related to temporary substantial decreases in lymphocyte count and rises in serum CRP levels (8, 9). In the research of Adami et al. (9), lymphopenia and an increase in serum CRP were all dose-dependent alterations. In the study of Cui et al. (10), lymphocytes decreased from day 1 to day 3 after zoledronic acid infusion. On the first day of zoledronic acid infusion significant decrease in the CD3+T cells and CD3+CD4+ T cell counts occurred. On the second day there was a significant decrease for CD3+ T cells and CD3+CD4+ T cells. The first zoledronic acid infusion caused a significant decrease of the CD16+CD56+ NK cell counts also. It was stated that the decrease in the CD3+CD4+ T cells and CD16+CD56+ NK lymphocytes found in this study might be explained by the immunomodulation properties of zoledronic acid (10).

## CONCLUSION

In conclusion, our case has shown acute phase reaction after zoledronic acid infusion. This reaction including fever, myalgia, and increase in CRP level together with lymphopenia was mimicking COVID-19. So, we would like to draw attention to the acute phase reaction after zoledronic acid infusion in the COVID-19 era in which the clinical situation could be confusing.

**Conflict of interest:** Declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Vestergaard P. Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Apr 20;8.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar;34:101623.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar; 395(10229):1054–62.
5. Coleman R, Burkinshaw R, Winter M, Neville-Webbe H, Lester J, Woodward E, et al. Zoledronic acid. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Jan 29;10(1):133–45.
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2007 May 3;356(18):1809–22.
7. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and Safety of a Once-Yearly Intravenous Zoledronic Acid 5 mg for Fracture Prevention in Elderly Postmenopausal Women with Osteoporosis Aged 75 and Older. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):292–9.
8. Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, van der Pluijm G, Löwik CWGM, Papapoulos SE. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Dec 3;10(6):956–62.
9. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int*. 1987 Dec;41(6):326–31.
10. Cui M, Zhang N, Zhang G, Han L, Yu LZ. Investigation of Intravenous Zoledronic Acid Therapy on Circulating Lymphocyte Subpopulation in Patients with Primary Osteoporosis: A Pilot Study. *Current Therapeutic Research*. 2021;94:100634.

## Elderly patient diagnosed with myasthenia gravis with recurrent failed weaning and prolonged apnea

### *Tekrarlayan başarısız weaning ve uzamış apne ile tanı konulan yaşlı myasthenia gravis hastası*

Cundullah Torun<sup>1</sup>  Tulin Akarsu Ayazoglu<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology and Reanimation, Alanya Alaaddin Keykubat University, Antalya, Türkiye

### ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune neuromuscular disorder caused by the development of antibodies to nicotinic acetylcholine receptors. The disease characterized by variable muscle weakness worsening with exercise.

Although most patients have neurological signs and symptoms, respiratory symptoms occur in the late stages of the disease. However, rarely, respiratory failure may be the first symptom in some undiagnosed patients. We report the case of an elderly patient who was admitted with respiratory failure and intubated and transferred to the internal medicine intensive care unit. Two days after intubation, when she was awake and met the extubation criteria, endotracheal tube was successfully removed. At this time, her vital signs were normal. However, next day, her arterial blood gas CO<sub>2</sub> rose and he became drowsy, requiring re-intubation. This situation repeated on the fifth and 16th days of her hospitalization and prolonged apnea was observed after intubation with rocuronium. All other causes of failed extubation, such as sepsis and pneumonia, were ruled out. During follow-up, ptosis was detected in the right eye and acetylcholine receptor antibody was positive. On the 30th day of the follow-up, methylprednisolone 1mg/kg and pyridostigmine 240 mg/day was initiated. The patient, whose spontaneous respiration was sufficient, was extubated and taken to the neurology clinic for further examination and treatment.

**Keywords:** Myasthenia gravis, prolonged apnea, rocuronium bromide.

### ÖZ

*Myasthenia gravis (MG), nikotirik asetilkolin reseptörlerine karşı antikorların gelişmesinden kaynaklanan egzersizle kötüleşen değişken kas güçsüzlüğü ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Hastaların çoğunda nörolojik belirti ve semptomlar bulunsa da, solunum semptomları hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Nadiren MG tanısı konulmamış hastalarda solunum yetmezliği ilk semptom olabilir. Bu yazıda solunum yetmezliği ile başvuran ve entübe edilerek dahiliye yoğun bakım ünitesine nakledilen yaşlı bir hastayı sunuyoruz. Entübasyondan iki gün sonra, uyanıkken ve ekstübasyon kriterlerini karşıladığında extübe edilen hastanın bu sırada hayati belirtileri normaldi. Ancak ertesi gün arteriyel kan gazında karbondioksit (CO<sub>2</sub>) yükseldi ve hasta uykulu hale geldi, bu nedenle yeniden entübe edildi.*

Corresponding author: Cundullah Torun  
Department of Internal Medicine, Goztepe Training and  
Research Hospital, Istanbul Medeniyet University, Istanbul,  
Türkiye

E-mail: [cundullaht@gmail.com](mailto:cundullaht@gmail.com)

Application date: 19.01.2023

Accepted: 22.04.2023

Bu durum yatışının beşinci ve 16. günlerinde tekrarladı ve roküronyum ile entübasyon sonrası uzamış apne gözlemlendi. Sepsis ve pnömoni gibi başarısız ekstübasyonun diğer tüm nedenleri dışlandı. Takiplerinde sağ gözde pitozis saptandı ve asetilkolin reseptör antikorları pozitif. Takibinin 30. gününde metilprednizolon 1mg/kg ve piridostigmin 240 mg/gün başlandı. Spontan solunumu yeterli olan hasta ekstübe edilerek ileri tetkik ve tedavi için nöroloji servisine alındı.

**Anahtar Sözcükler:** Myasthenia gravis, uzamış apne, roküronyum bromid.

## INTRODUCTION

Myasthenia Gravis (MG) is a rare autoimmune disease of the neuromuscular junction which results in generalized weakness. MG patients usually present with painless, certain muscle involvement and weakness. Weakness is seen in extraocular, bulbar or proximal extremity muscles. Symptoms usually progress to include limb muscles (1). Respiratory failure may be a complication in approximately 3 to 8% of cases in the late stage of MG (2). However, isolated respiratory failure as present as in this case are very rare.

Neuromuscular blocking agents (NMBAs) are usually given during anesthesia to facilitate endotracheal intubation. Patients with MG are unpredictably sensitive to these agents. NMBAs should be used with caution in patients with MG. These agents should be titrated to act as directed by a quantitative neuromuscular monitor whenever possible. If sugammadex is not available, NMBAs should be avoided unless absolutely necessary (3).

Here we present an elderly female patient who had prolonged apnea after intubation with rocuronium bromide and failed repeated weaning attempts.

## Case Presentation

A 76 year-old female patient was brought to the emergency room by relatives with complaints of

cough, sputum, wheezing, and shortness of breath. Symptoms began approximately one week before and had progressively worsened. Past medical history is significant for hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Her current medications include salbutamol 4x1 thiotropium bromur 18 mcg 4x1 theophylline 200 mg 1x1 inhaler, amlodipin 10 mg 1x1 per oral (p.o.)

In the first evaluation, she was confused, hypotensive, with tachypnea, and hypoxic. She was transferred to the internal medicine intensive care unit (ICU), intubated and mechanically ventilated. In the blood test performed at the time of admission to the hospital, creatinine, C-reactive protein (CRP) and creatine kinase elevations and leukocytosis were observed (Table-1).

Thorax computed tomography (CT) revealed parenchymal infiltration in the right upper lobe posterior segment, left lower lobe postero-basal segment and latero-basal segments. Bilateral minimal pleural effusion and fibroatelectasis were observed (Figure-1).

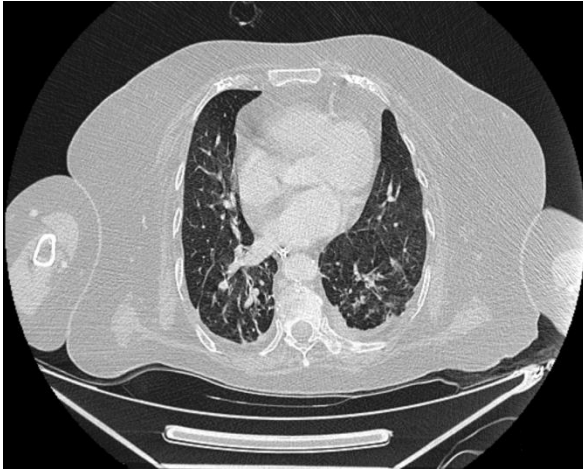
The patient was started on meropenem 2x500 mg iv linezolid 2x600 mg iv oseltamivir 4x75 mg p.o. with the preliminary diagnosis of community-acquired staphylococcal pneumonia and influenza pneumonia.

**Table-1.** Laboratory findings at the time of admission.

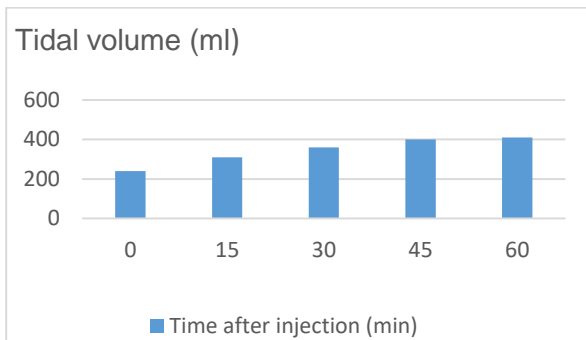
Variable	Patient's Data	Normal Range
Serum		
Creatinine (mg/dL)	2,72	0,7 – 1,2
Creatine kinase (U/L)	1520	0 - 200
C-reactive protein (mg/dL)	17,2	0 – 0,5
Albumin (g/dL)	3	3,5 – 5,2
WBC (cells/mm <sup>3</sup> )	20100	4000 - 10000

WBC: White Blood Cells





**Figure-1.** Thorax computed tomography (CT) revealed parenchymal infiltration and bilateral minimal pleural effusion



**Figure-2.** The neostigmine test. The patient was on mechanical ventilation; we evaluated the tidal volume after the intramuscular injection of neostigmine. After the neostigmine 5 mg injection, the tidal volume increased from 240 mL/min to 410 mL/min

Two days after intubation, when she was awake, normotensive without inotropic drug and met the extubation criteria, endotracheal tube was successfully removed. At this time, her vital signs were normal. Next day, arterial blood gas revealed hypercapnia and she needed non-invasive mechanical ventilation. She was intubated hours later due to worsening respiration. This situation repeated on the fifth and 16th days of her hospitalization. *S. aureus* and H1N1 was isolated from tracheal culture samples. She didn't developed fever.

On the ninth day of the follow-up, ptosis was detected in the right eye. Neurological consultation was done due to ptosis of right eye worsening during the evening hours with preliminary diagnoses of Myasthenia Gravis

(MG). Acetylcholine antibody titers were 8.8 nmol/L. After the neostigmine 5 mg injection, the tidal volume increased from 240 mL/min to 410 mL/min (Figure-2).

On the 16th day of the follow-up, she was re-intubated after being extubated because of her hypercapnia state. Since she was conscious, rocuronium bromide 20 mg was given.

Although spontaneous motor movements of hands and feet returned, spontaneous respiration was not triggered. Sugammadex 200 mg was given due to the possibility of residual neuromuscular blockade after rocuronium bromide. Spontaneous breathing was detected at 22 hours. Weaning attempts failed for another 2 weeks. The dose of pyridostigmine was increased to 240 mg/day and methylprednisolone 1 mg/kg/ day was added to the treatment.

On the 30th day of the follow-up, methylprednisolone 1mg / kg pyridostigmine 240 mg / day treatment ptosis recovered and the patient's respiratory parameters were within normal limits. The patient with adequate spontaneous respiration was extubated and was externed to the neurology clinic for further examination and treatment.

## DISCUSSION

Myasthenia gravis patients usually present with painless, certain muscle involvement and weakness. Weakness is seen in extraocular, bulbar or proximal extremity muscles. Symptoms usually progress to include limb muscles (1).

Although respiratory failure commonly occurs during the course of MG, respiratory failure is rarely described as the presenting symptom of MG. However, Berrouschot et al. in a review of 44 patients with myasthenic crisis observed that respiratory failure was the first manifestation in 8 (18%) patients (4).

A number of conditions and factors can exacerbate myasthenic symptoms and trigger such a myasthenic crisis, for example infections. Our patient had COPD and there were signs of pneumonia on thorax CT. However, after antibiotherapy despite meeting the extubation criteria, weaning attempts failed each time or respiratory failure developed again sometime after extubation. Extubation failure in patients with MG may be related to the patient's age, underlying diseases, and infection status. Elderly patients with MG are at particular risk from prolonged ventilation and extubation failure (5).

We observed prolonged apnea after intubation with rocuronium. Myasthenic patients, in whom the effects of neuromuscular blockers are rather unpredictable, are at increased risk for residual block and prolonged ventilation support. The presence of neuromuscular diseases should be kept in mind in cases of prolonged apnea after intubation. Since we did not know that our patient had myasthenia gravis, sugammadex was not given after intubation with rocuronium. In a retrospective database review that compared postoperative outcomes in over 1100 patients with MG who underwent thymectomy, postoperative complications were similar in patients who received rocuronium with sugammadex reversal versus no NMBA (6). In the study of Dontukurthy et al., in which they examined the case reports of myasthenia gravis in which neuromuscular blockade was created with rocuronium, it was shown that neuromuscular blockade was successfully reversed with sugammadex at a dose of 2-4 mg/kg (7).

When the long-term apneas of our patient and these studies are evaluated together, it can be said that if sugammadex is not available in patients with MG, neuromuscular blocking agents should be avoided if possible, but rocuronium can be used safely in the presence of sugammadex.

## CONCLUSIONS

Patients with respiratory failure may have unrecognized MG. It is particularly important to attempt to obtain a history of extraocular or bulbar weakness or previous unexplained respiratory failure. On examination, ptosis, extraocular muscle or bulbar weakness in patients with respiratory failure should suggest MG.

Neuromuscular blockade should be avoided in patients with MG. If rocuronium, one of the non-depolarizing agents, is used as needed, then sugammadex will prevent prolonged apnea.

**Conflict of interest statement:** The author have no conflicts of interest to declare

## References

1. Conti-Fine, B. M., Milani, M., & Kaminski, H. J. (2006). Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation*, 116(11), 2843–54.
2. Fregonezi GA, Resqueti VR, Güell R, Pradas J, & Casan P (2005). Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *Chest*, 128(3), 1524–30.
3. Tsukada S, Shimizu S, & Fushimi K (2021). Rocuronium reversed with sugammadex for thymectomy in myasthenia gravis: A retrospective analysis of complications from Japan. *European journal of anaesthesiology*, 38(8), 850–5.
4. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P et al: Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*, 1997; 25: 1228–35
5. Rabinstein A. A, & Mueller-Kronast, N. (2005). Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocritical care*, 3(3), 213–5.
6. Tsukada S, Shimizu S, & Fushimi K. (2021). Rocuronium reversed with sugammadex for thymectomy in myasthenia gravis: A retrospective analysis of complications from Japan. *European journal of anaesthesiology*, 38(8), 850–5.
7. Dontukurthy, S, Wisler, C, Raman, V, & Tobias JD (2020). Myasthenia gravis and sugammadex: A case report and review of the literature. *Saudi journal of anaesthesia*, 14(2), 244–8.





## EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

**Ek Sayı:** Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Yazı dili İngilizcedir. Yılda 2 kez elektronik olarak yayınlanır.

### Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

### Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

### Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

### Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye [www.icjme.org](http://www.icjme.org) adresinden ulaşılabilir.

### **Etik Sorumluluk**

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

**Çıkar çatışması:** Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

**İntihal taraması:** Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

### **YAZI TÜRLERİ**

Yazılar, elektronik ortamda [egetipdergisi.com.tr](http://egetipdergisi.com.tr) veya [dergipark.gov.tr/etd](http://dergipark.gov.tr/etd) adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

**Araştırma Makalesi,** yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

**Olgu Sunumu**, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

**Klinik Görüntü**, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

**Teknik Not**, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

**Editöre Mektup**, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

**Davetli Derleme Yazıları**, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

## YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

### Genel biçim

- a- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- b- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- c- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- d- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- e- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- g- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- h- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- i- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

### Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

### **Ana Metin**

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

### **Yazının Başlığı**

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

### **Özler**

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

### **Anahtar Sözcükler**

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) seçilmesine özen gösterilmelidir.

### **Metin**

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

### **Kaynaklar**

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “( )” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgül ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

#### *Dergilerdeki yazılar*

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

#### *Ek sayı (Supplement)*

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

#### *Erken görünümde (E-pub) makale*

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

#### *Kitap*

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

#### *Kitap bölümü*

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

#### *İnternet makalesi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

#### *Web sitesi*

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

### **Tablolar**

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: \*, †, ‡, §, ¶.

### **Şekiller**

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

### **Şekil Alt Yazıları**

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

### **Ölçümler ve Kısaltmalar**

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

### **Başvuruda Yüklenecek Belgeler**

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

### **REVİZYONLAR**

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.

### **Editör Yazışmaları**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu  
Bornova, 35100, İzmir, Türkiye  
Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186  
E-mail : egedergisi35@gmail.com  
Website : [egetipdergisi.com.tr/](http://egetipdergisi.com.tr/)



## EGE JOURNAL OF MEDICINE Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

**Supplement:** If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The written language is English. It is published electronically twice a year.

### Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

### Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

### Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

### Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### **Ethical Responsibility**

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

**Conflicts of interest:** Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

**Screening for plagiarism:** Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

### **TYPES OF MANUSCRIPT**

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either [egetipdergisi.com.tr](http://egetipdergisi.com.tr) or [dergipark.gov.tr/etd](http://dergipark.gov.tr/etd).

**Original Articles** comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

**Case Reports** should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

**Clinical Image** should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,



drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

**Technical Note** should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

**Letter to the Editor** should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

**Invited Reviews** are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

## **PREPARATION OF MANUSCRIPTS**

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

### **General format**

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

### **Cover Letter**

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

## **Main Text**

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

## **Title**

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

## **Abstracts**

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

## **Keywords**

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

## **Text**

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

## **References**

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

### *Journal article*

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

### *Supplement*

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

### *Online article not yet published in an issue*

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

### *Book*

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). The Cornea. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

### *Chapter in a book*

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

### *Journal article on the Internet*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

### *Website*

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

## **Acknowledgements**

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

## **Tables**

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: \*, †, ‡, §, ¶.

## **Figures**

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

## **Figure Legends**

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

## **Measurements and Abbreviations**

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

## **Documents to be uploaded:**

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

## **REVISIONS**

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

## **Editorial Correspondence**

Ege University Faculty of Medicine Publication Office

Bornova, 35100, Izmir, Türkiye

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : [egedergisi35@gmail.com](mailto:egedergisi35@gmail.com)

Website : [egedergisi.com.tr/](http://egedergisi.com.tr/)



## EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



## EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.



## RESEARCH ARTICLES

Retrospective evaluation of vertebral fracture cases reported in Ege University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine: 2021-2022

Ramazan Temürkol Ender Şenol Salih Ceran Vural Çöllü 323

Do tumor size and location affect survival in upper urinary tract urothelial carcinoma?

Serdar Kalemci Kasım Emre Ergün Fuat Kızılay Adnan Şimşir Timur Köse 332

Laparoscopic right hemicolectomy: comparison of medial and lateral approach

Kamil Erözkan Safa Vatansever Selim Tamam Mehmet Şah Benk  
Cem Azılı Sancar Bayar Ali Ekrem Ünal 339

The effect of SARS-CoV2 disease on fatigue, sleep, physical activity, and kinesiophobia in patients with systemic hypertension

Fatih Özden Zahide Yuvakgil Mehmet Özkeskin Zeynep Altın 346

Development of a chemometric method in urine sample for newly designed hallucinating psychoactive substances: 5-MeO-MiPT

Ezgi Emen Rukiye Aslan Melike Aydoğdu  
Hasan Ertaş Serap Annette Akgür 355

Comparison of anxiety in Covid-19 inpatients vs healthcare workers in the same ward and at the same time

Ebru Şahan 364

Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Goal Content for Exercise Questionnaire

Fatih Özden Mehmet Özkeskin 376

"Clinical characteristics of inpatients in an addiction clinic: Izmir sample"

Özlem Önen Enis Sargın Fevzi Burak Kahraman 385

Effect of human dental pulp derived mesenchymal stem cells on breast cancer stem cells

Gizem İnetaş Yengin Öykü Gönül Geyik Hüsnü Alper Bağrıyanık  
Zeynep Yüce Gülperi Öktem 396

Medication adherence and health literacy of individuals with a chronic disease in a rural area

Ceren Varer Akpınar Aliye Mandıracıoğlu Safiye Ozvurmaz  
Fatma Kurt Nazife Koç 406

Self-evaluation of residency students' knowledge about physician rights

Selen Can Temürkol Ahsen Kaya 418

Hashimoto's encephalopathy presenting with unusual clinical findings in pediatric population: revision of the diagnostic criteria

Hande Gazeteci Tekin Sanem Yılmaz Murat Ayar Pınar Edem Hasan Tekgul 432

COVID-19 severity stratification using quantitative computed tomography analysis

Akın Çinkooğlu Habib Ahmad Esmat Mustafa Bozdağ Selen Bayraktaroğlu  
Naim Ceylan Mehmet Soylu Recep Savaş 440

Evaluation of the demographic and clinical characteristics of the patients followed with the diagnosis of herpes zoster

Fatma Etgü 449

Investigation of factors affecting prognosis in geriatric patients hospitalized for head trauma

Dilek Arslan 457

Evaluation of the relationship between insulin-like growth factor-1 and calcium, phosphorus and Vitamin D levels in children presenting with growth retardation

Eren Er Didem Gülcü Taşkın 467

## CASE REPORT

Acute phase reaction with zoledronic acid infusion mimicking COVID-19

Öyküm Deniz Koygun Niyazi Emre Kurşunoğlu Hatice Özişik  
Füsun Saygılı Banu Sarer Yüreklı 473

Elderly patient diagnosed with myasthenia gravis with recurrent failed weaning and prolonged apnea

Cundullah Torun Tulin Akarsu Ayazoglu 477



Volume: 62  
Issue: 3  
September - 2023



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113