

## Ege Tıp Dergisi

## ARAŞTIRMA MAKALELERİ

<b>Glukagon benzeri peptid-1'in yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin kardiyomyositlere dönüşmesi üzerindeki etkisi</b> Özgür Tekin Yiğit Uyanıkgil Dilek Taşkıran	507
<b>İkinci basamak perifer devlet hastanesinde yeni uzman üroloğun erken dönem laparoskopik deneyimleri</b> Taner Kargı Kemal Gümüş	518
<b>Hipersensitivite pnömonisi hastalarında sistemik kortikosteroid tedavi yanıtı: bir tek merkez deneyimi</b> Nilüfer Aylin Acet Öztürk Funda Coşkun Ahmet Yurttaş Nurlana İbrahimova Özge Aydın Güçlü Ezgi Demirdöğen Aslı Görek Dilektaşlı Ahmet Ursavaş Esra Uzaslan Mehmet Karadağ	524
<b>Genç erişkinlerde çocukluk çağı travmaları, yalnızlık ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişki</b> Merve Okan Deniz Şarlak	530
<b>Total laparoskopik histerektomi ile total abdominal histerektomi olgularının karşılaştırılması</b> Ali Buhur Dilek Erdem	541
<b>Hemofili hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin, inflamatuvar belirteçlerin ve subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi</b> Sukriye Miray Kilincer Bozgul Fatos Dilan Atilla Gunes Ak Ugur Onsel Turk Burcu Barutcuoglu Guray Saydam Fahri Sahin	549
<b>Uzmanlık öğrencilerinin branş tercihlerini etkileyen faktörler arasında şiddetin yeri</b> Engin Bayrakçı Hülya Güler	558
<b>I-gel ve laringeal mask airway-supreme'in klinik performans yönünden karşılaştırılması: prospektif çalışma</b> Ramin Verdikhanov Nursen Karaca Işık Alper	568
<b>Prostatın benign, prekürsör ve malign epitelial proliferasyonlarında ERG ile PTEN ekspresyonlarının araştırılması ve bulguların klinikopatolojik korelasyonu</b> Banu Sarsık Kumbaracı Emre Kanat Umut Aykutlu Fuat Kızılay Sait Şen	577
<b>Semptomatik West Sendromu olan hastaların nörokognitif gelişimlerinin değerlendirilmesi</b> Esra Sarıgeçici Khatuna Makharoblidze Mustafa Komur Cetin Okuyaz	586
<b>Kraniyotomide preoperatif anksiyetenin postoperatif ağrı üzerine etkileri</b> Berna Yılmaz Meltem Uyar Abdurrahim Derbent Can Eyigör Semra Karaman	593
<b>Meram Devlet Hastanesi genel yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarının değerlendirilmesi</b> Barış Balasar Ömer Uğur Esmâ Eroğlu	602
<b>COVID-19 pandemisi sırasında Türkiye'den Uluslararası acil tıp literatürüne katkılar: Bibliyometrik bir analiz</b> Murat Cetin	609
<b>Candida türlerinin dağılımı ve invaziv kandidiyaz için risk faktörleri</b> Ali Korumaz Mehmet Alakaya Ali Ertug Arslankoylu Sadik Kaya Semra Erdogan Didem Ozgur Zehra Feza Otag	616
<b>Epizyotomi bakımında kullanılan lavanta yağı ve buz uygulamalarının epizyotomi ağrısına etkileri</b> Ayşe Eminov Oya Kavlak Elmin Eminov Ahmet Ergenoğlu İsmail Mete İtil	626
<b>Maluliyet hesaplamasında göz önünde bulundurulmuş cetvellerde yer almayan arızaların değerlendirilmesi</b> Hayrettin Altındağ Ender Şenol	636
<b>Endometriyal kanserde myometrial invazyon, servikal invazyon ve pelvik lenfnodu metastazını belirlemede görüntüleme tekniklerinin etkinliğinin karşılaştırılması</b> Alpay Yılmaz Fatih Yılmaz Hacı Öztürk Şahin Fatma Öz Atalay Dilek Uysal Hakan Ozan	647
<b>Pediatric pratikte transfontanel ultrasonografi</b> Hilal Aydın Selçuk Yazıcı Emrah Akay Hatice Balcı İşinsu Bıçakçıoğlu	651
<b>Şiddetli hipertrigliseridemili hastalarda lipoprotein lipaz mutasyon prevalansı ve hipertrigliseridemik pankreatitin karakteristik özellikleri</b> Utku Erdem Soyaltın Ayşe Bengü Kandemir Bozkurt Aslı Ece Solmaz Gulden Hakverdi İlgin Yıldırım Sımsır	658
<b>60 yaş üstü hastalardaki distal radius kırıklarında kapalı redüksiyon-açılama ile volar kilitleme plak yöntemlerinin klinik ve fonksiyonel analizi</b> Ceyhan Çağlar Ali Said Nazlıgül Batuhan Akbulut Mustafa Akkaya	666
<b>OLGU SUNUMLARI</b>	
<b>Nodal marjinal zon lenfomada rituksimab-bendamustin sonrası ağır tümör lizis sendromu</b> Gökhan Çolak İrfan Yavaşoğlu	674
<b>Santral venöz kateterin neden olduğu venöz tromboz zemininde gelişen şilotoraks olgusu</b> Dilara Gürsoy Ahmet Kayahan Tekneci Tevfik İlker Akçam Alpaslan Çakan	677
<b>Diferansiyel tiroit kanserinde nadir bir tanısal yanlışlığı sebebi: Lateral servikal ektoptik tiroit</b> İlhan Hekimsoy	680



Cilt : 61  
Sayı: 4  
Aralık - 2022





**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 Cemil GÜRGÜN Dekan/ Dean*

Cilt / Volume: 61 Sayı / Issue: 4 Aralık/ December 2022 Sayfa / Pages: 507-680

**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*

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

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

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

**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**  
*Priština, 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**  
*İzmir, 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**  
*İzmir, Türkiye*

**Ioannis Koutelidakis**  
*Thessaloniki, Greece*

**Ulvi Bayraktutan**  
*Nottingham, UK*

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

**Özer Makay**  
*İzmir, 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**  
*İstanbul, Türkiye*

**Valeri Zakhartchenko**  
*Munchen, Germany*

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

**Sergii Cherenko**  
*Kyiv, Ukraine*

**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**

30.12.2022

Abone ve tek sayı istekleri için [egedergisi35@gmail.com](mailto: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](mailto: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.*





- Uzmanlık öğrencilerinin branş tercihlerini etkileyen faktörler arasında şiddetin yeri**  
*The place of violence among the factors affecting the branch preferences of specialization students*  
Engin Bayrakçı Hülya Güler 558
- I-gel ve laringeal mask airway-supreme'in klinik performans yönünden karşılaştırılması: prospektif çalışma**  
*Clinical performance comparison of i-gel and laryngeal mask airway-supreme: a prospective study*  
Ramin Verdikhanov Nursen Karaca Işık Alper 568
- Prostatın benign, prekürsör ve malign epitelyal proliferasyonlarında ERG ile PTEN ekspresyonlarının araştırılması ve bulguların klinikopatolojik korelasyonu**  
*Investigation of ERG and PTEN expressions in benign, precursor and malignant epithelial proliferations of prostate and clinicopathological correlation of findings*  
Banu Sarsık Kumbaracı Emre Kanat Umut Aykutlu  
Fuat Kızılay Sait Şen 577
- The evaluation of the neurocognitive development of the symptomatic West Syndrome patients**  
*Semptomatik West Sendromu olan hastaların nörokognitif gelişimlerinin değerlendirilmesi*  
Esra Sarıgeçici Khatuna Makharoblidze  
Mustafa Komur Cetin Okuyaz 586
- Preoperative anxiety on postoperative pain in craniotomy patients**  
*Kraniyotomide preoperatif anksiyetenin postoperatif ağrı üzerine etkileri*  
Berna Yılmaz Meltem Uyar Abdurrahim Derbent  
Can Eyigör Semra Karaman 593
- Evaluation of healthcare-associated infections in general intensive care unit in Meram State Hospital**  
*Meram Devlet Hastanesi genel yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarının değerlendirilmesi*  
Barış Balasar Ömer Uğur Esmâ Eroğlu 602
- Contributions from Türkiye to the international emergency medicine literature during the COVID-19 pandemic: A bibliometric analysis**  
*COVID-19 pandemisi sırasında Türkiye'den Uluslararası acil tıp literatürüne katkılar: Bibliyometrik bir analiz*  
Murat Cetin 609
- Distribution of *candida* species and risk factors for invasive candidiasis**  
*Candida türlerinin dağılımı ve invaziv kandidiyazis için risk faktörleri*  
Ali Korulmaz Mehmet Alakaya Ali Ertug Arslankoylu Sadik Kaya  
Semra Erdogan Didem Ozgur Zehra Feza Otag 616

**The effects of lavender oil and ice applications used in episiotomy care on episiotomy pain**

*Epizyotomi bakımında kullanılan lavanta yağı ve buz uygulamalarının epizyotomi ağrısına etkileri*

Ayşe Eminov

Oya Kavlak

Elmin Eminov

Ahmet Ergenoğlu

İsmail Mete İtil

626

**Maluliyet hesaplamasında göz önünde bulundurulan cetvellerde yer almayan arızaların değerlendirilmesi**

*Evaluation of unlisted defects in the scales considered in the calculation of disability*

Hayrettin Altındağ

Ender Şenol

636

**Comparing the efficacy of imaging techniques in detecting myometrial invasion, cervical involvement and pelvic lymph-nodal metastasis in endometrial cancer**

*Endometriyal kanserde myometrial invazyon, servikal invazyon ve pelvik lenfnodu metastazını belirlemede görüntüleme tekniklerinin etkinliğinin karşılaştırılması*

Alpay Yılmaz

Fatih Yılmaz

Hacı Öztürk Şahin

Fatma Öz Atalay

Dilek Uysal

Hakan Ozan

647

**Pediatric practice of transfontanel ultrasonography**

*Transfontanelle ultrasonography in pediatric practice*

Hilal Aydın

Selçuk Yazıcı

Emrah Akay

Hatice Balcı

İşinsu Bıçakçioğlu

651

**Prevalence of lipoprotein lipase mutation in patients with severe hypertriglyceridemia and the characteristic features of hypertriglyceridemic pancreatitis**

*Şiddetli hipertrigliseridemili hastalarda lipoprotein lipaz mutasyon prevalansı ve hipertrigliseridemik pankreatitin karakteristik özellikleri*

Utku Erdem Soyaltın

Ayşe Bengü Kandemir Bozkurt

Asli Ece Solmaz

Gulden Hakverdi

İlgin Yıldırım Sımsır

658

**Clinical and functional analysis of closed reduction-plastering and volar locking plate methods in distal radius fractures in patients over 60 years of age**

*60 yaş üstü hastalardaki distal radius kırıklarında kapalı redüksiyon-alçılama ile volar kilitli plak yöntemlerinin klinik ve fonksiyonel analizi*

Ceyhun Çağlar

Ali Said Nazlıgül

Batuhan Akbulut

Mustafa Akkaya

666

---

**OLGU SUNUMLARI**  
*CASE REPORTS*

---

**Nodal marjinal zon lenfomada rituksimab-bendamustin sonrası ağır  
tümör lizis sendromu**

*Severe tumor lysis syndrome after rituximab-bendamustine in nodal marginal zone  
lymphoma*

Gökhan Çolak

İrfan Yavaşoğlu

674

**Santral venöz kateterin neden olduğu venöz tromboz zemininde gelişen şilotoraks olgusu**

*A case of chylothorax due to venous thrombosis caused by central venous catheter*

Dilara Gürsoy

Ahmet Kayahan Tekneci

Tevfik İlker Akçam

Alpaslan Çakan

677

**Diferansiye tiroit karsinomlu olgularda nadir bir tanısal yanılığ  
sebebi: Lateral servikal ektopik tiroit**




*A rare cause of diagnostic pitfall in cases with differentiated thyroid  
carcinoma: Lateral cervical ectopic thyroid*

İlhan Hekimsoy

680

## Effect of glucagon-like peptide-1 on differentiation of adipose derived mesenchymal stem cells into cardiomyocytes

*Glukagon benzeri peptit-1'in yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin kardiyomiyositlere dönüşmesi üzerindeki etkisi*

Özgür Tekin<sup>1</sup>  Yiğit Uyanıkgil<sup>1,2,3</sup>  Dilek Taşkıran<sup>1,4</sup> 

<sup>1</sup> Department of Stem Cell, Ege University, Health Sciences Institute, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Histology and Embryology, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University Application and Research Center of Cord Blood Cell-Tissue, Izmir, Türkiye

<sup>4</sup> Department of Physiology, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Mesenchymal stem cells can easily differentiate into cardiomyocytes in vitro conditions using various protocols. However, the agents used in these protocols have been reported to have some adverse effects on cell viability. Azacytidine is used to differentiate mesenchymal stem cells into cardiac muscle cells. The aim of the present study was to investigate the effects of Exenatide a GLP-1 receptor agonist, on differentiation and viability of human adipose tissue derived stem cells into cardiomyocytes.

**Materials and Methods:** The effects of Azacytidine and Exenatide on cell viability and proliferation of human adipose tissue derived stem cells were analyzed with cytotoxicity assay. For differentiation procedure, of human adipose tissue derived stem cells were incubated with Azacytidine and Exenatide through four weeks. The morphological alterations of human adipose tissue derived stem cells were monitored and the expressions of cardiomyogenic differentiation markers (cTnI, GATA4 ve MYH7) were evaluated immunohistochemically. Also, cardiac troponin I (cTnI) levels in the cultures were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Results were evaluated by one way analysis of variance (ANOVA) and post-hoc test.

**Results:** Treatment of the human adipose tissue derived stem cells with Azacytidine significantly decreased cell viability (54.4%) compared to control whereas treatment of cells with Azacytidine + Exenatide prevented cell death in a dose-dependent manner. Cells treated with Azacytidine and Exenatide showed significant morphological alterations consistent with cardiomyogenic differentiation, and increase in expression cardiomyogenic markers. cTnI levels were found significantly higher in cultures treated separately and together with Azacytidine and Exenatide compared to control.

**Conclusion:** Overall, these findings suggested that GLP-1 receptor agonist Exenatide may have beneficial effects on cardiomyogenic differentiation of human adipose tissue derived stem cells by reducing cell damage caused by Azacytidine.

**Keywords:** Adipose tissue derived mesenchymal stem cell, cardiomyocyte, GLP-1

### ÖZ

**Amaç:** Mezenkimal kök hücreler, çeşitli protokoller kullanılarak in vitro koşullarda kolaylıkla kardiyomiyositlere farklılaşabilir. Ancak bu protokollerde kullanılan ajanların hücre canlılığı üzerinde bazı olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.

Corresponding author: Yiğit Uyanıkgil  
Department of Stem Cell, Ege University, Health Sciences  
Institute, Izmir, Türkiye  
E-mail: yigit.uyanikgil@ege.edu.tr  
Application date: 09.05.2022 Accepted: 07.07.2022

Azasitidin mezenkimal kök hücreleri kalp kası hücrelerine farklandırmak için kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, bir GLP-1 reseptör agonisti olan Eksenatid'in insan yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerinin kardiyomiyositlere farklılaşması ve canlılığı üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Azasitidin ve Eksenatid'in insan yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler üzerinde hücre canlılığı ve proliferasyonu üzerindeki etkileri ile sitotoksikite testleri yapıldı. Farklılanma protokolü için, hücreler dört hafta boyunca Azasitidin ve Eksenatid ile inkübe edildi. Hücrelerin morfolojik değişiklikleri izlendi ve kardiyomiyojenik farklılaşma belirteçlerinin (cTnl, GATA4 ve MYH7) ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Ayrıca kültürlerdeki kardiyak troponin I (cTnl) seviyeleri enzime bağlı immünosorbent testi kullanılarak ölçüldü. Veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** İnsan yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler üzerine Azasitidin uygulaması, kontrole grubuna kıyasla hücre canlılığını önemli ölçüde azaltırken (%54.4) hücrelerin Azasitidin+Eksenatid ile uygulaması doza bağlı bir şekilde hücre ölümünü önledi. Azasitidin ve Eksenatid uygulanan hücreler, kardiyomiyojenik farklılaşma ile uyumlu önemli morfolojik değişiklikler ve kardiyomiyojenik belirteçlerde artış gösterdi. Ayrı ayrı ve birlikte uygulama yapılan gruplarda cTnl seviyeleri kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

**Sonuç:** Bu bulgular GLP-1 reseptör agonisti Eksenatid'in, Azasitidin uygulamasının neden olduğu hücre hasarını azaltarak İnsan yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin kardiyomiyojenik farklılaşması üzerinde faydalı etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre, kardiyomiyosit, GLP-1.

## INTRODUCTION

Ischemic cardiovascular disease causes the deaths of approximately 7 million people worldwide per year, and this number is increasing every year (WHO, 2019). Although the current treatments reduce the symptoms due to failure in patients, they are insufficient to regenerate the lost functional heart tissue. In addition to medical and surgical approaches to prevent and treat damage, cellular therapies are becoming increasingly important. Although cellular therapies continue in the experimental field and with a limited number of clinical applications, difficulties in producing functional heart muscle cells for use in applications pose an obstacle to both processes (1-4).

Mesenchymal stem cells (MSCs) were first isolated from the bone marrow and defined as spindle-shaped cells that proliferate and form colonies that adhere to the plastic surfaces (5). In subsequent studies, it has been shown that these cells can transform into osteocytes, adipocytes, and chondrocytes under appropriate conditions (6). MSCs can be isolated from several tissues such as bone marrow, adipose tissue, peripheral blood, amniotic fluid, and umbilical cord (7-10).

Previous studies have reported that MSCs have the capability of differentiation into cardiomyocytes when they have been induced by certain agents such as IL-1  $\beta$ , TGF- $\beta$ , ascorbic

acid, retinoic acid, angiotensin II and 5-azacitidine (5-aza) (11-15). Of these agents, 5-aza was first synthesized in 1964 by Sorm et al. as a nucleoside antimetabolite and tested in mice with acute myeloid leukemia (16). In later studies, it has been observed that it participates in DNA and RNA structure, causes chromosome damage (17), and has mutagenic properties (18). In an earlier study, 5-aza used to stimulate differentiation of MSCs into beating cardiomyocytes (19), and its cardiomyogenic activity has also been demonstrated in subsequent studies (11, 14, 20). However, although 5-AzaC adapts the cardiomyogenic transformation, it can cause toxic effects on cell viability. On the other hand, although different methods are used in the transformation of stem cells into heart muscle cells, obtaining functional cardiomyocytes is a challenging process.

The main reason for this is that different cell types interact with each other during the embryological process and these cells also change over time. Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells (hATDSCs), which are easier to obtain, can be transformed into several cell types and cardiomyocytes in vitro with various protocols (11-15). However, some conflicting results have been reported regarding the different effects of the agents used in these protocols on cell viability and proliferation.

The incretin hormone glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is release from intestinal L cells and accelerates insulin secretion from pancreas

under hyperglycemic conditions (21). Because of these effects, several GLP-1 analogues, including exenatide (Exe) and liraglutide, are currently used for the treatment of type 2 diabetes (22, 23). In addition to its anti-glycemic effects, GLP-1, which has been shown to have receptors in the central nervous system and different tissues such as heart tissue, has also been shown to have protective and apoptosis-reducing effects on nerve cells and cardiomyocytes. In an experimental study conducted by Doring et al., GLP-1 and its analogs (exendin1-9) were found to increase associative and spatial learning and memory in mice, and it was reported to have protective effects on nerve cells (24). Regarding its effects on the heart tissue, it has been demonstrated that exendin-4, a GLP-1 agonist, could improve the survival of ADSCs and contribute to myocardial repairs after infarction via STAT3 activation (25). Also, it exerts protective effects on cardiac muscle cells against apoptotic cell death triggered by superoxide radicals, which are held responsible for ischemic heart damage (26).

It has been reported that exendin-4 is effective in maintaining the pluripotency feature in human embryonic stem cells and causes a decrease in cell apoptosis. Exendin-4, together with activin A, plays a role in the transformation of human embryonic stem cells into permanent endoderma (27). In addition to studies on the effects of GLP-1 on diabetes and pancreatic  $\beta$ -cells, its effects on the differentiation of MSCs into osteoblasts and adipocytes have also been investigated in various studies. For example, Lee et al showed that GLP-1 stimulates osteoblastic differentiation of ADSCs, whereas it inhibits adipocyte differentiation. Also, they indicated that ERK (extracellular signal-regulated kinase signaling) pathway seems to be involved in these differentiation processes mediated by GLP-1 (28).

Based on the knowledge in the literature, this study was conducted to investigate whether the GLP-1 analog exenatide has a positive effect on cell viability, proliferation and cardiomyogenic differentiation of hADSCs.

## **MATERIALS and METHODS**

### **Chemicals**

Human adipose tissue derived stem cells (StemPro™ Human Adipose-Derived Stem Cell Kit) were obtained from Thermo Fisher Scientific,

USA. All reagents used in experiments were of analytical grade and purchased from Sigma Aldrich GmbH, Sternheim, Germany. Exenatide was purchased from AstraZeneca, The Research-Based Biopharmaceutical Company, Istanbul, Türkiye.

### **Cell cultures**

In this study, commercially purchased human adipose tissue derived mesenchymal stem cell line was grown in culture medium prepared with DMEM. Cells were cultured in horizontal 75 cm<sup>2</sup> filter-capped flasks and incubated at 37°C in an incubator containing 95% humidity and 5% CO<sub>2</sub> until the cells became confluent. An inverted light microscope was used to observe the vitality and proliferation of the cells. Cells were passaged so that their number per milliliter remained in the range of 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> depending on their growth rate, and medium changes were made regularly every 2-3 days.

### **Cell viability assay**

A cytotoxicity study was conducted to examine the effects of 5-AzaC and Exe on cell viability. For this purpose, the cells were seeded into 96 plates, 10<sup>4</sup> in each well, and only DMEM was applied to the cells in the control group, while 5-AzaC (10  $\mu$ M) and Exe (10, 100 and 250 nM) in DMEM were applied to the other groups. After the cells were incubated at 37 °C for 24 hours, cell viability was determined by the Cell Counting Kit 8 test (29). The principle of this test is based on the conversion of WST8 [2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H tetrazolium, monosodium salt], a water-soluble tetrazolium compound, into a water-soluble formazan compound by dehydrogenase enzymes in cells. The amount of yellow colored formazan formed in this test increases depending on the number of cells. Ready-to-use 10- $\mu$ l CCK8 solution was added to each well for the test and the cells were taken into the incubator and incubated at 37°C for 2 hours. The color change that occurred at the end of the period was read in a microplate reader at 450 nm. Cell viability was calculated according to the formula (control %) given below.

Cell viability (%) = (Optical density<sub>treatment</sub>/Optical density<sub>control</sub>) × 100

### **Cardiomyogenic differentiation of hADSCs**

Cardiomyogenic differentiation experiments of hADSCs were performed in accordance with the following protocol (11). Cells were seeded into

12-plate plates at  $2 \times 10^4$  per well and incubated in DMEM for the first 48 hours. At the end of 48 hours, the plates were divided into 4 groups as control, Exenatide (Exe), Azacytidine (5-aza) and Exe + 5-aza. Azacytidine (10  $\mu$ M) and Exenatide (100 nM) solutions were freshly prepared in DMEM. 5-aza treatment was carried out for 24 hours. At the end of the period, the 5-aza-added medium was removed, and the cells were washed twice with PBS, and then DMEM was added to the cells. 5-AzaC treatment was carried out 4 times with 7 days intervals. Exe treatment was applied in DMEM continuously for 4 weeks. Morphological changes in the cells were examined and photographed with a phase contrast microscope for 4 weeks. At the end of experiments, the media were removed, cells were washed with PBS and cTnI measurements were accomplished in cell lysates.

### **Cardiac troponin I (cTnI) measurement**

For the measurement of cardiac troponin I (cTnI), firstly the cells were treated with a cell lysis buffer for 5-10 minutes. Cells whose membranes were lysed were taken from culture plates into centrifuge tubes and centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes. At the end of the period, the supernatants in the tubes were taken into eppendorph tubes and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until the working day. Measurement of cardiac troponin-I (cTnI) levels in cells undergoing differentiation was performed with a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.) according to the manufacturers' instructions. The optical density of the resulting color was read in a microplate reader (Thermo Scientific® Multiskan Go) at 450 nm and interpreted according to the standard calibration curve (30).

### **Immunohistochemical evaluation of cardiomyogenic biomarkers**

Expression of cardiac specific markers such as cTnI (cardiac troponin I), GATA4 (GATA binding protein 4) and MYH7 (myosin heavy chain 7, beta-myosin heavy chain) were evaluated immunohistochemically. For immunohistochemical determination of cardiomyogenic markers, cells ( $4 \times 10^4$  in each well) were plated on coverslips coated with poly-L-lysine (PLL). Cells were checked after 24 hours, and differentiation experiments were performed through 4 weeks by adding 5-aza and Exe to the medium. At the end of the

differentiation period, medium of the cells was taken and the cells were washed twice with PBS. For fixation of cells, 1 ml of 10% formalin was added to all wells and left for 20 minutes. Then, formalin was removed, and cells were washed twice with PBS. Finally, 1 ml of PBS was added to the cells and prepared for immunohistochemistry procedures. The antibodies used in this study were: anti-CTnI (Finetest FMAb09781, 1:100 dilution), anti-GATA4 (Finetest FMAb03363, 1:100 dilution), anti-MHY7 (Finetest FMAb05478, 1:100 dilution). Following fixation procedure, the fixative was removed, and non-specific binding was blocked by using 1% bovine serum albumin. The suitable primary antibodies against cTnI, GATA4 and MYH7 were added for 45 min at room temperature. After washing with PBS, cells were incubated with biotinylated goat anti-mouse IgG as secondary antibody. Then horseradish peroxidase (HRP) conjugated with Avidin Biotin Complex (Vectastain ABC Kit, Vector Laboratories Inc.) was applied as detection reagent, and finally DAB substrates for peroxidase were used to visualize the antibody binding. All samples were washed in PBS and photographed with an Olympus C-5050 digital camera mounted on an Olympus BX51 microscope (31).

### **Statistical Analyses**

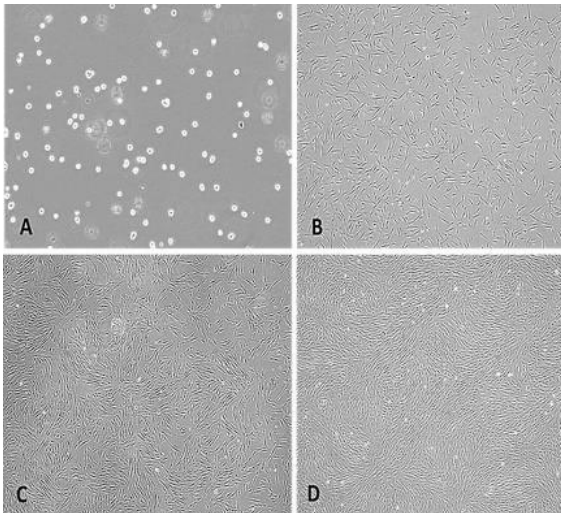
The data obtained in the study were given as mean  $\pm$  standard error (SEM). SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical package program was used for statistical analysis of the data. One-way analysis of variance (ANOVA) was used in the evaluation of the data and the post-hoc Tukey HSD test was used for comparisons between groups,  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## **RESULTS**

### **Morphological evaluation of hATDSCs**

The growth of the human ADSCs was examined and photographed with an inverted light microscope every day. After cultivation, the round-looking cells adhered to the ground within a few hours and showed a fibroblastic appearance, proliferating rapidly and became ready to passage within 3-4 days was observed (Figure-1).

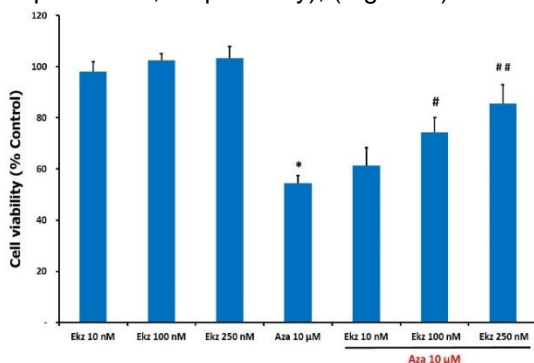




**Figure-1.** Proliferation of hATDSCs. **A.** P1/ day 0 **B.** P1/ day 1 **C.** P1/ day 2 **D.** P1/ day 3.

### Cell viability Tests

The effects of 5-aza and Exe on mesenchymal stem cells were investigated by cytotoxicity test. 10, 100 and 250 nM Exe applied to cell cultures did not have a negative effect on cell viability. Although it was not statistically significant, a slight increase in cell proliferation was observed especially in the 100 and 250 nM added groups. On the other hand, 5-aza (10  $\mu$ M) used for cardiomyogenic differentiation reduced cell viability to 54.44% compared to control ( $p < 0.00005$ ). It was observed that the addition of Exe (10, 100 and 250 nM) with 5-aza to the medium provided improvement in cell viability depending on the dose (61.4%, 74.31%, 85.55%, respectively). Especially in the groups where 100 nM and 250 nM Exe were added, a significant increase in cell viability was observed compared to the group with only 5-aza ( $p < 0.005$  and  $p < 0.0005$ , respectively), (Figure-2).



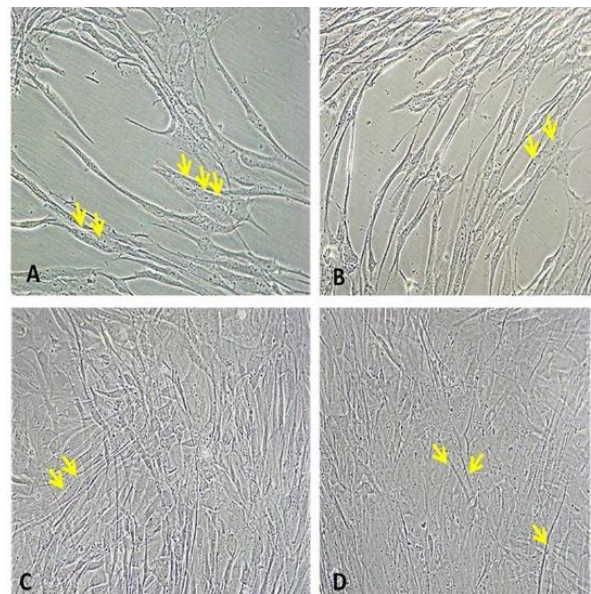
**Figure-2.** Effects of Exe and 5-aza on viability of hATDSCs.

\* $p < 0.00005$  vs. control group

# $p < 0.005$  and ## $p < 0.0005$  vs. 5-aza group

### Evaluation of cardiomyogenic differentiation of hATDSCs

Cultures treated with 5-aza and 100 nM Exe for cardiomyogenic differentiation were monitored for 4 weeks. At the end of the first week, it was observed that the cells in the control and Exe applied cultures proliferate and cover the culture dish and have a fibroblast-like appearance. In the 5-aza-treated groups, in addition to fibroblast-like cells, larger and longer "rod" or "sphere" shaped cells were observed compared to the cells in the control group. In the second week of the cultures, the cells in the control and 100 nM Exe-treated groups proliferated and completely covered the culture dish, and the number of rods and spherical cells increased in the 5-aza - applied cultures. It was observed that cells in 5-aza-treated groups formed a syncytium by making cytoplasmic connections with each other at the 3rd week of cultures. At the 4<sup>th</sup> week of cardiomyogenic differentiation, the presence of cells with 2 and 3 nuclei and myotubule-like formations was noticeable (Figure-3).



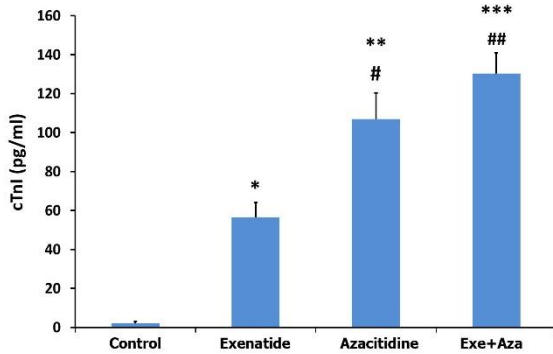
**Figure-3.** Morphological alterations in hATDSCs treated with 5-aza and Exe.

A. Control, B. Exe, C. 5-aza, D. Exe + 5-aza. Multi-nucleated (2 or 3) cells are seen in C and D, and myotubule-like formations are seen in D (A and B x20, C and D x40 magnification).

### Evaluation of cardiac troponin I (cTnI) levels

Cardiac troponin-I (cTnI) levels were evaluated by ELISA in cell lysates. Statistical analysis of the data with one-way ANOVA revealed significant

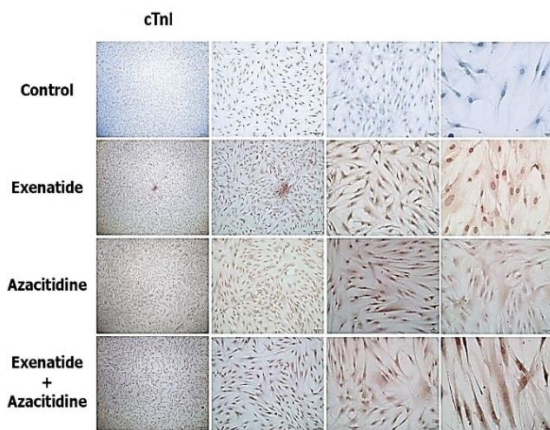
differences between the study groups. cTnI levels were significantly higher in the groups in which Exe, 5-aza and Exe + 5-aza added compared to the control ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.0005$ , respectively). Also, cTnI level was significantly increased in Exe + 5-aza group than the group given Exe alone ( $p < 0.0005$ ). However, no statistically significant difference was observed between the 5-aza and Exe + 5-aza groups (Figure-4).



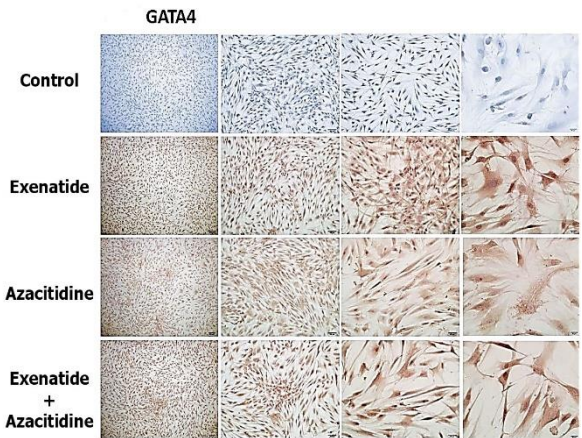
**Figure-4.** cTnI levels (pg/ml) in study groups.  
\* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$ , \*\*\*  $p < 0.0005$  vs. control group # $p < 0.005$ , ##  $p < 0.0005$  vs. Exe group

### Evaluation of cardiomyogenic biomarkers

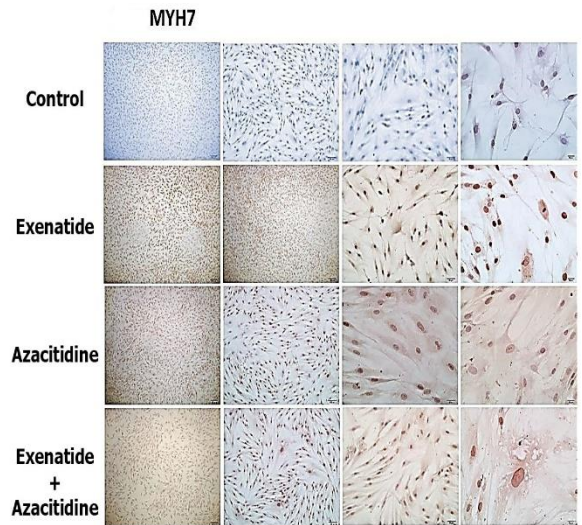
Specific markers of cardiomyogenic differentiation such as cTnI, GATA4 and MYH7 were investigated by immunohistochemical staining. In the control group, cell populations demonstrated typical mesenchymal stem cell morphology with symmetrically located nuclei. No staining was detected for anti-cTnI, anti-GATA4 and anti-MYH7 primary antibodies in the control group (Figures 5-7).



**Figure-5.** CTnI expression in hATDSCs undergoing cardiomyogenic differentiation (x10, x20, x40, x100 magnification respectively in each group).



**Figure-6.** MYH7 expression in hATDSCs undergoing cardiomyogenic differentiation (x10, x20, x40, x100 magnification in each group, respectively).



**Figure-7.** GATA4 expression in hATDSCs undergoing cardiomyogenic differentiation (x10, x20, x40, x100 magnification in each group, respectively).

In the Exe group, it was observed that the proliferation was high in mesenchymal cells, and they showed positive immunostaining for cTnI, GATA4 and MYH7. It was also observed that some cells belonging to this group differ morphologically and have a hypertrophic appearance. In the 5-aza group, it was observed that the cells had the rosette-shaped structures in places. In larger magnifications, it was noticed that the cells were hypertrophic in the central parts of these rosette-shaped structures, unlike the cells in the Exe group, and other mesenchymal cells surrounded these rosette



structures. All samples belonging to this group showed a more positive immunoreaction in terms of anti-cTnI, anti-GATA4 and anti-MYH7 compared to the Exe group (Figures 5-7). Cells in the 5-aza+Exe group, like the 5-aza group, were in the form of rosettes. Also, it was observed that the cells with hypertrophic appearance in the central parts of the different rosette-shaped structures (Figure-7) and were thicker in volume than the cells in all other groups. It was determined that the cells tended to come next to each other, and that cell membrane fusion began to appear in patches (Figure-5). A higher positive immune reaction was observed in all samples belonging to this group for anti-cTnI, anti-GATA4 and anti-MYH7 compared to other experimental groups (Figures 5-7).

## DISCUSSION

Until about twenty years ago, it was thought that cardiomyocytes do not have the ability to renew themselves and that the proliferation ability of cardiac tissue is limited to endothelium, smooth muscle cells and fibroblasts (32). In subsequent studies, cells with stem cell characteristics, including more than one type, were found in cardiac tissue (33, 34). However, despite the detection of stem cells in the heart tissue, the reasons for their limited proliferation in pathological conditions such as ischemia with cardiomyocyte loss have not been clarified yet.

Today, the main objectives of cardiac regenerative therapies are to replace the lost functional heart tissue, to trigger the ischemic region to regenerate angiogenesis, to reduce cardiomyocyte loss by preventing cell death, and thus to prevent scar development by preserving the contractility of the heart (35). The low spontaneous recovery capacity of the heart tissue is one of the obstacles in the regeneration of damaged cardiac tissue. Considering the advantages and disadvantages of other cell types, MSCs appear to be one of the most promising options for cardiac regenerative therapies. Among the reasons for preference are that they can be obtained easily as autologous, they can be produced more easily in culture conditions compared to other cell types, and they do not create immune rejection (1-4).

Different methods such as growth factors, co-culture method, and synthetic inducing agents have been used in the transformation of MSCs into cardiomyocytes (11-15). The risk of protein and pathogen contamination in animal-human

cell co-culture and the separation of cells other than cardiomyocytes prior to administration are some of the difficulties of this method. Synthetic agents are preferred because they are more stable than protein-based growth agents, have a longer half-life, and do not require living organisms for synthesis. 5-aza has been shown to induce the differentiation of stem cells into a variety of cells, including cardiomyocytes (11, 14, 36). Although the mechanism by which 5-aza promotes cardiomyogenic differentiation remains unclear, it has been shown that it effectively induced the up-regulation of cardiomyogenic specific genes such as cTnT, cTnI,  $\alpha$ -cardiac actin and Nkx2 through the ERK pathway (13, 22).

In our study, we used 10  $\mu$ M of 5-aza to stimulate cardiomyogenic differentiation of hATDSCs. Prior to differentiation experiments, we performed viability assay to test the toxicity of 5-aza on stem cells. Our results suggested that 5-aza had significant toxic effects on the viability of hATDSCs compared to the control group. However, in our four-week differentiation protocol, we observed that 5-aza-treated groups formed a syncytium by making cytoplasmic connections with each other in the three weeks of induction. Furthermore, myotubule-like formations and elongated stick like cells were evident at 4<sup>th</sup> week. These morphological alterations may be related with the increased expression of proteins supporting cytoskeleton. Furthermore, immunohistochemical analysis clearly revealed that 5-aza could stimulate the expression of cardiomyogenic markers (cTnI, GATA4 and MYH7). In addition, cTnI level was significantly higher in 5-aza-treated groups compared to control group. Our results are in line with studies showing successful differentiation of MSCs into cardiomyocytes by 5-aza treatment (11, 14, 36-38). These studies have confirmed the increased expression of cardiac specific genes such as cardiac troponins, GATA4, myosin heavy chain in 5-aza-treated MSCs. Cardiac troponin I (cTnI) and troponin T (cTnT) are myocardial specific proteins that play essential role in the regulation of cardiac muscle contraction. Transcription factor GATA-4 is a protein which is encoded by the GATA4 gene. It is expressed in the nucleus and functions as a key regulator of mammalian cardiac development. It is known to be highly expressed in cardiac muscle cells throughout the stages of development (39). MYH7 is a gene

encoding a myosin heavy chain beta (MHC- $\beta$ ) isoform mainly in the heart tissue. MHC- $\beta$  is the main protein including the thick filament in cardiac muscle and plays a major role in cardiac muscle contraction (14).

In the present study, we hypothesized that exenatide, GLP-1 agonist, may have potential effects on cardiomyogenic differentiation and viability of hATDSCs. Our results showed that 5-aza (10  $\mu$ M) decreased cell viability compared to control, while addition of Exe (10, 100, and 250 nM) to the medium along with 5-aza improved cell viability in a dose-dependent manner. In terms of cytotoxic effects of 5-aza, previous studies in the literature have indicated the relationship between DNA hypomethylation resulting from methyl transferase inhibition with chromosomal instabilities (40) and gene reactivations (41). Also, it was observed that DNA methylation losses also triggered p53-mediated apoptosis (42).

GLP-1 has been investigated in many studies for its cytoprotective and anti-apoptotic effects on different cell types. In these studies, it has been shown that GLP-1 may have an anti-apoptotic effect by inhibiting bax expression in cholangiocyte and neuroblastoma cells (43, 44) and inducing bcl-2 upregulation in PC12 cells and pancreatic beta cells (45, 46). It has also been reported to have a cytoprotective effect by reducing DNA fragmentation in pancreatic beta cells (47). In a more recent study conducted in SHSY5Y neuronal cells, it has been demonstrated that exenatide may have neuroprotective effects against glucose and fructose toxicity (48). On the other hand, several experimental and clinical studies have suggested that GLP-1 and GLP-1 receptor agonists may exert cardioprotective effects against ischemia-reperfusion damage (49-53).

In our study, 5-aza and Exe treated cultures were monitored through 4 weeks for cardiomyogenic differentiation. At the end of the first week, cells in the control group and cultures treated with Exe proliferated and covered the culture dish and had a fibroblast-like appearance. In Exe and 5-aza-treated groups, larger and "rod" or "sphere" shaped cells were observed. On the 3rd week of the cultures, cells in 5-aza-treated groups formed a syncytium by making cytoplasmic connections with each other. On the 4th week, binucleation and multinucleation and myotubule-like formations were also visualized in 5-aza-treated groups. These phenotypic changes in cultures

that underwent cardiomyogenic differentiation were consistent with other studies in the literature (38). On the other hand, although some studies (19, 54) have reported spontaneous beating cell populations in the cultures, there are also studies in the literature where this transformation was not observed (55, 56). Therefore, there is no consensus that MSCs can transform into functional cardiomyocytes in vitro in terms of cellular junctions, interaction with other cell types, and electrical activity. Although the reason for these contradictory results in the studies cannot be explained, electrophysiological examination of cells in future studies will provide important findings about the functional development of cells.

### Study limitations

There were some limitations of our study. First, we did not measure the mRNA levels of cardiac muscle specific proteins. Second, we did not perform the electrophysiological examination of cells.

### CONCLUSION

To the best of our knowledge, this is the first report to demonstrate beneficial effects of exenatide on differentiation of hATDSCs. Findings of our study indicated a combination of 10 $\mu$ M 5-aza with 100 nM Exe was successfully able to induce the expression of cardiac specific proteins that play important regulatory roles in cardiomyogenesis. Also, the treatment of cells with Exe significantly protected cells against the toxic effects of 5-aza by improving the viability and proliferative capacity of hATDSCs. Overall, these findings suggest that co-administration of 5-aza and Exe may increase the probability of regeneration of injured cardiac cells before transplantation by inducing the differentiation potential of stem cells. However, more detailed studies are needed to better understand the mechanisms underlying these effects of exenatide.

### Acknowledgements

This study was supported by grant from Ege University Research Foundation (No. 2016-TIP-071).

**Conflict of interest:** Authors have no conflict of interest to declare.

## References


1. Karantalis V, Hare JM. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circ Res.* 2015;116(8):1413-30.
2. Kim J, Shapiro L, Flynn A. The clinical application of mesenchymal stem cells and cardiac stem cells as a therapy for cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2015;151:8-15.
3. Sanina C, Hare JM. Mesenchymal Stem Cells as a Biological Drug for Heart Disease: Where Are We With Cardiac Cell-Based Therapy? *Circ Res.* 2015;117(3):229-33.
4. Razeghian E, Margiana R, Chupradit S, Bokov DO, Abdelbasset WK, Marofi F, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells as a Vehicle for Cytokine Delivery: An Emerging Approach for Tumor Immunotherapy. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:721174.
5. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet.* 1970;3(4):393-403.
6. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284(5411):143-7.
7. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002;13(12):4279-95.
8. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, Zhu M, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs.* 2003;174(3):101-9.
9. Kassis I, Zangi L, Rivkin R, Levdansky L, Samuel S, Marx G, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(10):967-76.
10. Park YM, Lee M, Jeon S, Hruzova D. In vitro effects of conditioned medium from bioreactor cultured human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) on skin-derived cell lines. *Regen Ther.* 2021;18:281-91.
11. Antonitsis P, Ioannidou-Papagiannaki E, Kaidoglou A, Papakonstantinou C. In vitro cardiomyogenic differentiation of adult human bone marrow mesenchymal stem cells. The role of 5-azacytidine. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(5):593-7.
12. Song K, Wang Z, Li W, Zhang C, Lim M, Liu T. In vitro culture, determination, and directed differentiation of adult adipose-derived stem cells towards cardiomyocyte-like cells induced by angiotensin II. *Appl Biochem Biotechnol.* 2013;170(2):459-70.
13. Khajeniazi S, Solati M, Yazdani Y, Soleimani M, Kianmehr A. Synergistic induction of cardiomyocyte differentiation from human bone marrow mesenchymal stem cells by interleukin 1beta and 5-azacytidine. *Biol Chem.* 2016;397(12):1355-64.
14. Shi S, Wu X, Wang X, Hao W, Miao H, Zhen L, et al. Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Cardiomyocyte-Like Cells Is Regulated by the Combined Low Dose Treatment of Transforming Growth Factor-beta1 and 5-Azacytidine. *Stem Cells Int.* 2016;2016:3816256.
15. Gasiuniene M, Valatkaite E, Navakauskaite A, Navakauskiene R. The Effect of Angiotensin II, Retinoic Acid, EGCG, and Vitamin C on the Cardiomyogenic Differentiation Induction of Human Amniotic Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22).
16. Sorm F, Piskala A, Cihak A, Vesely J. 5-Azacytidine, a new, highly effective cancerostatic. *Experientia.* 1964;20(4):202-3.
17. Viegas-Pequignot E, Dutrillaux B. Segmentation of human chromosomes induced by 5-ACR (5-azacytidine). *Hum Genet.* 1976;34(3):247-54.
18. Landolph JR, Jones PA. Mutagenicity of 5-azacytidine and related nucleosides in C3H/10T 1/2 clone 8 and V79 cells. *Cancer Res.* 1982;42(3):817-23.

19. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest.* 1999;103(5):697-705.
20. Joshi J, Brennan D, Beachley V, Kothapalli CR. Cardiomyogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cell spheroids within electrospun collagen nanofiber mats. *J Biomed Mater Res A.* 2018;106(12):3303-12.
21. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1409-39.
22. Qian W, Liu F, Yang Q. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in subjects with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021.
23. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021;123:154838.
24. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med.* 2003;9(9):1173-9.
25. Liu J, Wang H, Wang Y, Yin Y, Du Z, Liu Z, et al. The stem cell adjuvant with Exendin-4 repairs the heart after myocardial infarction via STAT3 activation. *J Cell Mol Med.* 2014;18(7):1381-91.
26. Zhang H, Xiong Z, Wang J, Zhang S, Lei L, Yang L, et al. Glucagon-like peptide-1 protects cardiomyocytes from advanced oxidation protein product-induced apoptosis via the PI3K/Akt/Bad signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2016;13(2):1593-601.
27. Sidhu MCAAHBETKS. Role of the Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist in maintaining pluripotency in human embryonic stem cells. *The Open Stem Cell Journal.* 2011;3:11-22.
28. Lee HM, Joo BS, Lee CH, Kim HY, Ock JH, Lee YS. Effect of Glucagon-like Peptide-1 on the Differentiation of Adipose-derived Stem Cells into Osteoblasts and Adipocytes. *J Menopausal Med.* 2015;21(2):93-103.
29. Wang K, Hu W. Oxypaeoniflorin improves myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Sirt1/Foxo1 signaling pathway. *Acta Biochim Pol.* 2020;67(2):239-45.
30. Chen JG, Xu XM, Ji H, Sun B. Inhibiting miR-155 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via targeted regulation of HIF-1alpha in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(9):1050-8.
31. Al-Magsoosi MJN, Lambert DW, Ali Khurram S, Whawell SA. Oral cancer stem cells drive tumourigenesis through activation of stromal fibroblasts. *Oral Dis.* 2021;27(6):1383-93.
32. Morabito CJ, Kattan J, Bristow J. Mechanisms of embryonic coronary artery development. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17(3):235-41.
33. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114(6):763-76.
34. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell.* 2004;116(5):639-48.
35. Fraser JK, Schreiber RE, Zuk PA, Hedrick MH. Adult stem cell therapy for the heart. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(4):658-66.
36. Markmee R, Aungsuchawan S, Tancharoen W, Narakornsak S, Pothacharoen P. Differentiation of cardiomyocyte-like cells from human amniotic fluid mesenchymal stem cells by combined induction with human platelet lysate and 5-azacytidine. *Heliyon.* 2020;6(9):e04844.
37. Hassan SSMNH. Combine effect of 5-azacytidine and tgf-  $\beta$  in differentiation of mesenchymal stem cells towards cardiomyocytes. *Journal of Stem Cell Research & Therapeutics.* 2017;3(1).
38. Kakkar A, Nandy SB, Gupta S, Bharagava B, Airan B, Mohanty S. Adipose tissue derived mesenchymal stem cells are better respondents to TGFbeta1 for in vitro generation of cardiomyocyte-like cells. *Mol Cell Biochem.* 2019;460(1-2):53-66.
39. Perrino C, Rockman HA. GATA4 and the two sides of gene expression reprogramming. *Circ Res.* 2006;98(6):715-6.

40. Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Science*. 2003;300(5618):455.
41. De Smet C, Lorient A, Boon T. Promoter-dependent mechanism leading to selective hypomethylation within the 5' region of gene MAGE-A1 in tumor cells. *Mol Cell Biol*. 2004;24(11):4781-90.
42. Jackson-Grusby L, Laird PW, Magge SN, Moeller BJ, Jaenisch R. Mutagenicity of 5-aza-2'-deoxycytidine is mediated by the mammalian DNA methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(9):4681-5.
43. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, Candelaresi C, Venter J, Rychlicki C, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis. *Gut*. 2009;58(7):990-7.
44. Qin Z, Sun Z, Huang J, Hu Y, Wu Z, Mei B. Mutated recombinant human glucagon-like peptide-1 protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by amyloid-beta peptide (1-42). *Neurosci Lett*. 2008;444(3):217-21.
45. Liu JH, Yin F, Guo LX, Deng XH, Hu YH. Neuroprotection of geniposide against hydrogen peroxide induced PC12 cells injury: involvement of PI3 kinase signal pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(2):159-65.
46. Cunha DA, Ladriere L, Ortis F, Igoillo-Esteve M, Gurzov EN, Lupi R, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists protect pancreatic beta-cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB. *Diabetes*. 2009;58(12):2851-62.
47. Blandino-Rosano M, Perez-Arana G, Mellado-Gil JM, Segundo C, Aguilar-Diosdado M. Anti-proliferative effect of pro-inflammatory cytokines in cultured beta cells is associated with extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway inhibition: protective role of glucagon-like peptide -1. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(1):35-44.
48. Khalilnezhad A, Taskiran D. The investigation of protective effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue exenatide against glucose and fructose-induced neurotoxicity. *Int J Neurosci*. 2019;129(5):481-91.
49. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):501-10.
50. Lonborg J, Vejstrup N, Kelbaek H, Botker HE, Kim WY, Mathiasen AB, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491-9.
51. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014;114(11):1788-803.
52. Basalay MV, Mastitskaya S, Mrochek A, Ackland GL, Del Arroyo AG, Sanchez J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res*. 2016;112(3):669-76.
53. Wright EJ, Hodson NW, Sherratt MJ, Kassem M, Lewis AL, Wallrapp C, et al. Combined MSC and GLP-1 Therapy Modulates Collagen Remodeling and Apoptosis following Myocardial Infarction. *Stem Cells Int*. 2016;2016:7357096.
54. Fukuda K. Molecular characterization of regenerated cardiomyocytes derived from adult mesenchymal stem cells. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2002;42(1):1-9.
55. Liu Y, Song J, Liu W, Wan Y, Chen X, Hu C. Growth and differentiation of rat bone marrow stromal cells: does 5-azacytidine trigger their cardiomyogenic differentiation? *Cardiovasc Res*. 2003;58(2):460-8.
56. Lee WC, Sepulveda JL, Rubin JP, Marra KG. Cardiomyogenic differentiation potential of human adipose precursor cells. *Int J Cardiol*. 2009;133(3):399-401.

## İkinci basamak perifer devlet hastanesinde yeni uzman üroloğun erken dönem laparoskopik deneyimleri

*Early laparoscopic experiences of a new urologist in a secondary state peripheral hospital*

Taner Kargı<sup>1</sup>  Kemal Gümüş<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Devlet hizmet yükümlülüğü nedeniyle ikinci basamak perifer devlet hastanesinde görev yapan bir üroloji uzmanının ilk laparoskopik cerrahi deneyimlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Nisan 2016 – Ağustos 2018 tarihleri arasında Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi Üroloji kliniğinde toplam 25 hastaya (16 erkek, 9 kadın) laparoskopik cerrahi girişim yapılmıştır. Hastalar demografik özellikler, cerrahinin uygulandığı taraf, cerrahi teknik, operasyon ve hastanede kalış süreleri, postoperatif analjezik ihtiyaç varlığı, peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar kayıt edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $38,8 \pm 11,6$  yıl idi. Bunlar; basit nefrektomi ( $n = 10, \%40$ ), böbrek kist eksizyonu ( $n = 6, \%24$ ), üreterolitotomi ( $n = 6, \%24$ ), radikal nefrektomi ( $n = 1, \%4$ ), piyeloplasti ( $n = 1, \%4$ ) ve testis araştırılması ( $n = 1, \%4$ ) idi. Ortalama operasyon süresi ise  $108,8 \pm 31,6$  dakika ve ortalama hastanede kalış süresi  $3,8 \pm 0,9$  gün olarak tespit edildi. Tüm vakaların altısında ( $\%24$ ) retroperitoneal yaklaşım tercih edildi. Toplam altı ( $\%24$ ) hastada komplikasyon görüldü. Modifiye Clavien Komplikasyon derecelendirme sistemine göre Grade 1, 2 ve 3 komplikasyonlarının dağılımları sırasıyla dört ( $\%66,6$ ), bir ( $\%16,6$ ) ve bir ( $\%16,6$ ) idi. Olguların hiçbirinde grade 4 ve 5 komplikasyonları gözlenmedi.

**Sonuç:** Laparoskopi konusunda tecrübeli merkezlerde asistanlık eğitimi alan yeni uzman ürologlar, kliniklerinde aldıkları bu eğitimi ve tecrübeyi, devlet hizmet yükümlülüğü nedeniyle gittikleri perifer devlet hastanelerinde uygulayabilir, gerek laparoskopik cerrahi ekipman temininde, gerekse yardımcı ameliyathane personeli eğitiminde öncülük yapabilirler.

**Anahtar Sözcükler:** Laparoskopi, nefrektomi, cerrahi deneyim.

### ABSTRACT

**Aim:** Retrospective evaluation of the first laparoscopic surgery experiences of a urology specialist working in a secondary peripheral state hospital due to public service obligation.

**Materials and Methods:** A total of 25 patients (16 men, 9 women) underwent laparoscopic surgery in the Urology Clinic of Şanlıurfa Balıklıgöl State Hospital between April 2016 and August 2018. The demographic characteristics of the patients, the surgical site, surgical technique, operation and hospital stay, presence of postoperative analgesic needs, and perioperative and postoperative complications were recorded.

Sorumlu yazar: Kemal Gümüş  
Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şanlıurfa,  
Türkiye  
E-posta: kemalag27@hotmail.com  
Başvuru tarihi: 13.02.2022 Kabul tarihi: 14.04.2022



**Results:** The mean age of the patients included in the study was  $38.8 \pm 11.6$  years. These; simple nephrectomy ( $n=10$ , %40), kidney cyst excision ( $n=6$ , %24), ureterolithotomy ( $n=6$ , %24), radical nephrectomy ( $n=1$ , %4), pyeloplasty ( $n=1$ , %4) and testicular investigation ( $n=1$ , %4). The mean operation time was  $108.8 \pm 31.6$  minutes and the mean hospital stay was  $3.8 \pm 0.9$  days. Retroperitoneal approach was preferred in 6 (%24) of all cases. Complications were seen in a total of 6 (%24) patients. According to the modified Clavien Complication grading system, the distributions of Grade 1, 2, and 3 complications were four (%66.6), one (%16.6), and one (%16.6), respectively. Grade 4 and 5 complications were not observed in any of the cases.

**Conclusion:** New specialist urologists, who receive residency training in centers experienced in laparoscopy, can apply this training and experience they have received in their clinics in peripheral state hospitals due to their state service obligation, and they can lead both in the supply of laparoscopic surgical equipment and in the training of auxiliary operating room personnel.

**Keywords:** Laparoscopy, nephrectomy, surgical experience.

## GİRİŞ

Washington Üniversitesi'nden Clayman ve ark. laparoskopinin diğer disiplinlerdeki başarısını gözlemleyerek nefrektominin de laparoskopik olarak yapılabilirliğini düşündüler ve 1990 yılında ilk laparoskopik nefrektomi gerçeğe geçirdiler (1). Üriner sistem taş cerrahisinde de laparoskopi bu dönemde yaygın kullanılmaya başlanmıştır. 1979 yılında Wickham, ilk defa retroperitoneal üreterolitotomi tekniğini tanımlamıştır (2). 1992 yılında ise Raboy ve ark. ilk transperitoneal üreterolitotomi başarıyla gerçekleştirdiler (3). Laparoskopik yöntem daha iyi anlaşılınca ürolojik cerrahide kullanımı da artmıştır. İlk defa Hulbert ve ark. semptomatik böbrek kistlerinin laparoskopik dekortikasyonunun avantajlarını bildirirken (4), yine aynı dönemde Schuessler ve ark. beş hastaya uyguladıkları laparoskopik dismembered pyeloplasti sonuçlarını yayınladılar (5).

Gün geçtikçe laparoskopi teknolojisinin gelişmesi, buna paralel olarak cerrahi becerilerin artması üriner sistemin birçok benign ve malign hastalığında laparoskopik cerrahi standart tedavi yöntemi olarak ön plana çıkarmıştır (6, 7). Üroloji pratiğinde son yıllarda baş döndürücü bir hızda laparoskopik cerrahi yapılmaktadır. Laparoskopik cerrahinin en büyük dezavantajlarından biri maliyetin yüksek, öğrenme eğrisinin uzun oluşudur. Özellikle rekonstrüktif laparoskopik cerrahi oldukça uzun bir öğrenme eğrisini gerektirir. Öğrenme eğrisinin başında uygulanan laparoskopik ameliyatlarda komplikasyon oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde laparoskopi sırasında görülen komplikasyonların tanımlanması değişkenlik göstermektedir. Ancak genel komplikasyon oranları %0 ile %33 aralığında rapor edilmektedir (8).

Bu makalede devlet hizmet yükümlülüğü nedeniyle ikinci basamak perifer devlet hastanesinde görev yapan bir üroloji uzmanının ilk laparoskopik cerrahi deneyimleri paylaşılmaktadır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Yerel etik kurul onayı (HRU/21.16.16 nolu 20.09.2021 tarihli) alındıktan sonra Nisan 2016 – Ağustos 2018 tarihleri arasında Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi Üroloji kliniğinde laparoskopik cerrahi girişim yapılan 25 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların, demografik verileri (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ)), American Society of Anesthesiologists (ASA) skorları, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), cerrahinin uygulandığı taraf, cerrahi tekniği, operasyon süreleri, hastanede kalış süreleri ve postoperatif analjezik ihtiyacı incelendi. Tüm hastalara preoperatif antibiyotik profilaksisi verildi. Komplikasyonların sınıflandırılmasında Modifiye Clavien Derecelendirme Sistemi kullanıldı (9). Clavien derece I ve II komplikasyonlar minör, Clavien derece III, IV ve V komplikasyonlar majör komplikasyon olarak kabul edildi.

Laparoskopik nefrektomi ameliyatında tüm hastalara genel anestezi altında mesaneye sonda takıldı. Transperitoneal yaklaşım tercih edilenlere nazogastrik tüp uygulanarak hastalar lateral dekübit pozisyonuna getirildi. Pnömooperitoneum elde etmek için bir veres iğnesi veya Hasson tekniği kullanıldı. Ortalama 12-15 mmHg arası karbondioksit basıncı ile çalışıldı. Umblikus laterale yapılan 2 cm'lik kesi ile 10 mm'lik bir kamera portu, sonrasında direkt görüş altında inferolateral ve süperolaterale 10 mm'lik birer port daha yerleştirildi. Karaciğer ekartasyonu gereken vakalarda ksifoid sağ

inferolateraline 5 mm'lik ilave bir port konuldu. Diseksiyon için enerji kaynağı olarak LigaSure™ (Valleylab, Boulder, CO, USA) kullanıldı. Hiler diseksiyon sonrası önce renal arter sonra renal ven askıya alındı ve Hem-o-lok kliplerle kapatılarak kesildi. Karbondioksit basıncı 6 mmHg'ya düşürülerek kanama kontrolü yapıldı. Spesmen, basit nefrektomide organ torbasına konarak morselasyon yoluyla, radikal nefrektomi de ise ingüinal bölgeye yapılan mini insizyonla dışarı alındı.

Laparoskopik dismembered pyeloplastide ise psoas kası üzerinden gerota fasyası açılıp üreter bulundu, sonrasında üreter proksimale doğru takip edilerek renal pelvise ulaşıldı. Pelvis çevre dokudan künt ve keskin diseksiyonla tamamen ayrıldı. Üreter, darlık alanının altından kesildi ve spatüle edildi. Dilate olan pelvisten de bir kısım eksize edildi. Double-j kateterin sisteme yerleştirilmesi sonrası 4/0 Vicryl ile ureteropelvik anastomoz yapıldı.

Laparoskopik transperitoneal ureterolitotomi de psoas kası üzerinden üreter bulunarak proksimale doğru takip edildi ve taşlı segmente ulaşıldı. Soğuk kesi ile üreter insize edildi ve taş grasper kullanılarak çıkartıldı. Üreter üzerindeki insizyondan sisteme double-j stent konuldu ve sonrasında insizyon 4/0 Vicryl ile tek tek kapatıldı. Laparoskopik kistektomide ise kistin olduğu böbrek tarafındaki kolon medialize edildi. Gerota fasyası açılıp kist duvarı makas ile eksize edilerek çıkartıldı. Kanama kontrolü sonrası üreter kateterinden verilen metilen mavisiyle toplayıcı sistemin bütünlüğü kontrol edildi.

Retroperitoneal laparoskopik ureterolitotomide ise lateral dekübitis pozisyonunda 12. kot ve spina iskiadikanın orta kısmından yapılan kesi ile balon dilatatör yerleştirildi ve loj genişletildi. Buradan girilen parmak kontrolü ile 5 cm süperomedial ve inferomediale 1 cm'lik iki kesi daha yapıldı. İlk kesiden 10 mm'lik kamera portu, diğerlerinden 5 mm'lik portlar yerleştirildi. Retroperitoneal alanda künt ve keskin diseksiyonlarla psoas kasına ulaşıldı. Gerato fasyası açılarak üreter bulundu. Soğuk kesi ile üreter insize edildi ve taş grasper kullanılarak çıkartıldı. Üreter üzerindeki insizyon 4/0 Vicryl ile tek tek kapatıldı.

Laparoskopik testis araştırılması için trendelenburg pozisyonunda umblikusun 2 cm

inferioruna 10 mm'lik kamera portu ve her iki süperiolateraline birer adet 5 mm'lik port yerleştirildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın yaş ortalaması  $38,8 \pm 11,6$  yıl olarak hesaplandı. Tüm hastaların 16'sı (%64) erkek, 9'u (%36) kadındı. Ortalama BKİ  $26,1 \pm 1,9$  kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edildi. Ortalama operasyon süresi  $108,8 \pm 31,6$  dakika, ortalama hastanede kalış süresi ise  $3,8 \pm 0,9$  gün olarak izlendi. Postoperatif analjezik ihtiyacı duyan hastalara ortalama  $2,1 \pm 0,8$  gün nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar verildi. Hiçbir hastada narkotik analjezik ihtiyacı olmadı. Hastaların demografik ve perioperatif verileri Tablo-1'de belirtilmiştir. Toplam 25 laparoskopik cerrahi prosedür uygulandı. Bunlar; basit nefrektomi (n=10, %40), böbrek kist eksizyonu (n=6, %24), ureterolitotomi (n=6, %24), radikal nefrektomi (n=1, %4), piyeloplasti (n=1, %4) ve testis araştırılması (n=1, %4) idi. Tüm vakaların 6'sında (%24) retroperitoneal yaklaşım tercih edildi. Bunların üçü ureterolitotomi ve diğer üçü böbrek kist eksizyonuydu.

Toplam altı (%24) hastada komplikasyon görüldü. Basit nefrektomi ve ureterolitotomi sırasıyla %33,3 ve %30 oranlarıyla en yüksek komplikasyon oranı olan prosedürler olarak izlendi. Testis araştırılması, piyeloplasti ve radikal nefrektomide herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Vakaların dağılımı ve komplikasyon oranları Tablo-2'de belirtilmiştir. Modifiye Clavien Komplikasyon derecelendirme sistemine göre Grade 1, 2 ve 3 komplikasyonlarının dağılımları sırasıyla dört (%66,6), bir (%16,6) ve bir (%16,6) idi. Olguların hiçbirinde grade 4 ve 5 komplikasyonları gözlenmedi. Komplikasyonlarla ilgili veriler Tablo-3'te listelenmiştir.

Laparoskopik ureterolitotomi yapılan bir (%4) hastada taşın böbreğe migre olması nedeniyle açık tekniğe geçilmesi dışında hiçbir vakada açık tekniğe geçiş ihtiyacı olmadı. Yine hiçbir vakada transfüzyon gereksinimi olan kanama izlenmedi.

**Tablo-1.** Hasta özellikleri, peroperatif ve postoperatif veriler.

Parametreler	Ortalama $\pm$ SD veya n (%)
Yaş (yıl)	38.8 $\pm$ 11,6
Cinsiyet (erkek/kadın)	16 (64)/9 (36)
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 $\pm$ 1,9
ASA	1.7 $\pm$ 0,7
CCI	0.7 $\pm$ 1,3
Taraf (sağ/sol)	10 (40)/15 (60)
Retroperitoneal Yaklaşım	6 (24)
Ameliyat Süresi (dakika)	108.8 $\pm$ 31,6
PAİ (gün)	2,1 $\pm$ 0,8
HKS (gün)	3.8 $\pm$ 0,9

SD = Standart Sapma, BKİ = Beden Kitle İndeksi, ASA = American Society of Anesthesiologists Skoru, CCI = Charlson Komorbite İndeksi, PAİ = Postoperatif Analjezi İhtiyacı, HKS = Hastanede Kalma Süresi

**Tablo-2.** Prosedür sayıları ve komplikasyonlar.

Prosedür	n (%)	MCDS			Total n (%)
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Basit Nefrektomi	10 (40)	3	0	0	3 (30)
Böbrek Kist Eksizyonu	6 (24)	1	0	0	1 (16,6)
Ureterolitotomi	6 (24)	0	1	1	2 (33,3)
Piyeloplasti	1 (4)	0	0	0	0
Radikal Nefrektomi	1 (4)	0	0	0	0
Testis Araştırılması	1 (4)	0	0	0	0

MCDS = Modifiye Clavien Komplikasyon Derecelendirme Sistemi

**Tablo-3.** Komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	n (%)
İleus	2 (8)
Ateş	1 (4)
Cilt Altı Anfizem	1 (4)
Gonadal Ven Yaralanması	1 (4)
Açık Cerrahiye Geçiş	1 (4)

## TARTIŞMA

Ürolojik cerrahide laparoskopi, sağladığı birçok avantaj ve benzer etkinlik oranlarıyla açık tekniklerin yerini almaya başlamış, birçok prosedürde standart tedavi haline gelmiştir. Bu avantajlar morbidite de azalma, hastanede kalış süresinin kısalması ve daha iyi kozmetik sonuçlarla ilişkilidir (10, 11). Fakat yine laparoskopik cerrahi, cerrahın azalmış takdil duyu hissi, yeni cerrahi aletlere oryantasyonu, dar alanda çalışma gerekliliği, iki boyutlu görüntüde değerlendirme ve azalan derinlik algısı gibi dezavantajları nedeniyle açık cerrahiye kıyasla öğrenme sürecini uzatır ve daha zorlayıcı hale getirir. Bu durumun aşılması için standardize edilmiş eğitim kursları uygulanmaktadır (12, 13). Bu zorlu süreç, laparoskopik cerrahi açısından

deneyimli merkezlerde, asistanlık eğitiminde kademeli olarak atlatılabilmektedir. Bu çalışmada da operasyonları gerçekleştiren cerrah deneyimli bir merkezde eğitim alması nedeniyle uzmanlığının başlarında laparoskopik cerrahiye geçiş yapabildiği görülmüştür.

Laparoskopik cerrahinin uygulanabilirliğinde en önemli faktörlerden birisi de yardımcı sağlık personelinin (hemşire, ameliyathane personeli) eğitimi ve tecrübesidir. Akın ve ark., ürolojik laparoskopik cerrahide cerrahın tecrübesi kadar hemşire ve ameliyathane personelinin tecrübesinin de önemini vurgulayıp, bu durumun komplikasyon oranlarının üçüncü yıldan sonra plato çizmesini etkileyen faktörlerden biri olabileceğini belirttiler (14). Yine başka bir çalışmada, laparoskopik cerrahide yardımcı

cerrahi ekibe verilen eğitimin, operasyon sırasında oluşabilecek olumsuzlukları en az seviyeye indirebileceği vurgulanmıştır (15,16). Biz de laparoskopik cerrahinin bir ekip işi olduğu bilinciyle, ameliyatlara başlamadan önce yardımcı cerrahi ekibi laparoskopi tekniği hakkında sözel ve görsel olarak bilgilendirdik.

Ürolojide laparoskopik teknik için transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlar tanımlanmıştır. Transperitoneal yaklaşımın avantajları, daha geniş çalışma alanı sağlayarak manevra kabiliyetinin artması ve belirgin anatomik sınırlar olan dalak, karaciğer ve kolon gibi organların varlığı sayesinde anatominin daha iyi anlaşılmasıdır. Retroperitoneal yaklaşımda ise periton bütünlüğünün bozulmaması ve internal organların mobilizasyonuna gerek kalmaması gibi avantajlar vardır (17-19). Ancak retroperitoneal yaklaşımın en önemli dezavantajlarından biri daha uzun olan öğrenme eğrisidir (20, 21). Bu nedenle retroperitoneal yaklaşımın ne zaman tercih edileceği cerrahin tecrübesiyle direkt ilişkilidir. Ekşi ve ark. üst üriner sistem için yaptıkları ardışık 942 laparoskopik prosedürden oluşan çalışmalarında %40,3 oranında retroperitoneal yaklaşımı tercih ettiklerini belirttiler (22). Bizim çalışmamızda ise retroperitoneal yaklaşım %24 gibi daha düşük oranda tercih edildi. Ancak laparoskopi tecrübesinin artması ile bu oranın artacağını öngörmekteyiz.

Laparoskopik teknikte, açık teknikte olduğu gibi komplikasyon potansiyeli vardır. Ürolojide laparoskopik cerrahinin komplikasyon oranları değişkendir ve literatürde %5,4-23,1 arasında bildirilmiştir (14, 22-24). Soulie ve ark. 350 prosedürden oluşan laparoskopi deneyimlerinde toplam komplikasyon oranlarını %5,4 olarak sundular (23). Yine başka bir çalışmada, Şanlı ve ark. 1023 vakalık laparoskopi deneyimlerinde genel komplikasyon oranlarını %23,1 olarak belirttiler (24). İlk serilerde ise bu oranlar daha yüksek oranlarda olabilmektedirler. Nitekim, Akın ve ark. uyguladıkları 601 laparoskopik cerrahi girişimden oluşan çalışmalarında, ilk üç yıl ile sonraki üç yılın komplikasyon oranlarını karşılaştırdılar ve ikinci dönemde komplikasyon oranlarının belirgin azaldığını belirttiler (14). Çırakoğlu ve ark. kliniklerinde ilk 30 vakalık laparoskopi deneyimlerini sundukları çalışmalarında, hayatı tehdit edecek bir komplikasyon görülmemekle beraber %46,7 gibi literatüre göre yüksek bir komplikasyon oranı bildirdiler (25). Bizim serimizde ise toplam komplikasyon oranı %24 olarak izlendi ve bunların çoğu minör komplikasyonlardı. Hiçbir

hastada postoperatif yoğun bakım ihtiyacı veya ölüm izlenmedi.

İlk laparoskopi serilerinde, açık cerrahiye dönme oranları fazla olabilmektedir. Rasweiler ve ark. toplam 200 vakalık retroperitoneal laparoskopi deneyimlerini sundukları çalışmalarında son 50 vakalarında açık tekniklere geçişte belirgin azalma olduğunu belirttiler (26). Türkoğlu ve ark. ise, ilk transperitoneal laparoskopik nefrektomi deneyimlerini sundukları çalışmalarında açık cerrahiye geçiş oranını %4,9 olarak belirttiler (27). Literatüre bakıldığında ise laparoskopik ürolojik cerrahilerde, açık cerrahiye geçme oranları %0,84-%1,2 (22, 23, 28) olarak izlendi. Vallancien ve ark.'nın, 1311 vakalık transperitoneal laparoskopik ürolojik prosedürün komplikasyonlarının değerlendirildiği çalışmalarında, açık cerrahiye geçiş oranını %1,2 olarak belirttiler (28). Yine Ekşi ve ark., açık cerrahiye geçme oranlarını %0,84 olarak bildirdiler (22). Biz ise sadece bir (%4) vakada açık tekniğe geçiş ihtiyacı duyduk.

Çalışmamızın en önemli sınırlılıklarından biri, daha önce üroloji alanında laparoskopik cerrahi yapılmayan bir hastanede görev yapan bir uzman hekimin ilk serisi olması nedeniyle vaka sayısının azlığıdır. Bir diğer durum ise bu seride parsiyel nefrektomi ve radikal prostatektomi gibi daha komplike laparoskopik prosedürlerin uygulanmamış olmasıdır. İlerleyen süreçte vaka sayılarının ve tecrübenin artmasıyla, komplikasyon oranlarının düşebileceği, ancak daha komplike prosedürlere geçiş sürecinde ise majör komplikasyon oranlarının artabileceğini öngörmekteyiz.

## SONUÇ

Son yıllarda laparoskopik ürolojik cerrahinin yaygınlaşması ve artan tecrübe ile laparoskopi, asistanlık eğitiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Yeni uzman ürologlar, kliniklerinde aldıkları bu eğitimi ve tecrübeyi, devlet hizmet yükümlülüğü nedeniyle gittikleri perifer devlet hastanelerinde uygulayabilir, gerek laparoskopik cerrahi ekipman temininde, gerekse yardımcı ameliyathane personeli eğitiminde öncülük yapabilirler. Cerrahi ekibin öğrenme sürecinin başlarında yapılacak ilk vakalar dikkatli seçilmelidir. Laparoskopik böbrek kist eksizyonu gibi daha az komplike prosedürlerle başlamak, mortal ciddi komplikasyonların görülme oranını azaltabilir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.


## Kaynaklar


1. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al: Laparoscopic nephrectomy: initial case-report. *J Urol*. 1991; 146 (2): 278-82.
2. Wickham JEA. (ed). The surgical treatment of renal lithiasis. In: *Urinary Calculus Disease*. New York: Churchill Livingstone; 1979: 145–198.
3. Raboy A, Ferzli GS, Laffreda R, Albert PS. Laparoscopic ureterolithotomy. *Urology*. 1992; 39 (3): 223–5.
4. Hulbert JC. Laparoscopic management of renal cystic disease. *Semin. Urol*. 1992; 10 (4): 239-41.
5. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol*. 1993; 150 (6): 1795-9.
6. Rosenblatt A, Bollens R, Espinoza Cohen B. Fundamentals of laparoscopic surgery. *Manual of Laparoscopic Urology*. 2008: p3-17.
7. McDougall EM, Finley D, Clayman RV, Winfield HN, Gill IS, Nakada SY, et al. Basic Urologic Laparoscopy Handbook.
8. Obek C. Ürolojik laparoskopide komplikasyonlar ve önlenmesi. *Üroonkoloji Bülteni*. 2005: 2
9. de la Rosette JJ, Opondo D, Daels FP, Giusti G, Serrano A, Kandasami SV, et al; CROES PCNL Study Group. Categorisation of complications and validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol*. 2012;62(2):246-55.
10. Parra RO, Perez MG, Boullier JA, Cummings JM. Comparison between standard flank versus laparoscopic nephrectomy for benign renal disease. *J Urol*. 1995; 153 (4): 1171-4.
11. Doublet JD, Barreto HS, Degremont AC, Gategno B, Thibault P: Retroperitoneal nephrectomy. Comparison of laparoscopy with open surgery. *World J Surg* 1996; 20: 713-6.
12. Yiğit Akın, Mutlu Ateş. Laparoskopik Üroloji Eğitimi. *Endoüroloji Bülteni* 2013; 6: 168-70.
13. Özgök Y, Özgök A. Türkiye’de Ürolojik laparoskopi eğitimi nasıl olmalıdır? *Türk Üroloji Dergisi*. 2008; 34: 60-7.
14. Akın Y, Ateş M, Celik O, Ucar M, Yucel S, Erdoğan T. Complications of urologic laparoscopic surgery: A centre surgeon experience of 601 procedures including learning curve. *Kaohsiung J MedSci*. 2013; 29 (5): 275-9.
15. Cenk Gürbüz, Sevinç Şıpkın, Altuğ Tuncel, Sedar Gözen, Selçuk Güven, Yaşar Özgök. Uygulamalı laparoskopik ürolojik laparoskopi kursunun ameliyathane hemşirelerinin eğitimine katkısı: Anket çalışması. *Türk Üroloji Dergisi* 2011; 37: 112-7.
16. Awad SS, Fagan SP, Bellows C, Albo D, Green-Rashad B, De la Garza M, et al. Bridging the communication gap in the operating room with medical team training. *Am J Surg* 2005; 190 (5): 770-4.
17. Demir Ö, Öztürk B, S. Egriboyun S, Adil Esen A. Esen Kliniğimizde Laparoskopik Cerrahide İlk Deneyimlerimiz ve Öğrenme Süreci. *Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi*, 24 (2010), pp. 105-12.
18. Tugcu V, Bitkin A, Sonmezay E, Polat H, Ilbey YO, Taşçı AI. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl* 2011; 83 (4): 175-80.
19. Topaloglu H, Karakoyunlu N, Sari S, Ozok HU, Sagnak L, Ersoy H. A comparison of antegrade percutaneous and laparoscopic approaches in the treatment of proximal ureteral stones. *Biomed Res Int*. 2014: 691946.
20. Leclair MD, Vidal I, Suply E, Podevin G, Héloury Y. Retroperitoneal laparoscopic heminephrectomy in duplex kidney in infants and children: A 15-year experience. *Eur Urol*. 2009; 56 (2): 385-9.
21. Kim C, McKay K, Docimo S. Laparoscopic nephrectomy in children: Systemic review of transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Urology*. 2009; 73 (2): 280-4.
22. Ekşi M, Şahin S, Şener NC, Şeker KG, Evren İ, Karadağ S, et al. Complications of upper urinary system laparoscopic surgery: a single center experience with 942 cases. *The European Research Journal* 2021; 7 (4): 363-7.
23. Soulie M, Seguin P, Richeux L, Mouly P, Vazzoler N, Pontonnier F, et al. Urological complications of laparoscopic surgery: experience with 350 procedures at a single center. *J Urol* 2001; 165:1960.
24. Sanli O, Tefik T, Erdem S, Ortac M, Salabas E, Karakus S, et al. Prospective evaluation of complications in laparoscopic urology at a mid-volume institution using standardized criteria: experience of 1023 cases including learning curve in 9 years. *J Minim Access Surg*. 2016; 12 (1): 33-40.
25. Abdullah Çırakoğlu, Erdal Benli. Ordu Üniversitesi olarak ilk 30 vakalık laparoskopik deneyimlerimiz. *Yeni Üroloji Dergisi* 2017; 12 (3):11-6.
26. Rassweiler JJ, Frede T, Seemann O. [Retroperitoneoscopy--experiences with the first cases.] *Chirurg*. 1998; 69 (6): 604-12.
27. Türkoğlu AR, Çoban S, Güzelsoy M, Özgünay T, Öztürk M, Ünal D, ark. Transperitoneal Laparoskopik Nefrektomi - İlk Deneyimlerimiz. *Bulletin of Urooncology*. 2016; 15: 8-12.
28. Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonneau B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1,311 procedures at a single center. *J Urol*. 2002; 168 (1): 23-6.

## Systemic corticosteroid treatment response in hypersensitivity pneumonitis: a single center experience


*Hipersensitivite pnömonisi hastalarında sistemik kortikosteroid tedavi yanıtı: bir tek merkez deneyimi*


Nilüfer Aylin Acet Öztürk 

Funda Coşkun 


Ahmet Yurttaş 


Nurlana İbrahimova 

Özge Aydın Güçlü 

Ezgi Demirdöğen 

Aslı Görek Dilektaşlı 

Ahmet Ursavaş 

Esra Uzaslan 

Mehmet Karadağ 

Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Bursa, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Hypersensitivity pneumonitis (HP) is defined as an inflammatory and/or fibrotic immune reaction provoked by an inhalational exposure in susceptible individuals. Initial management of HP patients includes remediation of exposure and treatment with immunosuppressive agents. In this study we aimed to define clinical features and treatment modalities and to evaluate response to corticosteroids in HP patients followed in a single tertiary care setting.

**Materials and Methods:** The patients with HP diagnosis followed between 1 January 2019 and 31 December 2020 were included in this retrospective study. Firstly, the candidate factors related with treatment response were evaluated by univariate analysis and then the possible factors with p values below 0.15 were evaluated by multiple linear regression model to identify independent predictors of systemic corticosteroid response.

**Results:** The study population consisted of 50 HP patients and 20 of them (40%) had fibrotic HP. Forty-one (82.0%) patients were followed with a medical treatment for longer than 3 months. Within follow-up period 15 (36.5%) patients didn't show clinical or radiological response to systemic corticosteroids. Patients without treatment response were presented as fibrotic HP (66.6% vs 26%,  $p=0.02$ ), had radiological features of fibrosis (86.6% vs 30.7%,  $p=0.002$ ) and had loss of pulmonary functions (60.0% vs 34.6%,  $p=0.03$ ) more frequently. Uni-variable analysis revealed that radiological features of fibrosis (OR: 0.07 [95%CI: 0.01-0.42],  $p=0.003$ ) and mosaic attenuation (OR: 7.0 [95%CI: 0.30-10.07],  $p=0.08$ ) in HRCT related with corticosteroid treatment response.

**Conclusion:** Our study suggests radiological features of fibrosis relate with worse clinical and radiological response to corticosteroid treatment. Prospective clinical trials are needed to clarify the role of immunosuppressive therapy in HP patients.

**Keywords:** Hypersensitivity pneumonitis, immunosuppressive treatment, corticosteroid, treatment response.

### ÖZ

**Amaç:** Hipersensitivite pnömonisi (HP) duyarlı bireylerde, inhalasyon yolu ile gelen maruziyetlere karşı gelişen inflamatuvar ve/veya fibrotik bir immün yanıt olarak tanımlanmaktadır. HP hastalarının yönetimi maruziyetten kaçınmak ve immunsupresif ajanlarla tedaviyi içermektedir. Çalışmamızda bir üniversite hastanesinde takip edilen HP hastalarının klinik özelliklerini ve kortikosteroid tedaviye yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Corresponding author: Nilüfer Aylin Acet Öztürk  
Uludağ University Faculty of Medicine, Department of  
Pulmonology, Bursa, Türkiye  
E-mail: [niluferacet@gmail.com](mailto:niluferacet@gmail.com)

Application date: 03.02.2022

Accepted: 05.05.2022

**Gereç ve Yöntem:** HP tanısı ile 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında takip edilen hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tedavi yanıtı ile olasılıkla ilişkili faktörler öncelikte tek değişkenli olarak değerlendirildi. Sonrasında p değeri 0,15 ve altında olan faktörler çok değişkenli lineer regresyon modeli ile değerlendirilerek sistemik kortikosteroid yanıtı ile bağımsız ilişkili olan faktörler tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 50 HP hastasının 20 (%40,0)'ı fibrotik HP idi. Kırk bir (%82,0) hasta en az 3 aydır medikal tedavi almaktaydı. Takip süresince 15 (%36,5) hasta sistemik kortikosteroid tedavisine klinik veya radyolojik yanıt göstermedi. Tedavi yanıtı izlenmeyen olgular, sıklıkla fibrotik HP ile prezente olmakta (66,6% vs 26,0%, p=0,02), radyolojik olarak fibrozis bulguları göstermekte (%86,6 karşı %30,7, p=0,002) ve takiplerinde solunum fonksiyonlarında kaybı (%60,0 karşı %34,6, p=0,03) daha sık yaşamaktaydı. Tek değişkenli analizlerde radyolojik bulgulardan fibrozis varlığı (OR: 0,07 [95%CI: 0,01-0,42], p=0,003) ve mozaik atenüasyon bulgusu (OR: 7,0 [95%CI: 0,30-10,07], p=0,08) kortikosteroid tedavi yanıtı ile ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamız radyolojik olarak fibrozis bulgusunun varlığının kortikosteroid tedaviye kötü klinik ve radyolojik yanıt ile ilişkili olduğunu önermektedir. HP hastalarında immunsupresif tedavinin rolünün belirlenmesi için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Hipersensitivite pnömonisi, immunsupresif tedavi, kortikosteroid, tedavi yanıtı.

## INTRODUCTION

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is defined as an inflammatory and/or fibrotic immune reaction provoked by an inhalational exposure in susceptible individuals (1). Immunological mechanisms resulting in exaggerated humoral and cellular immune responses, inflammation, granuloma formation, and fibrosis are not clearly described (2, 3). In addition to different immunopathogenesis, patients have different clinical and radiological presentations. Diagnosis of HP is based on exposure history, specific IgG response compatible with exposure, typical high resolution computed tomography (HRCT) features, bronchoalveolar lavage and pathological findings (3). Historically, patients were classified as acute, subacute, and chronic HP by disease duration and radiological features. The new ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline proposed classification according to the presence of fibrosis in HRCT because of the relationship between radiological features with histopathological stage and the importance of fibrosis in disease prognosis. Raghu et al. defined typical and compatible radiological findings in HP patients and classified HP patients as fibrotic HP or nonfibrotic HP (1).

Initial management of HP patients includes exposure remediation and treatment with immunosuppressive agents. Immunosuppressive treatment options include systemic corticosteroids, mycophenolate mofetil, azathioprine, and rituximab (2). In addition to

these treatment options, antifibrotic treatment with nintedanib is an option for progressive fibrosing interstitial lung disease patients (4). However, optimal treatment management is not well documented in terms of medication choice, dosage, and treatment duration (3). Salisbury et al. suggested considering evidence of active inflammation for treatment decisions (5). Corticosteroid regimens with or without cytotoxic agents are considered as first line therapy (2, 5).

In this retrospective study, we aimed to define clinical features and treatment modalities, and to evaluate the response to corticosteroids in HP patients followed in a single tertiary care setting.

## MATERIALS and METHODS

### Patient selection, diagnosis, and treatment

Patients with an HP diagnosis followed between January 1, 2019 and December 31, 2020 were included in this retrospective study. The institutional ethical committee approved the study (protocol number: 2021-16/24). The medical records of patients were evaluated by two trained pulmonologists and a structured form was filled out. Exclusion criteria;1) Indefinite diagnosis of HP, 2) The follow-up duration was shorter than 3 months.

HP diagnosis was based on radiological evaluation as stated in the ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (1), bronchoalveolar lavage cellular analysis, and surgical lung

biopsies. Detailed history for exposures capable of causing HP were evaluated. In indeterminate cases, diagnosis was reached through a multidisciplinary committee consisting of pulmonologists, chest radiologists and rheumatologists. Radiological features of fibrosis were the presence of honeycomb, traction bronchiectasis, reticulation and a three density 'head cheese' sign.

A treatment decision was made by the attending pulmonologist according to symptoms and pulmonary function tests. Medications were initiated after a period of exposure remediation, if the exposure could be identified. Patients received an initial dose of 0.75 – 0.5 mg/kg of corticosteroids with a physician dependent tapering schedule. Treatment response was evaluated every 3 months with symptom severity, pulmonary function tests and radiological images. If the patient didn't have any decrease in pulmonary symptoms, progression in radiological images and/or showed worsening in pulmonary function tests, then the patient was accepted as non-responsive to treatment.

### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 software program (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Variables were investigated using histograms and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine distribution. Continuous data is described as the mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile range) related to normally distributed or non-normally distributed, respectively. Categorical characteristics are described as numbers (%). Continuous outcome variables were compared between groups by a two-sample t-test for normally distributed data, and by a Mann-Whitney U-test for non-normally distributed data. The candidate factors related to treatment response were evaluated by univariate analysis and then possible factors with p values below 0.15 were evaluated by multiple linear regression model to identify independent

predictors of systemic corticosteroid response. An overall %5 type-1 error level was used to infer statistical significance.

### RESULTS

The study population consisted of 50 patients with mean age of  $56.4 \pm 13.0$  years. Diagnosis was made with surgical lung biopsies in 18 (36.0%) patients. Seventeen (34.0%) patients didn't have any exposure. The known exposures were birds (38.0%), inorganic dust (14.0%), straw (12.0%) and organic dust (10.0%). The median duration of exposure was 12.0 [6.0 – 42.0] months. Ever-smokers were 36% of the population and had median 15.0 [7.0 – 31.2] package/year usage. The cardiovascular diseases were frequent among comorbidities. Ten (20%) patient had hypertension 8 (16%) patients had diabetes and 4 (8%) had coronary artery disease. The baseline characteristics of the study population are presented in Table-1.

The median follow-up of the study population was 8.0 [4.7-12.0] months. Forty-one (82.0%) patients were followed with a medical treatment for longer than 3 months. During this follow-up period, 15 (36.5%) patients didn't show clinical or radiological response to systemic corticosteroids. Eight (53.3%) patients in this non-response group didn't show any improvement with other medications such as azathioprine and mycophenolate mofetil. However, 3 (20.0%) patients presented clinical response to other treatments. Treatment related adverse events were present in 4 (18.2%) patients treated with corticosteroids. Comparison of groups according to response to systemic corticosteroids showed similar age, gender, comorbidities, and exposure history and baseline pulmonary functions. Patients without treatment response to systemic corticosteroids were presented as fibrotic HP, had radiological fibrosis findings, and had loss of pulmonary functions more frequently (Table-2). Univariable analysis revealed that radiological features of fibrosis and mosaic attenuation in HRCT were found as related to corticosteroid treatment response (Table-3).



**Table-1.** Baseline characteristics of study population (n=50).

<b>Age (years)</b>	56,4 ± 13,1
Male gender, n(%)	22 (44,0)
Smoker, n(%)	18 (36,0)
Symptoms, n(%)	
Dyspnea	47 (94,0)
Cough	40 (80,0)
Sputum	9 (18,0)
Classification according to new practice guideline, n(%)	
Fibrotic HP	20 (40)
Non-fibrotic HP	30 (60)
Radiological features, n(%)	
Fibrosis	25 (54,3)
Ground glass opacity	38 (82,6)
Mosaic attenuation	10 (21,7)
Bronchiectasis	15 (32,6)
Pulmonary functions	
FEV <sub>1</sub> /FVC	80,7 ± 8,1
FEV <sub>1</sub> (%pred)	82,5 ± 21,3
FVC (%pred)	84,3 ± 21,1
DLCO (%pred)	55,0 ± 21,3
DLCO VA (%pred)	77,2 ± 22,9
Prognosis, n(%)	
Hospitalization due to exacerbation	9 (18,0)
Loss of pulmonary functions	18 (36,0)
Radiological progression	5 (10,0)
All-cause mortality	3 (6,0)

Data was expressed as numbers (percentages), mean ± SD or median [IQR]. Definition of abbreviations: HP: hypersensitivity pneumonitis, FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity, DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide

**Table-2.** Comparison of groups according to response to systemic corticosteroids, (n=41).

	<b>Patients with no clinical response to systemic corticosteroids (n=15)</b>	<b>Patients with clinical response to systemic corticosteroids (n=26)</b>	<b>p value</b>
Age, years	59,3 ± 14,6	54,1 ± 12,9	0,24
Male gender, n(%)	4 (26,6)	12 (46,1)	0,32
Smoker, n(%)	5 (33,3)	9 (34,6)	0,95
Bird exposure, n(%)	5 (33,3)	11 (42,3)	0,74
Symptoms, n(%)			
Dyspnea	14 (93,3)	24 (92,3)	1
Cough	11 (73,3)	22 (84,6)	0,43
Sputum	2 (13,3)	5 (19,2)	1
Classification, n (%)			
Fibrotic HP	10 (66,6)	7 (26,9)	0,02
Radiological features, n(%)			
Fibrosis	13 (86,6)	8 (30,7)	0,002
Ground glass opacity	12 (80,0)	21 (80,7)	0,65
Mosaic attenuation	1 (6,6)	8 (30,7)	0,11
Bronchiectasis	6 (40,0)	6 (23,0)	0,47
Pulmonary function tests			
FEV <sub>1</sub> /FVC	83,0 ± 5,8	78,0 ± 8,0	0,13
FEV <sub>1</sub> (%pred)	92,7 ± 21,5	80,7 ± 22,9	0,27
FVC (%pred)	91,7 ± 23,5	84,6 ± 22,0	0,48
DLCO (%pred)	56,0 ± 20,8	51,5 ± 20,0	0,61
DLCO VA (%pred)	73,8 ± 17,0	76,0 ± 24,1	0,77
Prognosis			
Follow-up duration, (months)	12,0 [11,0 – 43,7]	6,0 [4,0 – 10,0]	0,01
Hospitalization due to exacerbation, n(%)	3 (20,0)	6 (23,0)	1
Loss of pulmonary functions, n(%)	9 (60,0)	9 (34,6)	0,03
FEV <sub>1</sub> change (%)	-2,7 [-17,9 – 17,6]	4,4 [1,5 – 49,5]	0,31
FVC change (%)	-2,7 [-7,3 – 8,9]	8,1 [1,3 – 51,9]	0,15
DLCO change (%)	4,4 [-5,8 – 20,3]	24,2 [-7,6 – 83,2]	0,41
Radiological progression, n(%)	4 (26,6)	1 (3,8)	0,25
All-cause mortality, n(%)	1 (6,6)	1 (3,8)	1

Data was expressed as numbers (percentages), mean ± SD or median [IQR]. Definition of abbreviations: HP: hypersensitivity pneumonitis, FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity, DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide

**Table-3.** Factors associated with corticosteroid treatment response.

	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value
Age	0.97	0.92-1.02	0.23	-	-	-
Gender	0.42	0.10-1.68	0.22	-	-	-
Baseline FEV <sub>1</sub> /FVC	0.90	0.78-1.03	0.14	0.90	0.77-1.06	0.21
Fibrosis in HRCT	0.07	0.01-0.42	0.003	0.20	0.02-1.57	0.12
Mosaic attenuation in HRCT	7.0	0.30-10.07	0.08	1.61	0.10-24.9	0.73

Definition of abbreviations: FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity, HRCT: high resolution computed tomography

## DISCUSSION

In our study, patients with mosaic attenuation and without fibrosis in radiological evaluation had a better clinical and radiological response to corticosteroid treatment. These results are in accordance with some of the research in the literature. In their propensity score-matched cohort analysis, Ejima et al. have demonstrated improved survival, improved pulmonary functions, and slowed fibrotic progression with corticosteroids in patients without extensive fibrosis (6). De Sadeleer et al. have evaluated fibrotic HP patients and have showed survival are closely related to honeycombing in HRCT. In addition, the better corticosteroid response is seen in patients with higher bronchoalveolar lavage lymphocyte percentage and patients without honeycombing in HRCT (7). A new study evaluating the efficacy of 0.5 mg/kg/day methylprednisolone for 8 weeks in HP patients has shown improvement in FEV<sub>1</sub>, FVC, six-minute walking test parameters and oxygenation in both fibrotic and non-fibrotic patients. However, corticosteroid treatment has better effects on clinical and functional status in non-fibrotic HP patients (8).

Adegunsoye et al. have demonstrated that HP patients with pulmonary fibrosis treated with immunosuppressive therapy had worse baseline pulmonary functions and a higher radiological fibrosis score and long-term supplemental oxygen need. At follow-up, patients receiving immunosuppressive therapy had worsened FVC decline at 36 months compared to patients who didn't receive immunosuppressant. Evaluating 5-year survival has shown that using immunosuppressive treatment is associated with a 4.5-times greater risk of mortality compared to no treatment. However, FVC decline, mortality and transplant-free survival were similar between treatment groups (9). Even though the causative effect of systemic corticosteroid therapy on increased mortality in fibrotic HP patients is still

unclear. These results are similar findings to the PANTHER-IPF trial (10, 11). These studies might suggest an early initiation of corticosteroids and the need for other therapies like anti-fibrotic medicines in severe fibrotic HP patients (6, 9).

In our study, the patients with fibrotic HP had pulmonary function loss and radiological progression more frequently. Salisbury et al. have defined 3 radiological phenotypes in HP: honeycomb, non-honeycomb fibrosis and non-fibrotic phenotypes. Radiological phenotypes are significantly related to survival and change in FVC %predicted with non-fibrotic HP patients having the best survival and improving FVC (12).

In our study, the treatment-related adverse event rate was 18.2%. Serious adverse events related to systemic corticosteroids were 8 events per 525.4 exposure months, indicating an incidence rate of 0.015 and all adverse event incidence of 0.198. These incidence rates were higher than mycophenolate mofetil and azathioprine (9).

Mycophenolate mofetil, azathioprine and rituximab are immunosuppressive agents used in the treatment of HP patients. Morisset et al. have shown a significant increase in DLCO in the first year under treatment with mycophenolate mofetil or azathioprine without a significant difference in success between the medications (13). In addition, Fiddler et al. have shown a similar effect of mycophenolate mofetil and azathioprine on DLCO in chronic HP patients (14). Evaluating factors related to azathioprine response have pointed bronchoalveolar lavage lymphocyte count, honey combing and traction bronchiectasis are associated with non-response to treatment (15). A study with small sample size showed rituximab is a safe and effective treatment option in patients with chronic HP unresponsive to corticosteroid (16).

## Limitations

Sample size and the retrospective design of the study were important factors for limitation in this

study. Secondly, causative effects of prognostic factors could not be determined. Third, exposure could not be identified in some patients. Unfortunately, serum IgG testing against potential antigens associated with HP was not feasible in our institution, but the detailed history of exposure was obtained. Forth, quantitative or semi-quantitative scores for fibrosis and lung abnormalities on HRCT were not calculated. Lastly, there was not a standardized procedure for the initiation and changing of therapies, since no standard algorithm has been defined yet.

## CONCLUSION

Systemic corticosteroid treatment is considered first-line treatment for HP patients, but optimal pharmacological management is still unclear. Our study suggests radiological features of fibrosis are related to a worse clinical and radiological response to corticosteroid treatment. Prospective clinical trials are needed to clarify the role of immunosuppressive therapy in HP patients.

**Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST
2. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Streck M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy.* 2021 Jul 22. doi: 10.1111/all.15017.
3. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6 (1): 65. doi: 10.1038/s41572-020-0191-z.
4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381 (18): 1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
5. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (6): 690-9. doi: 10.1164/rccm.201608-1675PP.
6. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm Med.* 2021; 21 (1): 243. doi: 10.1186/s12890-021-01608-1.
7. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 1901983. doi: 10.1183/13993003.01983-2019.
8. Tony FA, Soliman YMA, Salem HA. Effect of Oral Methyl Prednisolone on Different Radiological Patterns of Hypersensitivity Pneumonitis. *J Asthma Allergy.* 2021;14: 501-11. doi: 10.2147/JAA.S299939.
9. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (3): 00016-2017. doi: 10.1183/23120541.00016-2017.
10. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–101.
11. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
12. Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest.* 2019; 155 (4): 699-711. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
13. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2017; 151 (3): 619-25. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.029.
14. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis-A single-centre experience. *Clin Respir J.* 2019; 13 (12): 791-4. doi: 10.1111/crj.13086.
15. Raimundo S, Pimenta AC, Cruz-Martins N, et al. Insights on chronic hypersensitivity pneumonitis' treatment: Factors associated with a favourable response to azathioprine. *Life Sci.* 2021;272:119274. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119274.
16. Ferreira M, Borie R, Crestani B, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med.* 2020; 172: 106146. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106146

## Genç erişkinlerde çocukluk çağı travmaları, yalnızlık ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişki

*The relationship between childhood treatments, loneliness and fur expression style in young adults*

Merve Okan<sup>1</sup>  Deniz Şarlak<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Cengiz Dede Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi/Uzman Klinik Psikolog, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Seydikemer Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu Sosyal Hizmet Bölümü, Muğla, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Araştırma genç erişkinlerde çocukluk çağı travmaları, yalnızlık ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma modeli betimsel ve ilişkisel tiptir. Çalışma grubunu Haliç Üniversitesi'nde 2019-2020 Eğitim-öğretim döneminde öğrenim görmekte olan, araştırmaya gönüllü olarak katılan 370 üniversite öğrencisi oluşturmaktadır. Araştırmada Sosyo-Demografik Bilgi Formu, Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği, UCLA Yalnızlık Ölçeği ve Öfke İfade Tarzı Ölçeği veri toplama aracı olarak kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmada genç erişkinlerin %64,9'unun kadın, %72,4'ünün 20 yaş, %24,9'unun aile içinde kayıp yaşadığı ve %84,9'unun bebeklik/çocukluk dönemi bakımını ailesinin üstlendiği belirlenmiştir. Genç erişkinlerin çocukluk çağı travma toplam puanı ( $\bar{x}=40,65$ ;  $ss=11,42$ ), öfke ifade tarzı toplam puanı ( $\bar{x}=76,29$ ;  $ss=14,77$ ) ve yalnızlık puanı ( $\bar{x}=35,89$ ;  $ss=9,43$ ) olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Araştırma sonucunda, genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının yalnızlık ve öfke ifade tarzları arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır. Artan çocukluk çağı travmaları ve öfke dışı vurumu olarak saldırganlık içeren davranışlar bu konuyla ilgili olan araştırmaların artırılmasının önemini göstermektedir. Araştırmanın sonuçları psikoloji bilimine katkı sağlayacak ve ileride yapılacak benzer çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluk çağı travmaları, öfke, öfke ifade tarzı, yalnızlık

### ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study is to examine the relationship between childhood traumas, loneliness and anger expression styles in young adults.

**Materials and Methods:** The research model is descriptive and relational type. The study group consists of 370 university students who have been studying at Haliç University in 2019-2020 and who participating voluntarily in the study. In the study, the Socio-Demographic Information in order to collect personal information of the participants, the Childhood Traumas Scale in order to evaluate their traumatic experiences in childhood, the UCLA Loneliness Scale in order to measure their sense of loneliness, and the Anger Expression Style Scale in order to determine their anger expression styles were used as data collection tools.

Sorumlu yazar: Deniz Şarlak  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Seydikemer Uygulamalı  
Bilimler Yüksekokulu Sosyal Hizmet Bölümü, Muğla, Türkiye  
E-posta: sarlakdeniz@gmail.com

Başvuru tarihi: 20.10.2021 Kabul tarihi: 28.04.2022

**Results:** In the study it was determined that 64.9% of young adults are women, 72.4% were 20 years old, and while one from their family members of the 24.9% of the participants died, the babyhood/childhood care of 84.9% of the participants was taken care by the their family. The total trauma score of childhood of young adults was determined as ( $\bar{x}$  = 40.65;  $ss$  =11.42), anger expression style total score of ( $\bar{x}$  =76.29;  $ss$  =14.77), the loneliness score of ( $\bar{x}$  =35.89;  $ss$ =9.43). A positive and significant relationship was determined between childhood traumas and anger expression styles of young adults. In addition, it was found that the anger expression styles and loneliness levels of young adults is positively and significantly related.

**Conclusion:** As a result of the research, a relationship was found between childhood traumas, loneliness and anger expression styles of young adults. Increasing childhood traumas and aggressive behaviors as anger expression show the importance of increasing research on this subject. It is thought that the results of the research will contribute to the science of psychology and will guide future studies on similar topics.

**Keywords:** Childhood trauma, anger, anger expression style, loneliness.

## GİRİŞ

Çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü eski zamanlardan günümüze kadar görülmekte olup en sık rastlanan ve önemli toplum sağlığı sorunlarından biridir (1, 2, 3). Topluluk içerisinde yetişen çocuğun fiziksel, psikolojik ve sosyal bakımdan sağlıklı olması, çocuğun bulunduğu toplumun kalkınıp ilerleyebilmesi bakımından önem taşımaktadır (4, 5). Çocukların duygusal, sosyal ve fiziksel yönden sağlıklı olabilmesine katkıda bulunan sosyal kurumlardan en önemlisi ise ailedir. Çocuğun bakımını üstlenen kişiler kasıtlı ya da kasıtsız olarak çocuğu yetiştirdiği süreç içerisinde çocuğun gelişimini olumsuz bir şekilde etkileyebilecek çeşitli davranış şekillerinde bulunabilmektedir. Çocukluk dönemi ihmal ve istismarı, çocuğun çoğunlukla bakımını üstlenen yetişkin bireyler tarafından çocuğa uygulanan, toplumsal kural ve uzman kişiler tarafından uygun görülmeyen ve çocuğa hasar veren yaşantılar olarak nitelendirilen, duygusal, bedensel, bilişsel ve cinsel bakımdan gelişmesini engelleyen, psikolojik sağlığına ve bedenine zarar veren, kaza neticesinde olamayacak durum yahut durumlarla karşılaşması sonucu çocuğun sağlıklı yönde gelişimini engelleyen ve kısıtlayan her türlü yaşantı olarak tanımlanmaktadır (5, 6).

Kempe ve Helfer çocukluk dönemi travmalarını ilk ele alan kişi olup, çocukluk dönemi travmalarını "ebeveynlerin veya çocuğun bakımından sorumlu olan bireylerin yaptığı veya yapmayı ihmal etmiş olduğu eylemlerin sonucu olarak çocuğun kaza dışı zarara uğraması" olarak tanımlamıştır. Ayrıca çocukluk dönemi travmalarını da istismar (duygusal, fiziksel ve cinsel), ihmal (duygusal, cinsel, eğitimsel, fiziksel) gibi alt başlıklar şeklinde ayırarak detaylı tanımlamalarını yapmışlardır (7).

Çocuklar bakım veren bireylerine yalnızca beslenme gibi fiziksel ihtiyaçları için değil ruhsal ve sosyal ihtiyaçları sebebiyle de gereksinim duyarlar (8). İhmal ve istismar, ebeveyn veya çocuğun bakımını üstlenmiş bireyler tarafından toplumsal kurallar ile uyuşmayan ve çocuğun gelişimini olumsuz etkileyen eylem veya eylemsizlikler olarak tanımlanmaktadır (9). İhmal ve istismar kavramlarının ayırıcı noktası istismar kavramının aktif, ihmal kavramının ise pasif olmasıdır (10).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre; toplum tarafından bilinçli veya bilinçsiz bir biçimde yapılan ve çocuğun ruhsal ve bedensel sağlığını olumsuz biçimde etkileyen, erişkin bir bireyin eylem/davranışlarıdır (10). Çocukluk çağı istismar türleri; duygusal istismar, fiziksel istismar, cinsel istismardır. Duygusal istismar; çocuğun veya ergenin gereksinimi olan bakım, şefkat ve ilgiden yoksun bırakılması neticesinde çocuğun ruhsal yönden örselenmesine yol açması anlamına gelmektedir (11). Duygusal istismar; çocuğu tanımamak, aşağılamak, rencide etmek, yalnız bırakmak, suça yöneltmek ve ruhsal anlamda gereksinimlerini karşılamamaktır. Fiziksel istismar; çocuğun veya ergenin sağlığının zarar görmesi ve bedeninde yaralanmalara sebebiyet verilmesidir. Fiziksel istismar olgularında genel olarak sigara yanıkları, moruklar, kırıklar, çürükler ve iç kanamalar şeklinde bulgular tespit edilmiştir (12). Çocuklar veya ergenler fiziksel olarak istismar eden birey ile aynı ortamda yalnız bulunmak ve fiziksel temas kurmaktan yoğun kaygı duyabilirler. Cinsel istismar; erişkin bir bireyin çocuk veya ergeni kendi cinsel istek ve ihtiyaçları doğrultusunda güç kullanarak, kandırarak veya tehdit ederek tacizde bulunmasıdır (14).

İhmal ise çocuğun ya da ergenin bedensel ve ruhsal yönden sağlığı için ihtiyacı olduğu gereksinimlerin yerine getirilmemesi veya bakım veren bireylerce bu sorumlulukların uygun biçimde yapılmaması, istek ve ihtiyaç duyduğu şeylere karşı kayıtsız kalınması anlamını taşımaktadır (8). Üç tür ihmalden söz edebiliriz. Fiziksel ihmal; çocuğa sosyal bağlamda var olan kaynakların sunulmaması ve yoksun bırakılması şeklinde olan ihmal türüdür. Başka bir ifadeyle, çocuğun yaşamsal faaliyetlerini devam ettirebilmesi için gerekli olan tıbbi bakım, barınma, giyinme, besin ihtiyacı gibi temel ihtiyaçlarının yetişkin bireyler tarafından karşılanamamasıdır. Cinsel ihmal; çocuğun cinsel olarak sömürülmesine karşı korumanın sağlanamaması ve cinsel gelişimini desteklemeye gereken önemin gösterilmemesi durumunda ortaya çıkan ihmaldir. Duygusal ihmal; çocuğun bakımını üstlenen erişkin kişiler tarafından gereken sevginin, şefkatin, yakınlık ve ilginin gösterilmemesidir (15).

Çocukluk dönemi travmatik yaşantılarının özellikle fiziksel istismarın sonuçlarını incelediğimizde; fiziksel istismara maruz kalmış çocuklarda beyin hasarları, çeşitli sakatlanmalar, kırıklar, iç organların hasarı neticesinde ortopedik sakatlanmalar, zeka ile ilgili sorunlar, havale, çeşitli organların işlevini yeterli düzeyde yapamaması ve hasarın ağır olması sonucunda da ölüme yol açtığı görülmektedir. Hayatlarına devam eden bireylerde ise depresyon, anksiyete bozukluğu, dışa vurum ve içe atım problemleri, sosyal adaptasyon sorunları ve davranım bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklar ortaya çıkabilir (11, 12).

Araştırmamızın diğer değişkeni olan yalnızlık, kişilik bozuklukları ve psikopatolojik boyutta ruhsal bunalımın hazırlayıcısı olarak bilinen duygudur ve yalnızlık duygusunun toplum tarafından çok sık yaşandığı da bir gerçektir. Toplum tarafından yalnızlık, sıklıkla fiziksel anlamda tek başınalık olarak tarif edilmektedir. Literatürte bu kavram sıklıkla "Bireyin içinde bulunduğu sosyal ilişkileri ile arzuladığı ilişkilerin arasındaki çelişki ve başkalıktan ötürü meydana gelen rahatsız edici ruhsal bir durum" olarak tanımlanmıştır (16). Bu tanımlamaya göre bireyin, ortada nesnel bir sebep olmaksızın kalabalık içerisinde de yalnızlık duygusunu hissedebileceği anlaşılmaktadır (17, 18). Yalnızlık duygusu içerisinde mutsuzluk ve umutsuzluk duygularını da barındırdığı için bireye acı verir ve bu durum yalnız olmayı isteme ile yalnızlık duygusunu birbirinden ayıran noktadır. Çünkü doğası gereği insan sosyal olarak yaşamını sürdüren bir

canlıdır (19). Yalnızlık duygusunun insanı en derinden etkileyen korkulardan olması, sosyal bir varlık olarak yaşamını sürdürmek istemesinin ruhsal nedenlerinden biri olarak ifade edilir (20). Bebek anne uterusundan dış dünyaya ile bulunduğu anda evrensel bütünlükten ayrılarak özerk bir birey olabilmenin yarattığı derin acıyı hissederek ve aslında her yalnızlık hissettiren durum veya olay bize doğum anında olan o ilk acımızı hatırlatır. Otto Rank, insanın sorumluluklardan uzakta olduğu anne uterusuna karşı bir özlem yaşadığını ve anneden ilk ayrılışla yani doğumla beraber yaşadığı yalnızlık kaygısını devamlı bir şekilde bilinçdışında taşıdığını ifade eder. Yalnızlığın tüm kaygılarımızın kaynağını olduğunu ve yalnızlık duygusunun, bireye ilk doğduğu andan itibaren rahatsızlık verdiğini ileri sürer (21).

Yalnızlık sıklıkla anksiyete, yetersiz düzeyde sosyal beceri, depresyon, yeme bozuklukları, sosyal sapma ve bireyin kendisine yönelik eleştirel bakışı gibi olumsuz neticelerle ilişkisi olduğu yönünde açıklamalar yapılan bir kavramdır (22). Yalnızlık bireyin yoğun bir biçimde boşluk ve üzüntü duygularını eş zamanlı olarak yaşaması ve bağlanma gereksinimlerinin belirlenmesi ile kendini göstermektedir. Beş farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Kişilerarası yalnızlık; bireyin aile üyesi veya başka bir yakınının kaybı neticesinde oluşan duygudur ve birey bu duyguyu sürekli bir şekilde hisseder. Sosyal yalnızlık; bireyin bulunduğu sosyal çevresi içerisinde istemsiz bir biçimde ayrılması neticesinde oluşan duygudur. Kültürel şok; bireyin yaşadığı ve yetiştiği ülkeden başka bir ülkeye göç etmesi sonucunda oluşan toplumsal soyutlanmışlık duygusudur. Psikolojik yalnızlık; bireyin geçmiş yaşam deneyimlerinde olan bazı sebeplerden kaynaklanan yani kişiliğin derinliklerini oluşturan emosyonel durumudur. Varoluşsal yalnızlık; imkanı olmayan yani olanaksız bir bireyle tamamlanmış olma duygusuna dayanan, sonunda bireyin kendini üstün bir güce bırakmasına kadar uzanan yalnızlık duygusudur (23).

Yalnızlık duygusu bireyin yaşamı boyunca pek çok problemle karşılaşmasına neden olabilmekte ve bu problemler bireyin yaşına ve bulunduğu koşullara göre değişmektedir. Problemler karşısında bireyler duygusal ve davranışsal tepkiler sergilerler. Bu tepkilerden biri olan öfke davranışları çalışmanın diğer değişkenidir. Öfke, saldırı eylemine maruz kalma, bir durum veya olay karşısında engellenme, yoksun bırakılma, sınırlandırılma, tehdit edilme ve benzeri gibi durumlarla karşı karşıya kalındığında hissedilen,

sıklıkla neden olan birey ya da olguya yönelen ve farklı şekillerde sonuçlanabilen yoğun olumsuz duygu olarak tanımlanmaktadır (24). Öfke, sıklıkla istenilen bir duygu olmamasına rağmen bireyin amacına giden yolda önüne çıkan engelleri aşmasını, tehlikelere karşı koruyabilmesini ve ulaşmak istediği amacı doğrultusunda kendini motive edebilmesi bakımından gerekli bir duygudur. İleri düzeye taşınmadığı ve sağlıklı olarak ifade edildiğinde öfke, bireye içerisinde bulunduğu problemi anlaması ve harekete geçirici olması yönünden destekleyici olmaktadır (25).

Erken dönemde yaşanan kötü muamele veya travma etkisi yaratabilecek yaşantılar insanların yetişkinlik yaşlarında duygusal ve davranışsal problemlere sebep olabilmektedir. Buna ek olarak kötü muameleyle maruz kalan bireyin problem çözme stratejisi bildiği tek yol olarak öfkenin dışa vurulması olabilmektedir. Bu da insanlar tarafından reddedilmesine ve yalnızlaşmasına neden olabilmektedir. Ayrıca erken dönem travmatik geçmişi olan bireyler diğerleri tarafından anlaşılmadığı yönünde bir algıya sahip olabilmekte ve kendilerini yalnız hissedebilmektedir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmada genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının yalnızlık ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Araştırma tanımlayıcı, kesitsel ve ilişkisel tarama modeli kullanılarak yapılmıştır. Veriler Covid-19 salgını nedeni ile Google form aracılığıyla elde edilmiştir. Bu yöntem kağıt israfını önleyerek maliyet ve zaman konusunda tasarruf sağlamıştır.

**Araştırmanın Evreni ve Örneklemi:** Araştırmanın evrenini 2019-2020 eğitim öğretim döneminde Haliç Üniversitesi'nde öğrenim görmekte olan farklı fakültelerden toplam 7203 öğrenci oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü hesaplanmasında G\*Power programından, %95 güven aralığı ve p=0.05 hata payı alınarak yapılmıştır. Bunun sonucuna göre örneklem grubunu araştırmaya gönüllü olarak katılan 370 üniversite öğrencisi oluşturmaktadır. Daha önce psikiyatrik tanı almış, tedavi uygulanmış ve ilaç kullanan öğrenciler çalışma dışında tutulmuştur.

**Veri Toplama Araçları:** Araştırmada Sosyo-demografik Bilgi Formu, Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği, UCLA Yalnızlık Ölçeği ve Öfke İfade Tarzı Ölçeği kullanılmıştır.

**Sosyo-demografik Bilgi Formu:** araştırmacı tarafından hazırlanan formda katılımcıların cinsiyeti, yaşı, sınıf düzeyi, bebekliğinde/çocukluğunda bakımlarını büyük ölçüde üstlenen kişi ve aile içinde kayıp durumunu sorgulayan ifadeler yer almaktadır.

**Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği:** Bernstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bireyin kendini değerlendirme ölçeğidir (26). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şar ve Öztürk tarafından yapılmıştır (27). Bu ölçek; toplam 28 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin beş alt boyutu olup bunlar; fiziksel, duygusal, cinsel istismar ve fiziksel, duygusal ihmaldir. Puanlar yükselmesi istismar ve ihmali olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Cronbach Alfa değeri. 93 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki Cronbach alfa değeri ise. 89'dur.

**UCLA Yalnızlık Ölçeği:** Russel ve ark. tarafından 1978 yılında geliştirilmiştir. Demir 1989 yılında Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmıştır (28). 20 maddeden oluşan ölçek 10 ters 10 düz yönde kodlanmıştır. Ölçeğin her bir maddesinde kişilerarası ilişkiler ile ilgili duygu veya düşünce belirten bir durum sunulur ve bireylerden bu durumu ne kadar aralıklarla yaşadıklarını 4'lü likert üzerinde belirtmeleri istenir. En yüksek puan 80 ve en düşük puan 20'dir. Ölçeğin Cronbach Alfa değeri .90 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki Cronbach alfa değeri ise. 88'dur.

**Öfke İfade Tarzı Ölçeği:** Spielberger ve arkadaşları tarafından 1983 yılında geliştirilmiş ölçek ergen ve yetişkinlere uygulanmaktadır (29). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Özer tarafından 1994 yılında yapılmıştır (30). Ölçek, 34 maddelik 4'lü likert tipi bir ölçektir. Ölçekte yer alan ilk 10 madde sürekli öfkeyi, diğer 24 madde ise öfke ifade tarzlarını belirlemektedir. Sürekli öfke bireyin ne derece öfke yaşadığını göstermektedir. En yüksek puan 40 ve en düşük puan ise 10'dur. Öfke ifade tarzları ise üç alt boyuttan oluşmaktadır. Öfke dışa vurumu, öfke içe vurumu ve öfke kontrolüdür. En yüksek puan 32 en düşük ise 8'dir. Ölçeğin Cronbach Alfa değeri. 77 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki Cronbach alfa değeri ise. 90'dur.

**Verilerin Analizi:** Verilerin analizinde SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programından yararlanılmıştır. Araştırma verileri değerlendirilirken frekans, Pearson Korelasyon testi, t-Testi, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve regresyon analizi kullanılmıştır. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar; % 95 güven

aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

**Araştırmanın Etiği:** Ölçeklerin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışmalarını yürüten araştırmacılara e-posta aracılığıyla iletişime geçilip araştırmada kullanmak üzere izinleri alınmıştır. Haliç Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.11.2019 tarih ve 221 numaralı izin yazısı alınmıştır. Katılımcılardan gönüllü onam formunu doldurmaları istenmiştir.

## BULGULAR

Araştırmanın bu bölümünde, genç erişkinlerde çocukluk çağı travmalarının, yalnızlık ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişkiyi tespit edebilmek için yapılan analizlere göre bulgulara yer verilmiştir. Analizler yapılmadan önce Kolmogorov-Simironov testi ile araştırma verilerinin dağılımları kontrol edilmiştir. Ulaşılan bulgulara göre, araştırma verilerinin normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Bu bağlamda araştırma, parametrik testler kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırma 370 üniversite öğrencisinin katılımı ile yürütülmüştür. Bulgular tablolarda belirtilmektedir.

Araştırmaya katılan genç erişkinlerin sosyo-demografik özellikleri göre dağılımları incelendiğinde %64,9'unun kadın, %31,9'unun üniversite 1. Sınıf öğrencisi olduğu belirlenmiştir. Genç erişkinlerin annelerinin çoğunluğunun %33,8'inin ilköğretim, babaların ise %34,6'sının lise mezunu olduğu görülmektedir. Bununla birlikte genç erişkinlerin %24,9'u aile içinde kayıp yaşamışken %75,1'i yaşamamıştır. Katılımcıların %84,9'unun bebeklik/çocukluk dönemi bakımını ailesi üstlenmişken %12,7'sinin anneanne-babaanne ve %2,4'ünün ise bakıcısı üstlenmiştir (Tablo-1).

Genç erişkinlerin çocukluk çağı travma ölçeği toplam puanı ( $\bar{x}=40,65$ ;  $ss=11,42$ ) olarak tespit edilmiştir. Çocukluk çağı travmalarına ait alt boyutlar incelendiğinde; fiziksel istismarın ( $\bar{x}=9,04$ ;  $ss=3,19$ ) en yüksek ve duygusal ihmalin ise ( $\bar{x}=6,82$ ;  $ss=2,31$ ) en düşük alt boyut olduğu belirlenmiştir. Genç erişkinlerin öfke ifade tarzı toplam puanı ( $\bar{x}=76,29$ ;  $ss=14,77$ ) olarak tespit edilmiştir. Öfke ifade tarzları ölçeğinin alt boyutları incelendiğinde; sürekli öfke boyutunun ( $\bar{x}=21,34$ ;  $ss=5,88$ ) en yüksek ve öfke dışı vurumunun ise ( $\bar{x}=16,74$ ;  $ss=4,33$ ) en düşük alt boyut olduğu belirlenmiştir. Genç erişkinlerin yalnızlık puanı ( $\bar{x}=35,89$ ;  $ss=9,43$ ) olarak tespit edilmiştir (Tablo-2). Tablo 3'te genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının cinsiyete göre

dağılımı incelendiğinde çocukluk çağı travmalarının toplam puanında ve duygusal istismar, fiziksel istismar, cinsel istismar, duygusal ihmal ve travmayı küçümseme alt boyutlarında cinsiyete göre anlamlı düzeyde farklılaşma tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Genç erişkinlerin yalnızlık düzeyleri cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; erkekler lehine anlamlı düzeyde farklılaşma tespit edilmiştir [ $t_{368}=-2,86$ ;  $p=0,004$ ]. Tablo-4'te, genç erişkinlerin yalnızlıkları ile çocukluk çağı travmaları toplam puanları ve duygusal istismar, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, cinsel istismar, duygusal ihmal ve travmayı küçümseme boyutlarını arasında 0,01 düzeyinde ve pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir [Toplam: ( $r=0,438^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Duygusal İstismar: ( $r=0,370^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Fiziksel İstismar: ( $r=0,293^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Cinsel İstismar: ( $r=0,429^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Duygusal İhmal: ( $r=0,374^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Fiziksel İhmal: ( $r=0,422^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Travmayı Küçümseme: ( $r=0,370^{**}$ ,  $p=0,000$ )]. Tablo-5 'de, genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarına ait toplam puanın ve alt boyutların bir bütün olarak yalnızlık üzerine anlamlı etki ettiği belirlenmiştir [Düzeltilmiş  $R^2=0,211$ ;  $F(7,362)=15,120$ ;  $p=0,000$ ]. Fakat  $\beta$  katsayıları incelendiğinde, çocukluk çağı travmalarına ait toplam puanların ve duygusal istismar, fiziksel ihmal, fiziksel istismar, cinsel istismar, duygusal ihmal ve travmayı küçümseme boyutlarının yalnızlık üzerinde tek başına anlamlı düzeyde etkisi olmadığı belirlenmiştir. [Toplam: ( $\beta=,518$ ,  $p=0,474$ ); Duygusal İstismar: ( $\beta=-,085$ ,  $p=0,622$ ); Fiziksel İstismar: ( $\beta=-,295$ ,  $p=0,200$ ); Cinsel İstismar: ( $\beta=,045$ ,  $p=0,829$ ); Duygusal İhmal: ( $\beta=-,067$ ,  $p=0,709$ ); Fiziksel İhmal: ( $\beta=,126$ ,  $p=0,450$ ); Travmayı Küçümseme: ( $\beta=,189$ ,  $p=0,055$ )]. Tablo-6'da, genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ile öfke ifade tarzları toplam puanları ve sürekli öfke ile öfke kontrolü boyutlarını arasında .05 düzeyinde ve pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Fakat genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ile öfke içe vurumu ve öfke dışı vurumu boyutları arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir [Toplam: ( $r=,121^*$ ,  $p=0,020$ ); Sürekli Öfke: ( $r=,126^*$ ,  $p=0,015$ ); Öfke İçe Vurumu: ( $r=,055$ ,  $p=0,295$ ); Öfke Dışa Vurumu: ( $r=,060$ ,  $p=0,250$ ); Öfke Kontrolü: ( $r=,121^*$ ,  $p=0,019$ )]. Tablo-7'de, genç erişkinlerin yalnızlıkları ile öfke ifade tarzları toplam puanları ve sürekli öfke, öfke içe vurumu ile öfke kontrolü boyutlarını arasında 01 düzeyinde ve pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Fakat genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ile öfke dışı vurumu boyutu arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir [Toplam: ( $r=,202^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Sürekli Öfke: ( $r=,218^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Öfke İçe



Vurumu: ( $r=,146^{**}$ ,  $p=0,000$ ); Öfke Dışa Vurumu: ( $r=,054$ ,  $p=0,300$ ); Öfke Kontrolü: ( $r=,199^{**}$ ,  $p=0,000$ )]. Tablo-8'de, genç erişkinlerin öfke ifade tarzlarına ait toplam puanın ve alt boyutların bir bütün olarak yalnızlık üzerine anlamlı etki ettiği belirlenmiştir [Düzeltilmiş  $R^2=.067$ ;  $F(5,364)=6.293$ ;  $p=0,000$ ]. Fakat  $\beta$  katsayıları incelendiğinde, öfke ifade tarzlarına ait toplam

puanların ve sürekli öfke, öfke içe vurumu, öfke dışa vurumu ve öfke kontrolü boyutlarının yalnızlık üzerinde tek başına anlamlı düzeyde etkisi olmadığı belirlenmiştir. [Toplam: ( $\beta=2,928$ ,  $p=0,540$ ); Sürekli Öfke: ( $\beta=-,926$ ,  $p=0,626$ ); Öfke İçe Vurumu: ( $\beta=-,585$ ,  $p=0,592$ ); Öfke Dışa Vurumu: ( $\beta=-1,059$ ,  $p=0,450$ ); Öfke Kontrolü: ( $\beta=-,847$ ,  $p=0,594$ )].

**Tablo-1.** Genç erişkinlerin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı (n=370).

Sosyo-Demografik Özellikler	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	240	64,90
Erkek	130	35,10
<b>Sınıf Düzeyi</b>		
1. Sınıf	118	31,90
2. Sınıf	100	27,00
3. Sınıf	60	16,20
4. Sınıf	92	24,90
<b>Anne Öğrenim Durumu</b>		
İlkokul	125	33,80
Ortaokul	87	23,50
Lise	105	28,40
Üniversite	53	14,30
<b>Baba Öğrenim Durumu</b>		
İlkokul	65	17,60
Ortaokul	97	26,20
Lise	128	34,60
Üniversite	80	21,60
<b>Aile İçinde Kayıp Yaşama Durumu</b>		
Evet	92	24,90
Hayır	278	75,10
<b>Bebeklikte/Çocuklukta Bakımı Üstlenen Kişi</b>		
Aile	314	84,90
Anneanne-babaanne	47	12,70
Bakıcı	9	2,40
<b>Toplam</b>	<b>370</b>	<b>100,00</b>

**Tablo-2.** Çocukluk çağı travmaları ölçeği, sürekli öfke ve öfke ifade tarz ölçeği ve yalnızlık ölçeklerine ait betimsel istatistikler (n=370).

Ölçekler	$\bar{x}$	Ss
<b>Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği Toplam Puan</b>	40,65	11,42
<b>Duygusal İstismar Alt Boyutu</b>	6,94	2,29
<b>Fiziksel İstismar Alt Boyutu</b>	9,04	3,19
<b>Duygusal İhmal Alt Boyutu</b>	6,83	2,31
<b>Fiziksel İhmal Alt Boyutu</b>	7,06	2,37
<b>Cinsel İstismar Alt Boyutu</b>	7,52	2,67
<b>Travmayı Küçümseme Alt Boyutu</b>	7,14	2,78
<b>Öfke İfade Tarzı Ölçeği Toplam Puan</b>	76,29	14,77
<b>Sürekli Öfke Alt Boyutu</b>	21,34	5,88
<b>Öfke İçe Vurumu Alt Boyutu</b>	19,61	3,37
<b>Öfke Dışa Vurumu Alt Boyutu</b>	16,74	4,33
<b>Öfke Kontrolü Alt Boyutu</b>	18,60	4,91
<b>Yalnızlık Ölçeği Toplam Puan</b>	35,89	9,43

**Tablo-3.** Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının ve yalnızlık ölçeğinin cinsiyete göre karşılaştırılması (n=370).

Boyut	n	$\bar{x}$	ss	sd	t	p
<b>ÇÇT Toplam</b>						
Kadın	240	39,61	10,61	368	-2,41	0,02
Erkek	130	42,59	12,59			
<b>Duygusal İstismar</b>						
Kadın	240	6,73	2,11	368	-2,35	0,02
Erkek	130	7,32	2,56			
<b>Fiziksel İstismar</b>						
Kadın	240	8,77	3,05	368	-2,18	0,03
Erkek	130	9,52	3,38			
<b>Cinsel İstismar</b>						
Kadın	240	7,30	2,60	368	-2,22	0,03
Erkek	130	7,94	2,77			
<b>Duygusal İhmal</b>						
Kadın	240	6,59	2,14	368	-2,80	0,01
Erkek	130	7,29	2,54			
<b>Fiziksel İhmal</b>						
Kadın	240	7,09	2,39	368	,38	0,70
Erkek	130	6,99	2,35			
<b>Travmayı Küçümseme</b>						
Kadın	240	6,84	2,76	368	-2,87	0,004
Erkek	130	7,70	2,75			
<b>Yalnızlık toplam</b>						
Kadın	240	34,86	9,01	368	-2,86	0,004
Erkek	130	37,77	9,92			

ÇÇT= Çocukluk Çağı Travmaları

**Tablo-4.** Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ile yalnızlık arasındaki ilişki (n=370).

	Yalnızlık	Toplam	Duygusal İstismar	Fiziksel İstismar	Cinsel İstismar	Duygusal İhmal	Fiziksel İhmal	Travmayı Küçümseme
Yalnızlık	1							
Toplam	,438**	1						
Duygusal İstismar	,370**	,854**	1					
Fiziksel İstismar	,293**	,834**	,674**	1				
Cinsel İstismar	,429**	,896**	,768**	,654**	1			
Duygusal İhmal	,374**	,853**	,622**	,598**	,734**	1		
Fiziksel İhmal	,422**	,823**	,617**	,565**	,676**	,710**	1	
Travmayı Küçümseme	,370**	,803**	,747**	,807**	,753**	,563**	,563**	1

**Tablo-5.** Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının yalnızlık üzerine etkisi (n=370).

Değişkenler	B	SH	B	t	P
Toplam	,427	,596	,518	,717	,474
Duygusal İstismar	-,350	,709	-,085	-,493	,622
Fiziksel İstismar	-,872	,679	-,295	-1,285	,200
Cinsel İstismar	,158	,733	,045	,216	,829
Duygusal İhmal	-,274	,733	-,067	-,373	,709
Fiziksel İhmal	,502	,663	,126	,757	,450
Travmayı Küçümseme	,639	,332	,189	1,926	,055

R=,476; R<sup>2</sup>=,226; Düzeltilmiş R<sup>2</sup>=,211; F<sub>(7,362)</sub>=15,120; p=0,000

**Tablo-6.** Çocukluk çağı travmaları ile öfke ifade tarzları arasındaki ilişki (n=370).

	Çocukluk Çağı Travmaları	Toplam	Sürekli Öfke	Öfke İçer Vurumu	Öfke Dışa Vurumu	Öfke Kontrolü
Çocukluk Çağı Travmaları	1					
Toplam	,121 <sup>*</sup>	1				
Sürekli Öfke	,126 <sup>*</sup>	,886 <sup>**</sup>	1			
Öfke İçer Vurumu	,055	,700 <sup>**</sup>	,512 <sup>**</sup>	1		
Öfke Dışa Vurumu	,060	,814 <sup>**</sup>	,659 <sup>**</sup>	,518 <sup>**</sup>	1	
Öfke Kontrolü	,121 <sup>*</sup>	,749 <sup>**</sup>	,537 <sup>**</sup>	,349 <sup>**</sup>	,422 <sup>**</sup>	1

**Tablo-7.** Öfke ifade tarzları ile yalnızlık arasındaki ilişki (n=370).

	Yalnızlık	Toplam	Sürekli Öfke	Öfke İçer Vurumu	Öfke Dışa Vurumu	Öfke Kontrolü
Yalnızlık	1					
Toplam	,202 <sup>**</sup>	1				
Sürekli Öfke	,218 <sup>**</sup>	,886 <sup>**</sup>	1			
Öfke İçer Vurumu	,146 <sup>**</sup>	,700 <sup>**</sup>	,512 <sup>**</sup>	1		
Öfke Dışa Vurumu	,054	,814 <sup>**</sup>	,659 <sup>**</sup>	,518 <sup>**</sup>	1	
Öfke Kontrolü	,199 <sup>**</sup>	,749 <sup>**</sup>	,537 <sup>**</sup>	,349 <sup>**</sup>	,422 <sup>**</sup>	1

**Tablo-8.** Öfke ifade tarzlarının yalnızlık düzeyine etkisi (n=370).

Değişkenler	B	SH	B	t	P
Öfke İfade Toplam	1,869	3,045	2,928	,614	,540
Sürekli Öfke	-1,485	3,048	-,926	-,487	,626
Öfke İçer Vurumu	-1,639	3,057	-,585	-,536	,592
Öfke Dışa Vurumu	-2,305	3,051	-1,059	-,756	,450
Öfke Kontrolü	-1,625	3,043	-,847	-,534	,594

R=,282; R<sup>2</sup>=,080; Düzeltilmiş R<sup>2</sup>=,067; F<sub>(5,364)</sub>=6,293; p=0,000

## TARTIŞMA

Bu çalışmada genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının yalnızlık ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişki incelenmiştir. Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları cinsiyet değişkeni açısından incelendiğinde, çocukluk çağı travmalarının toplam puanında ve cinsel istismar, fiziksel istismar, duygusal istismar, duygusal ihmal ve travmayı küçümseme boyutlarında erkek katılımcıların ortalamaları daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo-3). Fakat fiziksel ihmal boyutunda erkek ve kadınlar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde, Yöyen'in yaptığı araştırma ve bizim çalışmamızın sonuçlarında çocukluk çağı travmalarının erkeklerin lehine çıkması yönüyle benzerlik göstermektedir (13). Çalışmamızda yalnızca fiziksel ihmal alt boyutunda cinsiyetler arasında fark saptanmazken, Yöyen'in çalışmasında duygusal istismar, duygusal ihmal ve fiziksel istismar alt boyutlarında cinsiyete göre farklılık saptanmamıştır (13). Bu araştırmanın sonuçlarıyla paralellik gösteren bir diğer araştırma ise, Zeren ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı araştırma sonuçlarıdır (5). Koenen et al. (2010) yaptığı araştırma sonuçlarında kadınlarda fiziksel istismar alt boyutunun erkeklerle oranla daha fazla çıkmasıyla benzerlik göstermemektedir (31). Yapılan araştırmalarda çocukluk çağı travmalarının alt boyutlarında bazı farklılıklar görülmesinin nedeni kullanılan ölçek türü ve örneklem grubunun farklı olması olabilir.

Genç erişkinlerin yalnızlık düzeyleri cinsiyet değişkeni açısından incelendiğinde, erkek katılımcılarda anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır (Tablo-3). Bu sonuca göre, erkekler kadınlara oranla daha fazla yalnızlık bildirmiştir. Literatür incelendiğinde, bizim çalışmamızla paralel sonuçlar elde eden (20, 32, 33, 34) araştırmalar mevcuttur. Çetinkaya'nın çalışmasına göre kadınların iletişim becerilerinin erkeklerle oranla daha yüksek düzeyde olması nedeniyle kadınların yaşadıkları duygularını akran veya arkadaşlarıyla paylaşmalarını kolaylaştırıcı etkiye sahip olacağı ve böylelikle daha az yalnızlık duygusu yaşayabilecekleri düşünülmektedir (35).

Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ve yalnızlık düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, çocukluk çağı travmaları toplam puanı ve çocukluk çağı travmaları alt boyutları (cinsel istismar, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal istismar, duygusal ihmal ve travmayı küçümseme) arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır (Tablo-4). Buna göre, genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları

yaşadıkları yalnızlık duygusunu yüksek düzeyde etkilemektedir. Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının yalnızlık üzerine etkisi incelendiğinde, çocukluk çağı travmalarının toplam puanı ve çocukluk çağı travmalarının alt boyutlarının bütün olarak etki ettiği sonucuna varılmıştır. Fakat çocukluk çağı travmalarının toplam puanı ve çocukluk çağı travmalarının alt boyutlarının (cinsel istismar, duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel ihmal, fiziksel istismar ve travmayı küçümseme) yalnızlık duygusuna tek başına anlamlı düzeyde etkisi olmadığı saptanmıştır (Tablo-5). Yenedünya'nın yaptığı araştırmada çocukluk çağı travmaları ve yalnızlık arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ve bu bulgu araştırma bulgumuzla benzer niteliktedir (36). Bir diğer çalışmada; duygusal olarak istismar edilen bireylerin edilmeyenlere oranla daha düşük düzeyde yakın ilişkiye girebildikleri ve bireylerarası iletişimde daha yetersiz oldukları saptanmıştır (37). Araştırma bulgularımızda çocukluk çağı travmalarının alt boyutlarının tek başına yalnızlık düzeyini etkilemediği saptanmıştır.

Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ile öfke ifade tarzları arasındaki ilişki incelendiğinde, çocukluk çağı travmaları ve öfke ifade tarzları toplam puanı ve sürekli öfke ile öfke kontrolü alt boyutları arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Fakat genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ile öfke içe vurumu ve öfke dışı vurumu alt boyutları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo-6). Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmalarının öfke ifade tarzları üzerine etkisi incelendiğinde, çocukluk çağı travmalarının toplam puanı ve çocukluk çağı travmalarının alt boyutlarının bir bütün olarak öfke ifade tarzları üzerinde etkisi olmadığı yönünde sonuçlanmıştır. Ayrıca çocukluk çağı travmalarının alt boyutlarının tek başına öfke ifade tarzları üzerinde etki göstermediği saptanmıştır. Üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, çocukluk çağı travmaları toplam puanı ve öfke içe atımı arasında negatif yönde zayıf anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca çocukluk çağı travmalarının alt boyutları ile öfke ifade tarzları alt boyutları arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur ve bu araştırmanın bulguları ile örtüşmemektedir. Genç erişkinlerin yaşadıkları travmanın niteliği, maruz kaldığı süre, birden fazla travmaya maruz kalma gibi değişkenlerin öfke ifade tarzlarını etkileyebileceği düşünülebilir. Travma bireye özgü ve spesifik olduğundan her birey yaşadığı travmatik olaydan farklı biçimlerde etkilenebilmekte ve öfkesini ifade etme tarzının farklılaşabilecektir.

Genç erişkinlerin öfke ifade tarzları ve yalnızlık arasındaki ilişki incelendiğinde, yalnızlık düzeyleri ve öfke ifade tarzları toplam puanı ve sürekli öfke, öfke içe vurumu ile öfke kontrolü alt boyutları arasında yüksek düzeyde ve pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir. Ancak genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları ile öfke dışı vurumu alt boyutu arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo-7). Genç erişkinlerin öfke ifade tarzlarının yalnızlık duygusu üzerine etkisi incelendiğinde, öfke ifade tarzları toplam puanı ve öfke ifade tarzlarının alt boyutlarının bir bütün olarak yalnızlığın üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak öfke ifade tarzları toplam puanı ve öfke ifade tarzı alt boyutları (sürekli öfke, öfke içe vurumu, öfke dışı vurumu, öfke kontrolü) tek başına yalnızlık düzeyi üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (Tablo-8). Literatür incelendiğinde konuyla ilgili yapılan çalışmalar yalnızlık duygusunun sürekli öfke ve öfke ifade tarzlarını etkilediği çalışmalar (33, 38) mevcuttur. Alt boyutlar açısından değerlendirildiğinde Bıyık'ın çalışması yalnızlık ile bireylerin genel olarak hissettikleri öfke ve öfke içe vurumu, öfke kontrolü arasında anlamlı düzeyde farklılaşması yönüyle araştırma bulguları ile benzerlik göstermektedir (38). Fakat öfke ifade tarzları arasındaki ilişki açısından bu araştırma bulgularıyla örtüşmeyen kısımları da mevcuttur. Kaya ve ark. çalışması ise öfke kontrolü ve yalnızlık düzeyleri arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanması yönüyle bizim bulgularımızla paraleldir (36). Alt boyutlarda oluşan farklılıklar örneklem grubu, bireylerin öğrenim durumları çeşitliliğinden kaynaklanıyor olabilir. Yalnızlık

duygusu ile sürekli öfke ve öfke ifade tarzları arasında ilişkinin varlığından söz edilebilir.

## SONUÇ

Genç erişkinlerin çocukluk çağı travmaları toplam puanı ile öfke ifade tarzları toplam puanı ve alt boyutları (sürekli öfke ve öfke kontrolü) arasında pozitif yönde ve anlamlı düzeyde ilişki olduğu ve öfke ifade tarzları toplam puanı ve alt boyutları ile yalnızlık duygusu arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre ileride yapılacak benzer araştırmalara öneriler sunulabilir. Bunlar; literatürde konuyla ilgili çalışmaların kısıtlı olması genellenebilir sonuçlar elde etmeyi zorlaştırmaktadır. Farklı değişkenler kullanılarak ve farklı örneklem gruplarına uygulanarak literatür genişletilebilir. Çocukluk döneminde çocuğu olumsuz olarak etkileyebilecek olan ihmal ve istismar davranışları hakkında toplumu bilinçlendirmek için ebeveynlere ve kamuya özel açık seminerler verilebilir. Öfkenin ifade tarzı olan öfke içe vurumu ve öfke dışı vurumu bireylerde çeşitli psikolojik rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Üniversitelerde öfke yönetimi programlarına yer verilmesi faydalı olabilir. Genç erişkinlerin öfke duygularını anlamaları, kabul etmeleri, öfke duygusunu kontrol edebilmeleri ve yalnızlık duygusu ile başa çıkabilmeleri psikolojik rahatsızlıklarının azalmasına katkıda bulunabilir. Öfke problemi ve yalnızlık şikâyetleriyle kliniklere başvuran ergen veya yetişkinlerin çocukluk çağı travmaları sorgulanabilir.

**Çıkar çatışması:** Yazarların yazıyla ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.


## Kaynaklar


1. Işıklı B. Çocuk istismarının toplumsal boyutu. In 6.Sokakta Çalışan ve Yaşayan Çocuklar Sempozyumu Kitabı:156-63. İstanbul, Diyarbakır Valiliği, 2008.
2. Teeuw AH, Derkx BH, Koster WA, van Rijn RR. Detection of child abuse and neglect at the emergency room. Eur J Pediatr. 2012; 171: 877-85.
3. Acehan S, Bilen A, Ay MO, Gülen M, Avcı A, İçme F. Çocuk istismarı ve ihmalinin değerlendirilmesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2013; 22 (4): 591-14.
4. Bostancı N, Albayrak B, Bakoğlu İ, Çoban Ş. Üniversite öğrencilerinde çocukluk çağı travmalarının depresif belirtileri üzerine etkisi. Yeni Sempozyum Dergisi, 2006; 44 (2): 100-06.
5. Zeren C, Yengil E, Çelikel A, Arık A, Arslan M. Üniversite öğrencilerinde çocukluk çağı istismarı sıklığı. Dicle Tıp Dergisi. 2012; 39 (4): 536-541.
6. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. Br J Psychiatry. 2010; 197: 378-85.
7. Dokgöz H, Kar H. Çocukta Cinsel İstismar. Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics. 2017; 3 (3): 169-74.
8. Sarı HY, Ardahan E, Öztornacı BÖ. Çocuk ihmal ve istismarına ilişkin son 10 yılda yapılan sistematik derlemeler. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2016; 15(6), 501-11.
9. Tıraşçı Y, Gören S. Çocuk İstismarı ve İhmali. Dicle Tıp Dergisi. 2007; 34(1):70-4.

10. Çelik Helvacı FG, Hocaoğlu Ç. Çocukluk çağı travmaları: bir gözden geçirme. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2018; 8 (4): 695-11.
11. Taner Y, Gökler B. Çocuk İstismarı ve İhmal: Psikiyatrik Yönleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004; 35: 82-86.
12. Zoroğlu SS, Tüzün Ü, Şar V, Öztürk M, Kora ME, Alyanak B. Çocukluk dönemi ihmal ve istismarının olası sonuçları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2001; 2(2):69-8.
13. Yöyen EG. Çocukluk çağı travması ve benlik saygısı. *International Journal of Social Sciences and Education Research*. 2017; 3(1): 267-82.
14. Aktepe E. Çocukluk çağı cinsel istismarı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2009; 1(2): 95-19.
15. Eroğlu ARÇ, Türk SB. Ergenlerde çocukluk örselenme yaşantıları ve öfke ifade tarzları ile benlik saygısı ve yaşam doyumu arasındaki ilişkilerin incelenmesi. *Journal of Human Sciences*. 2013; 10 (1): 1422-39.
16. Buluş M. Üniversite öğrencilerinde yalnızlık. *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 1997; 3(3):82-90.
17. Eskin M. Ergenlikte yalnızlık, baş etme yöntemleri ve yalnızlığın intihar davranışı ile ilişkisi. *Klinik Psikiyatri*. 2001; 4: 5-11.
18. Yılmaz E, Yılmaz E, Karaca F. Üniversite öğrencilerinin sosyal destek ve yalnızlık düzeylerinin incelenmesi. *Genel Tıp Dergisi*. 2008; 18 (2): 71-9.
19. Karaoğlu N, Avşaroğlu S, Deniz ME. Yalnız mısın? Selçuk Üniversitesi öğrencilerinde yalnızlık düzeyi ile ilgili bir çalışma. *Marmara Medical Journal*. 2009; 22 (1): 19-6.
20. Atlı A, Keldal G, Sonar O. Üniversite öğrencilerinin yabancılaşıma ile yalnızlık düzeyleri arasındaki ilişki. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2015; 12 (29): 149-60.
21. Rank O. Doğum Travması. Çeviren: Yücesoy S, Mentis Yayınları. İstanbul, 2001.
22. Ayan A. Yalnızlık ve utangaçlık düzeyinin özyeterlilik ve öfke kontrolü üzerine etkisi. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2017; 17 (1): 87-08.
23. Kılıç, ŞD. Alver B. Üniversite öğrencilerinin yalnızlık düzeyleri ve psikolojik dayanıklılıkları arasındaki ilişkilerin bazı değişkenlere göre incelenmesi, *International Journal Of Education Technology and Scientific Researches*. 2017; 3: 116-47.
24. Budak S. Psikoloji Sözlüğü. Bilim ve Sanat Yayınları. İstanbul, 2003.
25. Karababa A, Dilmaç B. Ergenlerde insani değerlerin sürekli öfke ve öfke ifade biçimlerini yordamadaki rolü. *İlköğretim Online*. 2015; 14(3): 1149-58.
26. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1132-36.
27. Şar V, Öztürk E, İkikardeş E. Çocukluk çağı ruhsal travma ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri*. 2012; 32: 1054-63.
28. Demir A. UCLA Yalnızlık Ölçeği'nin geçerlik güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1989; 7 (23):14-8.
29. Spielberger CD, Jacobs G, Russel FS, Crane RS. Assessment of anger: the state-trait anger scale. In: Butcher JN, Spielberger CD (ed.), *Advances in Personality Assessment*, vol. 2. Hillsdale, NJ/ABD: Lawrence Erlbaum and Associates; 1983: 159-60
30. Özer AK. Sürekli Öfke ve Öfke İfadesi Tarzı (öfke tarzı) Ölçekleri ön çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1994; 9 (31): 26-5.
31. Koenen KC, Roberts AL, Stone DM, Dunn EC. The epidemiology of early childhood trauma. Eds: Lanius R. A, Vermetten E, Pain C. *The impact of early life trauma on health and disease: The hidden epidemic*. Cambridge University Press, 13-4, Cambridge, England 2010.
32. Soner S, Aykut S. Dissosiyatif kimlik bozukluğu temelinde sosyal bir sorun: ensest ve sosyal hizmet. *Türkiye Sosyal Hizmet Araştırmaları Dergisi*. 2017; 1 (2): 129-41.
33. Kaya N, Kaya H, Atar NY, Turan N, Eskimez Z, Palloş A, Aktaş A. Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin öfke ve yalnızlık özellikleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2012; 9 (2): 18-6.
34. Duyan V, Duyan G, Çiftçi E, Sevin Ç, Erbay E, İkizoğlu M. Lisese okuyan öğrencilerin yalnızlık durumlarına etki eden değişkenlerin incelenmesi. *Eğitim ve Bilim-Education and Science*. 2008; 33 (150): 28-1.
35. Çetinkaya Z. Türkçe öğretmen adaylarının iletişim becerilerine ilişkin görüşlerinin belirlenmesi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*. 2011; 19 (2): 567-76.
36. Yenidünya A. Çocukluk Çağı Travmatik Yaşantıları ile Risk ve Koruyucu Faktörlerin, Genç Yetişkinlikteki Yalnızlık Stilleri ile İlişkisi. *Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi İstanbul 2017*.
37. Durmuşoğlu N, Doğru SSY. Çocukluk örseleyici yaşantılarının ergenlikteki yakın ilişkilerde bireye etkisinin incelenmesi. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2006; (15): 237-46.
38. Bıyık N. Üniversite Öğrencilerinin Yalnızlık Duygularının Kişisel ve Sosyal Özelliklerinin Öfke Eğilimleri Açısından İncelenmesi. *Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, 2004*.

## Total laparoskopik histerektomi ile total abdominal histerektomi olgularının karşılaştırılması

### *Comparison of total laparoscopic hysterectomy and total abdominal hysterectomy cases*

Ali Buhur<sup>1</sup> 

Dilek Erdem<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> ALKÜ Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; Alanya, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Amacımız, benign endikasyonlarda yapılan total laparoskopik histerektomi ve total abdominal histerektomi operasyonlarının sonuçlarını literatür eşliğinde retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Antalya Serik Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Temmuz 2015 ve Ekim 2020 yılları arasında benign endikasyonlarda total histerektomi uygulanan 240 hastanın kayıtları literatür eşliğinde retrospektif olarak incelendi. Yaş aralığı 40-75 idi. Vakaların 120'si total laparoskopik histerektomi (TLH Grup1) ve 120'si total abdominal histerektomi (TAH Grup2) olarak sınıflandırıldı. Malignitesi olanlar, sezaryen sonrası histerektomiler, supraservikal histerektomi, laparoskopik asiste vajinal histerektomi, vajinal histerektomi yapılanlar ve kayıtları eksik olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan operasyon öncesi yazılı onam formu alındı. Hastaların ortalama yaşı, parite, vücut kitle indeksi, çıkarılan ortalama uterus ağırlığı, geçirilmiş batin cerrahisi öyküsü, histerektomi endikasyonları, operasyon süresi, komplikasyon oranları, kan kaybı miktarı, post operatif hastanede yatış süresi iki grup arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İki grup arasında demografik özellikler açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İki grupta da en sık saptanan endikasyonlar, fibromiyom ve tedaviye dirençli anormal uterin kanamaydı. grup 1'de ortalama ameliyat süresi grup 2 ye göre daha uzun olup istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. grup 1'de ortalama hastanede kalma süresi daha kısa saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Operasyonla çıkarılan ortalama uterus ağırlığı grup 2 de daha ağır saptandı.

**Sonuç:** Laparoskopik histerektomi, seçilmiş hastalar için operasyon süresinin daha uzun olması ve tecrübe gerektirmesi ile birlikte güvenli ve uygun bir minimal invaziv cerrahi işlemdir. Daha çabuk iyileşme, daha erken taburcu olma, daha az kan kaybı avantajı vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Laparoskopi, histerektomi, güvenli, uygulanabilir.

### ABSTRACT

**Aim:** Our aim is to retrospectively compare the results of total laparoscopic hysterectomy and total abdominal hysterectomy operations performed in benign indications in light of the literature.

**Materials and Methods:** The records of 240 patients who underwent total hysterectomy for benign indications between July 2015 and October 2020 in the Gynecology and Obstetrics Clinic of Antalya Serik State Hospital were reviewed retrospectively. The age range was 40-75 years and 120 were classified as total laparoscopic hysterectomy (TLH group1) and 120 were classified as total abdominal hysterectomy (TAH Group2).

Sorumlu yazar: Dilek Erdem

ALKÜ Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; Alanya, Türkiye

E-posta: [dilek.erdem@alanya.edu.tr](mailto:dilek.erdem@alanya.edu.tr)

Başvuru tarihi: 10.03.2022

Kabul tarihi: 09.05.2022

*Those with malignancy, post-cesarean hysterectomies, supracervical hysterectomy, laparoscopic assisted vaginal hysterectomy, and vaginal hysterectomy, those with missing records were excluded from the study. The mean age, parity, body mass index, mean weight of the removed uterus, history of previous abdominal surgery, hysterectomy indications, operation time, complication rates, amount of blood loss, and postoperative hospital stay of the patients were compared between the two groups.*

**Results:** *There was no statistical difference between the groups regarding demographic characteristics. The most common indications in both groups were fibromyoma, treatment resistant abnormal uterine bleeding. In group 1, the mean operation time was longer but the mean hospital stay was shorter than group 2, and both were statistically significant. The postoperative mean uterine weight was heavier in group 2 than in group 1.*

**Conclusion:** *Laparoscopic hysterectomy is a safe and convenient minimally invasive surgical procedure for selected patients, with a longer operation time and requiring experience. It has the advantage of faster recovery, earlier discharge, and less blood loss.*

**Keywords:** *Laparoscopy, hysterectomy, safe, feasible.*

## GİRİŞ

Histerektomi son yıllarda en sık yapılan pelvik cerrahi operasyonudur (1). Abdominal, vajinal, laparoskopik ya da robotik cerrahi yöntemlerle yapılabilir (2). Benign endikasyonlarda yapılan histerektomilerde laparoskopik teknikler önerilmektedir (3). Vajinal histerektomi, minimal invaziv bir yöntemdir. Abdominal histerektomi ile karşılaştırıldığında daha hızlı iyileşir. Uygun vakalarda ilk sırada tercih edilmelidir. Pelvik kitle varsa, pelvik relaksasyon yoksa ve uterus çok büyük ve abdominal cerrahi öyküsü varsa bu durum vajinal histerektomiye zorlaştırır (4). Vajinal histerektominin gerçekleştirilemediği durumlarda ise laparoskopik histerektomi yapılması önerilir (2). Harry Reich 1989 yılında laparoskopik histerektomiye ilk uygulayan cerrahdır (5). Laparoskopik histerektomi abdominal histerektomiye göre daha erken taburcu olma, daha çabuk iyileşme, daha az intraoperatif kan kaybı, daha erken meslek ve sosyal hayata dönme, daha iyi kozmetik sonuçlar ve yüksek hasta memnuniyetine sahip güvenli, uygulanabilir bir minimal invaziv cerrahi girişim olması nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (6).

Bu retrospektif çalışmanın amacı, kliniğimizde yapılan total laparoskopik histerektomi (TLH) ve total abdominal histerektomi (TAH) olgularının sonuçlarını literatür eşliğinde karşılaştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Antalya Serik Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Temmuz 2015 ve Ekim 2020 yılları arasında benign endikasyonlarla yapılan 120 total laparoskopik histerektomi ve 120 total abdominal histerektomi olgusunun sonuçları retrospektif olarak literatür eşliğinde karşılaştırıldı. Tüm hastalardan operasyon öncesi

yazılı onam formu alındı. Olgulara ait demografik özellikler (yaş, parite, vücut kitle indeksi) geçirilmiş batin cerrahisi öyküsü, uygulanan ek cerrahiler, histerektomi endikasyonları, operasyon süresi, uterus ağırlıkları kaydedildi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, majör ve minör olarak sınıflandı. Tahmini kan kaybı ve hastanede yatış süreleri kaydedildi. Tahmini kan kaybı preoperatif ve postoperatif hemoglobin değerleri arasındaki fark baz alınarak hesaplandı. Hemoglobin değerleri preoperatif dönemde bir gün öncesinde ve postoperatif 12. saatte ölçüldü. Operasyon süresi umbilikustaki ilk insizyonla, büyük trokarın çekildiği zaman aralığı olarak belirlendi. Uterus ağırlıkları operasyondan hemen sonra patoloji laboratuvarında bulunan hassas tartı ile ölçüldü. Hastanede yatış süresi hastanın operasyon günü ile hastaneden taburcu olduğu gün arasındaki süre olarak hesaplandı. Hastaların başka nedenlerle operasyon öncesi hastanede kalışları yatış süresine dahil edilmedi. Komplikasyon gelişmeyen bütün hastaların foley sondası postoperatif 8. saatte çekildi. Operasyondan sonra defekasyon ve miksiyon sorgulamaları yapıldı. Problemi olmayan hastalar taburcu edildi.

Rutin preoperatif hazırlık olarak sistemik ve pelvik muayeneleri, anestezi konsültasyonları yapıp servikovajinal smear ve endometriyal biyopsileri alınmıştır. Araştırmamıza benign endikasyonlarda total laparoskopik histerektomi ve total abdominal histerektomi uygulanan, 40-75 yaş arası kadın hastalar dahil edilmiştir. Aşikâr diabeti olan hastalar, malignite tespit edilenler, postpartum kanama nedeniyle sezaryen sonrası histerektomi yapılan, supraservikal histerektomi, laparoskopik asiste vajinal histerektomi, vajinal histerektomi yapılan hastalar ile kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Operasyon öncesi rektal lavman yapılmıştır.



Tüm hastalara operasyondan bir saat önce ve postoperatif 6. saatte sefazolin 1 gram intravenöz olarak uygulandı. Tromboemboli profilaksisi için operasyondan 8 saat önce enoxaparin 0,4 ml ciltaltı yapıldı. Taburcu oluncaya kadar günde tek doz uygulandı. Tüm operasyonlar laparoskopi eğitimi almış ve aynı zamanda bu cerrahi teknikler konusunda 3000 ne yakın vaka tecrübesi olan aynı cerrah tarafından yapılmıştır. Tüm hastaların ASA skoru 1 ve 2 idi. Operasyon öncesi tüm hastalara foley sonda ve nazogastrik tüp takılarak litotomi pozisyonunda genel anestezi verildi.

### Cerrahi Teknik

TLH Prosedürü: Operasyonlarda 10 mm sıfır derece teleskop, ileri bipolar elektrokoagülasyon (LigaSure, Covidien Company, MA, USA) klasik bipolar elektrokoagülasyon (Karl Storz, Tuttlingen, Almanya), monopolar hook (Karl Storz, Tuttlingen, Almanya) ve uterus manipulasyonu için Rumi II (Cooper Surgical Company, Connecticut, USA) uterin manipulator kullanıldı. Operasyonlarda multi port tekniği uygulandı. Umblikusa yapılan yaklaşık 10 mm'lik vertikal insizyonu takiben umblikus çamaşır klempleri yardımı ile yukarıya kaldırıldı, Verres iğnesi ile batına girilerek 14 mmHg basınç ile pnömoperitonyum sağlandıktan sonra 10 mm trokarla batına girildi. Geçirilmiş batın cerrahisi olan, periumblikal adezyon düşünülen 21 hastada primer trokar umblikus ile ksifoid orta noktası linea alba üzerindeki Lee-Huang noktasından yapıldı, takiben 10 mm sıfır derece teleskop batına yerleştirildi. Batının sağ ve sol spina iliaka anterior superiorun 3 cm medialinden avasküler alt kadrantlarına ikinci ve üçüncü kesiler yapıldı ve bu kesilerden 5 mm trokarlar yerleştirildi. Ayrıca hastanın sol tarafına umblikus hizasında paraumbilikal avasküler alandan üçüncü 5 mm trokar yerleştirildi. Her iki taraf round ligament, uteroovarian veya infundibulopelvik ligament LigaSure ile koagüle edilip kesildi. Mesane serviksten künt ve keskin diseksiyonla ayrıldı. Daha sonra arka periton sakrouterin ligament hizasında diseke edildi. Uterin arterler bilateral koagüle edilip kesildi. Parametrial dokular iki taraflı LigaSure ile koagüle edilip kesildi, kanamalar için gerektiğinde bipolar elektrokoagülasyon kullanıldı. Rumi II uterin manipulator yardımı ile monopolar hook ile önden arkaya doğru sirküler kolpotomi yapıldı. Uterus vaginal yoldan çıkarıldı. Gerekli görüldüğünde uterus vaginal yoldan bistüri yardımı ile morsele edilerek çıkarıldı. Vakaların tamamında vaginal

cuff vaginal yoldan emilebilen sıfır nolu poliglaktin 910 ile sürekli kapatıldı.

TAH Prosedürü: Operasyona uterusun büyüklüğüne göre simfiz üstünden transvers insizyonla batına girilerek başlandı. Abdominal kavite eksplere edildikten sonra ligamentum rotundum'lar iki taraflı kesilip bağlandı. Broad ligament, ön ve arka yaprak oluşturacak şekilde ayrıldı. Oluşturulan ön yaprak, alt ve orta vezikouterin katlantı düzeyine doğru eğilimli olarak kesildi. Mesane serviks ön yüzünden uzaklaştırıldı. Broad ligamentin arka yaprağı benzer şekilde açıldı. İnzisyon, uterosakral ligamentlere aşağıya ve ortaya doğru uzatıldı. Sonra uteroovaryan ya da infundibulopelvik ligamentler kesilip bağlandı. Uterin arterler sketelone edildiikten sonra uterin arterler tutuldu, kesilip bağlandı. Kardinal ligamentler tutulup kesilip bağlandı. Yandan vajene girilerek köşe sütürleri atıldı. Piyes çıkarıldıktan sonra vaginal cuff sıfır nolu poliglaktin 910 emilebilen sütürle tek tek kapatıldı. Vaginal cuff uterosakral ligamente asıldı.

Bu çalışma için etik onay İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 2021. 04. 138 sayı ile alınmıştır.

İstatistik analiz: Verilerin istatistiki analiz için IBM SPSS for Windows 24 (SPSS Inc, Chicago, IL) ve Excell 2013 programları kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği kullanıldı. Bağımsız gruplar sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t test istatistiği kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya 120 TLH, 120 TAH olmak üzere 240 hasta dahil edildi. 120 hasta total laparoskopik histerektomi (TLH Grup 1) ve 120 hasta total abdominal histerektomi (TAH Grup 2) olarak gruplandı. TLH grubunda ortalama yaş 48,5 ±6,3 yıl ve TAH grubunda 47,8 ±6,1 yıl, TLH grubunda vücut kitle indeksi 28,7±1,2 kg/m<sup>2</sup>, TAH grubunda 29,0±1,1 kg/m<sup>2</sup>, ortalama parite sayısı TLH grubunda 2,9±1,7, TAH grubunda ise 3,0±1,6 saptandı. Çalışmaya dahil edilen iki grup arasında ortalama yaş, parite, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Hastaların demografik verileri ve geçirilmiş batın cerrahisi Tablo-1'de verilmiştir. Tablo-2'de yapılan ek cerrahiler gösterilmiştir. Yapılan ek cerrahiler TLH grubunda 85 (%70,8),

TAH grubunda 89 (%74,1) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Geçirilmiş batin cerrahisi öyküsü TLH grubunda 21 (%17,4) hasta, TAH grubunda 36 (%30) hasta saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Histerektomi endikasyonları Tablo-3'de verilmiştir. Fibromiyom ve tedaviye dirençli anormal uterin kanama en sık görülen endikasyonlardı. Fibromiyom TLH grubunda 36 (%30), TAH grubunda 62 (%50,1) idi ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Anormal uterin kanama TLH grubunda 54 (%45), TAH grubunda 26 (%21,6) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Operasyon öncesi ve o sonrası bulguları Tablo-4'de verilmiştir. Ortalama ameliyat süresi TLH grubunda  $108,8\pm36,4$  TAH grubunda  $69 \pm 18,1$  dakikaydı ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Post operatif birinci gün hemoglobin değerindeki düşüş TAH grubunda daha yüksek izlendi ve istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ( $p=0,031$ ). Kan transfüzyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Hastanede yatış süresi TLH grubunda  $2,25\pm0,8$  gün TAH grubunda  $3,82 \pm 1,2$  gün saptandı ve anlamlı olarak daha kısaydı ( $p=0,04$ ). Çıkarılan uterus ağırlığı açısından TLH

grubunda  $180\pm57,2$  gram (70-380 gr), TAH grubunda  $284\pm9,2$ gr (150-780 gr) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Komplikasyonlarla ilgili veriler Tablo-5'de verilmiştir. TAH yapılan hastaların 3'ünde (%2,5) ve TLH yapılan hastaların 6'sında (%5) majör komplikasyon görüldü ( $p<0,05$ ). Laparoskopik yapılan grupta 1% (0,83) hastada geçirilmiş batin cerrahisine bağlı ön peritonun açılması esnasında mesane zedelendi ve laparoskopik olarak tamir edildi. Mesane 300 ml metilen mavisi ile dolduruldu kaçak olmadığı gözlemlendi. Postoperatif mesane kateterizasyonuna 10 gün devam edildi takiben radyo opak madde ile sistografi yapıldı, mesanenin intakt olduğu gözlemlendi. Herhangi bir kaçak gözlenmedi. Hem TLH grubunda hem de TAH grubunda 2 (%1,6) hastada intra operatif fazla kanama nedeni ile kan transfüzyonu yapıldı. TLH grubunda 1 (%0,8) hastada post operatif batin içi hematoma tespit edilmesi üzerine tekrar opere edildi. Her iki grupta da üreter yaralanması yoktu. Total komplikasyon oranları TLH grubunda 10 (%8,3) TAH grubunda 7 (%5,8) idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,06$ ).

**Tablo-1.** Total laparoskopik histerektomi ve total abdominal histerektomi olgularının karakteristik özellikleri.

Demografik özellikler	TLH	TAH	p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
Yaş (yıl)	48,5 $\pm$ 6,3	47,8 $\pm$ 6,1	NS
Parite(sayı)	2,9 $\pm$ 1,7	3,0 $\pm$ 1,6	NS
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,7 $\pm$ 1,2	29,0 $\pm$ 1,1	NS
	n	n	
Geçirilmiş batin cerrahisi	21	36	<0.05

SD: Standart Deviasyon, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, TLH:Total Laparoskopik Histerektomi, NS:Not significant

**Tablo-2.** Total laparoskopik histerektomi ve total abdominal histerektomi olgularının geçirilmiş batin cerrahisi ve yapılan ek cerrahileri.

	TLH	TAH	p
	n	n	
Yapılan ek cerrahi			
TLH+BS	60	65	
TLH+BSO	15	13	NS
TLH+USO	10	11	
Toplam	85	89	

BS: Bilateral Salpenjektomi, BSO:Bilateral Salpingooferektomi, USO:Unilateral Salpingooferektomi, NS:Not Significant

**Tablo-3.** Total laparoskopik histerektomi ve total abdominal histerektomi olgularının operasyon endikasyonları.

Endikasyon Adı	TLH		TAH		p
	n	(%)	n	(%)	
Fibromiyom	36	30,0	62	50,1	<0,05
Anormal uterin kanama	54	45,0	26	21,6	<0,05
Atipisiz endometriyal hiperplazi	6	5,0	6	5,0	NS
Servikal intraepitelyal neoplazi	4	3,3	3	3,3	NS
Adneksiyal kitle	4	3,3	5	4,1	NS
Desensus uteri	4	3,3	5	4,1	NS
Endometrial polip	4	3,3	5	4,1	NS
Adenomyozis	5	4,1	6	5,0	NS
Kronik pelvik ağrı	3	2,5	2	1,66	NS

**Tablo-4.** Total laparoskopik histerektomi ve total abdominal histerektomi öncesi ve operasyon sonrası bulguları.

	TLH	TAH	p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
Operasyon süresi (dk)	108,8 $\pm$ 36,4	69 $\pm$ 18,1	<0.001
Preoperatif hemoglobin (gr/dl)	10.9 $\pm$ 1,5	11 $\pm$ 1,5	
Postoperatif hemoglobin (gr/dl)	10,3 $\pm$ 1,5	9.6 $\pm$ 1,4	<0,05
Hastanede kalış süresi (g)	2,25 $\pm$ 0,8	3,82 $\pm$ 1,2	<0,05
Uterus ağırlığı (gr)	180 $\pm$ 57,2	284 $\pm$ 96,2	<0,05

SD: Standart Deviasyon, g: Gün, dk: Dakika, gr: Gram, dl:Desilitre.

**Tablo-5.** Total laparoskopik histerektomi ve total abdominal histerektomi olgularının operasyon komplikasyonları.

	TLH	TAH	p
	n	n	
<b>Major komplikasyonlar</b>	6	3	NS
Laparoskopiden laparotomiye dönüş	1	0	
Organ yaralanması			
Damar yaralanması	0	0	
Mesane yaralanması	1	0	
Barsak yaralanması	0	0	
Üreter yaralanması	0	0	
Vezikovajinal fistül	0	0	
Vaginal cuff açılması	0	0	
Tekrar operasyon	1	0	
Kanama(kan transfüzyonu yapılan )	2	2	
Batın içi hematom	1	1	
<b>Minör Komplikasyonlar</b>	4	4	NS
Yara yeri enfeksiyonu	0	0	
Vagen cuff hematomu	0	1	
Subileus	1	1	
Febril morbidite	2	2	
Üst ekstremitte hipoestezi ve güç kaybı	1	0	

## TARTIŞMA

Histerektomi de en büyük endikasyon gruplarını fibromiyom ve anormal uterin kanamalar oluşturmaktadır (7). Bizim çalışmamızda her iki grupta toplam endikasyonlara bakıldığında sık endikasyonlar fibromiyom (%40,8) ve tedaviye dirençli anormal uterin kanamadır (%33,3). Ayrıca TAH grubunda TLH ya göre miyom endikasyonu daha fazladır ve aradaki fark anlamlıdır. Bunun sebebi özellikle büyük miyomlarda açık cerrahinin tercih edilmesi olabilir. Anormal kanama endikasyonunda ise TLH anlamlı olarak TAH grubundan fazla çıkmıştır. Laparoskopik cerrahide özellikle de geçirilmiş batin cerrahi öyküsü olanlarda adezyonlara bağlı oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle batına ilk giriş özel öneme sahiptir (8). TAH ve TLH grupları arasında geçirilmiş cerrahi öyküsü TAH grubunda anlamlı olarak fazladır. Bu fark komplikasyon endişesi ile geçirilmiş cerrahi operasyonu olanlarda açık cerrahinin tercih edilmesi olabilir. Geçirilmiş batin cerrahisi aynı zamanda laparoskopiden laparotomiye geçiş oranlarını da arttırmaktadır (9). Çalışmamızda geçirilmiş batin cerrahisi olan, periumblikal adezyon düşünülen 20(%16,6) hastada primer trokar girişi klasik olarak umblikusdan değil, alternatif olarak üst abdomen, umblikus ile ksifoid orta noktası linea alba üzerindeki Lee-Huang noktasından yapıldı. Alternatif giriş teknikleri olan Palmer ve Jane noktasından giriş yapılmadı. Bizim vaka serimizde ilk girişte herhangi bir organ yaranması olmadı ve bu nedenle laparoskopiden laparotomiye geçiş olmadı. TLH'de laparoskopiden laparotomiye dönüş oranı %2,7 ile %3,9 arasında değişmektedir (10). Büyük uterus ve anatomik zorluklardan dolayı çalışmamızda 1 (%0,83) hastada laparoskopiden laparotomiye dönüldü. Candiani ve ark. (11) ve Morelli ve ark. (12) laparoskopik histerektomi sonrası hastanede yatış süresini sırasıyla 2,7 gün ve 2,9 gün olarak rapor etmişlerdir. Phipps ve ark. (13) TLH da post operatif hastanede kalış süresini TAH 'a göre daha kısa bulmuştur. Garry R, ve ark. (14) TLH ve vajinal histerektomi arasında hastanede kalış süreleri açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen abdominal histerektomiye göre fark saptanmıştır. Çalışmamızda hastanede ortalama yatış süresi TLH 'da TAH 'a göre daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlı idi.  $2,25 \pm 0,8$  gün ve  $3,82 \pm 1,2$  gün ( $p < 0,001$ ). Leung ve ark. (15) Harkki-Sirén P ve ark. (16) TLH 'nin diğer abdominal ve vajinal

histerektomi tekniklerine göre daha uzun operasyon zamanı gerektirdiğini ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ortalama ameliyat süresi TLH da TAH 'a göre daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı idi.  $108,85 \pm 36,4$  ve  $69 \pm 18,1$  ( $p < 0,001$ ). Bu sonuçlar da yine literatürle uyumlu olarak laparoskopik cerrahinin süresi açık cerrahiye göre uzun çıkmıştır. Bunun nedeni adezyon olan vakalarda diseksiyonun uzun sürmesi olmuş olabilir.

Çalışmamızda TLH grubunda 85 (%70) hastaya TAH grubunda ise 89% (%74) hastaya ek cerrahi yapıldı. Yapılan ek cerrahiler komplikasyon oranımızı arttırmadı. Preoperatif ortalama hemoglobin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Postoperatif ortalama hemoglobin seviyesi TLH grubunda TAH grubuna göre yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi.  $10,3-1,5$ gr/dl ve  $9,6-1,4$ gr/dl ( $p < 0,05$ ). Birçok çalışmada laparoskopik histerektomide intraoperatif ve perioperatif kan kaybı abdominal histerektomiden daha azdır (17, 18) Literatürde laparoskopinin komplikasyon oranları ile ilgili değişik oranlar bildirilmiştir. Johnson ve ark (19) %9,8-%11,1 arasında oran bildirmiştir. Makinen ve ark.nin (20) yaptığı 2434 hastayı kapsayan çalışmalarında LH uygulanan hastalarda komplikasyon oranını %19 olarak bildirmişlerdir. Harkki Siren ve ark. (21) 5104 olguluk laparoskopik histerektomi serisinde komplikasyon oranını %2,5 bulmuşlardır. Çalışmamızda genel komplikasyon oran TLH grubunda (%8,33), TAH grubunda (%5,86) idi. Wong ve ark. (22) Laparoskopik işlemlerde üriner trakt yaranma oranını %0,24 olarak tespit etmiştir Mesane yaranması üreter yaranmasına göre üç kat fazla görülmektedir. Genellikle geçirilmiş batin cerrahisi olan olgularda ön periton diseksiyonu veya kolpotomi yapılırken monopolar enerji kaynağının gereğinden uzun kullanılması veya uterin manipulatörün düzgün yerleştirilememesi ne bağlıdır. Çalışmamızda TLH grubunda, geçirilmiş batin cerrahisi olan bir olguda ön periton diseksiyonu sırasında 1 (%0,83) hastada mesane yaranması oluştu. Laparoskopik sütür ile intraoperatif olarak tamir edildi. Vezikovajinal veya üreterovajinal fistül görülmedi. Çalışmamızda hem TLH hem de TAH grubunda damar yaranması görülmedi. Shen ve ark.ları (23) bir çalışmalarında bildirdikleri komplikasyon oranı 284 hastada 6'dır (%2,11). Biz çalışmamızda her iki grupta da intestinal

komplikeasyon saptamadık. Histerektomi sonrası vaginal cuff dehisensi oranı %0,3 ile %3,1 arasında değişir ve abdominal ve vaginal histerektomiye kıyasla laparoskopik histerektomi sonrası daha sıktır (24). Vakaların tamamında vaginal cuff vajinal yoldan sıfır nolı poliglaktin 910 ile suture edildi. Çalışmamızda vaginal cuff dehisensi görülmedi. Çalışmamızda TLH ve TAH grubunda minör komplikeasyonlar 4 (%3,3) olarak bulundu. Laparoskopik histerektomide komplikeasyon oranı diğer işlemlere yakındır. Olsson ve ark. (25) 71 TLH ve 72 TAH olgusunu karşılaştırdıkları çalışmalarında TLH ve TAH komplikeasyon oranları arasında istatikselsel olarak fark bulamamışlardır. Jinekolojik laparoskopi cerrahisi sırasında, brakial pleksus yaralanması ve buna sekonder kuvvet ve his kaybı %0,16' dir (26). Bizim çalışmamızda da 1 (%0,83) vakada sol kolda hipoestezi ve güç kaybı meydana geldi. Fizik tedavi ile düzeldi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Vaka serisi sayımız düşüktür. Ayrıca çalışmamızda sonuçlara etkisi olabilecek faktörler değerlendirilmemiş olabilir.

## SONUÇ

Laparoskopik histerektomi seçilmiş hastalar için güvenli ve uygun bir minimal invaziv cerrahi işlemdir. Tecrübe gerektirmesi, ameliyat süresinin uzun olması, seçilmiş hastalar gerektirmesi gibi dezavantajlarına karşı daha az kan kaybı, daha çabuk iyileşme, daha erken taburcu olma, daha erken meslek ve sosyal hayata dönme, gibi avantajları vardır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. ACOG Committee Opinion No. 444: choosing the route of hysterectomy for benign disease. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 114 (5): 1156-8.
2. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009 (8): Cd003677
3. AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011; 18 (1): 1-3.
4. David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Daraï E. Surgical routes and complications of hysterectomy for benign disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007; 22 (1): 260-5.
5. Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic Hysterectomy. *Journal of Gynecologic Surgery*. 1989; 5 (2): 213-6.
6. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD003677
7. Mereu L, Carlin R, Pellegrini A, Guasina F, Berlanda V, Tateo S. Total laparoscopic hysterectomy for benign disease: outcomes and literature analysis. *Gynecological Surgery*. 2018; 15 (1): 19.
8. Yada-Hashimoto N, Onoue M, Yoshimi K, Hisa T, Kodama M, Otsuka H, et al. Total laparoscopic hysterectomy in patients with previous abdominal surgery. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011; 284 (6): 1467-71.
9. Donnez O, Donnez J. A series of 400 laparoscopic hysterectomies for benign disease: a single centre, single surgeon prospective study of complications confirming previous retrospective study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010; 117 (6): 752-5.
10. King CR, Giles D. Total Laparoscopic Hysterectomy and Laparoscopic-Assisted Vaginal Hysterectomy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2016; 43 (3): 463-78.
11. Candiani M, Izzo S, Bulfoni A, Riparini J, Ronzoni S, Marconi A. Laparoscopic vs vaginal hysterectomy for benign pathology. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009; 200 (4): 368.e1-7.
12. Morelli M, Caruso M, Noia R, Chiodo D, Cosco C, Lucia E, et al. [Total laparoscopic hysterectomy versus vaginal hysterectomy: a prospective randomized trial]. *Minerva ginecologica*. 2007; 59 (2): 99-105.

13. Phipps A, Cucinella G, Venezia R, Castelli A, Cittadini E. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: an assessment of the learning curve in a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 1999; 14 (12): 2996-9.
14. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ (Clinical research ed).* 2004; 328 (7432): 129.
15. Leung SW, Chan CS, Lo SFL, Pang CP, Pun TC, Yuen PM. Comparison of the different types of laparoscopic total hysterectomy". *Journal of minimally invasive gynecology.* 2007; 14 (1): 91-6.
16. Härkki-Sirén P, Sjöberg J, Toivonen J, Tiitinen A. Clinical outcome and tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79: 86.
17. Howard FM, Sanchez R. A comparison of laparoscopic assisted vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy. *J Gynecol Surg.* 1993; 9 (2): 83-90.
18. Seracchioli R, Venturoli S, Vianello F, Govoni F, Cantarelli M, Gualerzi B, et al. Total laparoscopic hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in the presence of a large uterus. *J Am Ass Gynecol Laparosc.* 2002; 9: 333-8.
19. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr L, Garry R. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 1478.
20. Mäkinen J, Johansson J, Tomas C, Tomas E, Heinonen PK, Laatikainen T, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001; 16: 1473-8.
21. Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol.* 1999 Jul;94(1):94-8.
22. Wong JMK, Bortoletto P, Tolentino J, Jung MJ, Milad MP. UrinaryTractInjury in Gynecologic Laparoscopy for Benign Indication: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 100-8.
23. Shen CC, Lu HM, Chang SY. Characteristics and management of large bowel injury in laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2009; 9: 35-9.
24. Blikkendaal MD, Twijnstra AR, Pacquee SC, Rhemrev JP, Smeets MJ, de Kroon CD et al. Vaginal cuff dehiscence in laparoscopic hysterectomy: influence of various suturing methods of the vaginal vault. *Gynecol Surg* 2012; 9: 393-400.
25. Olsson JH, Ellström M, Hahlin M. A randomized prospective trial comparing laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:345-50.
26. Shveiky D, Aseff JN, Iglesia CB. Brachial plexus injury after laparoscopic and roboticsurgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17: 414-420.

## Evaluation of cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers and subclinical atherosclerosis in patients with hemophilia

### *Hemofili hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin, inflamatuvar belirteçlerin ve subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi*

Sukriye Miray Kilincer Bozgul<sup>1</sup>  Fatos Dilan Atilla<sup>2</sup>  Gunes Ak<sup>3</sup>  Ugur Onsel Turk<sup>4</sup>   
Burcu Barutcuoglu<sup>3</sup>  Guray Saydam<sup>5</sup>  Fahri Sahin<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Bakircay University, Ciğli Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Biochemistry, Izmir, Türkiye

<sup>4</sup> Kardiyoritm Cardiac Health Center, Department of Cardiology, Izmir, Türkiye

<sup>5</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Ege Adult Hemophilia and Thrombosis Center, Izmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** To assess and compare the risk factors of cardiovascular disease (CVD) between patients with hemophilia (PwH) and healthy controls in a single center cohort in Türkiye.

**Materials and Methods:** Anthropometric parameters including height, weight, and body mass index were recorded. Fasting glucose, HbA1c, high sensitive C-Reactive Protein (hs-CRP), adiponectin, lipid parameters (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides) were assessed. International Physical Activity Questionnaires (IPAQ) and carotid intima media thickness (CIMT) measurements were performed. The data from PwH (n=80) and healthy controls (n=36) were compared. Independent associates of CIMT value were analyzed.

**Results:** Hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome and smoking frequencies were remarkable in PwH. Family history of CVD was significantly more frequent ( $p=0.005$ ) and when considered with IPAQ scores; PwH was much more sedentary than controls ( $p<0.001$ ). Total cholesterol, LDL-cholesterol were significantly higher in the control group ( $p=0.003,=0.003$ ) while hs-CRP levels were higher in PwH ( $p=0.009$ ). Age and IPAQ score were significant independent predictors of CIMT ( $p=0.004$  and  $0.003$ , respectively).

**Conclusion:** As a result of aging; PwH exposure to the same CVD risk factors as the general population. Screening for CVD risk factors in PwH other than hemophilia evaluation will be essential.

**Keywords:** Hs-CRP, hemophilia, subclinical atherosclerosis, CIMT.

## ÖZ

**Amaç:** Türkiye'de tek merkezli bir çalışmada hemofili hastaları ile sağlıklı kontroller arasında kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerini değerlendirmek ve karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Boy, kilo ve vücut kitle indeksi gibi antropometrik parametreler kaydedildi. Açlık glukozu, HbA1c, yüksek duyarlılık C-Reaktif Protein (hs-CRP), adiponektin, lipid parametreleri (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit) değerlendirildi. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) ve karotis intima media kalınlık (KIMK) ölçümleri yapıldı. Hemofili (n=80) ve sağlıklı kontrollerden (n=36) elde edilen veriler karşılaştırıldı. KIMK değerinin bağımsız değişkenleri analiz edildi.

Corresponding author: Sukriye Miray Kilincer Bozgul

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

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

Application date: 01.04.2022

Accepted: 09.05.2022

**Bulgular:** Hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve sigara içme sıklığı hemofili hastalarında dikkat çekiciydi. Ailede KVH öyküsü anlamlı olarak daha sıkı ( $p=0,005$ ) ve IPAQ skorları ile değerlendirildiğinde; hemofili hastaları, kontrollere göre daha sedantardı ( $p<0,001$ ). Total kolesterol, LDL-kolesterol kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,003,=0,003$ ), hs-CRP seviyeleri ise hemofili hastalarında daha yüksekti ( $p=0,009$ ). Yaş ve IPAQ skoru KIMK'nin anlamlı bağımsız belirleyicileri (sırasıyla  $p=0,004$  ve  $0,003$ ).

**Sonuç:** Yaşlanma sonucunda; hemofili hastaları genel popülasyonla aynı KVH risk faktörlerine maruz kalmaktadır. Hemofili değerlendirmesi dışında; KVH risk faktörlerinin taranması da gerekli olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Hs-CRP, hemofili, subklinik ateroskleroz, KIMK.

## INTRODUCTION

Aging hemophilia patients are confronted with many chronic diseases apart from medical problems related to coagulation disorder; particularly atherosclerosis. In the past, it was believed that hemophilia is a protecting factor from cardiovascular disease (CVD) due to hypocoagulable state (1), but it is a fact that; atherothrombotic events also occur in patients with hemophilia (PwH) (2). Although different results have been reported on whether long-term hypocoagulation protects from atherogenesis, a multicenter and cross-sectional study found subclinical atherosclerosis findings in obese hemophilia A patients at a rate similar to the obese control group (3). CVD risk factors have also been reported to be common in PwH from a retrospective multicenter study; among 294 PwH only 72 of them (24.5%) had no risk factors while 151 patients (42%) had 1 or 2 risk factors (4). Also in the same study CVD events were reported in 24 patients which means 8.2 % of the population. Clinicians are expected to encounter an increased rate of CVD in practice, risk factors are needed to be clarified.

We hypothesized that CVD risk factors among PwH should be common similarly as non-hemophiliac populations. Therefore we aimed to determine the risk factors of CVD, CIMT measurement values as an early marker of atherosclerosis, their possible relationship with risk factors of CVD in PwH and to compare with non-hemophiliac controls.

## MATERIALS and METHODS

### Participants

Ethical approval for the present study was obtained from the ethics committee of Ege University Faculty of Medicine on 04.09.2012 (B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/1362/552), conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and funded by Ege University Scientific

Project Research Unit. Written consent was obtained from the patient (or legal guardian) that his medical data can be published. Data collection was performed for the male PwH aged 18 years and older visiting Ege Adult Hemophilia and Thrombosis Center at Ege University Hospital, Izmir.

The control group was recruited through placement of an advertisement in Ege University Hospital. Excluding criteria for the control group were having coronary artery disease, hypertension, diabetes mellitus or hyperlipidemia in medical history. Hemophilia type (Hemophilia A and B), severity of disease, age, medication history, priorly diagnosed hypertension, diabetes, serological and virus load test results of hepatitis C (HepC), serological test results of human immunodeficiency virus (HIV) and smoking were recorded from patients' electronic medical records. The PwH were divided into two groups. Those with mild hemophilia were grouped as non-severe; those with moderate and severe hemophilia were grouped as moderate-to-severe hemophilia. Weight and height were measured and body mass index (BMI) was calculated as weight divided by height squared ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). The overweight range is defined as if BMI is 25-29.9  $\text{kg}/\text{m}^2$  and obesity range is defined as if BMI is  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  (5). International Diabetes Federation (IDF) criteria was used for the diagnosis of Metabolic syndrome (6).

### Physical activity assessment

Validated Turkish short form of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to assess leisure time physical activity, domestic and gardening activity, work-related physical activity and transport related physical activity. The physical activity score was calculated as metabolic equivalent, which is a measure of energy expenditure per week; -minutes/week and classified in three levels. At least 3000 MET-minutes/week was classified as high activity, 600



MET-minutes/weeks was classified moderate activity and lower than 600 MET-minutes/weeks was low activity (7).

#### *Laboratory assessment*

Venous blood samples were drawn after 12-14 hours of overnight fasting. Serum total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, glucose, HbA1c, high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) were measured (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated with Friedewald's equation, for TG levels less than 400 mg/dL. Dyslipidemia was defined as the use of lipid lowering drugs and/or LDL-C was more than 160 mg/dL and/or TC was higher than 240 mg/dL and/or fasting or nonfasting TG level higher than 500 mg/dL (8). According to American Diabetes Association criteria participants were considered diabetic if the fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dL or HbA1c  $\geq 6.5\%$ . In the absence of unequivocal hyperglycemia, diabetes diagnosis required two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples. Impaired fasting glucose was defined as fasting plasma glucose levels between 100 and 125 mg/dL (9). Inhibitors (neutralizing antibodies against FVIII or FIX) were documented as present if the patient was positive for inhibitors at any time point during data collection. Serum samples for adiponectin measurement were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis was conducted. All patients' serum adiponectin was measured consecutively at the same day by sandwich enzyme immunoassay technique using ELISA kit (Assaypro LLC, St. Charles, USA, Catalog No: EA2500-1).

#### *Cardiovascular examination*

Physical examination determined the body mass index, waist circumference and blood pressure. Systolic and diastolic blood pressures were measured at the right brachial artery at a sitting position after ten minutes of resting. The mean of 2 measurements was used. Hypertension was defined as a systolic blood pressure of  $\geq 140$  mmHg and a diastolic blood pressure of  $\geq 90$  mmHg, or use of antihypertensive medication; as reported for previous reports on hypertension in PwH (10).

Carotid intima-media thickness (CIMT) measurement was performed for both main carotid arteries with the patient in a supine

position and head tilted backwards as described previously (11). CIMT measurement was obtained with Philips En Visor C device, using a 7.5-11 MHz phased array linear probe by a blinded cardiologist. From the main carotid artery bulb, a 1cm segment was identified within the first 2 cm distal region and the acquired images were transferred to the computer system. From these images, a special intima-media thickness measurement program (M' Ath ver. 2.0; Metris, Argenteuil, France) was used to determine the maximum and average CIMT values of the segment. The mean CIMT values of both carotid arteries were calculated and then these values were evaluated separately. Extreme CIMT as an independent predictor of potential coronary events was accepted  $\geq 1$  mm based on evidence from epidemiologic study (12).

#### *Statistical Analyses*

To summarize the data derived from the study, descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  standard deviation or median (min-max) depending on the normality distribution of the variables. Categorical variables were expressed as number and percentage. The Kolmogorov-Smirnov test and the Shapiro-Wilk test were used to check the normality of the numerical variables. In comparison of the two independent groups, independent samples t-test was used when the numerical variables distributed normally, whereas the Mann-Whitney U test was used when the numerical variables did not distribute normally. The differences between the categorical variables were compared with the Pearson chi-square in 2x2 tables where the expected cells  $\geq 5$ , and the Fisher's Exact Test in tables where the expected cells  $< 5$ . Depending on the distribution, correlations between the numerical variables were assessed by Spearman's Rho coefficient. To determine the independent associates of the CIMT value, univariate and multivariate linear regression analyses were performed.

"Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.2.22) [Computer Software] (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) and JASP (Version 0.13) (Retrieved from <https://jasp-stats.org>) was used for the performance of the statistical analyses. A p-value  $< 0.05$  was accepted as statistically significant.

## **RESULTS**

Overall, there were 80 hemophilia patients. Of these, 62 patients had hemophilia A (77.5%) and

the rest of the patients had hemophilia B. Thirty-six control subjects were included in the study. Based on the plasma factor level, 28 patients had non-severe (mild to moderate) hemophilia, whereas 52 patients (65%) had severe hemophilia. Only 2 patients (2.5%) had a factor inhibitor in the whole cohort. In the whole group, 61 patients (76.3%) were receiving prophylactic factor treatment. CIMT measurement was only completed by 66 patients and 22 controls.

The mean age of hemophiliacs and control subjects were comparable. Waist circumference and BMI values were similar in both groups. Although more patients had metabolic syndrome in the hemophilia group, there was no statistically significant difference between the hemophilia and the control groups. In terms of other major cardiovascular risk factors, only family history of cardiovascular disease was significantly more prevalent in the hemophilia group. Rates of diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypertension and smoking were similar in the both groups. With regards to physical activity, the hemophilia group was much more sedentary. The median IPAQ score was 3552 [1080 – 9666] (met/minute/week) in the control subjects, whereas it was only 412 [165 – 5544] (met/minute/week) in the hemophilia patients ( $p<0.001$ ). Interestingly, despite much more physical activity, the median total and LDL cholesterol levels were significantly higher in the control subjects compared with the hemophiliacs. Fasting plasma glucose and HbA1c values were similar in both groups. Again, there was no difference with regards to mean serum adiponectin levels between the groups. Serum hs-CRP values were significantly higher in hemophilia patients than that of the controls. Median CIMT were 0.6 mm [0.5 – 0.8] and 0.7 mm [0.4 – 1.3] in the control subjects and hemophilia patients, respectively ( $P=0.117$ ). Table-1 summarizes the clinical and demographic characteristics and laboratory findings in the control and hemophilia groups.

Anthropometric measurements were comparable in both groups. There was no difference in terms of major cardiovascular risk factors between patients with hemophilia A and patients with hemophilia B. HbA1c levels and blood lipids were also similar in both groups.

There was no significant difference between two hemophilia groups' physical activity measured as IPAQ score ( $p<0.8$ ), CIMT ( $p<0.4$ ), serum hs-CRP ( $p<0.7$ ) and adiponectin ( $p<0.06$ ). Median BMI and mean waist circumference in patients and control groups were 26.2/24.9 kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.443$ ); 95.5/92.6 cm ( $p=0.2$ ), respectively.

The severe cases were significantly higher in patients with hemophilia A than patients with hemophilia B. On the other hand, no difference was observed regarding the rate of prophylactic factor treatment or the presence of factor inhibitors between the groups. When we look at the potential differences between non-severe (mild to moderate) and severe patients in terms of cardiovascular risk factors; the frequency of metabolic syndrome was significantly higher in the moderate-severe hemophilia group than the mild ones. Median CIMT values in addition to other laboratory parameters were similar in both groups. Physical activity evaluated by IPAQ score among severe hemophilia patients was not different from patients with nonsevere hemophilia. Table-2 summarizes the clinical and laboratory findings in hemophilia patients that were classified into severity groups.

Carotid intima-media thickness was positively correlated with serum hs-CRP values. There was a moderate negative correlation between the IPAQ score and the CIMT thickness as well. Waist circumference and BMI also showed significant positive correlations with the CIMT. Correlation coefficients are shown in Table-3.

Univariate and multivariate linear regression models to determine the independent associates of CIMT among hemophilia patients were applied. Only age and IPAQ score were left significant predictors of CIMT. Table-4 demonstrates univariate and multivariate linear regression analyses showing independent associates of CIMT.

There was a remarkable result among patient characteristics which we need to mention in detail. None of the participants was HIV positive. Approximately one-fifth (26%) were hepatitis C infected, but none had the existence of structural liver disease.

**Table-1.** Comparison of the clinical and demographic characteristics and laboratory findings between the control and hemophilia groups.

	Control Group (n=36)	Hemophilia Group (n=80)	P-value
Age (years)	36.1±11.2	36.7±11.5	0.707
Waist circumference (cm)	34 [23 – 69]	36 [18 – 64]	0.201
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	92.6 ± 11.1	95.5 ± 11.4	0.443
Smoking, yes (%)	21 (58.3)	36 (45)	0.184
Hypertension, present (%)	1 (2.8)	10 (12.5)	0.169
Diabetes mellitus, present (%)	0 (0)	8 (10)	0.056
Family history of CVD, present (%)	12 (33.3)	49 (61.3)	<b>0.005</b>
Metabolic syndrome, present (%)	5 (13.9)	19 (23.8)	0.225
Hyperlipidemia, present (%)	1 (2.8)	8 (10)	0.270
Systolic blood pressure (mmHg)	120 [100 – 150]	120 [100 – 210]	0.076
Diastolic blood pressure (mmHg)	80 [65 – 90]	80 [60 – 120]	0.316
CIMT (mm)	0.6 [0.5 – 0.8]	0.7 [0.4 – 1.3]	0.117
IPAQ score (met/minute/week)	3552 [1080 – 9666]	412 [165 – 5544]	<b>&lt;0.001</b>
Total cholesterol (mg/dL)	198.5 [152 – 337]	178 [96 – 275]	<b>0.003</b>
LDL cholesterol (mg/dL)	122 [84 – 228]	107 [37 – 227]	<b>0.003</b>
Triglycerides (mg/dL)	136.5 [56 – 501]	111.5 [39 – 1018]	0.22
HDL cholesterol (mg/dL)	39 [31 – 80]	41 [30 – 75]	0.643
Fasting plasma glucose (mg/dL)	83 [62 – 148]	85.5 [15 – 340]	0.230
HbA1C (%)	5.3 [4.9 – 6.4]	5.4 [4.4 – 9.7]	0.489
hs-CRP (mg/dL)	0.1 [0 – 1.5]	0.2 [0 – 2]	<b>0.009</b>
Adiponectin (µg/mL)	9.4 [1.9 – 19.8]	8.2 [3.2 – 40]	0.487

Descriptive statistics were presented mean ± standard deviation / median [Min. – Maks.] in metric variables, and number (%) in categorical variables. Bold p-values were accepted as statistically significant (p<0.05). BMI: body mass index, CVD: cardiovascular disease, CIMT: Carotid intima-media thickness, hs-CRP: high sensitive C-reactive protein, IPAQ: International Physical Activity Questionnaires

**Table-2.** Comparison of the clinical and demographic characteristics and laboratory findings according to severity of hemophilia.

	Severity of Hemophilia		P-value
	Non-severe (n=28)	Moderate-to-severe (n=52)	
Age (years)	38.9 ± 12.7	35.6 ± 10.7	0.287
Waist circumference (cm)	38.5 [18 – 64]	35 [18 – 59]	0.816
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	95.1 ± 12.6	95.7 ± 10.9	0.972
Smoking, yes (%)	26.4 [17.5 – 39.8]	26.2 [17.4 – 35.5]	0.109
Hypertension, present (%)	16 (57.1)	20 (38.5)	0.308
Diabetes mellitus, present (%)	5 (17.9)	5 (9.6)	0.999
Family history of CVD, present (%)	3 (10.7)	5 (9.6)	0.683
Metabolic syndrome, present (%)	18 (64.3)	31 (59.6)	0.044
Hyperlipidemia, present (%)	3 (10.7)	16 (30.8)	0.999
Systolic blood pressure (mmHg)	3 (10.7)	5 (9.6)	0.552
Diastolic blood pressure (mmHg)	120 [100 – 210]	130 [90 – 180]	0.600
CIMT (mm)	80 [60 – 120]	75 [60 – 110]	0.197
IPAQ score (met/minute/week)	0.7 [0.4 – 1.3]	0.6 [0.5 – 1.1]	0.703
Total cholesterol (mg/dL)	462 [165 – 4108]	338 [165 – 5544]	0.880
LDL cholesterol (mg/dL)	175.5 [109 – 275]	179 [96 – 260]	0.743
Triglycerides (mg/dL)	109 [61 – 227]	106.5 [37 – 181]	0.916
HDL cholesterol (mg/dL)	113.5 [39 – 1018]	111.5 [43 – 1018]	0.545
Fasting glucose (mg/dL)	41 [25 – 66]	40 [30 – 75]	0.762
HbA1C (%)	83.5 [15 – 139]	86 [59 – 340]	0.167
hs-CRP (mg/dL)	5.5 [4.8 – 7]	5.3 [4.4 – 9.7]	0.880
Adiponectin (µg/mL)	0.2 [0 – 2]	0.2 [0 – 2]	0.112
Inhibitor, present (%)	7.5 [3.2 – 14.6]	8.5 [3.7 – 40]	0.539
Propylaxis	0 (0)	2 (3.8)	
Yes (%)	21 (75)	40 (76.9)	0.847
No (%)	7 (25)	12 (23.1)	

Descriptive statistics were presented mean ± standard deviation / median [Min. – Maks.] in metric variables, and number (%) in categorical variables. Bold p-values were accepted as statistically significant (p<0.05). BMI: body mass index, CVD: cardiovascular disease, CIMT: Carotid intima-media thickness, hs-CRP: high sensitive C-reactive protein, IPAQ: International Physical Activity Questionnaires

**Table-3.** Correlations of carotid intima-media thickness (CIMT)

	Mean CIMT	
	r	P-value
hs-CRP (mg/dL)	0.295	<b>0.006</b>
IPAQ (met/minute/week)	-0.564	<b>&lt;0.001</b>
Waist circumference (cm)	0.305	<b>0.004</b>
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	0.302	<b>0.005</b>

*Bold p-values were accepted as statistically significant (p<0.05). BMI: body mass index, CIMT: Carotid intima-media thickness, hs-CRP: high sensitive C-reactive protein, IPAQ: International Physical Activity Questionnaires*

**Table-4.** Univariate and multivariate linear regression analyses showing independent associates of CIMT

	Crude Beta [95%CI]	crude P value	Adj. Beta [95%CI]	adj. P value
Age	0.01 [0.0.01]	<b>&lt; 0.001</b>	0 [0.0.01]	<b>0.004</b>
Smoking: 1 vs 0	0.07 [-0.01.0.15]	0.072	0.04 [-0.02.0.11]	0.219
HT: 1 vs 0	0.18 [0.06.0.31]	<b>0.005</b>	-0.03 [-0.16.0.1]	0.659
DM: 1 vs 0	0.28 [0.16.0.4]	<b>&lt; 0.001</b>	0.12 [-0.02.0.26]	0.099
Systolic blood pressure	0 [0.0]	<b>0.017</b>	0 [0.0]	0.598
BMI	0.01 [0.0.02]	<b>0.011</b>	0.01 [0.0.01]	0.064
LDL cholesterol	0 [0.0]	<b>0.002</b>	0 [0.0]	0.097
Adiponectin	0 [-0.01.0.01]	0.518	0 [-0.01.0]	0.435
IPAQ	0 [0.0]	<b>&lt; 0.001</b>	0 [0.0]	<b>0.003</b>

*BMI: Body mass index, DM: diabetes mellitus, HT: Hypertension, IPAQ: International Physical Activity Questionnaires*

## DISCUSSION

In this study we researched CVD risk factors in PwH and healthy controls. We reported that the PwH were more sedentary, had a higher frequency of family history and almost half of them were smokers. Also, an inflammatory marker; Hs-CRP, was significantly higher in PwH. CIMT, which is a subclinical atherosclerosis marker, was similar with controls. There was also a strong negative correlation between physical activity score and CIMT.

Hypertension is one of the modifiable risk factors that increase cardiovascular morbidity and mortality. Almost a quarter of PwH (n=17) were hypertensive while 12.5% of patients were using anti-hypertensive drugs and 7 patients were newly diagnosed in our study. Although there are few studies on this subject, the remarkable thing is that the prevalence of HT in hemophilia patients is similar to the general population and even increased in some countries ranging from 19.7% to 49.1% (4,10) (13-15). In our cohort; patients were diagnosed with essential hypertension and none were attributed to secondary causes. Another point to keep in mind

is to screen for subclinical target organ damage with a diagnosis of hypertension.

Our findings showed also that obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome frequencies were also notably high in PwH. In our cohort 16.6% of patients (n= 11) were obese and 45% (n=36) of patients were overweighted. Obesity prevalence is alarming in PwH [4, 16, 17] and our study supports the literature on this subject. Type 2 diabetes mellitus was found in 10 % of PwH (n=8) and all of them were under anti-diabetic medication. Our results also showed that 21.2 % of PwH (n=14) had impaired fasting glucose. There are conflicting results on the prevalence of diabetes mellitus in PwH (16, 18) while it was similar to our findings in ARCHER study (4). The point to be emphasized here is that it should not be forgotten that diabetes mellitus is considered equivalent to coronary artery disease. The frequency of metabolic syndrome was found to be 23.8% in hemophiliacs whereas it was 13.9% in controls. Our findings were also compatible with the Turkish data (19) which has reported that 25% of PwH > 18 years old had MetS.

Serum total and LDL-cholesterol, was significantly lower in PwH than controls in our

study. Similar to our results, serum LDL-cholesterol was significantly lower in Japanese PwH than controls (10). Furthermore, in a recent Turkish study by Yildiz et al, PwH had lower total and LDL-cholesterol levels than controls (19). Although low LDL-cholesterol is associated with HCV infection (20), only one-fifth patients were hepatitis C infected in our study. Further studies are needed to clarify the reasons why total and LDL-cholesterol levels are lower in PwH. 45% of PwH were smoking among PwH and also in Canadians the smoking frequency was mentioned as 21.8 % (4). Smoking; a well-known risk factor for CVD was mentioned before that being a smoker in any time compared with non-smokers; increased the CVD risk 3.12 times (2).

IPAQ scores of PwH were significantly lower than the control group in the current study. In addition to hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity and smoking, sedentary life is one of the modifiable CVD risk factors. In the PURE study; higher physical activity (compared with < 600 Met/minutes/week, 600-3000 Met/minutes/week and >3000 (Met/minutes/week) was associated with lower risk of mortality and CVD (21). At least 500-1000 met/minutes/week was recommended to reduce CVD risk in current guidelines (22); in our study IPAQ scores of PwH were under the recommended range. While it was recommended to avoid physical activity in the past because of bleeding risk, nowadays physical activity seems essential for maintenance of health (23).

In addition to age and male gender, family history is another unfavorable risk factor and was found in 61.3 % of PwH which was also more frequent than controls. Although the lipid profile was significantly lower, strong family history of CVD, low IPAQ scores and smoking highlight the increased risk of CVD. No difference was determined in the CVD risk factors by treatment approach (prophylaxis vs on-demand therapy); similarly with current literature (2).

Hs-CRP was first mentioned by Sood et al as a risk factor in PwH for CVD (2). To the best of our knowledge we have not seen a study comparing the inflammatory marker hs-CRP between PwH and healthy controls. We found significantly higher hs-CRP levels in the hemophilia group than controls ( $p=0.009$ ). Significantly low IPAQ score and significantly higher hs-CRP in our PwH is an important finding in terms of CVD risk. There has not been a recommendation in professional guidelines for the routine use of hs-

CRP to screen the CVD risk in the general population; but it seems reasonable in selected populations who have family history of early ischemic heart disease, obesity, and/or sedentary lifestyle (24). Clinical use of serum biomarkers for the detection of cardiovascular diseases in PwH will be in the areas of research in the future, however adiponectin did not achieve a significant difference in our study.

CIMT showed no significant difference between PwH and healthy controls. However extreme CIMT with  $\geq 1$  mm was determined in 4 PwH, while it was less than 1mm in the control group. Important data from the literature come from Zwiers et al.(25); the mean CIMT in PwH was 0.8 mm which is similar to our study cohort. More importantly, in the same study it was mentioned that the mean CIMT; who had a major adverse cardiovascular event history, was 1.09 mm which reveals the importance of the risk that our patients are at.

One of the important points to be mentioned in our study is the negative correlation between the IPAQ score and CIMT. Physical inactivity was associated with increased CIMT by Kadoglou et al. (26) and in a study researching the use of CIMT for CVD risk prediction; 11% increased risk of myocardial infarction with each 0.1 mm increase of CIMT was determined (27). Factors affecting CIMT other than physical activity were mentioned as aging, hypertension, left ventricular hypertrophy, insulin resistance and metabolic syndrome (28). In our study weak correlations between CIMT and hs-CRP, waist circumference and BMI were found. Associations between CIMT and biological markers were also researched and high levels of hs-CRP were associated with increased CIMT (29). We also found that age and IPAQ scores were independent associates of CIMT in all participants.

## CONCLUSION

This study determined the cardiovascular risk factors for PwH in Türkiye. In particular, we highlight that physical activity status is an important risk factor for CVD in PwH. Since joint dysfunctions are an important problem in PwH, increasing physical activity to reduce CVD risk factors should be carefully followed-up. PwH who are prone to be sedentary and overweight should be more closely monitored for traditional cardiovascular risk factors and receive counseling and preventive measures. Serial CIMT measurement as a non-invasive method for

early diagnosis of atherosclerosis would be beneficial in this population. As the risk factors are similar to the normal population, studies on

the management of these risk factors will also be needed in the future.

**Conflict of interest:** The authors declare no potential conflict of interest.

## References

1. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007; 110: 815-25.
2. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018; 2: 1325-33.
3. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2012; 10 (1): 30-7.
4. Minuk L, Jackson S, Iorio A, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia*. 2015; 21 (6): 736-41.
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129: 102-38.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23: 469-80.
7. Saglam M, Arikan H, Savci S, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills*. 2010; 111: 278-84.
8. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18 (Supplement 1):1-78.
9. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 (Supplement 1): 67-74.
10. Nagao A, Suzuki N, Takedani H, et al. Ischaemic events are rare, and the prevalence of hypertension is not high in Japanese adults with haemophilia: First multicentre study in Asia. *Haemophilia*. 2019; 25: 223-30.
11. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens*. 2004; 22: 1309-16.
12. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995. 1995; 26: 386-91.
13. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011; 105:274-8.
14. von Drygalski A, Kolaitis NA, Bettencourt R, et al. Prevalence and risk factors for hypertension in hemophilia. *Hypertension*. 2013; 62: 209-15.
15. Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmström M, Berntorp E, Astermark J. Hypertension and cardiovascular diseases in Swedish persons with haemophilia - A longitudinal registry study. *Thromb Res*. 2019;181:106-11.
16. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22: 402-6.
17. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia*. 2008; 14: 1035-8.
18. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol*. 2005; 79: 36-42.
19. Yıldız M, Özdemir N, Önal H, Koç B, Eliuz Tipici B, Zülfiyar B. Evaluation of Unfavorable Cardiovascular and Metabolic Risk Factors in Children and Young Adults with Haemophilia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019; 11: 173-80.

20. Shimizu K, Soroida Y, Sato M, et al. Eradication of hepatitis C virus is associated with the attenuation of steatosis as evaluated using a controlled attenuation parameter. *Sci Rep.* 2018; 8: 7845.
21. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet.* 2017;390:2643-2654.
22. Jeong SW, Kim SH, Kang SH, et al. Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2019; 40: 3547-3555.
23. Taylor S, Room J, Barker K. Physical activity levels in men with Haemophilia-A single centre UK survey. *Haemophilia.* 2020; 26 (4): 718-725.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373:1175-82.
25. Zwiers M, Lefrandt JD, Mulder DJ, et al. Coronary artery calcification score and carotid intima-media thickness in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (1): 23-9.
26. Kadoglou NP, Iliadis F, Liapis CD. Exercise and carotid atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 35: 264-72.
27. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 1245-9.
28. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23: 18-31.
29. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med.* 2008; 40: 21-44.

## Uzmanlık öğrencilerinin branş tercihlerini etkileyen faktörler arasında şiddetin yeri

*The place of violence among the factors affecting the branch preferences of specialization students*

Engin Bayrakçı<sup>ID</sup> Hülya Güler<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 hekimlerin sağlık alanında yaşadıkları şiddet deneyimlerinin uzmanlık tercihlerine etkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görevli 704 tıpta uzmanlık öğrencisi olduğu belirlendi. 25.05.2020-25.03.2021 tarihleri arasında tıpta uzmanlık öğrencilerinin 394'üne ulaşılarak yüz yüze anket uygulandı. 389 anket değerlendirmeye alındı. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 programı ile yapıldı. İstatistiksel çözümlenmelerde Pearson Ki-kare testi uygulandı. İki'den fazla grubu olan karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Katılımcıların %51,7'si erkek, %48,1'i kadındı. Tıpta uzmanlık eğitimi öncesinde, hekimlerin %54,5'inin şiddete maruz kaldığı ve %76,9'unun şiddete tanık olduğu belirlendi. Sağlıkta şiddete tanık olmanın branş seçiminde anlamlı derecede etkili olduğu bulundu ( $p=0,005$ ). Temel bilimler katılımcıları tarafından branş seçiminde şiddetle ilgili faktörlere anlamlı derecede daha fazla öncelik verildiği belirlendi ( $p < 0,001$ ). Çalıştığı kurumda, şiddete maruz kalanların ( $p=0,002$ ) ve tanık olanların ( $p=0,014$ ) anlamlı olarak yüksek oranda branş değiştirmeyi düşündüğü saptandı. Ayrıca katılımcıların %22,9'unun tıp mesleği dışında bir iş yapmak istediği belirlendi.

**Sonuç:** Sağlık sistemindeki sorunların giderilmesi, toplumun eğitilmesi, medyanın etkin kullanımı ve yargı kurumlarının aldığı kararların caydırıcı olması sağlıkta şiddetin önlenmesinde oldukça önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Anket, hekim, sağlık, şiddet, tıpta uzmanlık.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to determine the effect of the violence experiences in healthcare of the physicians who get specialty training in medicine at Ege University Faculty of Medicine, on their choice of specialization.

**Materials and Methods:** It was determined that there were 704 resident physicians working at the Ege University Faculty of Medicine. Between 25.05.2020 and 25.03.2021, 394 of them were reached and face-to-face survey was applied to them. A total of 389 questionnaires were evaluated. Data were analyzed with the IBM SPSS Statistics 25.0 Program. Pearson Chi-square test was used for statistical analysis. Bonferroni correction was performed for comparisons with more than two groups. P-value less than 0.05 was evaluated as statistically significant.

**Results:** 51.7% of the participants were male and 48.1% were female. It was determined that 54.5% of all physicians were exposed to violence before specialty training in medicine, and 76.9% of them witnessed violence.

Sorumlu yazar: Engin Bayrakçı  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir,  
Türkiye  
E-posta: enginbayrakci0@gmail.com  
Başvuru tarihi: 06.04.2022 Kabul tarihi: 09.05.2022



*It was found that witnessing violence in healthcare was significantly effective in choosing a specialty ( $p=0.005$ ). It was determined that participants in basic sciences gave more priority to factors related to violence for selection of specialty ( $p<0.001$ ). It was determined that physicians who were exposed violence and witnessed violence in the institution where they work had thoughts for changing their specialty as statistically significant ( $p=0.002$ ,  $p=0.014$ , respectively). In addition, it was determined that 22.9% of the participants wanted different occupation other than the medical profession.*

**Conclusion:** *Eliminating the problems in the health system, educating the society, using the media effectively and the deterrent decisions taken by the judicial institutions are very important for preventing violence in healthcare.*

**Keywords:** *Survey, physician, health, violence, expertise in medicine.*

## GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlıkta şiddet her geçen gün artan bir olgu haline gelmiştir (1). Son yıllarda, bazı dahili ve cerrahi branşlara talebin azaldığı, temel tıp bilimleri branşlarının ise tamamına yıllar içerisinde artan bir talep olduğu, sağlıkta şiddetin; tıpta uzmanlık alanı (TUA) tercihlerini etkilediği ve hasta ile doğrudan temas halinde olunmayan branşlara olan ilginin arttığı görülmektedir (1, 2).

Tıpta uzmanlık alanı seçiminde; kişisel ilgi ve yetenekler başta olmak üzere, iş yükü, maddi getiri, kişisel rol model, saygınlık, ailevi nedenler, tıp eğitimi sırasında kazanılan deneyimler, cinsiyet gibi pek çok faktör etkili olmaktadır (2-7).

Literatür incelendiğinde, özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda şiddete uğrama kaygısının da artan oranlarda bu faktörler arasında yer edindiği göze çarpmaktadır (2, 8-11).

Sağlık alanında şiddet olgularının istatistiksel olarak değerlendirildiği pek çok çalışma olup literatürde sağlıkta şiddetin, tıpta uzmanlık öğrencilerinin branş seçimindeki etkisine yönelik kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, sağlık çalışanlarına yönelik artmakta olan şiddet olaylarının TUA seçimindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu çalışmanın evreni, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapan tıpta uzmanlık öğrencilerinden oluşmaktadır. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.04.2020 tarihli 20-4T/11 karar no.lu etik kurul onayı alındı. Çalışma verileri gerekli izinler alındıktan sonra 25.05.2020-25.03.2021 tarihleri arasında toplandı. Araştırma tarihleri arasında toplam 704 tıpta uzmanlık öğrencisinin bulunduğu belirlendi. Yüz yüze uygulama şeklinde, ulaşılabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 394 tıpta

uzmanlık öğrencisine anket uygulandı. Beş kişi anketin büyük kısmını boş bıraktığı için 389 anket değerlendirmeye alındı.

Anket formu; katılımcıların sosyodemografik özellikleri, mevcut TUA'na başlamadan önceki meslek/öğrencilik hayatında şiddete maruziyet ve tanıklık durumları, medyada gördükleri/tanık oldukları/maruz kaldıkları sağlıkta şiddet olaylarının TUA'nı seçerken etkili olup olmadığı ve TUA'nı seçerken etkili diğer faktörler, çalıştıkları kurumdaki şiddete maruziyet ve tanıklık durumları, branş değiştirme düşünceleri ile ilgili sorulardan oluşmaktadır.

Anket formunda, literatür ışığında belirlenen 19 faktörün, katılımcıların mevcut TUA seçimlerinde etkisi olup olmadığı sorgulandı. Ayrıca bu 19 faktör; bireysel, mesleki/sistemsel ve şiddet ilişkili faktörler olarak gruplandı. Her bir faktör ayrı ayrı ve gruplar halinde incelendi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 programı ile yapıldı. İstatistiksel çözümlerlerde Pearson Ki-kare testi uygulandı. İki'den fazla grubu olan karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

389 katılımcının 201'i (%51,7) erkek, 187'si (%48,1) kadındı. 1 katılımcı (%0,2) hem cinsiyetini hem de yaşını belirtmemişti. Katılımcıların yaş ortalaması  $28,08\pm 2,54$  (min. 24-maks. 44) olarak bulundu. Katılımcıların %66,3'ü ( $n=258$ ) dahili, %28,0'ı ( $n=109$ ) cerrahi ve %5,7'si ( $n=22$ ) temel bilimlerde görev yapmaktaydı. Bulduğu TUA'da çalışmaya başlamadan önce katılımcıların %54,5'inin ( $n=212$ ) sağlıkta şiddete maruz kaldığı, %76,9'unun ( $n=299$ ) tanık olduğu saptandı.

Mevcut TUA'yı seçerken etkili olan faktörler sorulduğunda, bu soruya 385 katılımcı cevap vermiş olup ilk sırada bireysel faktörlerin (%96,6;

n=372) yer aldığı görüldü. Katılımcıların TUA seçiminde etkili bireysel faktörler ve tıp bilim alanları ilişkisi Tablo-1'de gösterildi.

Katılımcıların TUA seçiminde ikinci sırada etkili faktör grubu mesleki/sistemsel faktörler (%87,3; n=336) olarak saptandı. Katılımcıların TUA seçiminde etkili mesleki/sistemsel faktörler ve tıp bilim alanları ilişkisi Tablo-2'de gösterildi.

Katılımcıların %33,2'si (n=128) TUA seçiminde şiddet ilişkili faktörleri dikkate aldığını belirtti. Şiddet ilişkili faktörleri, temel bilimler katılımcılarının anlamlı olarak yüksek oranda ön planda tuttuğu saptandı (p<0,001). Katılımcıların TUA seçiminde etkili şiddet ilişkili faktörler ve tıp bilim alanları ilişkisi Tablo-3'de gösterildi.

Katılımcıların %33,4'ü (n=130) TUA'yı seçerken medyada gördüğü sağlıkta şiddet olaylarının etkili olduğunu belirtti. Şiddete maruz kalmış 212 katılımcının %40,1'i (n=85) ve tanık olmuş 299 katılımcının %38,5'i (n=115) TUA'yı seçerken sırasıyla maruz kaldığı ve tanık olduğu şiddet olaylarının etkili olduğunu ifade etti.

Katılımcıların şiddete maruz kalma durumlarıyla TUA'yı seçerken etkili faktörlerden şiddet ilişkili olanları işaretlemeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,089). TUA seçiminde etkili faktörlerden şiddet ilişkili olanları, şiddete tanık olan katılımcıların, tanık

olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek oranda göz önüne aldığı saptandı (p=0,005).

TUA seçiminde medyada görülen (p<0,001), maruz kalınan (p<0,001) ve tanık olunan (p<0,001) şiddet olaylarının etkisi ile tıp bilim alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Her üç durum için de; cerrahi bilimlerdeki katılımcılar anlamlı olarak yüksek oranda etkisi olmadığını ifade ederken, temel bilimlerdeki katılımcılar anlamlı olarak yüksek oranda etkisi olduğunu belirtti (Tablo-4).

Katılımcıların, %9,5'i (n=37) şu anki branşını değiştirmeyi düşündüğünü ifade etti. Cinsiyet (p=0,273) ve tıp bilim alanı (p=0,604) ile branş değiştirme düşüncesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Branş değiştirmeyi düşünen 37 katılımcının %70,3'ü (n=26); çalıştığı kurumda şiddete maruz kalmış ve %75,7'si (n=28) tanık olmuştu. Çalıştığı kurumda şiddete maruz kalan (p=0,002) ve tanık olan (p=0,014) katılımcılar anlamlı olarak daha yüksek oranda branş değiştirme düşüncesine sahipti (Tablo-5).

Branşını değiştirmeyi düşünen katılımcılara seçmek istediği branş/branşların ne olduğu sorulduğunda; bu soruya 35 katılımcı cevap vermiş olup en sık olarak %60,0'ı (n=21) dahili bilimler alanında bir branş seçmek isterken, %22,9'u (n=8) hekimlik mesleği dışında bir iş yapmak istediğini ifade etti (Tablo-6).

**Tablo-1.** Tıpta uzmanlık alanı seçiminde etkili bireysel faktörler ve tıp bilim alanları ilişkisi.

Bireysel Faktörler	Tıp bilim alanları			Tüm katılımcılar (n=385)	χ <sup>2</sup>	p
	Dahili (n=258)	Cerrahi (n=106)	Temel (n=21)			
<b>Kişiliğine uygun olması</b>	n 202	88	17	307	1,058	0,589
	% 78,3	83,0	81,0	79,7		
<b>Kişisel yeteneklerine uygun olması</b>	n 151	67	8	226	4,569	0,102
	% 58,5	63,2	38,1	58,7		
<b>Özel hayata/aileye zaman ayırma imkanı</b>	n 132	20	18	170	47,335	<0,001
	% 51,2	18,9	85,7	44,2		
<b>Şehir tercihinin ön planda olması</b>	n 100	36	17	153	16,475	<0,001
	% 38,8	34,0	81,0	39,7		
<b>Etkilendiği hocalarının branşı olması</b>	n 58	30	1	89	5,643	0,060
	% 22,5	28,3	4,8	23,1		
<b>Cinsiyetine uygun olması</b>	n 31	28	2	61	12,349	0,002
	% 12,0	26,4	9,5	15,8		
<b>Ailesinin isteği</b>	n 6	2	0	8	0,542	0,762
	% 2,3	1,9	0,0	2,1		

**Tablo-2.** Tıpta uzmanlık alanı seçiminde etkili mesleki/sistemsel faktörler ve tıp bilim alanları ilişkisi.

Mesleki/Sistemsel Faktörler	Tıp bilim alanları			Tüm katılımcılar (n=385)	$\chi^2$	p
	Dahili (n=258)	Cerrahi (n=106)	Temel (n=21)			
<i>TUS puanı</i>	n 114 % 44,2	43 40,6	8 38,1	165 42,9	0,608	0,738
<i>Nöbet/ıcap sayısının az olması</i>	n 115 % 44,6	26 24,5	15 71,4	156 40,5	21,331	<0,001
<i>İş yükü/hasta yoğunluğunun az olması</i>	n 102 % 39,5	14 13,2	21 100,0	137 35,6	62,927	<0,001
<i>Araştırma imkanı/akademik kariyer avantajı</i>	n 88 % 34,1	23 21,7	13 61,9	124 32,2	14,271	0,001
<i>Malpraktis riskinin düşük olması</i>	n 86 % 33,3	3 2,8	21 100,0	110 28,6	89,783	<0,001
<i>Hasta ile diyalog gerektirmemesi</i>	n 33 % 12,8	16 15,1	16 76,2	65 16,9	55,958	<0,001
<i>Maddi getirisinin fazla olması</i>	n 32 % 12,4	30 28,3	1 4,8	63 16,4	16,061	<0,001
<i>Toplumda saygın/prestijli görülmesi</i>	n 25 % 9,7	28 26,4	0 0,0	53 13,8	21,250	<0,001
<i>TUS'ta çok tercih edilmesi</i>	n 21 % 8,1	8 7,5	3 14,3	32 8,3	1,075	0,584

**Tablo-3.** Tıpta uzmanlık alanı seçiminde etkili şiddet ilişkili faktörler ve tıp bilim alanları ilişkisi.

Şiddet İlişkili Faktörler	Tıp bilim alanları			Tüm katılımcılar (n=385)	$\chi^2$	p
	Dahili (n=258)	Cerrahi (n=106)	Temel (n=21)			
<i>Duygusal şiddet riskinin düşük olması</i>	n 81 % 31,4	18 17,0	18 85,7	117 30,4	39,517	<0,001
<i>Fiziksel şiddet riskinin düşük olması</i>	n 75 % 29,1	11 10,4	19 90,5	105 27,3	57,969	<0,001
<i>Cinsel şiddet riskinin düşük olması</i>	n 40 % 15,5	10 9,4	8 38,1	58 15,1	11,371	0,003

**Tablo-4.** Tıpta uzmanlık alanı seçiminde sağlıkta şiddet olaylarının etkisi ile tıp bilim alanları ilişkisi.

		Tıp bilim alanları			$\chi^2$	p	
		Dahili	Cerrahi	Temel			
Medyadaki şiddet olaylarının etkisi	Var	n	88	22	20	41,315	<0,001
		%	34,1	20,2	90,9		
	Yok	n	170	87	2		
		%	65,9	79,8	9,1		
	Toplam	n	258	109	22		
		%	100,0	100,0	100,0		
Maruz kalınan şiddet olaylarının etkisi*	Var	n	56	15	14	19,875	<0,001
		%	40,6	25,9	87,5		
	Yok	n	82	43	2		
		%	59,4	74,1	12,5		
	Toplam	n	138	58	16		
		%	100,0	100,0	100,0		
Tanık olunan şiddet olaylarının etkisi*	Var	n	82	16	17	33,288	<0,001
		%	39,8	21,3	94,4		
	Yok	n	124	59	1		
		%	60,2	78,7	5,6		
	Toplam	n	206	75	18		
		%	100,0	100,0	100,0		

\*: Analiz; önceki meslek/öğrencilik hayatında şiddete maruz kalmış (n=212) ve tanık olmuş (n=299) olan katılımcılar üzerinden yapılmıştır.

**Tablo-5.** Çalışılan kurumda şiddete maruziyet ve tanıklık durumu ile branş değiştirme düşüncesi arasındaki ilişki.

Çalıştığı kurumda;		Branş değiştirme düşüncesi		Toplam	$\chi^2$	p
		Var	Yok			
Şiddete maruz kalanlar	n	26	155	181	9,263	0,002
	%	14,4	85,6	100,0		
Şiddete tanık olanlar	n	28	192	220	6,084	0,014
	%	12,7	87,3	100,0		

**Tablo-6.** Branş değiştirmeyi düşünen katılımcıların seçmek istediği branşlar.

Seçilmek istenen branşlar	n	%†
Dahili tıp bilimleri	21	60,0
Hekimlik dışında bir iş	8	22,9
Cerrahi tıp bilimleri	4	11,4
Temel tıp bilimleri	4	11,4
Diğer‡	2	5,7

†: "Nöbetsiz, acili az bir branş" (n=1), "Yurt dışında çalışmak" (n=1).

‡: Seçenek açık uçlu olup birden fazla cevap yazılabildiği için toplam oran %100'den fazladır.

## TARTIŞMA

Tıpta uzmanlık branşlarının tercihinde etkili olan faktörler üzerine 2019 yılında yayınlanan bir doktora tezi araştırmasında; katılımcıların cevaplarına göre, tıpta uzmanlık alanı tercihinde etkili faktörler “bireysel faktörler” ile “mesleki ve sistemsel faktörler” olarak sınıflandırılmış, bireysel faktörlerden “kişilik özelliklerinin”, mesleki faktörlerden “şiddete maruz kalma durumunun”, “branşın taşıdığı risk ve mortalite oranının”, branş seçiminde önemli yer tuttuğu tespit edilmiştir (2). Araştırmamızda da; katılımcıların mevcut TUA seçiminde etkili olan faktörlerin başında bireysel faktörler gelirken, bunu sırasıyla mesleki/sistemsel ve şiddet ilişkili faktörler izlemiştir. Bunların arasında en yüksek oranı; bireysel faktörlerden “branşın kişiliğine uygun olması” (%79,7) ve “kişisel yeteneklerine uygun olması” (%58,7) ile “özel hayata/aileye zaman ayırabilme imkanı” (%44,2) oluştururken, ardından mesleki/sistemsel faktörlerden “TUS puanı” (%42,9) ve “nöbet/ıcap sayısı” (%40,5) gelmektedir. Literatürde TUA seçiminde etkili faktörlerin araştırıldığı çalışmalar yayımlandığı yıllara göre incelendiğinde; ilk sırada etkili olan faktörler: 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada “maddi tatmin” (%21,5) (12), 2002’de yayınlanan bir çalışmada “uzmanlık dalına olan sevgi” (%63,5) (13), 2008’de yayınlanan çalışmada “maddi getiri ve prestij” (%30,5), “kişisel gelişim” (%20,8) ve hastalara daha fazla faydalı olma isteği” (%17,9) (14), 2014’de yayınlanan çalışmada “branşın eğitim sonrası aile ve özel yaşam üzerine etkileri” (%48,5) (15), 2017 yılında yayınlanan çalışmada “kendi ilgi alanları” (%80,3), “TUS puanları” (%72,1) ile “nöbet varlığı ve sayısı” (%59,0) (16), 2019’da yayınlanan çalışmada ise “uzmanlık alanındaki uygulamalara yeteneklerinin olduğu düşüncesi” (%46,0) olarak belirtilmiştir (17). 2011 yılında yapılan bir araştırmada; 6. sınıf öğrencilerinin TUA tercihlerinin tıp eğitimi süresince değiştiği, bu değişimde etkili faktörlerin başında; ailelerine daha çok zaman ayırmak istemeleri (%57,6), stajlardan öğrendikleri kadarıyla hasta profilinin kendilerine uygun olmaması (%39,4), TUS’ta çok yüksek puan alamayacaklarını düşünmeleri (%30,3) gelirken, %9,1 oranında da hekime yönelik şiddetin, istedikleri branşta daha fazla olduğunu düşündüklerinin belirtildiği görülmektedir (8). 2021 yılında yayınlanan bir araştırmada da; TUA seçiminde en etkili ilk 3 faktör “bölümü sevmek”, “kişisel yetenek ve ilgi”

ile “mesleki tatmin imkanı” olarak bulunmuş, ancak “kişisel yetenek ve ilgi”nin klinik sınıflar için temel sınıflardan daha az etkili olduğu, “şiddete maruz kalma ihtimali” ve çalışma koşulları ile ilgili diğer faktörlerin; klinik sınıflardaki öğrencilerin seçimlerinde daha etkili olduğu saptanmıştır (9). İnsanlar, seçtiği meslek sayesinde bireysel yeteneklerini uygulama imkanı elde ederek daha mutlu bir hayat yaşamakta ve bu doğru seçim de mesleki başarıyı beraberinde getirmektedir (2). Bu nedenle kişilik özellikleri ve kişisel yetenekler gibi bireysel faktörlerin, TUA seçiminde ilk sırada yer alması anlaşılabilir bir sonuçtur. Özellikle eski araştırmalara göre; branş seçiminde maddi getiri ve prestij temel faktörken, ilerleyen yıllara ait araştırmalarda bu durumun arka plana atıldığı, aile ve özel hayata zaman ayırma imkanının ön plana çıktığı görülmektedir. Son yıllarda hekimlik mesleğinin halkın gözünde değersizleşme durumu, artan iş yoğunluğu ve hastaların artan beklentileri karşısında; hem maddi hem manevi olarak emeğinin karşılığını alamama düşünceleri, bu tercih eğilimine yön vermiş olabilir.

Literatürdeki araştırmalar incelendiğinde, öğrencilerin kliniğe adım atıp hasta ve yakınları ile temasa geçtikçe ve çalışma koşullarıyla yüzleştikçe ideallerinden uzaklaştığı, tercih eğilimlerinin değiştiği göze çarpmaktadır (8, 9). TUS puanı, nöbet durumu, malpraktis riski gibi pek çok mesleki ve sistemsel faktörün yanında, şiddete uğrama kaygısının da bu değişimde rol oynadığı ve son yıllarda yapılan çalışmalarda, sağlıktaki şiddetin; uzmanlık alanı seçiminde etkili bir faktör haline geldiği görülmektedir (2, 8, 9). Araştırmamızda da, katılımcıların 1/3’ü (%33,2) TUA seçiminde şiddet ilişkili faktörleri dikkate aldığını belirtmiştir. Bu durum, her geçen gün hızla artan ve her boyutta, her şekilde karşımıza çıkabilen sağlıktaki şiddet olaylarının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda, katılımcıların TUA seçiminde etkili faktörler tıp bilim alanlarına göre ayrı ayrı incelendiğinde; dahili ve cerrahi bilimler katılımcılarında kişilik ve kişisel yeteneklere uygunluk faktörlerinin ilk sırada yer aldığı, ardından dahili bilimler katılımcılarında; sırasıyla özel hayata/aileye zaman ayırma imkanı, nöbet/ıcap sayısının azlığı ve TUS puanı, cerrahi bilimler katılımcılarında; sırasıyla TUS puanı, şehir tercihi, maddi getiri ve tıp eğitimi esnasında etkilendikleri hocalarının rolünün bulunduğu görülmüştür (Tablo-1). Benzer şekilde, Açık göz ve ark.’nın çalışmasında; TUA seçiminde en sık

etkili nedenler, dahili bilimleri seçenlerde; uzmanlık alanındaki hastalara ilgi duymak (%52,9), uzmanlık alanındaki uygulamalarla ilgili yetenekli olduğunu düşünmek (%43,7) ve tıp eğitimi sırasında gördükleri derslerin ve stajların etkisi (%41,2), cerrahi bilimleri seçenlerde ise; uzmanlık alanındaki uygulamalarla ilgili yetenekli olduğunu düşünmek (%51,5), uzmanlık alanındaki hastalara ilgi duymak (%42), maddi kaygılar ve beklentiler (%37,9) olarak saptanmıştır (17). Aynı çalışmada temel bilimleri seçen öğrencilerde ise; uzmanlık alanındaki laboratuvar ve araştırma ortamını sevmeleri (%71,4), bu alanda hekime yönelik şiddetin azlığı (%64,2) ile kendisine ve ailesine zaman ayırma isteği (%64,3) ilk sırada yer alan faktörler olarak belirlenmiştir (17). Farklı olarak çalışmamızda, kişilik ve kişisel yeteneklerin temel bilimler katılımcılarında daha arka planda kaldığı gözlenmiştir. Temel bilimler katılımcılarının tamamı iş yükü/hasta yoğunluğunun az olması ve malpraktis riskinin düşük olması nedenleriyle, ardından sırasıyla fiziksel ve duygusal şiddete maruz kalma riskinin düşük olması, özel hayata/aileye zaman ayırma imkanı nedenleriyle branşını seçtiğini belirtmiştir. Bu sonuçlar; temel tıp bilimlerini tercih etmiş hekimlerin, branşa olan ilgi veya sevgilerinden ziyade, çalışma koşulları tarafından bu alana sürüklenmiş hekimlerden oluştuğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, TUA'yı seçerken şiddet ilişkili faktörleri, temel bilimler katılımcılarının anlamlı olarak daha yüksek oranda göz önüne aldığı tespit edilmiştir. TUA tercihlerini yapmış olan somut olgular da göstermektedir ki, sağlık alanındaki şiddet bazı hekimleri ideallerinden uzaklaştırıp temel bilimleri tercih etmeye yöneltmiştir. Keza, son yıllarda hasta temasından uzak olup daha çok tanıya dayalı branşlara olan ilginin arttığı, bu branşların TUS puanlarının yükselme eğilimi gösterdiği, yıllar içerisinde temel bilimlere ait branşların tamamının taban puanlarında artış olduğu gösterilmiştir (1).

Çalışmamızda, cerrahi bilimleri tercih etmiş olan hekimlerin gerek sağlıkta şiddet, gerekse diğer mesleki ve sistemsel sorunlardan etkilenmediği, idealleri önündeki engellerin başında TUS puanının geldiği görülmektedir. TUA seçiminde etkili bazı faktörlerin, katılımcıların tıp bilim alanlarına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Cerrahi branşları seçenler için anlamlı olarak daha ön planda yer alan faktörler; maddi getiri, cinsiyetlerine uygun olması ve toplumun bakışı iken, özel

hayata/aileye zaman ayırma imkanı, nöbet/ıcap sayısının azlığı ve malpraktis riski anlamlı olarak daha düşük oranda dikkate alınan faktörler olarak bulunmuştur. Temel branşları seçenler için duygusal, fiziksel ve cinsel şiddete uğrama kaygısı, iş yükü/hasta yoğunluğu, malpraktis kaygısı, özel hayata/aileye zaman ayırma imkanı, araştırma/akademik kariyer imkanı, şehir tercihi, hasta görmeme etkenleri anlamlı olarak daha yüksek oranda dikkate alınan faktörler olarak izlenmiştir. Dahili branşları seçenler için de; cerrahi branşları tercih edenlere göre özel hayata/aileye zaman ayırma imkanı, nöbet/ıcap sayısının azlığı ve malpraktis kaygısının anlamlı olarak daha ön planda tutulan faktörler olduğu görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde yurtdışındaki çalışmalarda, cerrahi branşların seçiminde toplumda itibar sahibi olma isteği, maddi getiri ve kariyer beklentilerinin diğer branşlara göre daha etkin rol oynadığı, aile ve özel hayata önem veren öğrenciler tarafından cerrahi branşların daha az tercih edildiği, bu kişilerin daha çok dahili ve temel bilimlere yöneldiği bildirilmiştir (18). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da; toplumun bakış açısının temel bilimleri tercih eden öğrencilerde etkisinin az olduğu, cerrahi bölümleri tercih eden öğrenciler için nöbet sayısı ve asistanlık süresi daha az etkili olup bilimsel araştırma yapabilme faktörünün daha etkili olduğu bulunmuştur (19).

Çalışmamızda; katılımcıların en az 1/3'ü TUA seçiminde medyada gördüğü, maruz kaldığı ve tanık olduğu şiddet olaylarının etkili olduğunu belirtmiştir. İkişık ve ark.'nın çalışmasında (2021); Dahili ve cerrahi bilimlerde görev yapan araştırma görevlisi hekimlere TUA seçimlerinde sağlıkta şiddetin etkisinin olup olmadığı sorulmuş; hekimlerin %38,6'sı etkili olduğunu ve %22,1'i de kısmen etkili olduğunu ifade etmiştir (10). Manisa'da 2019 yılında yapılan bir tez araştırmasında; tıp fakültesi öğrencilerinin %53,3'ü maruz kaldığı ya da şahit olduğu şiddet olaylarının TUS tercihlerini etkileyeceğini belirtmiştir (11). Literatürde bu çalışmalar dışında, daha önceki yıllarda sağlıkta şiddet olaylarının branş seçimine etkisini sorgulayan çalışmaya rastlanmamıştır. Son yıllarda hızla artan şiddet olaylarının, öğrencilikten itibaren branş tercihlerini şekillendirmeye başladığı görülmektedir.

Adana'da yapılan bir tez araştırmasında; sağlık çalışanlarının şiddete maruz kalma oranları yükseldikçe şiddete uğrama konusundaki endişe düzeylerinin de arttığı, sağlık çalışanlarının

endişe düzeyleriyle daha önce şiddete uğrama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir (20). Araştırmamızda ise; TUA'yı seçerken; şiddete tanık olmuş katılımcılar, tanık olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda, şiddet ilişkili faktörleri göz önüne almıştır. Katılımcıların şiddete tanıklık oranının (%76,9) maruziyet oranına (%54,5) göre oldukça yüksek olmasının, ortaya çıkan bu sonuçta etkili olabileceği düşünülmüştür. Şiddet sonucu oluşan posttravmatik reaksiyonların, fiziksel yaralanma olmadan da ortaya çıkabildiği, kişinin şiddete sadece tanık olmasının bile travmatik reaksiyonların tetiklenmesi için yeterli olduğu bildirilmiştir (21). Belki de tanık olunan şiddet olaylarının maruz kalınanlardan daha ciddi boyutlarda olması da bu sonuçta etkili olabilir.

Araştırmamızda; maruz kalınan (%40,1) ve tanık olunan (%38,5) kadar, medyada görülen şiddet olaylarının da (%33,4) TUA seçiminde rol oynadığı görülmüştür. Medyada şiddet eylemleri olumsuz bir örnek olarak sunulsa bile ilgiyle takip edilmesi için dramatisasyon yöntemine başvurulmakta ve bu durum şiddetin gündelik hayata dahil olmasına neden olmakta, ana haber bültenlerinde şiddet haberleri gündem konularından daha çok yer tutmaktadır (22). Medyada, özenle seçilen kelimeler ve dikkat çekici görseller kullanılarak sunulan haberler yeniden şekillendirilmektedir (23). Sağlıkta şiddet ile ilgili medyada yer alan haberlerin incelendiği bir tez çalışmasında; sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ile ilgili haberlerde sağlık çalışanlarının haksız yere maruz kaldığı şiddete vurgu yapıldığı, haber çerçevelerinde şiddeti öne çıkaran unsurların yer aldığı, başlıkların dikkat çekici ve haberi okumaya yönlendirici olması için sıklıkla şiddet çağrışımlı kelimeler kullanıldığı, bunları destekleyen görsel materyallerin %93,8 oranında kullanıldığı, mağdurun fotoğrafı/video görüntüsü %67,7 oranında açık şekilde sunulurken, failin fotoğrafı/video görüntüsünün %36,2 oranında açık şekilde sunulduğu, mağdura ait fotoğraflarda, şiddetin izlerinin açıkça sunulduğu görüntülerin en az başlıklar kadar dikkat çekici olduğu, haber başlıkları ve metinlerinde sıklıkla "vahşet", "dehşet", "öldüresiye dövdü", "palalı saldırı" ve "ölümle tehdit" gibi şiddet içeren kelimeler kullanıldığı belirtilmiştir (22). Medyanın olayları bu şekildeki sunuşu nedeniyle belki de hiç şiddet deneyimi olmayan hekimler bile etkilenmiş ve TUA seçimlerinde bu durumu dikkate almak zorunda kalmış olabilir.

Araştırmamızda; TUA seçiminde medyada görülen, maruz kalınan ve tanık olunan şiddet olaylarının etkisi ile tıp bilim alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup üç durum için de; anlamlı olarak daha yüksek oranda cerrahi bilimler katılımcıları etkisi olmadığını ifade ederken, temel bilimler katılımcıları etkisi olduğunu belirtmiştir. Cerrahi branşlardaki hekimlerin mesleki, sistemsel ve şiddet ilişkili olumsuz etkenlere rağmen ideallerinden ödün vermedikleri görülmektedir. Bu durumun temelinde kişilik yapısının yattığı düşünülmüştür. Literatürde, cerrahi branşları tercih eden hekimlerin daha düşük depresyon puanına sahip olduğunu (24), daha sert ve kararlı olup strese karşı daha dirençli olduklarını ve empati düzeylerinin daha düşük olduğunu (25) gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Cerrahi branş hekimlerinde; maruz kalınan ve tanık olunan şiddet olaylarının empati yoluyla içselleştirilmediği ve stres faktörü olarak görülmediği ve bu nedenlerle TUA tercihlerinde etkin rol oynamadığı düşünülmüştür.

Şiddete uğrayan sağlık çalışanlarında, şiddetin ortaya çıkardığı kaçınma ve aşırı önlem alma davranışları, hastalardan korkup onları potansiyel şiddet kaynağı olarak görme ve bunların sonucu olarak işten ayrılma ya da iş değiştirme davranışlarının ortaya çıktığı bilinmektedir (26). Araştırmalara göre, sağlıkta şiddetin sağlık çalışanları üzerinde uzun vadede işe devamsızlık ve iş değiştirme gibi olumsuz etkileri olmaktadır (27). Bir tez çalışmasında, hekimlerin %40,7'sinin şiddet nedeniyle mesleği bırakmayı düşündüğü, %34,1'inin branş değiştirmeyi düşündüğü, branş değiştirmeyi düşünenlerin de büyük kısmının (%76,3) temel tıp bilimleri alanında bir branş tercih etmeyi düşündüğü belirlenmiştir (28). Yaşayan ve arkadaşlarının çalışmasında, asistan hekimlerin maruz kaldığı şiddet sonrası %5,2'sinin bölüm değiştirmeyi düşündüğü, %8,6'sının ise meslekten istifa etmeyi düşündüğü belirtilmiştir (29). Sunulan bu güncel çalışmada da, katılımcıların yaklaşık 1/10'unun mevcut branşını değiştirme düşüncesi olduğu belirlenmiştir. Branş değiştirme düşünceleri ile cinsiyet ve buldukları tıp bilim alanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, çalıştığı kurumda hem şiddete maruz kalan katılımcıların hem de tanık olan katılımcıların anlamlı olarak daha yüksek oranda branş değiştirmeyi düşündüğü saptanmıştır. Branş değiştirmek isteyenlerin yaklaşık 1/4'ünün aslında meslek değiştirmek; artık hekimlik yapmak istemediği görülmüştür.

Literatürde ve çalışmamızda; her geçen gün artan, önlenemeyen ve her branşta görülebilen şiddet olgusundan uzak kalmak adına hekimlerde ortaya çıkan mesleği bırakma düşüncesi; ilerleyen yıllarda ülkemiz hekim ihtiyacının karşılanamaması, ülkemiz sağlık sistemi ve halk sağlığı adına oldukça endişe verici olarak değerlendirilmiştir.

## SONUÇ

Üniversitemiz tıpta uzmanlık öğrencilerinin mevcut branşlarını seçerken etkili olan faktörleri ve asistanlık öncesi yaşadıkları sağlıkta şiddet deneyimlerinin branş seçimlerine olan etkisini sorguladığımız bu çalışmada; sağlıkta şiddet olaylarının branş seçiminde etkin bir rol oynadığı gözlenmiş, şiddete uğrama riskini özellikle temel tıp bilimlerini tercih etmiş olan hekimlerin branş seçiminde dikkate aldığı görülmüştür.

Her geçen gün artan, önlenemeyen ve her branşta görülebilen sağlıkta şiddet olgusu, hekimlerin uzmanlık alanlarını seçerken tercihlerini şekillendirmeye başlamıştır. Hekimler artık hasta ve hasta yakını ile temastan uzak branşlar tercih etmeye yönelmiş, hatta bazıları

hekimlik mesleğini sorgulama ve bırakma aşamasına gelmiştir.

Hekimler için tıbbın temel motivasyonu; hastalara şifa sağlamak, hekimlik mesleği de; hayatı idame ettirmek için yapılan bir iş değil de bir yaşam biçimi iken, durum artık tam aksine dönüşmeye başlamıştır.

Sağlıkta şiddet olaylarının; ülke ekonomisi, toplumun eğitim ve refah düzeyi, özellikle de mevcut sağlık sisteminin ve işleyişindeki aksaklıkların bir yansıması olduğu elbette göz ardı edilemez. Bu nedenle, her şeyden önce bu hususların düzeltilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Sağlık sistemindeki sorunların giderilmesi, medyanın etkin kullanımı ve toplumun eğitilmesi, en önemlisi de yargı kurumlarının aldığı kararların caydırıcı olması; sağlıkta şiddetin önlenmesinde oldukça önemlidir.

**Çıkar çatışması:** Bu araştırma, herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir ve yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Teşekkür:** Bu çalışmaya olan büyük katkılarından dolayı Doç. Dr. Ahsen KAYA'ya teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Öztürk N, Gençtürk M. Hekimlerin branş tercihlerinin trend analizi yöntemi ile incelenmesi. SSSJournal 2018; 4 (19): 2193-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.26449/sss.612>
2. Öztürk, N. (2019). Tıpta uzmanlık branşlarının tercihinde etkili olan faktörler üzerine bir araştırma (Doktora tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
3. Dorsey ER, Jarjoura D, Rutecki GW. The influence of controllable lifestyle and sex on the specialty choices of graduating U.S. medical students, 1996-2003. Acad Med 2005; 80 (9): 791-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001888-200509000-00002>
4. Takeda Y, Morio K, Snell L, Otaki J, Takahashi M, Kai I. Characteristic profiles among students and junior doctors with specific career preferences. BMC Med Educ 2013; 13 (1): 125. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6920-13-125>.
5. Petrides K, McManus I. Mapping medical careers: Questionnaire assessment of career preferences in medical school applicants and final-year students. BMC Med Educ 2004; 4 (1): 18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6920-4-18>.
6. Weissman C, Tandeter H, Zisk-Rony RY, Weiss YG, Elchalal U, Avidan A, vd. Israeli medical students' perceptions of six key medical specialties. Isr J Health Policy Res 2013; 2 (1): 19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2045-4015-2-19>.
7. Ko HH, Lee TK, Leung Y, Fleming B, Vikis E, Yoshida EM. Factors influencing career choices made by medical students, residents, and practising physicians. BC Med J 2007; 49 (9): 482-7.
8. Ergin A, Dikbaş E, Bozkurt Aİ, Atçeken G, Gürbüz H, Yılmaz C, vd. Tıp fakültesi öğrencilerinin mezuniyet sonrası kariyer seçimi ve etkileyen faktörler. Tıp Eğitimi Dünyası 2011; 32 (32): 8-17.
9. Balcı Yapalak A, Uçar A, Yüce S, Ataç Ö. Tıpta Uzmanlık Seçimini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. İst Tıp Fak Derg 2021; 84 (1): 120-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.26650/IUITFD.2019.0062>



10. İkışık H, Kutay Yılmaz F, Karacanoğlu A, Kadayıf A, Güven İ, Özdemir GM, vd. Araştırma Görevlisi Hekimlerin Sağlıkta Şiddete Maruz Kalma Durumları ve Sağlıkta Şiddet Konusundaki Düşüncelerinin Değerlendirilmesi. *Abant Tıp Derg* 2021;10(1):55–64. DOI: <https://doi.org/10.47493/abantmedj.2021.33>
11. Özdemir, MA (2019). Hekime yönelik şiddetin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin kariyer seçimindeki etkisi (Uzmanlık tezi). Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa.
12. Köksal S, Vehid S, Tunçkale A, Çerçel A, Erginöz E, Kaypmaz A, vd. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıp eğitimi ve mezuniyet sonrası ile ilgili tutumları. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 1999; 30 (4): 254-7.
13. Açık Y, Oğuzöncül F, Polat SA, Güngör Y, Güngör L. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıp eğitimi ve mezuniyet sonrası hakkındaki düşünceleri. *Toplum ve Hekim* 2002; 17 (3): 195–201.
14. Dikici MF, Yaris F, Topsever P, Filiz TM, Gurel FS, Cubukcu M, vd. Factors affecting choice of specialty among first-year medical students of four universities in different regions of Türkiye. *Croat Med J* 2008; 49 (3): 415-20. DOI: <https://doi.org/10.3325/cmj.2008.3.415>
15. Kara İH, Çelik S, Keyif MF, Demir A, Baltacı D, Mayda AS. Analysis of opinions regarding medical specialty selection examination and career choices of 5th and 6th grade medical students from Düzce University. *Konuralp Tıp Derg* 2014; 6 (2): 11-8.
16. Gökteş Dörtöyl B. Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin mezuniyet sonrası ile ilgili düşünceleri, kariyer seçimleri ve etkileyen faktörler. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2017; 16 (50): 12-21.
17. Açıkgoz B, Ekemen A, Zorlu I, Yüksel NA, Ayoğlu FN. Tıp öğrencilerinde uzmanlaşma eğilimi, uzmanlık alan seçimi ve etkileyen faktörler. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2019; 12 (1): 113-25. DOI: <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.502276>
18. Grasreiner D, Dahmen U, Settmacher U. Specialty preferences and influencing factors: a repeated cross-sectional survey of first-to sixth-year medical students in Jena, Germany. *BMC Med Educ* 2018;18(1):103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1200-8>.
19. Tekin Ç, Güneş G, Türkol E. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıpta uzmanlık tercihleri ve etkileyen faktörler. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 1: 5-10.
20. Yılmaz, K. (2020). Adana ilinde sağlık çalışanlarının şiddete uğrama sıklığı ve sağlıkta şiddet konusundaki düşünceleri (Uzmanlık tezi). Çukurova Üniversitesi, Adana.
21. Pınar T, Pınar G. Sağlık çalışanları ve işyerinde şiddet. *TAF Prev Med Bull* 2013; 12 (3): 315-26. DOI: 10.5455/pmb.1-1368188150.
22. Küçükavcı, N. (2021). Sağlık çalışanlarına şiddet haberlerinin çerçeveleme yaklaşımı ile incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Konya.
23. Atabek N, Uztuğ F. Haberlerde çerçeveleme ve öne çıkarma. *Kurgu Dergisi* 1998; 15: 96-105.
24. Zeldow PB, Daugherty SR. Personality profiles and specialty choices of students from two medical school classes. *Acad Med* 1991; 66 (5): 283-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001888-199105000-00012>.
25. Borges NJ, Osmon WR. Personality and Medical Specialty Choice: Technique Orientation versus People Orientation. *J Vocat Behav* 2001;58(1):22-35. DOI: <https://doi.org/10.1006/jvbe.2000.1761>.
26. Al B, Zengin S, Deryal Y, Gökçen C, Yılmaz DA, Yıldırım C. Increased violence towards health care staff. *JAEM* 2012; 11: 115-24. DOI: <https://doi.org/10.5152/jaem.2012.033>.
27. Devebakan N. Sağlık kurumlarında şiddet ve yönetimi. 1. baskı. İstanbul: Beta Yayıncılık; 2018.
28. Pehlivan Barış, N. (2020). Ankara Şehir Hastanesinde klinik branşlarda çalışan doktorların, şiddete maruz kalma durumlarının ve şiddete karşı çözüm önerilerinin değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara.
29. Yaşayancan Ö, Bulut YE, Usta İ, Çıtlı R, Eğri M. Araştırma Görevlilerinin Yaşam Biçimleri ve Şiddete Maruz Kalma Durumları. *Gaziosmanpaşa Tıp Dergisi* 2015; 7 (1): 46-61.

## I-gel ve laringeal mask airway-supreme'in klinik performans yönünden karşılaştırılması: prospektif çalışma

*Clinical performance comparison of i-gel and laryngeal mask airway-supreme: a prospective study*

Ramin Verdikhanov<sup>ID</sup> Nursen Karaca<sup>ID</sup> Işık Alper<sup>ID</sup>

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

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda; genel anestezi altında ürolojik cerrahi girişim planlanan hastalarda, ikinci jenerasyon supraglottik havayolu gereçlerinden I-gel ve LMA-Supreme'in (Laringeal Mask Airway-Supreme) klinik performans ve postoperatif faringolarineal komplikasyonlar açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastane etik kurul onayı (19-8.1T/53) ve hasta yazılı onamı alındıktan sonra, genel anestezi altında elektif ürolojik cerrahi planlanan, 18-65 yaş arası, ASA (The American Society of Anesthesiologists) skoru I-II olan, 120 hasta prospektif olarak çalışmamıza dahil edildi. Hastalar randomize olarak I-gel (n=60) ve LMA-Supreme (n=60) olarak iki gruba ayrıldı. İki grup; supraglottik havayolu gereci yerleştirme kolaylığı, yerleştirme süresi, ilk yerleştirmede başarı oranı, deneme sayısı, gastrik tüp yerleştirme kolaylığı, orofaringeal kaçak basıncı, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Supraglottik havayolu gereci yerleştirme süresi I-gel grubunda anlamlı olarak daha kısa bulundu (p: 0,039). Tüm ölçüm zamanlarında, orofaringeal kaçak basıncı 'mükemmel' olan hasta sayısı I-gel grubunda daha yüksekti (p<0,05). Gastrik tüp yerleştirme, LMA-Supreme grubunda anlamlı olarak daha kolay bulundu (p: 0,029). Postoperatif 12. saat boğaz ağrısı (p: 0,049) ve ses kısıklığı (p:0,046) LMA-Supreme grubunda daha fazla görüldü. LMA-Supreme ve I-gel; yerleştirme kolaylığı, ilk yerleştirmede başarı oranı, deneme sayısı ve intraoperatif komplikasyonlar açısından benzer özelliklere sahipti.

**Sonuç:** I-gel'de yerleştirme süresinin daha kısa, orofaringeal kaçağın ve postoperatif komplikasyonların daha az olması LMA-Supreme'e göre tercih nedeni olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Havayolu, supraglottik hava yolu gereci, I-gel; LMA-Supreme, klinik performans

**Not:** Çalışmamız 28-31 Ekim 2021 Antalya'da gerçekleştirilen Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. 55. Ulusal Kongresi Hibrid Kongre'de klinik sözlü bildiri yarışmasında sözlü bildiri olarak sunulmuştur (KY-010).

### ABSTRACT

**Aim:** In our study; we aimed to compare the second generation supraglottic airway devices, I-gel and LMA-Supreme (Laryngeal Mask Airway-Supreme) in patients scheduled for urological surgery under general anesthesia in terms of clinical performance and postoperative pharyngolaryngeal complications.

**Materials and Methods:** After hospital ethics committee approval (19-8.1T/53) and written informed consent from the patient, 120 patients aged 18-65 years, ASA score (The American Society of Anesthesiologists) I-II, who were scheduled for elective urological surgery under general anesthesia, were included in our prospective study.

Sorumlu yazar: Nursen Karaca  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [nursenbay80@hotmail.com](mailto:nursenbay80@hotmail.com)  
Başvuru tarihi: 01.03.2022 Kabul tarihi: 16.05.2022

The patients were randomly divided into two groups as I-gel (n=60) and LMA-Supreme (n=60). Two groups were evaluated; in the aspect of ease of supraglottic airway device insertion, time of insertion, success rate at first insertion, number of attempts, ease of gastric tube insertion, oropharyngeal leak pressure, intraoperative and postoperative complications.

**Results:** Supraglottic airway device insertion time was significantly lower in the I-gel group (p: 0.039). It was noted that the number of patients with 'perfect' oropharyngeal leak pressure at all measurement times was higher in the I-gel group (p<0.05). Gastric tube placement was found to be significantly easier in the LMA-Supreme group (p:0.029). Postoperative 12th hour sore throat (p:0.049) and hoarseness (p:0.046) were more common in the LMA- Supreme group. LMA- Supreme and I-gel have similar were featured in terms of ease of insertion, success rate at first insertion, number of attempts and intraoperative complications.

**Conclusion:** The shorter insertion time, lower oropharyngeal leak and fewer postoperative complications might be the reason of preference of I-gel over LMA- Supreme.

**Keywords:** Airway, supraglottic airway device, I-gel; LMA-Supreme, clinical performance.

## GİRİŞ

Havayolu yönetimi anestezi pratiğinin temel konularından biridir. Supraglottik havayolu gereçleri (SGHG) ventilasyonun güvenli şekilde sağlanmasındaki farklı arayışlar sonucunda geliştirilmiştir. Klasik laringeal maske (LMA-Classic) bu havayolu gereçlerinin prototipi olup, 1988 yılından itibaren anestezi uygulamalarında kullanılmaya başlanmıştır. Klasik laringeal maske ile %89 oranında başarılı havayolu kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte birden fazla girişim sayısı olabildiği, mide içeriği aspirasyon riski, pozitif basınçlı ventilasyon sırasında hava kaçağı gibi dezavantajları kullanımını sınırlandırmaktadır (1,2). LMA-Supreme ve I-gel gibi ikinci jenerasyon SGHG'ler bu sorunları gidermek için geliştirilmiştir. İkinci jenerasyon SGHG'lerinin özofageal ve faringeal sızdırmazlığı arttırmak, aspirasyon riskini azaltmak, gastrik tüpün geçişini kolaylaştırmak gibi avantajları bulunmaktadır (3).

LMA-Supreme (Teleflex Inc., Triangle Park, NC, USA), 2007 yılından itibaren kullanılmaya başlanmış, kafalı ikinci jenerasyon bir supraglottik havayolu gereçidir. Kolay yerleştirmeye yardımcı kavimli, oval şekilli ve rijit bir tünele sahiptir. Distal uçta katlanmayı önlemek için güçlendirilmiş, polivinil klorit polimer yapılıdır. Gastrik drenaj kanalının olması gastrik regürjitasyonu ve buna bağlı aspirasyon riskini azaltır, modifiye kaf hava kaçağını ve havayolu obstrüksiyonunu önler (4). I-gel™ (Intersurgical Ltd, Wokingham, UK) ise laringeal ve faringeal anatomik yapıları bası yapmayacak şekilde tasarlanmış, distal kısmı yumuşak, jel benzeri transparan termoplastik elastomer yapıya sahip, şişirilebilir bir kafalı olmayan ikinci jenerasyon bir supraglottik

havayolu gereçidir. Ancak kaf benzeri kalınlaşmış bir yapısı vardır. Ayrıca mide içeriğinin aspirasyonuna olanak sağlayan ek bir lümenin varlığı, epiglottik sırta sahip olması ve yerleştirilmesini kolaylaştıran sert düz bir yapıda olması diğer özellikleri arasında yer alır. Gövdesinin oval ve geniş şekilli olması bukkal stabilizasyonu sağlamakta ve orofarinkste rotasyonu önlemektedir (5).

Erişkin hastalarda I-gel ve LMA-Supreme'in klinik performans açısından karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, genel anestezi altında ürolojik cerrahi girişim planlanan hastalarda, I-gel ve LMA Supreme'in klinik performans (ilk denemede başarılı yerleştirme, yerleştirme süresi, yerleştirme kolaylığı, deneme sayısı, orofaringeal kaçak basıncı) ve postoperatif faringolaringeal komplikasyonlar açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (Karar numarası: 19-8.1T/53, tarihi: 21.08.2019) alındıktan sonra, Eylül 2019- Mart 2021 tarihleri arasında, üroloji ameliyathanesinde genel anestezi altında elektif operasyon planlanan 18-65 yaş arası, ASA (The American Society of Anesthesiologists) skoru I-II olan 120 hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (hastadan ya da yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi) alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Acil cerrahi planlanan, vücut kitle indeksi (VKİ) 35 kg/m<sup>2</sup> den daha yüksek olan, bilinen ve/veya şüpheli zor hava yolu bulunan, preoperatif boğaz ağrısı, aspirasyon riski (gebe,

gastroözofajjal reflü, hiatal herni, diyabetik gastroparezi, gastrointestinal motiliteyi etkileyen ilaç kullanım öyküsü), üst havayolu anomalisi/obstrüksiyonu ve/veya servikal disk patolojisi mevcut hastalar, 90 dakikadan daha uzun sürebilecek operasyon geçirecek hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Preoperatif olarak; operasyon türü, demografik veriler (yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ), ek hastalık öyküsü ve ASA skoru hasta dosyasından kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar bilgisayar destekli randomizasyon yöntemiyle, Laringeal Mask Airway-Supreme (LMA-S) (n=60) ve I-gel (n=60) olarak iki gruba ayrıldı. Ancak LMA-S grubundaki 5 hasta iki başarısız deneme sonrası çalışma dışı bırakıldığı için çalışmamıza I-gel grubunda 60 hasta ve LMA-S grubunda 55 hasta dahil edildi. Supraglottik havayolu gereci yerleştirme işlemi, bu konuda deneyimli anestezi uzmanı tarafından (deneyim; her bir SGHG için 200'den fazla kullanım ve ilk seferde başarısızlık oranı<%5) (6) hasta supin pozisyonda iken ve standart yastık kullanılarak yapıldı. LMA-S ve I-gel boyutu hastaların kilosuna göre kılavuzda belirtildiği şekilde seçilerek lubrikan madde ile kayganlaştırıldıktan sonra yerleştirildi. (LMA-S için 3, 4 ve 5 numaralar sırasıyla 30-50 kg, 50-70 kg ve 70 kg üzerindeki hastalara, I-gel için 3, 4 ve 5 numaralar sırasıyla 30-50 kg, 50-90 kg ve 90 kg üzerindeki hastalara uygun olacak şekilde belirlendi).

Ameliyat salonuna alınan hastalara elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) ve non-invaziv kan basıncını (NİKB) içeren standart monitörizasyon uygulandı. Periferik intravenöz damar yolu açıldıktan sonra yüz maskesi ile 3-5 dk %100 O<sub>2</sub> ile preoksijenizasyon uygulandı. Sonrasında, intravenöz 1 mg/kg %2 lidokain, 1-2 µg/kg fentanil ve 2-3 mg/kg propofol ile anestezi induksiyonu yapıldı. Nöromüsküler bloker ajan kullanılmadı. Hastalar %100 O<sub>2</sub> içinde %2 sevofluran ile yeterli anestezi derinliği sağlanıncaya kadar (çene kaldırma manevrası ile yeterli çene gevşemesi sağlanıncaya ve kirpik refleksi yok oluncaya kadar) manuel olarak ventile edildi, gereğinde airway kullanıldı ve sonrasında seçilen SGHG yerleştirildi.

I-gel yerleştirilirken ısırma bloğundan tutularak "sniffing" pozisyonunda baş atlanto-okspital eklem üzerinden ekstansiyona ve boyun fleksiyona alınarak, çene aşağı itilerek ağız açıklığından damağa doğru ilerletildi ve direnç

hissedilinceye kadar arkaya ve aşağıya doğru kaydırıldı. LMA-Supreme yerleştirilirken kafı tamamen indirildikten sonra, distal ucu üst dişler veya diş etlerinin iç kısmına dayanacak şekilde bastırıldı. Hafif çapraz bir yaklaşımla içeri doğru kaydırılarak, dili takip edecek şekilde direnç hissedilene kadar içeri doğru kaydırıldı. Yerleştirme sonrası LMA-Supreme için kaf basıncı 60 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde şişirildi (VBM basınç ölçer, Germany) ve belirli aralıklarla ölçülerek kaf basıncı sabit tutuldu. Yeterli ventilasyon bilateral göğüs ekspansiyonu, akciğer seslerinin dinlenmesi ve end-tidal CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) dalgalarının izlenmesi ile doğrulandı. Yeterli ventilasyon sağlanamadığında; 'jaw thrust manevrası', boyun ekstensiyonu veya fleksiyonu, SGHG'nin nazikçe ileri/geri pozisyon verilmesi ile SGHG yerleştirilmeye çalışıldı. İki başarısız deneme sonrası hasta çalışma dışı bırakıldı. Başarılı yerleştirme sonrasında hastalar %50 O<sub>2</sub>-hava karışımı ile tidal volüm 5-6 mg/kg, solunum sayısı 10-12/dk ve ETCO<sub>2</sub> 35-40 mmHg olacak şekilde hacim kontrollü moda solunum cihazı desteğine alındı. Anestezi idamesi inhaler anestetik %1-2 sevofluran ve opioid olarak 0,25-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı.

Supraglottik havayolu gereçleri yerleştirilip uygun şekilde ventilasyon sağlandıktan hemen sonra ve operasyon süresince belli aralıklarla ve operasyon sonunda (SGHG çıkarılmadan önce) orofaringeal kaçak basıncı (OKB) ölçüldü. Orofaringeal kaçak basıncı; 5 L/dk sabit taze gaz akımı ile ekspirasyon (APL) valvi 30 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar kapatılarak (tepe havayolu basıncı 40 cmH<sub>2</sub>O'yu geçmeyecek şekilde) ağız içinden hava kaçağı olduğu andaki basınç olarak değerlendirildi. Orofaringeal kaçak basıncı değerlendirmesi beş puanlı skala ile [1=mükemmel (30 cmH<sub>2</sub>O'da hava kaçağı yok), 2=iyi (18-20 cmH<sub>2</sub>O'da hava kaçağı var), 3=orta (10-16 cmH<sub>2</sub>O'da hava kaçağı var), 4=kötü (≤ 8 cmH<sub>2</sub>O'da hava kaçağı var) ve 5= yerleştirme/ventilasyon başarısız] yapıldı.

İntraoperatif dönemde; SGHG yerleştirilmeden önce, yerleştirildikten sonra ve operasyon bitimine kadar 15 dakika aralıklarla tepe havayolu basıncı (THB) ve ekspiratuvar tidal volüm (TV) değerleri kaydedildi. Supraglottik havayolu gereci boyutu, SGHG yerleştirme süresi (yüz maskesinin kaldırılması ile ilk ETCO<sub>2</sub> dalgasının izlenmesi arasında geçen süre), yerleştirme kolaylığı [3 puanlı skala ile kolay, zor veya çok zor olarak değerlendirildi (1: Kolay, ilk girişimin

hiç dirençle karşılaşmadan ve ek manevraya gerek olmadan gerçekleşmesi, 2: Zor, ilk girişimin hafif dirençle karşılaşarak, hava yolu gerecinin yukarı veya aşağıya doğru hareket ettirilmesi veya çenenin kaldırılması ile gerçekleşmesi, 3: Çok zor: yapılan manevralara rağmen, başarılı yerleştirmenin ikinci seferde gerçekleşmesi]], deneme sayısı, yerleştirme sırasında ek manevra gereksinimi (jaw thrust, başı fleksiyon-ekstansiyona getirmek, yerleşim derinliğini değiştirmek), orofaringeal kaçak basıncı, gastrik tüp yerleştirme kolaylığı (SGHG yerleştirildikten sonra kayganlaştırılmış gastrik tüp, gastrik kanaldan ilerletilerek üç puanlı skala ile değerlendirildi [1= ilk deneme, 2= ikinci deneme ve 3= başarısız]), LMA-Supreme kaf basıncı, operasyon süresi (dk), anestezi süresi (dk) ve intraoperatif komplikasyonlar (dental, dudak ve dil yaralanması, hıçkırık, solunumsal komplikasyonlar [desatürasyon  $SpO_2 \leq \%92$ , tepe havayolu basıncında ani artış, kapnogram dalga formunda değişiklik], regürjitasyon/aspirasyon, laringospazm, apne vb) kaydedildi.

Operasyon sonunda hastalara ağrı kontrolü amacıyla 1 mg/kg tramadol ve 10 mg/kg parasetamol uygulandı. Hastanın spontan solunumu yeterli ve sözel komutlara uyabilir duruma geldiğinde SGHG çıkarıldı. Bu sırada laringospazm, öksürük, desatürasyon, dil/diş/dudak yaralanması, laringeal maske üzerinde kan bulaşı gibi olumsuz olaylar kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar genel olarak ilk 24. saat içerisinde taburcu edilen gününbirlik cerrahiler olduğu için postoperatif dönemde 2. ve 12. saatte; boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve yutma güçlüğü açısından değerlendirildi, belirtiler var/yok olarak derecelendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), median (minimum-maksimum) veya yüzde (%) olarak ifade edildi. Nicel verilerin normal dağılımlara uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi uygulandı. İkili ve çoklu karşılaştırılmalarda kategorik değişkenlerde ki-kare testi, Fisher Exact testi, niceliksel değişkenler için Independent T-testi, One Way Anova testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin ikiden fazla gruplar arası karşılaştırılmasında Dunn Bonferroni ve Tukey testi uygulandı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 120 hasta dahil edildi ancak LMA-S grubunda beş hasta çalışma dışı bırakıldığından 115 hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların beşine (%4,3) transüretal prostat rezeksiyonu, 16 'sına (%13,9) transüretal mesane rezeksiyonu, 19'una (%16,5) mikroskopik testiküler sperm ekstrasyonu, 61'ine (%53) endoskopik üreterorenoskopi ve 14 (%12,1) hastaya ise sistoskopi operasyonu yapıldı. Hastaların demografik verileri, cerrahi ve anestezi süreleri Tablo-1'de verilmiştir.

Çalışmamızda SGHG'nin ilk denemede başarı oranı; LMA-S grubunda %96,4 (n:53), I-gel grubunda %85 (n:51), ikinci denemede başarı oranı LMA-S grubunda %3,6 (n:2), I-gel grubunda ise %15 (n:9) olarak saptandı (Tablo-2).

Gruplar, yerleştirme kolaylığına göre karşılaştırıldığında; LMA-S grubunda 1. derece yerleştirme kolaylığı olan hasta sayısı 44 (%80) iken I-gel grubunda 45 (%75), 2. derece yerleştirme kolaylığı olanlar LMA-S grubunda 9 (%16,4), I-gel grubunda 6 (%10), 3. derece yerleştirme kolaylığı olan hasta sayısı ise LMA-S grubunda iki (%3,6) iken; I-gel grubunda 9 (%15)'du. Gruplar arasında SGHG yerleştirme kolaylığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo-2).

Hastalar gastrik tüp yerleştirme kolaylığına göre karşılaştırıldığında; LMA-S grubundaki hastaların %96,4'üne (n:53), I-gel grubundaki hastaların ise %81,7'sine (n:49) gastrik sonda yerleştirilmesi ilk seferde gerçekleşti ve LMA-Supreme grubunda gastrik tüp yerleştirme daha kolay bulundu ( $p: 0,029$ ) (Tablo-2).

Çalışmamızda LMA-S grubunda ortalama yerleştirme süresi  $17,8 \pm 4,5$  sn, I-gel grubunda ise  $14,0 \pm 4,2$  sn olarak bulunmuştur. Supraglottik havayolu gereci yerleştirme süresi, I-gel grubunda anlamlı olarak daha kısa saptandı ( $p: 0,039$ ) (Tablo-2).

Çalışmamızda orofaringeal kaçak basıncı 5 puanlı skala ile değerlendirilmiş ve SGHG yerleştirildikten sonra tüm ölçüm zamanlarında orofaringeal kaçak basıncı mükemmel olan hasta sayısı, I-gel grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo-3).

Çalışmamızda intraoperatif komplikasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. LMA-S grubundaki hastaların 1'inde (%1,8) regürjitasyon, 2'sinde (%3,6)

SGHG çıkarıldıktan sonra üzerinde kan bulaşı ve 1'inde (%1,8) hiçkırık gözlenmiştir. I-gel grubundaki hastaların ise birinde (%1,7) laringospazm ve 1'inde (%1,7) regurjitasyon gelişti (p >0,05) (Tablo-4).

Postoperatif 2. ve 12. saatte faringolaringeal komplikasyonlar (disfaji, ses kısıklığı, boğaz ağrısı) açısından değerlendirildiğinde, her iki grup arasında postoperatif 2. saatte faringolaringeal komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak

anamlı fark saptanmadı (p>0,05). Postoperatif 12. saatteki faringolaringeal komplikasyonlar; disfaji açısından her iki grup arasında fark saptanmazken boğaz ağrısı ve ses kısıklığı gruplar arasında farklıydı. LMA-S grubunda 18 (%32,7) hastada, I-gel grubunda ise altı (%10) hastada boğaz ağrısı görüldü (p: 0,049). LMA-S grubundaki hastaların sekizinde (%14,5); I-gel grubu hastaların ise ikisinde (%3,3) ses kısıklığı saptandı (p: 0,046) (Tablo-5).

**Tablo-1.** Demografik veriler, cerrahi ve anestezi süresi (Ort ± standart sapma).

	<b>Grup LMA-S (n:55)</b>	<b>Grup I-gel (n:60)</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	46,1± 14,4	45,8 ± 13,6	0,57
Cinsiyet (K/E)	19/36	16/44	0,5
Boy (cm)	169,5 ± 9,4	169,8 ± 8,1	0,13
Kilo (kg)	76,2 ± 15	75,9 ± 13,6	0,3
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 5,1	26,3 ± 4,6	0,11
Cerrahi süresi (dk)	30,4 ± 14,1	34,7 ± 14,8	0,13
Anestezi süresi (dk)	40,1 ± 14,2	43,4 ± 15,2	0,21

\*p<0,05 anlamlı K; kadın E; erkek, VKİ; Vücut kitle indeksi

**Tablo-2.** Supraglottik havayolu gerci yerleştirilmesine ait veriler

	<b>Grup LMA-S (n:55)</b>	<b>Grup I-gel (n:60)</b>	<b>p</b>
<b>Deneme sayısı</b>			
1	53 (%96,4)	51 (%85)	0,72
2	2 (%3,6)	9 (%15)	0,56
<b>Yerleştirme kolaylığı</b>			
1	44 (%80)	45 (%75)	0,08
2	9 (%16,4)	6 (%10)	0,16
3	2 (%3,6)	9(%15)	0,56
<b>Gastrik tüp yerleştirme kolaylığı</b>			
1	53 (%96,4)	49 (%81,7)	<b>0,029*</b>
2	0	11 (18,3)	
3	2 (%3,6)	0	
<b>Yerleştirme süresi (sn)</b>	17,8±4,5	14,0±4,2	<b>0,039*</b>

\*p<0,05 anlamlı

**Tablo-3.** İntraoperatif orofaringeal kaçak basıncı değerleri.

			Grup LMA-S (n:55)	Grup I-gel (n:60)	p
SGHG sonrası	yerleştirme	1	25 (45,5)	43 (71,7)	<b>0,029*</b>
		2	25 (45,5)	15 (25)	
		3	5 (9,1)	2 (3,3)	
15.dk		1	22 (40)	40 (70,2)	<b>0,012*</b>
		2	27 (49,1)	17 (29,8)	
		3	6 (10,9)	0	
30.dk		1	12 (36,4)	31 (75,6)	<b>0,037*</b>
		2	17 (51,5)	9 (22)	
		3	4 (12,1)	1 (2,4)	
45.dk		1	6 (31,6)	15 (78,9)	<b>0,028*</b>
		2	8 (42,1)	4 (21,1)	
		3	5 (26,3)	0	
60.dk		1	3 (42,9)	6 (85,7)	<b>0,048*</b>
		2	3 (42,9)	0	
		3	1 (14,3)	1 (14,3)	

SGHG; supraglottik hava yolu gereci, veriler sayı (% değer) olarak verilmiştir \*p<0,05 anlamlı,

Orofaringeal kaçak basıncı 5 puanlı skala ile değerlendirilmiştir; 1= mükemmel (30 cmH<sub>2</sub>O'da gaz kaçağı yok), 2= iyi (18-20 cmH<sub>2</sub>O'da gaz kaçağı var), 3= orta (10-16 cmH<sub>2</sub>O'da gaz kaçağı var), 4= kötü (≤ 8 cmH<sub>2</sub>O'da gaz kaçağı var) ve 5= yerleştirme/ventilasyon başarısız

**Tablo-4.** İntraoperatif komplikasyonlar.

			Grup LMA-S (n:55, %)	Grup I-gel (n:60, %)	p
<b>İntraoperatif Komplikasyonlar</b>	Laringospazm		0	1(1,7)	0,85
	Regurjasyon		1 (1,8)	1(1,7)	
	SGHG üzerinde kan bulaşı		2 (3,6)	0	
	Hıçkırık		1 (1,8)	0	

SGHG; supraglottik hava yolu gereci, veriler sayı (% değer) olarak verilmiştir \*p<0,05 anlamlı

**Tablo-5.** Postoperatif faringolaringeal komplikasyonlar.

			Grup LMA-S (n:55, %)	Grup I-gel (n:60, %)	p
<b>Postoperatif 2. saat</b>					
Disfaji			0	2 (3,3)	-
Boğaz ağrısı			12 (21,8)	7 (11,7)	0,47
Ses kısıklığı			2 (3,6)	6 (10)	0,62
<b>Postoperatif 12. saat</b>					
Disfaji			1 (1,8)	1 (1,7)	0,89
Boğaz ağrısı			<b>18 (32,7)</b>	<b>6 (10)</b>	<b>0,049*</b>
Ses kısıklığı			<b>8 (14,5)</b>	<b>2 (3,3)</b>	<b>0,046*</b>

\*p<0,05 anlamlı, veriler sayı (% değer) olarak verilmiştir

## TARTIŞMA

Çalışmamızda yerleştirme kolaylığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Yerleştirme kolaylığı 'kolay, zor ve çok zor' olarak 3 puanlı skala ile değerlendirilmiş ve LMA-S grubunda yerleştirme 'kolay' olarak değerlendirilen hasta sayısı 44 (%80), I-gel grubunda 45 (%75) olarak bulunmuştur. LMA-S grubunda SGHG yerleştirmesi 'kolay' hasta sayısı daha yüksek olsa da, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Teoh ve ark.'nın (7) LMA-S ve I-gel'i jinekolojik laparoskopik cerrahide karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki grupta yerleştirme kolaylığını benzer olarak bildirmiştir. Çalışmamızın bulgularından farklı olarak, Middleton ve ark.'nın (8) 51 hastane dışı kardiyak arrest olgusunun değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalarında, yardımcı sağlık personeli tarafından uygulanan I-gel ve LMA-S'in etkin havayolu açıklığını sağlamadaki başarısı değerlendirilmiş ve I-gel'in LMA-S'ye göre yerleştirme başarısının daha yüksek olduğu (I-gel için %90, LMA-S için %58 p:0.023) belirtilmiştir. Benzer şekilde acil tıp teknisyenleri ile yapılan çalışmada manken üzerinde endotrakeal entübasyon, LMA-S ve I-gel ile başarılı havayolu açıklığı sağlama karşılaştırılmış ve I-gel'in daha kısa sürede yerleştirildiği ve daha yüksek başarı oranına sahip olduğu belirtilmiştir (9). Diğer taraftan Chew ve ark.'nın (10) LMA-S ve I-gel'i karşılaştırdıkları çalışmalarında, LMA-S grubunda yerleştirme daha kolay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi yerleştirme kolaylığı, uygulayıcının deneyimine göre farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda ilk denemede başarılı yerleştirme açısından da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Chen ve ark.'nın (11) 10 çalışmayı içeren meta-analizlerinde de, LMA-S ve I-gel'in ilk denemede yerleştirme başarısı çalışmamıza benzer olarak bulunmuştur.

Kim ve ark.'nın (12) geriatric hastalarda LMA-S ve I-gel'i karşılaştırdıkları çalışmalarında, I-gel grubunda yerleştirme süresinin daha kısa olduğunu, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir. Yazarlar, şişirilebilir kaf varlığı nedeniyle LMA-S grubunda yerleştirme süresinin daha yüksek olmasını beklediklerini, ancak uygulayıcıların deneyimli olması sonucunda iki havayolu gereci arasında yerleştirme süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda SGHG'nin yeterli havayolu açıklığı sağlayacak

şekilde yerleştirilmesi için geçen süre, I-gel grubunda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. I-gel'de şişirilebilir bir kafın olmamasının yerleştirme süresini kısalttığını düşünmekteyiz. Supraglottik havayolu gereçleri arasındaki bu yapısal farklılık, çalışmamızda elde ettiğimiz sonucu destekler niteliktedir.

Teoh ve ark. (7), LMA-S grubunda gastrik tüp yerleştirmenin daha kolay olduğunu bildirmişlerdir. Fernández ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada ve Chen ve ark.'nın (11) yaptığı meta-analizde de benzer şekilde gastrik tüp yerleştirme kolaylığı LMA-S grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızda da LMA-Supreme grubunda ilk denemede gastrik tüp yerleştirme başarısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum muhtemelen LMA-S' in daha rijit, merkezi konumlanmış ve daha pürüzsüz gastrik drenaj kanalı ile açıklanabilir. I-gel'de gastrik tüp drenaj kanalının daha küçük olması da gastrik tüpün geçişini zorlaştırabilmektedir.

Supraglottik hava yolu gerecinin güvenliğinin ve etkinliğinin en önemli belirleyicisinin orofaringeal kaçak basıncı olduğu kabul edilir (14). Orofaringeal kaçak basıncı, cihazın çevresinde gaz kaçağının meydana geldiği havayolu basıncıdır. Yüksek kaçak basınçları genellikle, yüksek inspiratuar basınçlarda pozitif basınçlı ventilasyon sırasında hava sızıntısı olmadan yeterli ventilasyonun sağlanabileceğini gösterir. Çalışmamızda orofaringeal kaçak basıncı 5 puanlı skala (15) ile değerlendirilmiş ve buna göre SGHG yerleştirildikten sonra tüm ölçüm zamanlarında orofaringeal kaçak basıncı 'mükemmel' olan hasta sayısı I-gel grubunda daha yüksek bulunmuştur. Supraglottik havayolu gereci yerleştirildikten sonra LMA-S grubundaki hastaların yaklaşık %9'unda ve I-gel grubundaki hastaların %3'ünde 20 cmH<sub>2</sub>O'dan daha düşük kaçak basınçları göstermesine rağmen hastalarımızda ventilasyonda bozulma veya komplikasyon artışı gözlenmemiştir. Ragazzi ve ark. (16) ile Chew ve ark.'nın (10) yaptıkları çalışmalarda LMA-S grubunda orofaringeal kaçak basıncının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak Teoh ve ark.'nın (7) ile Theiler ve ark.'nın (17) yaptığı randomize kontrollü çalışmalarda ve Chen ve ark.'nın (11) yaptığı meta-analizde, orofaringeal kaçak basıncı yönünden her iki havayolu gereci arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kim ve ark.'nın (12) 106 hastada yaptığı randomize kontrollü çalışmada I-gel grubunda orofaringeal kaçağın



giderek azalma trendinde olduğu ve bunun I-gel'in termoplastik yapısı nedeniyle havayoluna giderek daha fazla uyum sağlamasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda OKB'yi etkileyebilecek bir faktör olan kaf basıncı LMA-S yerleştirildikten sonra 60 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde şişirilmiştir. I-gel'in yapısında kaf olmadığından teorik açıdan kaçak hacminin daha fazla olması beklenir. Bununla birlikte I-gel'in supraglottik yapıya tam uyum sağlayabilmesi, hava kaçağının daha düşük miktarda olmasını sağlayabilir. Çalışmamızın sonucu da bunu destekler niteliktedir. Ayrıca LMA-S kullanımında, havayolu kaçağının optimum olabilmesi için uygun kaf içi basıncını sağlamak amacıyla, kaf basıncı manometresi kullanılmasını gerektirir. Kaf basıncı manometresinin bulunmadığı durumlarda I-gel kullanımı tercih edilebilir.

Çalışmamızda intraoperatif ve postoperatif 2.saatte değerlendirilen komplikasyonlar açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak postoperatif 12. saatte LMA-S grubundaki hastalarda boğaz ağrısı ve ses kısıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Chen ve ark.'nın (11) yaptığı meta-analizde ve Ragazzi ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada postoperatif boğaz ağrısı görülme sıklığı LMA-S grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Rieger ve ark.'nın (18) yaptıkları çalışmada hastaları düşük kaf basıncı (30 mmHg) ve yüksek kaf basıncı (180 mmHg) olacak şekilde randomize olarak iki gruba ayırmış ve kaf basıncının

laringofaringeal morbiditeyi (boğaz ağrısı, disfaji, ses kısıklığı) etkilemediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda LMA-S grubunda daha fazla boğaz ağrısı saptanmasını LMA-S'te şişirilebilir kafın orofaringeal yapıları değişen oranlarda travmatize etmesi olarak açıklayabiliriz. I-gel'in tasarımı ise anatomik ve fizyolojik orofarenks hava yolu eğriliği ile eşleşir ve gövdesi supraglottik doku ile etkileşim için daha yakın bir arayüz oluşturarak daha doğru konumlandırma ve daha iyi sızdırmazlık sağlayan termoplastik bir elastomer yapıdadır (19).

Çalışmamız için bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle randomize prospektif bir çalışma olmasına rağmen körlük mevcut değildi. Perioperatif verileri kaydeden hekim, kullandığımız SGHG'den haberdardı. İkinci olarak SGHG'nin yerinin doğrulanması için fiberoptik değerlendirme yapılamadı.

### SONUÇ

Sonuç olarak, LMA-Supreme ve I-gel yerleştirme kolaylığı, ilk yerleştirmede başarı oranı, deneme sayısı ve intraoperatif komplikasyonlar açısından benzer özelliklere sahipti. Ancak I-gel'de yerleştirme süresinin daha kısa, orofaringeal kaçak basıncı mükemmel olan hasta sayısının daha yüksek ve postoperatif komplikasyonların daha az olması LMA-S'e göre tercih nedeni olabilir.

**Çıkar çatışması:** Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması yoktur.






### Kaynaklar

1. Walsh K, Cummins F. Difficult Airway Equipment in Departments of Emergency Medicine in Ireland: Results of a National Survey. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 128-31.
2. Michalek P, Donaldson W, Graham C, Hinds JD. A Comparison of the I-gel Supraglottic Airway as a Conduit for Tracheal Intubation with the Intubating Laryngeal Mask Airway: A Manik in Study. *Resuscitation* 2010; 81: 74-7.
3. Ramachandran SK, Kumar AM. Supraglottic Airway Devices. *Respiratory Care* 2014; 59: 920-32.
4. Van Zundert A, Brimacombe J. The LMA Supreme- A Pilot Study. *Anaesthesia* 2008; 63: 209-10.
5. Levitan RM, Kinkle WC. Initial Anatomic Investigations of the I-Gel Airway: A Novel Supraglottic Airway Without Inflatable Cuff. *Anaesthesia* 2005; 60: 1022-6.
6. Park SY, Rim JC, Kim H, Lee JH, Chung CJ. Comparison of i-gel and LMA Supreme during laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68: 5: 455-61.
7. Teoh WH, Lee KM, Suhitharan T, Yahaya Z, Teo MM, Sia AT. Comparison of the LMA Supreme vs the I-Gel in Paralysed Patients Undergoing Gynaecological Laparoscopic Surgery with Controlled Ventilation. *Anaesthesia*. 2010; 65 (12):1173-9.
8. Middleton PM, Simpson PM, Thomas RE, Bendall JC. Higher Insertion Success with the I-Gel Supraglottic Airway in out of hospital Cardiac Arrest: A Randomised Controlled Trial. *Resuscitation*. 2014; 85: 893-7.
9. Leventis C, Chalkias A, Sampanis MA, Foulidou X, Xanthos T. Emergency Airway Management by Paramedics: Comparison Between Standard Endotracheal Intubation, Laryngeal Mask Airway and I-gel. *Eur J Emerg Med*. 2014; 21: 371-3.

10. Chew EFF, Hashim NHM, Wang CY. Randomised Comparison of the LMA Supreme (TM) with the I-Gel (TM) in Spontaneously Breathing Anaesthetised Adult Patients. *Anaesth and Intensive Care*. 2010; 38 (6): 1018-22.
11. Chen X, Jiao J, Cong X, Liu L, Wu X. A Comparison of the Performance of the I-gel™ vs. the LMA-S™ During Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2013; 8 (8):e71910.
12. Kim MH, Lee JH, Choi YS, Park S, Shin S. Comparison of the Laryngeal Mask Airway Supreme and the I-Gel in Paralyzed Elderly Patients: A Randomised Controlled Trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (8): 598-604.
13. Fernández DA, Pérez VA, Bermejo GJ, Marcos VJ. Supreme Laryngeal Mask Airway vs the I-Gel Supraglottic Airway in Patients Under General Anesthesia and Mechanical Ventilation with No Neuromuscular Block: A Randomized Clinical Trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2009; 56 (8): 474-8.
14. Belena JM, Nuñez M, Anta D, et al. Comparison of Laryngeal Mask Airway Supreme and Laryngeal Mask Airway Proseal with Respect to Oro- Pharyngeal Leak Pressure During Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomised Controlled Trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 119-23.
15. Bağuş F, Yıldız TŞ, Solak M, Toker K. Pediyatrik Hastalarda Klasik ve Proseal LMA'nın Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2011; 39 (6): 311-7.
16. Ragazzi R, Finessi L, Farinelli I, Alvisi R, Volta CA. LMA Supreme™ vs I-gel™a Comparison of Insertion Success in Novices. *Anaesthesia*, 2012; 67 (4): 384-8.
17. Theiler LG, Kleine-Brueggeney M, Kaiser D, Urwyler N, Luyet C, Vogt A, et al. Crossover Comparison of the Laryngeal Mask Supreme™ and the I-Gel™ in Simulated Difficult Airway Scenario in Anesthetized Patients. *Anesthesiology*, 2009; 111 (1): 55-62.
18. Rieger A, Brunne B, Striebel HW. Intracuff Pressures do not predict Laryngopharyngeal Discomfort After Use of the Laryngeal Mask Airway. *Anesthesiology*. 1997; 87: 63-7.
19. Weber U, Oguz R, Potura LA, Kimberger O, Kober A, Tschernko E. Comparison of the I-Gel and the LMA-Unique Laryngeal Mask Airway in Patients with Mild to Moderate Obesity During Elective Short-Term Surgery. *Anaesthesia*. 2011; 66: 481-7.

## Prostatın benign, prekürsör ve malign epitelyal proliferasyonlarında ERG ile PTEN ekspresyonlarının araştırılması ve bulguların klinikopatolojik korelasyonu

*Investigation of ERG and PTEN expressions in benign, precursor and malignant epithelial proliferations of prostate and clinicopathological correlation of findings*

Banu Sarsık Kumbaracı<sup>1</sup>  Emre Kanat<sup>2</sup>  Umut Aykutlu<sup>3</sup>   
Fuat Kızılay<sup>4</sup>  Sait Şen<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

<sup>3</sup> Acıbadem Sağlık Grubu, Altunizade Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Prostat kanseri farklı klinik gidişata ve geniş bir tedavi yelpazesine sahip, klinik ve moleküler olarak oldukça heterojen bir kanser türüdür. Özellikle “prostatik intraepitelyal neoplazi” (PIN), “atipik intraduktal proliferasyon” (AİP) ve “intraduktal karsinom” (İDK) benzer morfolojik özelliklere sahip olması açısından ayırıcı tanı zorluğu yaratan tanılar olup, hasta tedavi ve takibi de farklı olan antitelerdir. Çalışmamızda bu lezyonlarda ERG ve PTEN ekspresyon düzeylerini belirlemeyi ve bu biyobelirteçlerin prognostik ve diagnostik değerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** EÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2011-2012 yılında radikal prostatektomi veya iğne biyopsi materyallerinde “Adenokarsinom” tanısı almış 87 olgu çalışmaya alındı. Histopatolojik olarak AİP, İDK ve PIN içeren alanlar belirlendi. immunohistokimyasal olarak bu alanlarda ERG ve PTEN ekspresyonları değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların 6’sında İDK, 29’unda AİP ve 52’sinde PIN belirlendi. İDK AİP, DG 3 ve üstünde olan tümörlerde daha fazla görüldü. İDK ve AİP in eşlik ettiği prostat karsinomlarının sağ kalım süresi daha kısaydı (p=0.043). İDK ve AİP içeren tümörlerde ERG ve PTEN durumu invaziv komponentle uyum içindeydi. Ayrıca tüm İDK alanlarında ERG pozitifliği. PTEN ile heterojen boyanma görülmüş olup, PTEN’in invaziv karsinom ve İDK alanlarında negatifliği daha fazlaydı (p=0,63).

ERG pozitifliği ve PTEN negatifliği istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte AİP tanısını desteklediği dikkati çekti.

**Sonuç:** Özellikle ayırıcı tanı sorunu yaratan intraduktal lezyonlarda ERG pozitifliği ve PTEN negatifliği klinik öneme sahip prostat karsinomuna eşlik edebileceği için özellikle biyopsilerde gözardı edilmemeli ve hasta tedavi ile takibi buna göre yapılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Atipik intraduktal proliferasyon, ERG, prostatın intraduktal karsinomu, prostat adenokarsinomu, PTEN.

### ABSTRACT

**Aim:** Prostate cancer is a clinically and molecularly heterogeneous cancer type with different clinical course and a wide range of treatments. Especially "prostatic intraepithelial neoplasia" (PIN), "atypical intraductal proliferation" (AIP) and "intraductal carcinoma" (IDC) are diagnoses that create difficulty in differential diagnosis in terms of having similar morphological features, and they are entities with different patient treatment and follow-up. In our study, we aimed to determine the expression levels of ERG and PTEN in these lesions and to investigate the prognostic and diagnostic value of these biomarkers.

Sorumlu yazar: Banu Sarsık Kumbaracı  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
E-posta: bsarsik@yahoo.com  
Başvuru tarihi: 18.03.2022 Kabul tarihi: 13.05.2022

**Materials and Methods:** Eighty seven cases diagnosed as "Adenocarcinoma" in radical prostatectomy or needle biopsy materials in the Department of Medical Pathology of EUTF in 2011-2012 were included in the study. Histopathologically, areas containing AIP, IDC and PIN were determined. ERG and PTEN expressions were evaluated in these areas immunohistochemically.

**Results:** IDC was determined in 6 of the cases, AIP in 29 and PIN in 52 cases. IDC and AIP were more common in tumors with DG 3 and above. Prostate carcinomas accompanied by IDC and AIP had a shorter survival time ( $p=0.043$ ). In tumors containing IDC and AIP, ERG and PTEN status were consistent with the invasive component. In addition, ERG was positive in all IDC areas. Heterogeneous staining was observed with PTEN, and PTEN was more negative in the areas of invasive carcinoma and IDC ( $p=0.63$ ). Although ERG positivity and PTEN negativity were not statistically significant, it was noted that they supported the diagnosis of AIP.

**Conclusion:** Especially in intraductal lesions that cause differential diagnosis, ERG positivity and PTEN negativity should not be ignored in biopsies that may accompany clinically important prostate carcinoma, and the patient should be followed up with treatment accordingly.

**Keywords:** Atypical intraductal proliferation, ERG, intraductal carcinoma of the prostate, prostate adenocarcinoma, PTEN.

## GİRİŞ

Prostat kanseri küresel popülasyonda kanserle ilişkili mortalitede altıncı sırada yer alırken, erkeklerde en sık rastlanan ikinci malignite konumundadır (1-3). Prostat spesifik antijenin (PSA) tümör belirteci olarak kullanılmaya başlaması, prostat kanserinin tedavi ve takibinde yeni bir çığır açmıştır. PSA'nın yaygın kullanımı ve tarama yöntemleri, tanı sıklığını arttırmış olsa da prostat kanserine bağlı metastaz ve ölümleri belirgin olarak azaltmıştır (4, 5). Günümüzde PSA'nın verimini arttırmak ve yeni tümör belirteçleri bulabilmek için çalışmalar devam etmektedir (4, 6-8).

Prostat kanseri doku biyobelirteçlerinin asıl amacı tanısal ve prognostik doğruluğun iyileştirilmesidir. Son zamanlarda, çelişkili sonuçlar elde edilmiş olsa da transkripsiyonel regülatör ERG (ERG), fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), gibi biyolojik belirteçler faydalı prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (7-10). ERG füzyonu ve PTEN kaybının, prostat kanserinin erken biyokimyasal rekürrensini bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (8, 9, 10). Prostat karsinogenezinin erken safhasındaki ERG füzyonunun ve birlikte PTEN kaybının, daha agresif bir tümör fenotipine yön veren ek bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (11, 12).

Prostat karsinomu prekürsör lezyonu olduğu kabul edilen prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ile yeni tanımlanan intraduktal karsinomun (İDK) ayırımında özellikle iğne biyopsilerde zorluk yaşanmaktadır. Agresif bir tümör olan İDK'un ayırımı hasta yönetimi açısından önemlidir. Ayrıca PIN ve İDK tanı kriterlerini karşılamayan yeni bir grup "atipik intraduktal proliferasyonlar" (AIP) tanımlanmaya ve bu konuda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (13-17).

Çalışmamızda; İDK ve AIP'nin Türk hasta popülasyonundaki insidansı yanı sıra ERG ve

PTEN ekspresyonlarının prognostik değerini ve morfolojik özellikleri nedeniyle ayırıcı tanı zorluğu yaratabilecek PIN, AIP ve İDK patogenezinde bu biyobelirteçlerin katkısını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın ikinci amacı ise; Dünya Sağlık Örgütü (DSO) tarafından 2016 yılında yayınlanan yeni tanımlanan prostat karsinomu derecelendirme sistemine göre olgularımızı geriye dönük yeniden değerlendirerek, bu derecelendirme sisteminin tümör prognozu ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

## Genel bilgiler

Prostat kanseri farklı klinik gidişata ve geniş bir tedavi yelpazesine sahip, klinik ve moleküler olarak oldukça heterojen bir kanser türüdür. Bu sebeple, tedavi seçiminde klinisyene yardımcı olacak prognostik, prediktif ve diagnostik biyobelirteçlerin olması önemlidir. Prostat spesifik antijenin (PSA) tümör belirteci olarak kullanılmaya başlanması, prostat kanserinin tedavi ve takibinde yeni bir çığır açmıştır (4, 5). PSA'nın yaygın kullanımı, tanı sıklığını arttırmış olsa da prostat kanserine bağlı metastaz ve ölümleri belirgin olarak azaltmıştır (2, 3, 5). Aynı zamanda prostat kanserinin hormonoterapiye yanıtı da yaşam süresini uzatmaktadır. Ancak bilindiği gibi zamanla tedaviye direnç gelişmesi, bu tedavi direncini belirleyebilmek ve yeni hedefe yönelik tedavi modalitelerini geliştirebilmek için doku bazlı moleküler biyobelirteçlerin yoğun bir şekilde araştırılmasına neden olmuştur. Son zamanlarda, transkripsiyonel regülatör ERG, PTEN gibi biyobelirteçlerin tanısal ve prognostik değerini araştıran çalışmalar yayınlanmıştır (7-17).

PTEN 10q23.3 kromozomal bölgede yer alan bir tümör baskılayıcı gendir (18). Özellikle ileri evre prostat kanserinde PTEN inaktivasyonu daha sık görülmektedir (19). PTEN kaybı tümörlerin %30-70'inde bildirilmiş ve yüksek dereceli PIN'de de

oldukça nadir olduğu gösterilmiştir (18-20). DSÖ 2016 yılında tanımladığı oldukça agresif klinik gidişata sahip intraduktal karsinomun gerek etiyojisini ortaya koymak gerekse ayırıcı tanısını yapabilmek açısından PTEN'in katkı sağladığını ileri süren yayınlar vardır (22-24). TMPRSS2- ERG gen füzyonunun ise prostat kanserine olan yüksek spesifitesi nedeni ile prostat kanserinin ayırıcı tanısı için kullanılabilir bir biyomarker olabileceği bildirilmektedir (25, 26). Çalışmaların bazılarında füzyonun daha yüksek tümör evresi, Gleason skoru ve ölüme yol açan agresif kanser fenotipinin gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (26-28). Bunun aksine radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalarda gen füzyonu ve prognoz arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

ERG füzyonu ve PTEN kaybının, prostat kanserinin erken biyokimyasal rekürrensini bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca prostat karsinogenenezinin erken safhasındaki ERG füzyonu ile PTEN kaybının, daha agresif bir tümör fenotipine yön verdiğini öne sürmüşlerdir. Lotan ve arkadaşları immunohistokimya (IHK) kullanarak, Gleason 3 + 3 = 6 iğne kor biyopsisindeki PTEN kaybının, radikal prostatektomide Gleason 7 üstüne yükseltme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21).

## GEREÇ ve YÖNTEM

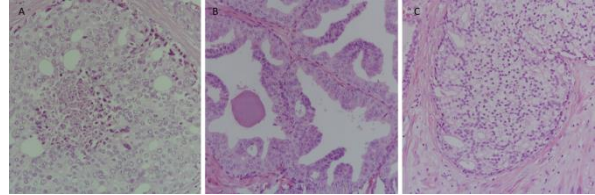
### *Olgu ve doku seçimi*

Ege Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen, öncelikle radikal prostatektomi materyalinde, radikal materyali yoksa iğne biyopsi materyalinde prostat karsinomu tanısı almış toplam 100 olguya ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar retrospektif olarak değerlendirildi. Gleason skoru 6-10 arasında olan olgular bir üropatolog tarafından gözden geçirilerek, her biyopside benign alan, prostatik intraepitelyal neoplazi içeren alan ve intraduktal karsinom, invaziv karsinom içeren alanları işaretleyerek parafin bloklar seçmiştir. Blokda yetersiz doku olan 13 olgu çalışma dışı kalmış olup, toplam 87 olgu çalışmaya dahil edilebildi. Seksen yedi olguya ait yaş, PSA değeri gibi verilere hastane bilgi sisteminden ve Üroloji Anabilim Dalı'nda hasta dosyalarından, sağkalım analizleri için ise hastalara telefonla ulaşıldı.

### *Histopatolojik değerlendirme*

Bazal hücrelerin bulunduğu büyük asini ve duktusları genişleten malign epitel hücreleri ile solid veya yoğun kribriform yapı oluşturan tümörler ve bu özellikler mevcut değilse, iki veya daha fazla bezi tutan fokal olmayan

komedonekroz veya nükleusların komşu benign bezlerin nükleuslarından en az altı katı kadar büyük olan, belirgin nükleer atipi içeren tümörler İDK olarak değerlendirildi (Şekil-1A). Yüksek dereceli PIN, "tafting" veya mikropapiller intraduktal proliferasyon, kribriform paternin yokluğu ve 20'lik büyütmeye kolayca görülebilen nükleoller olarak standart kriterler kullanılarak tanımlandı (Şekil-1B). Düz yüksek dereceli PIN gösteren durumlar dahil edilmedi. AİP ise bu İDK ve PIN kriterlerini karşılamayan ara intraduktal proliferasyonlar olarak gruplandırıldı (Şekil-1C).



**Şekil-1.** İnaduktal lezyonların hematoksilen&eosin ile mikroskopik görünümü.

**A:** İnaduktal karsinom; periferde bazal hücrelerin varlığı ve santralde nekroz içeren belirgin nükleer atipi içeren intraduktal malign hücre proliferasyonu. **B:** Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi; kolayca görülebilen nükleoller içeren, periferde bazal hücrelerin bulunduğu "tafting" veya mikropapiller patende intraduktal proliferasyon. **C:** Atipik intraduktal proliferasyon; İnaduktal karsinom ve yüksek dereceli PIN kriterlerini karşılamayan, periferde bazal hücrelerin devam ettiği atipik intraduktal proliferasyonlar.

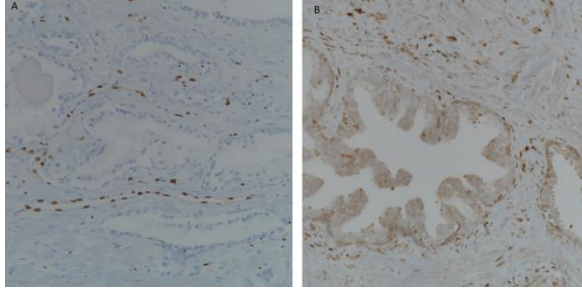
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında yeni tanımlamış olduğu prostat karsinomu derecelendirme sistemine göre, invaziv karsinom paternleri Gleason skorlama sistemi yeniden yapıldı ve derece grupları oluşturuldu. Ayrıca radikal prostatektomi materyalinde tümörün ekstraprostatik yayım (EPY), perinöral invazyon (PNI), veziküloseminalis invazyon (VSI) varlığı ile cerrahi sınır pozitifliği kaydedildi.

### *İmmunohistokimyasal değerlendirme*

Seçilen uygun preparatlara ait arşivimizde bulunan formalin tespitli parafine gömülü doku bloklarından H&E boyaması için bir adet, immunohistokimyasal (IHK) yöntemle ERG ve PTEN çalışılmak üzere bir adet 4 mikron kalınlığındaki seri kesitler pozitif yüklü lam üzerine hazırlandı. Ventana BenchMark XT (Roche Diagnostics-Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) cihazında OptiView diaminobenzidine IHC detection kit'i (Ventana) ile ERG (mouse monoclonal; CM421C, 1:50; BioCare Medical, Concord, CA) antikoru ve PTEN (rabbit monoclonal; clone D4.3, #9188,

1:50; Cell Signaling Technologies, Beverly, MA) primer antikorunu ile çalışıldı. İHK protokolü için kesitler 76 derecede deparafinize edildi. Cell Conditioner 1 (EDTA pH=8,4) ile 64 dakika ön işleme tabi tutularak primer antikorlar 37 derecede 16 dakika uygulandı. Ardından 4 dakika OptiView Amplifier ve 8 dakika OptiView HRP Multimer inkübasyonu sonrasında ise kesitler hematoksin ile 8 dakika karşıt boyandı. Mavileştirici solüsyon ile 4 dakika muamele edilerek işlem tamamlandı.

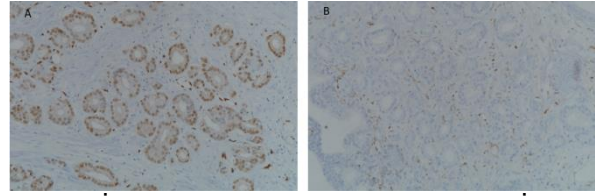
Işık mikroskopunda ERG değerlendirmesi için pozitif kontrol olarak endotelin nükleer boyanması (Şekil-2A), PTEN'de ise fibroblast sitoplazmik ya da nükleer boyanması kabul edilmiştir (Şekil-2B).



**Şekil-2.** Işık mikroskopunda ERG değerlendirmesinde, pozitif kontrol olarak endotelin nükleer boyanması (A), PTEN değerlendirmesinde, pozitif kontrol olarak fibroblast sitoplazmik ya da nükleer boyanması (B).

ERG intraduktal lezyonlarda ve invaziv karsinomda "homojen nükleer boyanma" pozitif olarak (Şekil-3A), boyanma olmaması negatif olarak ve bezlerin bazılarında pozitif, bazılarında negatif boyanma ise mikst boyanma kabul edilerek "heterojen pozitif" olarak değerlendirildi. PTEN de ise boyanma olmaması "homojen

kayıp" (Şekil-3B), boyanma olması pozitif olarak, mikst boyanma olması ise "heterojen kayıp" olarak değerlendirildi.



**Şekil-3.** İnvaziv karsinomda ERG pozitifliği (A). İnvaziv karsinomda PTEN negatifliği (B) (homojen kayıp).

### İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel incelemede PC tabanlı program SPSS (version 25.0) kullanılarak; intraduktal lezyonların klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgularının karşılaştırılmasında Pearson Chi-square veya Fisher's exact testi ve Mann-Whitney U testi, sağkalım analizlerinde ise Kaplan-Meier testi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamız Ege Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 18 TIP 002 proje numarası ile etik kurul onayı aldı.

## BULGULAR

### Klinikopatolojik Bulgular

Olguların klinikopatolojik bulguları Tablo-1'de verilmiştir. Olguların yaş ortalaması 71,4±8,43 (min:52-max:91 yaş) idi. Preoperatif ortalama PSA değerleri 6,19±2,67 ng/ml saptandı. İDK ve AİP içeren olguların preoperatif PSA değerleri PİN içeren olgulardan daha yüksekti (p=0,041).

**Tablo-1.** Klinikopatolojik bulgular.

		İNTRADUKTAL LEZYONLAR			İNVAZİV KARSİNOM
		İDK (n=6)	AİP (n=29)	PİN (n=52)	(n=87)
İNVAZİV KARSİNOM DERECE GRUP	DG 1	0	0	17	20
	DG 2	0	4	16	16
	DG 3	3	7	10	11
	DG 4	1	9	8	21
	DG 5	2	9	1	19
KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK BULGULAR	YAŞ	67,8± 6,45	73,03±9,318	66,50±7,34	71,4±8,43 yıl
	PSA	9,81	8,54	6,22	8,19±2,67
		ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml
	SAĞ KALIM SÜRESİ	72,9±4,28	76,62±6,43	94,18±2,08	81,2±3,47
	EPY	ay	ay	ay	ay
	VSİ	6	12	15	23
	VNİ	4	6	6	8
	PNİ	4	22	23	42
	CS	3	9	17	19



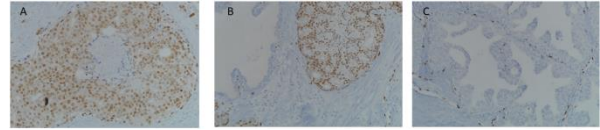
Olguların ortalama sağkalım süresi 81,2±3,47 ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte derece grubu ve Gleason skoru yükseldikçe sağkalım süresi azalmaktaydı (p=0,47). Çalışmaya alınan 87 olgunun 54'üne radikal prostatektomi, 3'üne sistoprostatektomi ve 30'una prostat iğne biyopsi uygulanmıştı. Sistoprostatektomi olan üç olgunun ürotelyal karsinomuna insidental olarak prostat karsinomu eşlik etmekte ve Gleason skoru 6/10 (derece grubu I) idi. İğne biyopsi materyalindeki tümörlerin tümünün Gleason skoru 9/10 (derece grubu V) idi.

Yeni derecelendirme sistemine göre tümörlerin %23'ü (20/87) derece grubu I, %18'i (16/87) derece grubu II, %12'si (11/87) derece grubu III, %23'ü (20/87) derece grubu IV ve %22'si (19/87) derece grubu V olarak değerlendirildi (Tablo-1). Olguların altısına İDK (6/87), 29'una (29/87) AİP ve 52'sine (52/87) PİN eşlik etmekte idi. İDK içeren invaziv karsinom olguları derece grubu III ve üstündeki tümörlerde saptandı (p=0,038) İDK içeren tümörlerin tümünde EPY ve PNI dikkati

çaktı ve bunların da %50'sinde VSi ve cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu (Tablo-1).

#### İmmunohistokimyasal bulgular

Olguların dağılımları ve immunohistokimyasal bulguları Tablo-2'de verilmiştir. İnvaziv tümörlerin 25'inde (%30) ERG pozitif olup, İDK içeren 6 tümörün hem İDK hem de AİP alanında ERG pozitif iken, PİN alanında ERG negatif idi (p=0,75). (Şekil-4) PTEN homojen kaybı, İDK'ların %66'sında, AİP'lerin %75'inde ve PİN'lerin %28'inde görüldü. ERG pozitifliği, İDK'ların %100'ünde, AİP'lerin %48'inde ve PİN'lerin %6'sında görüldü.



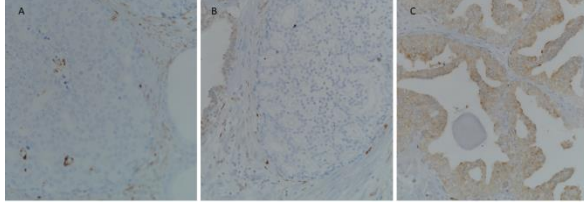
**Şekil-4.** İmmunohistokimyasal incelemede ERG; intraduktal karsinom alanında (A) ve atipik intraduktal proliferasyon alanında (B) ERG pozitifliği, yüksek dereceli PİN alanında (C) ERG negatifliği.

**Tablo-2.** İntraduktal lezyonlar ile invaziv karsinom arasındaki ERG ve PTEN uyumu.

		İNVAZİV KARSİNOM PTEN DURUMU		
IDK		PTEN pozitif	PTEN negatif	Heterojen
PTEN durumu		n (%)	n (%)	n (%)
<b>TOPLAM</b>				
<b>6 OLGU</b>	PTEN pozitif	1	0	0
	PTEN negatif	0	4	1
	Heterojen	0	0	0
	Toplam	1 (%16)	4 (%66)	1 (%16)
<b>AİP</b>				
<b>PTEN durumu</b>		<b>PTEN pozitif</b>	<b>PTEN negatif</b>	<b>Heterojen</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>TOPLAM</b>	PTEN pozitif	1	2	2
<b>29 OLGU</b>	PTEN negatif	0	20	2
	Heterojen	0	0	2
	Toplam	1 (%3)	22 (%75)	6 (%21)
<b>PİN</b>				
<b>PTEN durumu</b>		<b>PTEN pozitif</b>	<b>PTEN negatif</b>	<b>Heterojen</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>TOPLAM</b>	PTEN pozitif	1	12	5
<b>52 OLGU</b>	PTEN negatif	0	12	3
	Heterojen	0	4	15
	Toplam	1 (%2)	28 (%53)	23 (%44)
		İNVAZİV KARSİNOM ERG DURUMU		
IDK		ERG Pozitif	ERG Negatif	Heterojen
ERG durumu		n (%)	n (%)	n (%)
<b>TOPLAM</b>				
<b>6 OLGU</b>	ERG pozitif	5	0	0
	ERG negatif	0	1	0
	Heterojen	0	0	0
	Toplam	5 (%83)	1 (%17)	0
<b>AİP</b>				
<b>ERG durumu</b>		<b>ERG pozitif</b>	<b>ERG negatif</b>	<b>Heterojen</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>TOPLAM</b>	ERG pozitif	12	1	1
<b>29 OLGU</b>	ERG negatif	1	13	1
	Heterojen	0	0	0
	Toplam	13 (%45)	14 (%48)	2 (%7)
<b>PİN</b>				
<b>ERG durumu</b>		<b>ERG pozitif</b>	<b>ERG negatif</b>	<b>Heterojen</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>TOPLAM</b>	ERG pozitif	2	0	1
<b>52 OLGU</b>	ERG negatif	10	37	2
	Heterojen	0	0	0
	Toplam	12 (%23)	37 (%71)	3 (%6)

ERG heterojen pozitifliği sadece üç olgunun invaziv karsinomunun farklı iki alanında saptanmıştır. Yani bu üç olguda iki farklı invaziv tümör komponenti olup, birinde ERG pozitif iken, diğerinde negatif bulunmuştur. Bu üç olgunun PİN alanlarında ERG negatif iken, AİP alanlarında da ERG pozitif bulunmuştur.

İnvaziv tümörlerin 54'ünde (%62) PTEN homojen kaybı görülmüştür. İDK içeren tümörlerden biri hariç, 5'inde de İDK ve AİP alanında PTEN homojen kayıp gösterirken, PİN alanında PTEN pozitif izlendi (Şekil-5).



**Şekil-5.** İmmunohistokimyasal incelemede PTEN; intraduktal karsinom alanında (A) ve atipik intraduktal proliferasyon alanında (B) PTEN homojen kayıp gösterirken, yüksek dereceli PİN (C) alanında PTEN pozitifliği.

AİP içeren 29 olgunun, 22'sinin (%69) AİP alanında homojen PTEN kaybı saptanırken, PİN içeren 52 olgunun 15'inin (%28) PİN alanında homojen PTEN kaybı izlenmedi. AİP içeren alanların %69'unda PTEN homojen negatif olup, bunların da %41'inde ERG pozitif saptandı.

Radikal operasyon olan 54 olgudan 17'sinde (%31) EPY ve PNI göstermekte olup, bunların tümünün invaziv komponentinde PTEN kaybı görülürken, 11'inde ise ERG pozitif saptandı.

ERG pozitif ve PTEN kaybı gösteren olguların sağkalım süresi, PTEN bakılmaksızın ERG negatif olgulara göre daha kısa idi ( $p=0,05$ ).

## TARTIŞMA

İnvaziv prostat karsinomlarının moleküler patogenezi açıklamaya yönelik yapılan çalışmalar, PTEN kaybını invazyonun gerçekleştiği basamakta kazanıldığını ileri sürmektedir (21, 22). Bazal hücre kaybı invaziv karsinomun kesin morfolojik kriterlerinden biridir. Ancak son yıllarda bazal hücre kaybı göstermeyen "intraduktal karsinom" tanısı DSÖ kitabında yerini almıştır (13). Bu lezyonlar geçmişte yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazisi (YDPIN) ve duktal tip prostat karsinomu olarak tanımlanmıştır (29-31). McNeal

ve arkadaşları ilk olarak, invaziv karsinomla birlikte görülen bu paternin agresif bir prostat karsinom formunu temsil ettiğini ve bu paternle görülen invaziv karsinomun da yüksek dereceli ve büyük hacimli olduğunu bildirdi (30).

Cohen ve arkadaşları ise, orijinal McNeal sınıflandırmasına dayanan beş major ve birkaç minör kriter önerdi (32, 33). McNeal'in kriterlerinin aksine, Cohen'in kriterleri, normal çevreleyen periferik zon bezlerinin çapının iki katından daha fazla tutulmuş bezlerle lezyonun ekspansil yapısını içeriyordu. Minör kriterler, dik açılarda dallanan, düzgün konturlara sahip olan ve periferde daha atipik hücrelere sahip çift hücreli bir popülasyonu ve lümenin merkezine doğru olgunlaşmayı içeren bezleri içeriyordu (32).

Guo ve Epstein tarafından ise, bazal hücrelerin korunduğu büyük asini ve duktusları genişleten malign epitel hücreleri ile solid veya yoğun kribriform yapı oluşturan tümörler, İDK olarak önerilmiştir (34). Bu özellikler mevcut değilse, iki veya daha fazla bezi tutan fokal olmayan komedonekroz veya nükleusların komşu benign bezlerin nükleuslarından en az altı katı kadar büyük olan, belirgin nükleer atipi içeren tümörler de İDK olarak tanımlanmıştır (34).

Ancak bu histolojik özellikler İDK tanısı için oldukça spesifik, ama duyarlı değildir. Literatürde Guo ve Epstein'in tanımlarının yetersiz kaldığı daha düşük dereceli özelliklere sahip, YDPİN taklit edebilen lezyonlar ise "atipik intraduktal proliferasyon (AİP)" olarak tanımlanmıştır (13-17). Düşük dereceli sitolojiye sahip bu lezyonların İDK'un morfolojik yapısının düşük dereceli bir bölümünü temsil ettiği bildirilmektedir. Bu nedenle, morfolojik olarak birbirine oldukça benzeyen, prostat kanserinin öncül lezyonu olan YDPİN'in, daha agresif davranış gösteren AİP ve İDK ayrımı son derece önemlidir. Son çalışmalar, ERG protein ekspresyonu ve/veya atipik kribriform lezyonda PTEN kaybı İDK tanısını destekleyeceğini göstermiştir (35-39).

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde İDK VE AİP, derece grubu III ve üstünde olan tümörlerde daha fazla görülmüştür ( $p=0,038$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, İDK ve AİP in eşlik ettiği prostat karsinomlarının sağ kalım süresi daha kısaydı. İDK ve AİP içeren tümörlerde ERG ve PTEN durumu invaziv komponentle uyum içindeydi. (Tablo-2). Ayrıca tüm İDK alanlarında ERG pozitifliği. Bu bulgumuz da ERG'nin kötü prognostik bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir (39, 40).



PİN'de PTEN pozitifliği bildiren yayınlar yanısıra negatif ve heterojen boyanma bildiren yayınlar da mevcuttur (35, 38). Bizim serimizde de PTEN heterojen boyanma gösterdi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PTEN invaziv karsinom ve İDK alanlarında negatifliği daha fazlaydı. ERG pozitif ve PTEN negatifliği istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte İDK ve AİP tanısını desteklediği dikkati çekti. Ayrıca PTEN homojen kaybı, İDK'ların %66'sında, AİP'lerin %75'inde ve PİN'lerin %28'inde görüldü. ERG pozitifliği, İDK'ların %100'ünde, AİP'lerin %48'inde ve PİN'lerin %5'inde görüldü. Bu bulgu ise AİP'nun İDK'un düşük dereceli bir öncül lezyonu olduğunu ve ERG proteinini karsinogenezin daha geç bir basamağında kazandığını düşündürmektedir.

Bunun dışında invaziv karsinomlarda %10-70 oranlarında ERG pozitifliğini bildiren yayınlar mevcuttur (37,39). Biz de literatür ile uyumlu olarak intraduktal karsinomlarda PTEN kaybını ve ERG pozitifliğini saptadık. Bu ekspresyon kayıp ve kazançları, sağ kalım süresini de etkilemekte idi.

PIN tanısına karşı intraduktal karsinom tanısının çok farklı klinik sonuçları göz önüne alındığında, intraduktal karsinom için çoğu morfolojik kriter duyarlılıktan çok özgülüğü vurgulamıştır. Yüksek dereceli PIN, en yaygın olarak, 20x büyütmede kolayca görülebilen orta, ancak belirgin olmayan sitolojik atipi ve nükleollere sahip püsküllü veya mikropapiller bir yapıya sahiptir (1). İnaduktal karsinomun aksine, solid patern ve komedonekroz PIN'de asla görülmez, ancak daha gevşek kribriform intraduktal proliferasyonların sınıflandırılması tartışmalıdır (2, 4, 6, 7, 9-11)

ERG FISH'in gerçekleştirilmesi pahalı ve zaman alıcı olduğundan ve geleneksel PIN vakalarının bir alt kümesinde ERG yeniden düzenlenmesi görülebildiğinden, PIN'i radikal prostatektomide intraduktal karsinomdan ayırt etmek için kombine PTEN ve ERG immünohistokimyasının kullanımına odaklanılmıştır (22, 25, 41). İmmünohistokimya ile PTEN kaybının (altta yatan bir PTEN delesyonunun varlığı ile yüksek oranda uyumludur) intraduktal karsinomun (Epstein kriterleri ile tanımlanan) %80'inden fazlasında meydana geldiğini ve morfolojik olarak tipik yüksek dereceli PIN'de görülmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (42). PTEN kaybının intraduktal karsinomda yaygın olarak görülmesi, sadece bu lezyon için potansiyel bir belirteç sağlamakla kalmaz, aynı zamanda intraduktal

karsinomla ilişkili tümörlerin agresif davranışı için moleküler bir mekanizma önerir. İnaduktal karsinom kriterlerini karşılamayan, ancak invaziv karsinoma bitişik olan, gevşek lümenli kribriform atipik intraduktal proliferasyonları inceleyen bir çalışmada, bu lezyonların hepsinde PTEN kaybını göstermiştir (43). Bu sonuç da mevcut kriterleri kullanarak bazı intraduktal karsinom vakalarını yeterince tanımlayamayan olabileceğimizi kuvvetle düşündürmektedir. Çalışmamızda ERG, intraduktal karsinomların tümünde pozitif ve sıklıkla PTEN kaybı ile uyumluydu. İnaduktal lezyonlarla ilgili önceki moleküler çalışmalar, radikal prostatektomi materyalinde intraduktal karsinom ve PIN arasındaki ayrımı incelemiştir. Sınırlı sayıda iğne biyopsi inceleyen çalışma mevcuttur. Radikal prostatektomi çalışmasından elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olarak, eşzamanlı invaziv adenokarsinom ile ortaya çıkan morfolojik olarak tanımlanmış intraduktal karsinomların PTEN protein kaybı gösterdiğini bulduk. İğne biyopsisinde eş zamanlı invaziv tümör olmaksızın örneklenen izole intraduktal karsinomda, PTEN kaybı oranı ile benzerdir. ERG biyopside genel olarak intraduktal karsinomların tümünde eksprese edildi ve ekspresyonu olan 5 olgu da PTEN kaybı mevcuttu. İlginç bir şekilde, bu biyopsi çalışmasında incelenen 6 olgu dışında, PIN vakasında ERG ekspresyonu görmedik. Önceki çalışmalar, PIN vakalarının %20 kadarında ERG ekspresyonu olduğunu göstermiştir, ancak daha yaygın olarak invaziv kansere bitişik PIN'de (44,45) veya daha sonra invaziv kanser teşhisi konan hastalardan alınan iğne biyopsilerinde teşhis edilen izole PIN'de görülür (46) Önceki çalışmalarla uyumlu olarak intraduktal karsinomlu radikal prostatektomi olguları da genellikle yüksek riskli (EPY, VSİ ve PNI) patolojik özelliklere sahip invaziv tümör içermekteydi (21).

Radikal prostatektomi materyallerinde saptanan atipik intraduktal proliferasyonların büyük çoğunluğunun invaziv, sıklıkla yüksek dereceli karsinomun yakınında meydana geldiğini bulmuşlardır. İlginç bir şekilde, invaziv tümörlerin yakınında meydana gelen AİP'lerin yaklaşık yarısında ERG yeniden düzenlendiği ve bu alanlarda PTEN kaybının da eşlik ettiği saptanmıştır. Bu nedenle özellikle iğne biyopside saptanan atipik intraduktal proliferasyonların ERG pozitifliği ve PTEN negatifliği klinik öneme sahip prostat karsinomuna eşlik edebileceği biyopsilerde göz ardı edilmemeli ve hasta tedavi ile takibi buna göre yapılmalıdır.





## Kaynaklar

1. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı <http://kanser.gov.tr/mobile/kanser/kanser-turleri/52-prostat-kanseri.html>
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E and Forman D: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z and Jemal A: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64: 9-29, 2014.
4. Yakupoğlu YK, Bostancı Y, Özden E, Prostat Kanseri Dışı Tümör Belirteçleri, Üroonkoloji Bülteni.2012 (2): 96-102.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49
6. Tefekli AH, Prostat Kanseri Dışı Belirteçler ve Phi Skoru, Türk Üroloji Seminerleri 2012; 3: 61-69
7. Bjartell A, Montironi R, Berney DM, Egevad L. Tumour markers in prostate cancer II: Diagnostic and prognostic cellular biomarkers, *Acta Oncologica* 2011; 50: 76-84.
8. Noh BJ, Sung JY, Kim YW, Chang SG, Park YK: Prognostic value of ERG, PTEN, CRISP3 and SPINK1 in predicting biochemical recurrence in prostate cancer, *Oncology Letters* 11 (2016), s:3621-30.
9. Güncel Durum Değerlendirilmesi, Üroonkoloji Bülteni 2015; 14, s: 102-7.
10. Krohn A, Dieder T, Burkhardt L, Mayer PS, De Silva C, Kornblum MM et al. Genomic Deletion of PTEN Is Associated with Tumor Progression and Early PSA Recurrence in ERG Fusion-Positive and Fusion-Negative Prostate Cancer, *American Journal of Pathology*. 2012, 181; (2): 401-12.
11. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310, s: 644-8.
12. King JC, Xu J, Wongvipat J, Hieronymus H, Carver BS, Leung DH, et al. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nat Genet*. 2009; 41: 524–6.
13. Shah RB, Yoon J, Liu G, Tian W. Atypical intraductal proliferation and intraductal carcinoma of the prostate on core needle biopsy: a comparative clinicopathological and molecular study with a proposal to expand the morphological spectrum of intraductal carcinoma. *Histopathology*. 2017 Nov; 71 (5): 693-702.
14. Hickman RA, Yu H, Li J, Kong M, Shah RB, Zhou M, Melamed J, Deng FM. Atypical Intraductal Cribriform Proliferations of the Prostate Exhibit Similar Molecular and Clinicopathologic Characteristics as Intraductal Carcinoma of the Prostate. *Am J Surg Pathol*. 2017 Apr; 41 (4): 550-6.
15. Russell DH, Epstein JI. Intraductal Adenocarcinoma of the Prostate With Cribriform or Papillary Ductal Morphology: Rare Biopsy Cases Lacking Associated Invasive High-grade Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2021 Oct 7. doi: 10.1097/PAS.0000000000001819.
16. Shah RB, Nguyen JK, Przybycin CG, Reynolds JP, Cox R, Myles J, Klein E, McKenney JK. Atypical intraductal proliferation detected in prostate needle biopsy is a marker of unsampled intraductal carcinoma and other adverse pathological features: a prospective clinicopathological study of 62 cases with emphasis on pathological outcomes. *Histopathology*. 2019 Sep; 75 (3): 346-53.
17. Shah RB, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: clinical significance, differential diagnosis and current concept of intraductal carcinoma of the prostate. *Adv Anat Pathol*. 2012 Jul;19(4):270-8.
18. Baydar, D.E., Özen, H., Saraçbaşı, O., Karabulut, E., PTEN Expression in Primary Prostate Carcinoma in Turkish Patients, *Turk J Med Sci*, 2008, 38 (5), s:387-97.
19. McMenamin, M.E., Soung, P., Perera, S., Kaplan, I., Loda, M., Sellers, W.R., Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage, *Cancer Res.*, 1999; 59, 4291–6.
20. Mithal P, Allott E, Gerber L et al. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *Int J Urol*. 2014, 21(12):1209-14.doi: 10.1111/iju.12571.
21. Lotan TL, Carvalho FL, Peskoe SB et al PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. *Mod Pathol*. 2015 Jan; 28 (1): 128-37.
22. Carlos L. Morais, Liana B. Guedes, Jessica Hicks, Alexander S. Baras, Angelo M. De Marzo, Tamara L. Lotan. ERG and PTEN Status of Isolated High Grade PIN Occurring in Cystoprostatectomy Specimens Without Invasive Prostatic Adenocarcinoma. *Hum Pathol*.2016; 55: 117–25.
23. Perner S, Demichelis F, Beroukhi R, et al. TMPRSS2-ERG fusion associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res* 2006; (66): 8337-41.
24. Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. *Cancer Res* 2009;69, s:1400-6.
25. Shah RB, Bentley J, Jeffrey Z, Demarzo AM Heterogeneity of PTEN and ERG expression in prostate cancer on core needle biopsies: implications for cancer risk stratification and biomarker sampling. *Hum Pathol*.2015; 46 (5): 698–706.
26. Ahearn TU, Pettersson A, Ebot EM, et al. A prospective investigation of PTEN loss and ERG expression in lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: 1–9.

27. Cuzick J, Yang ZH, Fisher G et al Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. *Br J Cancer* 2013; 108 (12): 2582–9.
28. Tosoian JJ, Almutairi F, Morais CL, Glavaris S, Hicks J, Sundi D, Humphreys E, Han M, De Marzo AM, Ross AE, Tomlins SA, Schaeffer EM, Trock BJ, Lotan TL, Prevalence and Prognostic Significance of PTEN Loss in African-American and European-American Men Undergoing Radical Prostatectomy, *European Urology* 2017; 71: 697–700.
29. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol.* 1986 Jan;17(1):64-71.
30. McNeal JE, Reese JH, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Cribriform adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 1986 Oct 15; 58 (8): 1714-9.
31. McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 802–14.
32. Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H, Rubin MA. A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131:1103–9.
33. Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: significance for cancer progression. *Prostate.* 2000 Apr 1; 43 (1): 11-9.
34. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006; 19: 1528–35.
35. Han B, Suleman K, Wang L, Siddiqui J, Sercia L, Magi-Galluzzi C, et al. ETS gene aberrations in atypical cribriform lesions of the prostate: Implications for the distinction between intraductal carcinoma of the prostate and cribriform high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 478–85.
36. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, Esopi D, Liu W, Xu J, Hicks JL, et al. PTEN protein loss by immunostaining: Analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 6563–73.
37. Chaux A, Albadine R, Toubaji A, Hicks J, Meeker A, Platz EA, De Marzo AM, Netto GJ. Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 1014–20.
38. Dawkins HJ, Sellner LN, Turbett GR, Thompson CA, Redmond SL, McNeal JE, Cohen RJ. Distinction between intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P), high-grade dysplasia (PIN), and invasive prostatic adenocarcinoma, using molecular markers of cancer progression. *Prostate.* 2000; 44: 265–70.
39. Bettendorf O, Schmidt H, Staebler A, Grobholz R, Heinecke A, Boecker W, Hertle L, Semjonow A. Chromosomal imbalances, loss of heterozygosity, and immunohistochemical expression of TP53, RB1, and PTEN in intraductal cancer, intraepithelial neoplasia, and invasive adenocarcinoma of the prostate. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008; 47: 565–72.
40. Zhou E, Zhang B, Zhu K, Schaafsma E, Kumar RD, Cheng C. A TMPRSS2-ERG gene signature predicts prognosis of patients with prostate adenocarcinoma. *Clin Transl Med.* 2020 Dec;10(8): e216. doi: 10.1002/ctm.2.216
41. Albuquerque CGP, Morais CL, Carvalho FLF, Peskoe SB, Hicks JL, Ludkovski O, et al. In prostate cancer needle biopsies, detections of PTEN loss by fluorescence in situ hybridization (FISH) and by immunohistochemistry (IHC) are concordant and show consistent association with upgrading, *Virchows Arch.* 2016; 468:607–17.
42. Lotan TL, Gumuskaya B, Rahimi H, Hicks JL, Iwata T, Robinson BD, Epstein JI, De Marzo AM. Cytoplasmic PTEN protein loss distinguishes intraductal carcinoma of the prostate from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013; 26: 587–603.
43. Morais CL, Han JS, Gordetsky J, Nagar MS, Anderson AE, Lee S et al. Utility of PTEN and ERG immunostaining for distinguishing high-grade PIN from intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39 (2): 169-78.
44. Mosquera JM, Perner S, Genega EM, Sanda M, Hofer MD, Mertz KD, et al Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 3380–5.
45. Zhang S, Pavlovitz B, Tull J, Wang Y, Deng FM, Fuller C. Detection of TMPRSS2 gene deletions and translocations in carcinoma, intraepithelial neoplasia, and normal epithelium of the prostate by direct fluorescence in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol.* 2010; 19: 151–6.
46. Park K, Dalton JT, Narayanan R, Barbieri CE, Hancock ML, Bostwick DG, Steiner MS, Rubin MA. TMPRSS2: ERG gene fusion predicts subsequent detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 206–11.

## The evaluation of the neurocognitive development of the symptomatic West Syndrome patients

### *Semptomatik West Sendromu olan hastaların nörokognitif gelişmelerinin değerlendirilmesi*

Esra Sarıgeçili<sup>1</sup>  Khatuna Makharoblidze<sup>2</sup>   
Mustafa Komur<sup>2</sup>  Cetin Okuyaz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Republic of Türkiye Ministry of Health University Adana City Training and Research Hospital, Pediatric Neurology, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Mersin, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** Our study was aimed to determine both demographic and clinical data of patients with symptomatic West Syndrome (WS) and to monitor their neurocognitive development with Bayley Scales of Infant and Toddler Development Screening Test, third edition (Bayley-III) test.

**Materials and Methods:** Fourteen symptomatic WS patients were included in our study. Clinical and demographic data, electroencephalogram (EEG) findings, treatment response, Bayley III developmental test results were recorded before starting the treatment (T0) and in the 12<sup>th</sup> months of the treatment (T1 and T12).

**Results:** Patients had a significant increase in Bayley-III test scores in all areas at the end of one year ( $p < 0.05$ ). As the patients' EEGs improved, a statistically significant increase was observed in Bayley-III test scores in all areas ( $p < 0.05$ ). However, when the correlation between seizure control and the Bayley-III test scores were evaluated, there was an improvement only in the language area ( $p < 0.05$ ); but there was no statistically significant difference in other brain areas ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** It has been shown that the neurocognitive level gradually improves even in symptomatic type WS with effective treatment during the follow-up of the disease or with the improvement of the EEG findings and seizure control.

**Keywords:** West syndrome, bayley III test, EEG, treatment, neurodevelopment.

#### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamız semptomatik West Sendromu tanısı olan hastaların hem demografik hem de klinik profillerinin belirlenmesini ve nörokognitif gelişmelerinin Bayley III gelişim testi ile takip edilmesini amaçladı.

**Gereç ve Yöntem:** 14 semptomatik West Sendromu tanısı olan hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik ve demografik verileri, elektroensefalogram (EEG) bulguları, tedavi yanıtları, Bayley III gelişimsel test sonuçları tedaviye başlamadan önce (T0) ve 12. ayda (T12) değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların Bayley III test skorlarında bir yılın sonunda anlamlı bir artış gösterildi ( $p < 0,05$ ). Hastaların EEG'leri düzeldiği zaman Bayley III test sonuçlarında bütün alanlarda anlamlı bir değişim olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Ancak nöbet kontrolü ve Bayley III test skorları değerlendirildiğinde sadece dil alanında gelişme olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ); ancak diğer alanlarda anlamlı bir değişim görülmedi ( $p > 0,05$ ).

Corresponding author: Esra Sarıgeçili  
Republic of Türkiye Ministry of Health University Adana City  
Training and Research Hospital, Pediatric Neurology, Adana,  
Türkiye  
E-mail: sarigeçiliesra@gmail.com  
Application date: 19.01.2022 Accepted: 16.05.2022

**Sonuç:** Uygun tedavi ve nöbet kontrolü ile nörokognitif düzeyin semptomatik west sendromu olan hastalarda bile giderek gelişebildiği gösterildi.

**Anahtar Sözcükler:** West sendromu, bayley III test, EEG, tedavi, nörogelişim.

## INTRODUCTION

West Syndrome (WS) is the most common reason for the epileptic encephalopathy of infants and it was described in 1841 firstly by Dr. William West. The incidence is reported as 2.5-6/10000. Diagnosis of WS is defined as seizures in the form of infantile spasm (IS), hypsarrhythmia pattern on electroencephalography (EEG), and neurodevelopmental delay (1). IS attacks are sudden symmetrical flexion or contraction in the arms, extremities and neck. If there is an underlying etiological cause (such as prenatal, natal, postnatal reasons, hypoxic-ischemic encephalopathy, metabolic or cortical anomalies) it is called as a symptomatic type; if there is an underlying genetic cause it's called as a genetic type. However, an underlying cause cannot be found and if magnetic resonance imaging (MRI) is normal, it is defined as cryptogenic type WS (2, 3). If the seizures started before 4 months of age or there are other seizure types before IS attacks and if there is an underlying symptomatic etiology, the prognosis is poor. However, if it is the cryptogenic type, the prognosis is better (4). In our study, 14 patients diagnosed with WS were evaluated with the Bayley Scales of Infant and Toddler Development Screening Test, third edition (Bayley-III). Our study was aimed to examine both demographic and clinical data of patients diagnosed with symptomatic WS and to monitor their neurocognitive development with Bayley-III tests. It is crucial to control of the seizures as soon as and follow-up a neurocognitive prognosis of the patients who were diagnosed with WS.

## MATERIALS and METHODS

This was a retrospective study. The etiological diagnoses of the patients were evaluated with gender, consanguinity, a history of birth, treatments and Bayley-III developmental tests were performed before starting treatment (T0) and in the 12<sup>th</sup> months (T12). Treatment responses and EEG controls were recorded at the same time. The Bayley-III tests were performed by the same development specialist. Fourteen patients diagnosed with symptomatic WS between September 2016 and August 2020 from Mersin University Pediatric Neurology

Outpatient Clinic were included in the study. Ethics committee approval was taken from Mersin University.

*Inclusion criteria;* It was determined that the ages between 6 and 18 months, diagnosis of WS according to the "International League Against Epilepsy" (ILAE) classification, presence of hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia in EEG, presence of an underlying cause in the etiology, deterioration in neuromotor development and presence of complete patient file data.

*Exclusion criteria;* It was determined that the ages less than 6 months-older than 18 months, being not supporting the diagnosis of WS clinically and with EEG, being in the cryptogenic WS group, and lacking of the patient data.

The neurocognitive development of children aged 1- 42 months is most commonly assessed by the Bayley-III test. The cognitive, language and motor developments are assessed in this test. Language area is defined by receptive and expressive language skills; the motor area is subdivided into fine and gross motor. The scores for the five subdivided are converted into composite scores. Normal development ( $\geq 85$ ) within 1 SD of the mean, mild delay in any of the three subscale -1 to -2 SD ( $\geq 70$  and  $< 85$ ), moderate developmental delay is among with -2 to -3 SD ( $\geq 55$  and  $< 70$ ), and severe developmental delay is above than -3 SD ( $< 55$ ) (5, 6).

## Statistical Analyses

The SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 software has been utilized for statistical analyses. The Shapiro-Wilk test was applied to evaluate the suitability of normal distribution. Chi-square and Fisher exact tests were used for comparison of categorical data. Comparisons for continuous variables were carried out by the Mann-Whitney test or independent sample t test according to normality assumption. Continuous data was summarized as mean [standard deviation] or median (Percentiles) in dependent to distribution assumption. Categorical data was evaluated as count and percentage. P value of  $< 0.05$  was considered to be significant.

## RESULTS

14 patients were evaluated in the study. The demographic and clinical features of the patients were shown in Table-1. Bayley III descriptive test results at the end of one year were shown in the (Table-2).

There was a statistically significant increase in the Bayley-III test scores at the end of one year (T12) in all areas compared to the baseline period (T0) ( $p < 0.005$ ) (Table-3).

As the patients' EEGs improved at the end of one year, a statistically significant increase was observed in Bayley-III test scores in all areas ( $p < 0.05$ ) (Table-4).

However, when the correlation between seizure control and Bayley-III test scores was examined, it was seen that only the language area improved ( $p < 0.05$ ); However, there was no statistically significant relation in other areas ( $p > 0.05$ ) (Table-5).

**Table-1.** Demographic and clinical features of the patients.

	Number (n)	%
<b>Gender (girl / boy)</b>	10/4	71/78
<b>Week of birth</b>		
<28 Gw	2	14
28-32 Gw	2	14
>36 Gw	10	71
<b>Postnatal history</b>		
Hypoxia	3	21
Mechanical Ventilator	3	21
Intubated patients	6	42
<b>Etiology</b>		
Premature birth	4	28
Cortical defect	3	21
Hypoxic birth	2	14
Tuberous sclerosis	2	14
Down syndrome	1	7
Hypoglycemia	2	14
<b>A history of seizures before the diagnosis</b>		
Yes	10	71
No	4	19
<b>Consanguinity</b>		
Yes	5	35
No	9	65
<b>First started treatment</b>		
ACTH	12	85
Vigabatrin	2	14
<b>Control EEG at the end of one year</b>		
Normal	6	42
Focal epileptiform	3	21
Secondary generalized	3	21
Hypsarrhythmia	2	12
<b>Seizure control after one year</b>		
Seizure free	11	78
Have a seizure	3	21
<b>Number of antiepileptic drug after one year</b>		
Single treatment	6	42
One more treatment	8	57
<b>Antiepileptic used</b>		
Lev	4	28
Vgbt	2	21
Lev+Vgbt	5	35
Tpx+Lev	2	21
Lev+Clnz	1	7

Gw: gestational week, ACTH: corticotrophin, Lev: levetiracetam, Vgbt: vigabatrin, tpx: topiramate, clnz: clonazepam

**Table-2.** Bayley-III descriptive test results at the end of one year.

Patients	Etiology	Cognitive descriptive	Language descriptive	Motor Descriptive
1	PM	Ext low	Ext low	Ext low
2	TSC	Average	Average	Average
3	Cort defect	Ext low	Ext low	Ext low
4	Cort defect	Ext low	Ext low	Ext low
5	Down syndrome	Ext low	Ext low	Ext low
6	PM	Ext low	Ext low	Ext low
7	Hypoxia	Ext low	Ext low	Ext low
8	PM	Ext low	Ext low	Ext low
9	TSC	Average	Average	Average
10	Cort defect	Ext low	Ext low	Ext low
11	PM	Ext low	Border	Ext low
12	Hypoglycemia	Ext low	Ext low	Ext low
13	Hypoglycemia	Average	Average	Average
14	Hypoxia	Ext low	Ext low	Ext low

PM: premature, TSC: tuberous sclerosis, Cort defect: cortical defect, Ext low: extremely low

**Table-3.** Increase in Bayley-III test scores of patients at the end of one year and p value.

Bayley-III scores	T0		T12		P
	Mean	std	Mean	std	
<b>Cognitive</b>					
Raw	8.43	7.61	23.86	14.64	<b>0.006*</b>
Scale	1.57	2.14	2.86	2.85	0.105
Composi to	57.86	10.69	64.29	14.26	0.105
<b>Language (recept+exp)</b>					
Scale	4.64	7.43	7.43	6.43	0.120
Composi to	54.93	11.68	63.14	19.0	0.120
<b>Receptive language</b>					
Raw	5.36	2.34	12.36	5.33	<b>0.001*</b>
Scale	2.29	2.64	4.29	3.60	0.076
<b>Expressive language</b>					
Raw	2.93	1.44	10.14	5.70	<b>0.001*</b>
Scale	2.36	1.69	3.86	3.98	0.126
<b>Motor (fine+gross)</b>					
Scale	4.07	3.85	6.07	7.31	0.227
Composi to	52.21	11.56	56.14	24.69	0.481
<b>Fine motor</b>					
Raw	6.29	5.01	18.43	11.31	<b>0.001*</b>
Scale	1.50	1.87	3.29	4.23	0.088
<b>Gross motor</b>					
Raw	13.86	6.09	28.14	15.30	<b>0.002*</b>
Scale	2.57	2.56	2.79	3.12	0.782

**Table-4.** The association between the EEG control and Bayley III test scores at the end of one year (T12).

T12- Bayley-III results		EEG control			p
	Hypsarrhythmia Med (Min-Maks)	Sec gen Med (Min-Maks)	Focal ep Med (Min-Maks)	Normal Med (Min-Maks)	
<b>Cognitive</b>					
Raw	12.5 (10-15)	9 (4-22)	25 (7-28)	38.5 (18-48)	0.064
Scale	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	6 (1-8)	<b>0.028*</b>
Composite	55 (55-55)	55 (55-55)	55 (55-55)	80 (55-90)	<b>0.028*</b>
<b>Language (recept+exp)</b>					
Scale	8 (5-11)	7 (5-10)	11 (9-15)	18 (11-22)	<b>0.032*</b>
Composite	1.5 (1-2)	1 (1-1)	3 (1-7)	7 (3-12)	<b>0.030*</b>
<b>Receptive Language</b>					
Raw	5.5 (5-6)	5 (4-7)	10 (8-10)	17 (6-20)	<b>0.042*</b>
Scale	1 (1-1)	1 (1-1)	2 (1-13)	5.5 (2-9)	<b>0.042*</b>
<b>Expressive Language</b>					
Raw	2.5 (2-3)	2 (2-2)	4 (3-10)	12 (5-21)	<b>0.017*</b>
Scale	48.5 (47-50)	47 (47-47)	53 (50-71)	77 (56-103)	<b>0.017*</b>
<b>Motor (fine + gross)</b>					
Scale	9 (7-11)	6 (4-15)	16 (6-20)	31.5 (19-36)	<b>0.025*</b>
Composite	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	6.5 (1-12)	0.082
<b>Fine motor</b>	22.5 (18-27)	5 (4-26)	22 (15-43)	43.5 (24-50)	0.132
Raw	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-3)	4.5 (1-10)	0.170
Scale	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-4)	11 (2-22)	0.139
<b>Gross motor</b>	46 (46-46)	46 (46-46)	46 (16-52)	73 (46-107)	0.156
Raw	22.5 (18-27)	5 (4-26)	22 (15-43)	43.5 (24-50)	0.132
Scale	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-3)	4.5 (1-10)	0.170

PSS: Personal social scale, GM: Gross motor, Lang: Language, FM: Fine motor, Sec gen: secondary generalized, Focal ep: focal epilepsy

**Table-5:** Correlation between seizure control with Bayley-III test scores at the end of one year.

T12- Bayley-III results	Seizure control		P
	Yes Med (Min-Max)	No Med (Min-Max)	
<b>Cognitive</b>			
Raw	10 (4-15)	25 (7-48)	0.051
Scale	1 (1-1)	1 (1-8)	0.173
Composite	55 (55-55)	55 (55-90)	0.173
<b>Language (recept+exp)</b>			
Scale	5 (5-11)	12 (7-22)	<b>0.050*</b>
Composite	1 (1-2)	5 (1-12)	0.094
<b>Receptive Language</b>			
Raw	5 (4-6)	10 (5-20)	<b>0.023*</b>
Scale	1 (1-1)	2 (1-13)	<b>0.050*</b>
<b>Expressive Language</b>			
Raw	2 (2-3)	8 (2-21)	0.059
Scale	47 (47-50)	65 (47-103)	0.059
<b>Motor (fine + gross)</b>			
Scale	2 (2-2)	2 (2-22)	0.174
Composite	46 (46-46)	46 (16-107)	0.301
<b>Fine motor</b>			
Raw	7 (4-11)	20 (6-36)	0.051
Scale	1 (1-1)	1 (1-12)	0.242
<b>Gross motor</b>	46 (46-46)	46 (46-46)	46 (16-52)
Raw	18 (5-27)	26 (4-50)	0.243
Scale	1 (1-1)	1 (1-0)	0.174

\* p<0,05, Chi-square and Fisher exact, Mann whitney U test, Min: Minimum, Max: Maximum

## DISCUSSION

WS is an extremely rare epileptic syndrome that usually progresses with neurodevelopmental destruction. Although the prognosis of the

disease is stated to depend on various factors (such as cryptogenic/symptomatic type, degree of EEG abnormality, continuation of seizures, pre-existing seizures), the disease generally



causes a delay in neuromotor development (7, 8). Our patient group was completely symptomatic type WS, and 71% of patients had a history of seizures before the diagnosis. In our study, the neurocognitive development was evaluated at the beginning of the treatment (T0) and at the twelfth time (T12). As the patients' EEGs improved, a statistically significant increase was shown in Bayley-III test scores in all areas ( $p < 0.05$ ). When the correlation between seizure control with the Bayley-III test scores were evaluated, there was an improvement in the language area ( $p < 0.05$ ; and there was no statistically significant relationship in other areas ( $p > 0.05$ ).

WS is an epileptic encephalopathy of the infant that affects to the neurocognitive development. Nasiri et al. (9) stated in their study that the neurocognitive development of all WS patients (criptogenic and symptomatic type) was quite low; however, we couldn't show such a like difference due to our study group occur from only symptomatic WS. Widjaja et al. (10) similarly reported that the symptomatic type WS had a worse prognosis than the cryptogenic type. In our study, the included patient group was only symptomatic type and all patients' neurocognitive development was completely retarded at the baseline (T0).

The following-up of the EEG is very important in WS patients. In our study, all the patients had hypsarrhythmia at the beginning, but at the end of one year, only 12% of patients had hypsarrhythmia findings on the EEG, and 42% were normal, 21% were focal, and 21% were seconder generalized epileptiform discharges. Also, significant increase was found in the Bayley-III test scores as the EEG findings improved at the end of one year ( $p < 0.005$ ). It was considered that the improvement of EEG findings depends on the rapid diagnosis and initiation of treatment and the correct follow-up in the maintenance treatment. In our study, ACTH was started at the treatment to all patients immediately excluding the two tuberous sclerosis patients. On the other hand, maintenance treatment was arranged according to the patient's clinical and treatment responses and EEG findings. It was observed that as the EEG findings of the patients improved, their neurocognitive developments were also faster.

Guzzetta et al. (11) followed 21 patients for two years in their study and showed that the continuation of the background activity disorder

or the presence of ictal or interictal findings in the EEG during the follow-up of the patients associated with the neurodevelopmental retardation. In our study, the neurological development of the patients at T0 and T12 was evaluated with Bayley-III tests. At the end of one year, there was a significant increase in Bayley-III test scores in all areas ( $p < 0.005$ ). Spennera et al. (12) stated that the continuity of sleep shuttles on EEG was associated with good prognosis only in patients with cryptogenic type WS, but this situation was not similar in symptomatic type WS. However, although Bayley-III test scores increased, the final neurodevelopment results of the patients were considerably poor. It was estimated that this situation was depends on to the natural course of the disease, the underlying cause, and the duration of the seizure period before treatment was initiated. At the end of one year, the best neurodevelopmental outcome was obtained with tuberous sclerosis patients. It was considered that this situation arises as a result of rapid and good response to vigabatrin treatment after detailed skin examinations of every patient with suspected WS are performed and tuberous sclerosis is considered.

Lux et al. (13) also stated in their study that the long-term prognosis depends on the length of the diagnosis period and the starting time of the treatment from the time of diagnosis. In our patient group 71% of the patients had a history of seizures before the diagnosis.

In addition, 78% of the patients were followed up without seizures at the end of one year, and 42% were followed only with a single antiepileptic drug. When the seizure control at the end of one year, Bayley-III test score results were examined, it was found that there was only a significant improvement in the language area. The reason of this could be due to the symptomatic type of the patient group, the fact that 71% had seizures before the diagnosis, and also the insufficient number of patients. Pavone et al. (14) reported that the course of the disease varies according to the etiological causes, the presence of seizures before, the initiation of appropriate treatment, and the response of the treatment.

Gupta et al. (15) stated in their study that the neurocognitive development of patients diagnosed with WS was quite retarded, only 21% of them had normalized EEG with treatment, and the rest of them had severe EEG disorders. They attributed this to the difficulty of finding drugs such as ACTH and vigabatrin immediately. In our study, 41% of the patients' EEG returned to normal and 21% had focal abnormalities in the

EEG. It was considered that this situation was due to fast and appropriate treatment. Sharma et al. (16) stated that ACTH and vigabatrin should be started first in the WS patients, and other antiepileptic drugs such as topiramate, sodium valproate, or clobazam did not show a rapid effect and did not improve the EEG findings.

## CONCLUSION

Our study evaluated of the WS patients which is quite rare and causes neurodevelopmental retardation in children, at the beginning of the disease and in the twelfth month using Bayley-III test. It has been shown that the neurocognitive level gradually improves even in symptomatic type WS with effective treatment applied in the follow-up of the disease or with the improvement of EEG findings. As a result, it was found that the

development of symptomatic type WS patients was much lower than their peers. We believe that supporting the patients as soon as possible with rapid diagnosis and treatment, as well as supportive treatments such as physical therapy or special education, will be obtained further increase the development of patients.

## Limitations

The number of the patients was not enough, and the diagnosis time was different from each other. Hence, this situation can create some differences in the content of the Bayley-III test. So, this may affect the scoring.

**Conflict of interest:** All authors have no conflict of interest to disclose. There is no financial support for this study.

## References

1. Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *Brain and Development* 2011; 33: 202-06.
2. Auvin S, Hartman AL, Desnoux B, Moreau AC, Alberti C, Delanoe C, et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1695-701.
3. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996; 37: 367-72.
4. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *Journal of Clinical Neurophysiology* 2003; 20: 408-25.
5. Kaya-Kara Ö, Kerem-Günel M, Yiğit Ş. Correlation of the Bayley scales of infant-toddler development-3rd edition and neuro-sensory motor assessment in preterm infants during the first year of life. *Turk J Pediatr* 2019; 61: 399-406.
6. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 48.
7. Guveli BT, Cokar O, Dortcan N, Benbir G, Demirbilek V, Dervent A. Long-term outcomes in patients with West syndrome: An outpatient clinical study. *Seizure* 2015; 25: 68-71.
8. Yilmaz S, Tekgul H, Serdaroglu G, Akcay A, Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg* 2016; 116: 519-27.
9. Nasiri J, Kachuei M, Kermani R, Samaninobandegani Z. Neurodevelopmental outcomes of the West syndrome in pediatric patients: The first report from the Middle-East. *Research in Developmental Disabilities* 2019; 89: 114-9.
10. Widjajaa E, Gob C, McCoyb B, Snead C. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research* 2015; 109: 55-162.
11. Guzzetta F, Cionib G, Mercuria E, Fazzic E, Biagionid E, Veggiottic P, et al. Neurodevelopmental evolution of West syndrome: A 2-year prospective study. *European Journal of Paediatric Neurology* 2008; 12: 387-97.
12. Spennera B, Krois-Neudenberger J, Kurlemann G, Althausa J, Schwartz O, Fiedler B. The prognostic value of sleep spindles in long-term outcome of West Syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology* 2019; 23: 827-31.
13. Lux A. Neurodevelopmental status in infantile spasms and West syndrome: the challenge of assessment. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2019; 61: 1242-8.
14. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Gupta MR et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. *Brain and Development* 2014; 36: 739-51.
15. Gupta J, Sharma S, Mukherjee SB, Jain P, Aneja S. Neuro-Developmental and Epilepsy Outcomes of Children with West Syndrome: A Cross-Sectional Study from North India. *Ann Indian Acad Neurol* 2020; 23: 177-81.
16. Sharma S, Kaushik, JS, Srivastava K, Goswami JN, Sahu JK, Vinayan KP et al. Association of Child Neurology (AOCN) – Indian Epilepsy Society (IES) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of West Syndrome. *Indian pediatrics* 2021;58:54-66.

## Preoperative anxiety on postoperative pain in craniotomy patients

### *Kraniyotomide preoperatif anksiyetenin postoperatif ağrı üzerine etkileri*

Berna Yılmaz<sup>1</sup>  Meltem Uyar<sup>2</sup>  Abdurrahim Derbent<sup>3</sup> 

Can Eyigör<sup>4</sup>  Semra Karaman<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Tekirdag Corlu State Hospital, Department of Anesthesiology Reanimation and Intensive Care Unit, Tekirdag, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University School of Medicine Hospital, Department of Anesthesiology Reanimation and Algology, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University School of Medicine Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir, Türkiye

<sup>4</sup> Ege University School of Medicine Hospital, Department of Anesthesiology Reanimation and Algology, Izmir, Türkiye

<sup>5</sup> Ege University School of Medicine Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to determine preoperative anxiety and pain levels in patients who underwent craniotomy and investigate the effects on the development of postoperative acute-chronic pain.

**Materials and Methods:** In this prospective, observational study, STAI-I (State-Trait Anxiety Inventory) and STAI-II were used to measure preoperative anxiety levels in a total of 104 patients who underwent craniotomy, and a visual analog score (VAS) was used to determine pain. Demographic data of the patients, ASA (American Society of Anesthesiologists) scores, comorbidities, preoperative and postoperative VAS scores, cause of preoperative anxiety, type, and duration of operation were recorded.

**Results:** The mean values of STAI tests showed that 31.3% of our patients had mild preoperative anxiety, 58.7% had moderate and 10% had severe preoperative anxiety. In the STAI tests we performed before the operation, the mean values were  $44 \pm 11.2$  for STAI-I and  $44.5 \pm 9.4$  for STAI-II. The causes of preoperative anxiety in patients were determined as surgical operation (35.6%), anesthesia applications (17.3%), insufficient information (11.5%), and the possibility of postoperative pain (3.8%). It was observed that 60.6% of our patients had pain in the preoperative period, 51.9% of patients had acute pain in postoperative the 0<sup>th</sup> minute, 69.2% in 30<sup>th</sup> minute, 54.8% in 1<sup>st</sup> hour, 44.2% in 2<sup>nd</sup> hour, 34.6% in 24<sup>th</sup> hour, 22.1% in 48<sup>th</sup> hour, and 51% of patients had chronic pain in postoperative 6<sup>th</sup> month. We found a significant relationship between STAI-I and VAS scores at the 48<sup>th</sup> hour and, between STAI-II and VAS scores at the 2<sup>nd</sup>, 24<sup>th</sup> hour, and 6<sup>th</sup> month ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It was observed that craniotomy patients mostly had moderate anxiety and moderate to severe pain before the operation, and moderate-severe acute and chronic pain developed after the operation. A significant correlation was found between preoperative anxiety and postoperative pain.

**Keywords:** Anxiety, postoperative pain, visual analog scale.

This manuscript has been presented at the 53<sup>rd</sup> Turkish Anesthesiology and Reanimation Congress as an oral presentation (S-41) on 7-10 October 2019, Antalya.

Corresponding author: Berna Yılmaz  
Tekirdag Corlu State Hospital, Department of Anesthesiology  
Reanimation and Intensive Care Unit, Tekirdag, Türkiye  
E-mail: [berna\\_ylmz@yahoo.com](mailto:berna_ylmz@yahoo.com)  
Application date: 23.02.2022 Accepted: 31.05.2022

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada kraniyotomi uygulanan hastalardaki preoperatif anksiyete ve ağrı düzeylerinin belirlenmesi ve postoperatif akut veya kronik ağrı gelişimi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif, gözlemsel yapılan çalışmamızda, kraniyotomi uygulanan toplam 104 hastanın operasyon öncesi anksiyete düzeylerini ölçmek için STAI-I (State Trait Anxiety Inventory) ve STAI-II, ağrı düzeylerini belirlemek için ise VAS (Vizüel Analog Skoru) kullanıldı. Hastaların demografik verileri, ASA (American Society of Anesthesiologists) skorları, eşlik eden hastalıkları, preoperatif ağrı varlığı ve preoperatif- postoperatif VAS skorları, preoperatif anksiyete kaynağı, operasyon çeşidi ve süresi kaydedildi.

**Bulgular:** STAI testleri ortalama değerleri hastalarımızın %31,3'ünde hafif, %58,7'inde orta ve %10'unda şiddetli düzeyde preoperatif anksiyete olduğunu gösterdi. Operasyon öncesi uygulanan STAI testlerinde ortalama değerler, STAI-I için  $44 \pm 11,2$  ve STAI-II için  $44,5 \pm 9,4$  olarak bulundu. Preoperatif anksiyete nedenleri cerrahi operasyon (%35,6), anestezi uygulamaları (%17,3), eksik bilgilendirilme (%11,5) ve ameliyat sonrası ağrı olasılığı (%3,8) olarak belirlendi. Hastaların %60,6'sında preoperatif dönemde, %51,9'unda postoperatif 0.dakikada, %69,2 'sinde 30. dakikada, %54,1'inde 1.saatte, %44,2 'sinde 2. saatte, %34,6'sında 24.saatte, %22,1'inde 48.saatte akut ağrı ve %51'inde ise postoperatif 6. ayda kronik ağrı geliştiği görüldü. STAI-I skorları ile 48. saat VAS, STAI-II skorları ile 2. saat, 24. saat ve 6. ay VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Kraniyotomi hastalarının ameliyat öncesi çoğunlukla orta düzeyde anksiyeteye ve orta -ciddi düzeyde ağrıya sahip oldukları, operasyon sonrası orta-ciddi düzeyde akut ve kronik ağrı geliştiği görüldü. Operasyon öncesi anksiyete ile ameliyat sonrası ağrı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** Anksiyete, postoperatif ağrı, vizüel analog skalası.

Bu çalışma 7-10 Kasım 2019 tarihlerinde Antalya'da düzenlenen 53. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde sözlü bildiri (S-41) olarak sunulmuştur.

## INTRODUCTION

Although it is stated that craniotomy does not cause as much pain as other surgical operations in general, the number of articles reporting that most craniotomy patients have postoperative moderate-to-severe pain is increasing (1, 2). Different results have been reported between the incidences of pain after craniotomy (30-90%), and this incidence is probably over 40% (2). In addition, it has been stated in some articles that 50% of the patients complain about chronic pain in the months following surgery (3).

Pain, a sensory and emotional experience, is affected by psychological, sensory, affective, cognitive, sociocultural, and behavioral factors. In many studies, preoperative anxiety has been defined as an important risk factor for postoperative pain (4-7). Persistent pain following wound healing in surgical patients is considered either a result of continuing inflammation or neuropathic pain caused by damage to peripheral nerves. There is a strong correlation between post-craniotomy pain and gender, anxiety, and

depression; however, different results have been obtained in studies. Although the same operative techniques and anesthetic methods are used by the same experienced surgical and anesthesia teams, no postoperative chronic pain is observed in some patients. Patients differ from each other in medical history, genotype, previous experiences, beliefs, and psychosocial situation. The type of surgery, anesthesia method, perioperative analgesia, and medical treatment can be considered as other environmental factors affecting postoperative pain (8).

Preoperative anxiety can be defined as a vague, uneasy feeling and can be associated with abnormal hemodynamics as a consequence of sympathetic, parasympathetic, and endocrine stimulation (9). In studies, patients report being anxious about not awakening after the operation, waking up during the operation and feeling pain, nausea, vomiting, being taken into the intensive care unit, lack of knowledge and experience of the anesthesiologist, needle pricks, and death (10). In various surgical patient groups, the

preoperative anxiety incidence rate is reported to be between 11% and 92% (11). Neurosurgical patients are thought to have much more anxiety, as the surgery is to be performed directly in the brain, and there is no exact foresight about the result of the operation (11). There are many methods—subjective or involving more detailed evaluation—to determine the degree of anxiety. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) is frequently used with this aim (7, 12).

Although preoperative anxiety is frequently observed in patients undergoing craniotomy, there are not enough prospective studies on the effects of this on postoperative pain. This study aimed to determine the level of preoperative anxiety and pain in patients undergoing craniotomy and to investigate its effects on acute and chronic postoperative pain.

## **MATERIALS and METHODS**

After the ethics committee approval (11- 5.1/4), this study, which was conducted as a prospective observational, included 104 ASA I-III class patients (age 18-70) who underwent elective craniotomy surgery. Written, informed consent was obtained from all patients. Patients who were unconscious or whose cooperation and cognitive functions were limited before and after the surgery were excluded from the study. In the preoperative period, the patients were informed about the anesthesia method, surgery, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-I and STAI-II), and the Visual Analogue Scale (VAS) tests. Then, STAI tests for preoperative anxiety levels and VAS scores for pain levels were recorded. In addition, demographic data of the patients, ASA values, coexisting diseases, use of drugs before the surgery, smoking, alcohol consumption, the existence of preoperative pain in the cranium, cause of preoperative anxiety, type of surgery, and duration of the surgery were all recorded.

The STAI inventory, developed by Spielberger, consists of 40 statements about the feelings of the participant. The State Anxiety Inventory includes 20 statements indicating the intensity of their feelings of anxiety at a particular moment, using scores ranging from 1 to 4 points. The Trade Anxiety Inventory consists of other 20 statements that describe how they generally feel. The total score of each part may range between 20 and 80, with higher scores indicating higher levels of anxiety. STAI scores are commonly classified as “no or low anxiety” (20-37), “moderate anxiety” (38-44), and “high anxiety”

(45-80) (8). Adaptation of the inventory to Turkish people and its validity-reliability studies has been carried out by Öner and Le Comte (13). In our study, the pain was described as any pain in the cranium, surgical incision, or operation site, and a 10 mm VAS, ranging from 0 (no pain) to 10 (very severe pain), was used to measure pain intensity. The absolute values of pain on a 0–10 scale are naturally grouped into three categories: 1–4 (mild pain), 5 or 6 (moderate pain), and 7–10 (severe pain) in the studies. We grouped VAS scores as  $VAS < 4$  (mild pain) and  $VAS \geq 4$  (moderate-severe pain) (14). The acute postoperative pain was questioned in the 0<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> minutes, 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 24<sup>th</sup>, and 48<sup>th</sup> hours, and chronic postoperative pain was examined at 6<sup>th</sup> months after surgery.

Vascular access was established in all patients before being taken to the surgery room, and standard monitorization was performed with the electrocardiogram (ECG), non-invasive blood pressure (NIBP), peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), end-tidal carbon dioxide pressure (ETCO<sub>2</sub>). Our patients didn't receive premedication. Anesthesia was induced using thiopental sodium (5 mg/kg), fentanyl (2 mcg/kg), rocuronium (0.6 mg/kg), and was maintained with propofol (0.1-2 mg/kg/h) and remifentanyl (0.15-1 mcg/kg/min) infusions, 50% O<sub>2</sub>- 50% air, rocuronium (0.15 mg/kg) when required. After the last suture of the surgery, the anesthesia was stopped and decurarization was performed with atropine and neostigmine. The patients were extubated when their spontaneous breathing and reflexes were sufficient.

After surgery, the patient's ability to communicate verbally was checked every 5 min. The moment the patients were able to communicate with us and answer our questions was considered as the 0<sup>th</sup> min. When communication started, the patients were asked whether they had any discomfort (i.e., nausea, vomiting, dizziness, coldness, shivering). The patient's pain was evaluated according to the VAS scale. The same procedures were repeated at the postoperative 30<sup>th</sup> min, 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 24<sup>th</sup>, and 48<sup>th</sup> hour, and 6<sup>th</sup> month; and analgesic consumption was determined with concurrent measurements.

When the patients complained of pain, analgesia was provided by the postoperative analgesia protocol of the neurosurgery post anesthesia care unit. According to this protocol, if the VAS score was 4 or more, intravenous paracetamol (1 g) infusion was administered. If the patient's pain

did not subside 30-45 min after the infusion or continued to increase, intramuscular diclofenac (75 mg) was administered. Patients who did not respond after 45-60 min were administered intravenous tramadol (100 mg) infusion. The patients in stable condition were transferred to the neurosurgery service.

### Statistical Analyses

All the statistical analyses were made using SPSS 20.0 by the university medical school department of information and statistics and the data were expressed as absolute values, percentages, median ( $\pm$ IR), or means ( $\pm$ standard deviation) as needed. Pain scores were evaluated using the Kruskal-Wallis test, and the correlation between pain scores and vitals was evaluated using Spearman's rho correlation coefficient. The Wilcoxon signed-rank test was used to assess the scores in different time slots, the chi-squared test was used to evaluate demographic and operative data, and the Mann-Whitney U test was used to determine differences between the parameters. A p-value of  $< 0.05$  was accepted as statistically significant.

### RESULTS

A total of 104 patients (45 males, 59 females) were included in this study, 93 of whom were operated on for malignancy and 11 for an aneurysm. Demographic data of the patients are presented in Table-1.

The average and minimum-maximum values of STAI-I and STAI-II tests we applied preoperatively were  $44 \pm 11.2$  (22-73) and  $44.5 \pm 9.4$  (26-70) respectively. Although the anxiety scores of female patients were higher than males, no statistically significant difference was found between the genders. According to STAI tests, 31.3% of our patients had mild, 58.7% had moderate and 10% had severe preoperative anxiety scores. The causes of preoperative anxiety were surgery (35.6%), anesthesia (17.3%), lack of being informed (11.5%), and the possibility of postoperative pain (3.8%) (Table-2). There was a significant relationship between surgical anxiety and STAI -I scores ( $p= 0.03$ ).

In the preoperative period, 63 (60.6%) of 104 patients had a headache (VAS score of  $\geq 4$ ). In the acute postoperative period, 51.9% of patients had pain in the postoperative 0<sup>th</sup> minute, 69.2% in the 30<sup>th</sup> minute, 54.8% in 1<sup>st</sup> hour, 44.2% in the 2<sup>nd</sup> hour, 34.6% in the 24<sup>th</sup> hour, 22.1% in 48<sup>th</sup> hour, and the incidence of chronic postoperative pain in our study is found to be 51 % (Table-3). We found a significant correlation between STAI-I scores and 48<sup>th</sup>-hour VAS scores ( $p=0.007$ ) and between STAI-II scores and 2<sup>nd</sup>, 24<sup>th</sup> hour, and 6<sup>th</sup>-month VAS scores ( $p=0.04$ ,  $p=0.002$ ,  $p= 0.03$  respectively).

In the postoperative period, the analgesia requirements of our patients are shown in Figure-1.

**Table-1.** Demographic data of the patients (mean  $\pm$  SD of age, height, weight, body mass index, and duration of operation).

Age (years)	46.6 $\pm$ 13.4
Height (cm)	166.2 $\pm$ 0.9
Weight (kg)	75.1 $\pm$ 16.2
Body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 $\pm$ 5.2
Duration of operation (min)	183.1 $\pm$ 57.6

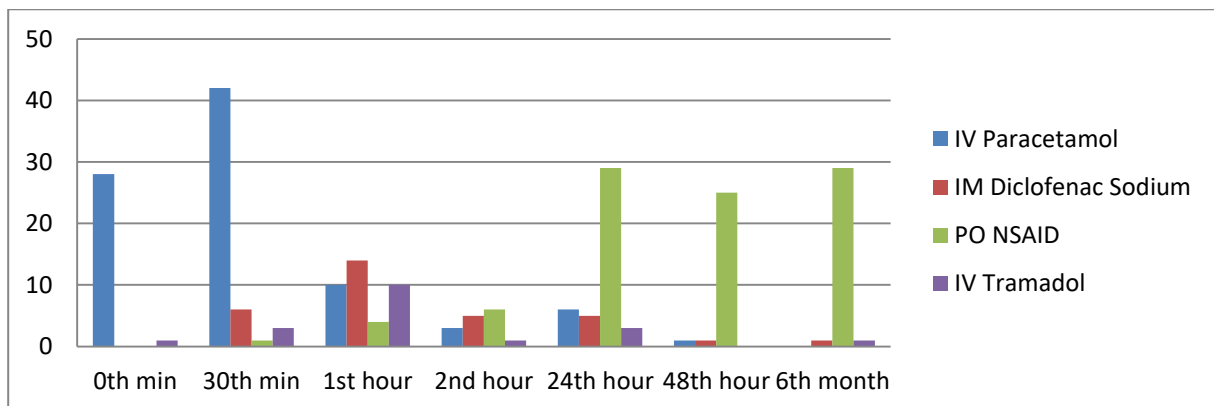
**Table-2.** The distribution of the mean, median, SD, min, and max values of STAI-I and STAI-II scores according to the causes of preoperative anxiety in patients (%: percentages of patients).

		<b>SURGERY 35.6%</b>	<b>ANESTHESIA 17.3%</b>	<b>LACK OF BEING INFORMED 11.5%</b>	<b>POSTOPERATIVE PAIN 3.8%</b>
<b>STAI-I</b>	Mean $\pm$ SD	48.3 $\pm$ 10.5	44.5 $\pm$ 10.8	42.7 $\pm$ 5.5	40.2 $\pm$ 10.7
	Median	49	45.5	43	42
	Min-Max	27-69	25-64	33-50	27-50
<b>STAI-II</b>	Mean $\pm$ SD	45 $\pm$ 9.4	46.4 $\pm$ 8	47.2 $\pm$ 7.9	39.5 $\pm$ 9.2
	Median	45	45	44.5	43
	Min-Max	29-70	34-63	37-64	26-46

**Table-3.** The number and percentages of patients with preoperative and postoperative acute-chronic pain.

	Number of patients with VAS $\geq$ 4 preoperatively N:63	Total number of patients with VAS $\geq$ 4 N:104
Postoperative 0 <sup>th</sup> minute	37 (58.7%)	54 (51.9%)
Postoperative 30 <sup>th</sup> minute	45 (71.4%)	72 (69.2%)
Postoperative 1 <sup>st</sup> hour	34 (53.9%)	57 (54.8%)
Postoperative 2 <sup>nd</sup> hour	32 (50.7%)	46 (44.2%)
Postoperative 24 <sup>th</sup> hour	24 (38.1%)	36 (34.6%)
Postoperative 48 <sup>th</sup> hour	14 (22.2%)	23 (22.1%)
Postoperative 6 <sup>th</sup> month	39 (61.9%)	53 (51%)

N: The numbers of patients, %: the percentages of the patients. (The number and percentages of patients, those whose pain is existed in the preoperative period and continued in the postoperative period, are given in the first column. In the postoperative period, 58.7% of them had pain in the postoperative 0<sup>th</sup> minute, 71.4% in 30<sup>th</sup> minute, 53.9% in 1<sup>st</sup> hour, 50.7% in 2<sup>nd</sup> hour, 38.1% in 24<sup>th</sup> hour, 22.2% in 48<sup>th</sup> hour and 61.9% of them had pain in 6<sup>th</sup> month. In the second column total number and percentages of patients with preoperative, acute, and chronic postoperative pain are given).



**Figure-1.** The number of patients who required analgesia in the 0th minute, 30th minute, 1st hour, 2nd hour, 24th hour, 48th hour, and 6th month. (Column in blue color: Intravenous (IV) Paracetamol, red color: Intramuscular (IM) Diclofenac Sodium, green color: Per oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID), and purple color: IV Tramadol)

## DISCUSSION

In this study, we found that craniotomy patients mostly had moderate anxiety and moderate to severe pain before the operation, and moderate-severe acute and chronic pain developed after the operation. A significant correlation was found between preoperative anxiety and postoperative pain.

In a recent study including patients undergoing surgical treatment of cranial meningioma 67.7% of patients were found to have abnormal preoperative anxiety scores (15). For the determination of preoperative anxiety, The STAI is the most generally accepted test and is easily adapted in modern anesthesia practice. Both the

state and the trait of anxiety were found to be in a good interrelation in patients (16). In one study, while the threshold for STAI-I, which is used for anxiety conditions accompanied by clinical symptoms of the disease, was set a 39-40, the anxiety threshold in the preoperative patients was found to be 44-46 (12, 17). For the classification of preoperative anxiety levels, Maranets et al. (18) suggested that the anxiety scores of patients should be stratified into three groups: low-anxiety (< 25), medium-anxiety (25-75), and high-anxiety (>75). In another study, STAI scores are classified as "no or low anxiety" (20-37), "moderate anxiety" (38-44), and "high anxiety" (45-80) (9). As the average STAI-I and STAI-II



anxiety scores were  $44 \pm 11.2$  and  $44.5 \pm 9.4$ , respectively we concluded that our patients mostly belonged to the moderate-anxiety group based on the above classifications. In a study by Perks et al. (11), it was reported that anxiety in cases of neurosurgery was mostly about the outcome of the operation, and possible physical and mental damages. Patients who will undergo surgery, experience anxieties such as not being able to wake up normally after anesthesia, and having to deal with the risk of alophobia, disability, and death. In patients who had undergone an awake craniotomy, the most cause for complaint aspects of the procedure were anxiety provoked by a lack of information and long periods of immobility (18). In a study by Goebel et al. (19) the lack of being informed was the cause of preoperative anxiety in 76% of the intracranial tumor cases. When our patients were asked the cause of their anxiety, most patients cited the surgery itself as the cause (35.6%), followed by anesthesia (17.3%), lack of being informed (11.5%), and the possibility of postoperative pain (3.8%).

A patient's emotional condition is one of the most important components of pain. Patients' anxiety about their daily lives and the operation they will undergo affects the pain they feel. The assessment time of acute postoperative pain is variable from 2-10 days after surgery. In a retrospective study with patients undergoing elective craniotomy, De Benedettis et al. (22) determined that 60% of craniotomy patients complained of pain at the end of the operation and that two-thirds of these patients had moderate or severe pain. In the study of Suksompong et al (23), the incidence of moderate to severe pain was 75%. There was a meaningful relationship between preoperative pain and postoperative pain development and patients' complaints of pain were increased in the early postoperative period. Roca et al. (24) stated that nearly 60% of patients complained of pain in the first seven days of the postoperative period and 91.1% of patients complained of pain at least one time in the first 6 months of follow-up. We observed preoperative pain in 60.6% of our patients. In the postoperative period, 51.9% of patients had pain in the postoperative 0<sup>th</sup> minute, 69.2% in the 30<sup>th</sup> minute, 54.8% in the 1<sup>st</sup> hour, 44.2% in the 2<sup>nd</sup> hour, and 34.6% in the 24<sup>th</sup> hour, and 22.1% of them had pain in 48<sup>th</sup> hour. We found that existing headaches in the preoperative period in 37.5% of patients continued into the

postoperative 6<sup>th</sup> month. Additionally, we observed that in 13.5% of patients who did not complain of pain in the preoperative period, pain complaints started in the postoperative period. Kaur et al. (25) stated that 17.5% of patients experienced pain lasting more than 2 months and 11.9% of patients had pain lasting more than 1 year. This difference in post-craniotomy pain scores could be because the patient samples included in the studies are different, the surgery is performed by different surgical teams with different levels of experience, and sociocultural differences affect the development of pain, which is a subjective symptom.

Post-craniotomy pain can become chronic because of factors relating to both the patient and the surgery. To diagnose the chronic post-craniotomy pain, the pain should start following the surgical intervention, it should last more than two months, and other factors causing pain should be excluded (26, 27). Chronic post-craniotomy pain incidence is found to be 51% in our patients. Harner et al. (28) stated that, in the post-craniotomy period, 23% of patients had pain lasting three months, 16% had lasting one year, and 9% had lasting two years. The presence of preoperative pain complaints and severity of postoperative pain in patients undergoing cranial surgery can be counted among the factors affecting chronic post-craniotomy pain (24, 29-31). In our study, the rate of chronicity in the postoperative period was higher in those with high VAS scores in the preoperative period. We found that 54.1% of our patients with surgical anxiety and 66.7% of patients with anxiety about anesthesia, had pain in postoperative 30<sup>th</sup> minute. Also, the percentage of these two groups of patients who developed chronic pain in the 6<sup>th</sup> month was 51.4% and 50% respectively.

In the first measurement after the operation when our patients were completely cooperative, no analgesia was required for 72.1% of patients. In the postoperative 48<sup>th</sup>-hour period, adequate analgesia control was achieved mostly with paracetamol. Although 51% of our patients' VAS scores were more than 4, we determined that only 29.8% of them required analgesics in the 6<sup>th</sup> postoperative month. This is because patients undergoing cranial surgery sometimes cannot exactly express the pain they feel. Similar to cases of frontal lobe disorder, patients can be apathetic regarding the pain that's why the analgesic applications are insufficient (29). It is of great importance that postoperative pain of



moderate to severe intensity in craniotomy patients should not be overlooked and be treated properly. In one study, authors searched for whether opioids during the first 24 postoperative hours were significantly altered when receiving intravenous acetaminophen. Patients in the acetaminophen group seemed to have lower VAS scores upon ICU arrival and at 8 hours without opioid side effects (32). Walavan et al. (33) have attracted attention with narcotic-induced limbic desensitization which plays a role in the reduction of anxiety after craniotomy. In their elective supratentorial craniotomy patients, the addition of IV acetaminophen to treat postoperative craniotomy pain did not result in a significant reduction in narcotic use. A scalp block before the surgical incision, the use of dexmedetomidine, and pregabalin are therapies recently used for pain after craniotomy (34, 35). Also, alternative nonpharmacological pain management strategies are investigated like music therapy so, the best treatment options for

pain after craniotomy is an issue to be researched.

Although it was stated in the studies that preoperative anxiety and pain scores were affected by gender, the most important limitation of this study is that the statistical analysis of the relationships between anxiety and pain scores was not performed according to gender.

## CONCLUSION

Craniotomy patients mostly have moderate preoperative anxiety and moderate to severe postoperative acute and chronic pain is developed after surgery. The significant relationship between preoperative anxiety and postoperative pain in craniotomy patients is remarkable. To open new windows to prevent the pain to be chronic and serious, attention should be given to the determination of quality, quantity, and etiology of pain.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest in this issue.

## References




1. Gottschalk A, Berkow LC, Stevens RD, et al. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. *J Neurosurg* 2007; 106: 210-16. PMID: 17410701 DOI: 10.3171/jns.2007.106.2.210
2. Chowdhury T, Garg R, Sheshadri V, et al. Perioperative factors contributing the post-craniotomy pain: A Synthesis of Concepts. *Frontiers in Medicine* 2017, 4: 23. PMID: 28299313 PMCID: PMC5331036 DOI: 10.3389/fmed.2017.00023
3. Batoz H, Verdonck O, Pellerin C, et al. The analgesic properties of scalp infiltrations with ropivacaine after intracranial tumoral resection. *Anesth Analg* 2009; 109: 240-44. PMID: 19535716 DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a4928d
4. Munafo MR, Stevenson J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom Res* 2001; 51: 589-96. PMID: 11595247 DOI: 10.1016/s0022-3999(01)00258-6
5. Granot M, Ferber SG. The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity. *Clin J Pain* 2005; 21:439-45. PMID: 16093750 DOI: 10.1097/01.ajp.0000135236.12705.2d
6. Kehlet H, Jensen ST, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet* 2006; 357 (9522):1618-25. PMID: 16698416 DOI: 10.1016/S0140-6736 (06) 68700-X
7. Spielberger CD, Auerbach SM, Wadsworth AP. Emotional reactions to surgery. *J Consult Clin Psychol* 1973; 40: 33-8. PMID: 4688678 DOI: 10.1037/h0033982
8. Rocha-Filho PA, Post-Craniotomy Headache: A clinical view with a focus on the persistent form. *Headache*. 2015. American Headache Society. May 2015:733-8. PMID: 25903913 DOI: 10.1111/head.12563
9. Klopfenstein EC, Forster A, Gessel EV. Anaesthetic assessment in an outpatient consultation clinic reduces preoperative anxiety. *Can J Anaesth*.2000;47; 6,511-515 DOI: 10.1007/BF03018941.
10. Aykent R, Kocmanoğlu İS, Üstün E, Tür A, Şahinoğlu H. Preoperatif anksiyete nedenleri ve değerlendirilmesi: APAİS ve STAI skorlarının karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Anest.Rean*.2007;5; 7-13.
11. Perks A, Chakravarti S, Manninen P. Preoperative anxiety in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 127-30. PMID: 19295391 DOI: 10.1097/ANA.0b013e31819a6ca3
12. Moerman N, van Dam FSAM, Muller MJ, Oosting H. Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale Study. *Anesth Analg* 1996; 82: 445-51. PMID: 8623940 DOI: 10.1097/00000539-199603000-00002

13. Öner N. and A. Le Compte. (Süreksiz) Durumluluk - Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı: Boğaziçi Üniversitesi Yayinevi, 2.baskı, İstanbul, 1998
14. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve Tedavisi. Editör: Yegül İ. 1993; 19-28.
15. Wagner A, Shiban Y, Lange N, Joerger A, Hoffmann U, Meyer B, Shiban E. The relevant psychological burden of having a benign brain tumor: a prospective study of patients undergoing surgical treatment of cranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2019 Jan 11; 131(6):1840-7. DOI: 10.3171/2018.8.JNS181343.
16. Inal F, Camgoz Y, Daskaya H, Kocoglu H. The effect of preoperative anxiety and pain sensitivity on preoperative hemodynamics, propofol consumption, and postoperative recovery and pain in endoscopic ultrasonography. *Pain Ther* (2021) 10:1283–93 <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00292-7>.
17. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* 2007; 106:1003-12. PMID: 17457133 DOI: 10.1097/01.anes.0000265161.39932.e8
18. Maranets I, Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 1999; 89: 1346-51. PMID: 10589606 DOI: 10.1097/00000539-199912000-00003
19. Goebel S, Kaup L, Mehdorn HM. Measuring preoperative anxiety in patients with intracranial tumors: The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale - *J Neurosurg Anesthesiol* \_ Volume 23, Number 4, October 2011. PMID: 21691216 DOI: 10.1097/ANA.0b013e318222b787
20. Tadesse M, Ahmed S, Regassa T, et al. Effect of preoperative anxiety on postoperative pain on patients undergoing elective surgery: Prospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Dec 22; 73:103190. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103190. eCollection 2022 Jan
21. Özalp G, Sarioğlu R, Tuncel G, Aslan K, Kadioğulları N. Preoperative emotional states in patients with breast cancer and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:26-9. PMID: 12492793 DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.470105.x
22. De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, Spagnoli D, Tiberio F, Villani RM. Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery. *Neurosurgery* 1996; 38 :466-9. PMID: 8837797 DOI: 10.1097/00006123-199603000-00008
23. Suksompong S, Chaikittisilpa N, Rutchadawong T, Chankaew E, von Bormann B. Pain after major craniotomy in a university hospital: A prospective cohort study. *J Med Assoc Thai.* 2016 May; 99(5):539-48. PMID: 27501609
24. Rocha-Filho PA, Gherpelli JL, de Siqueira JT, Rabello GD. Postcraniotomy headache: characteristics, behavior, and effect on the quality of life in patients operated for treatment of supratentorial intracranial aneurysms. *Cephalalgia* 2008; 28:41-8. PMID: 17986272 DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01465.x
25. Kaur A, Selwa L, Fromes G, Ross DA. Persistent headache after supratentorial craniotomy. *Neurosurgery* 2000; 47:633-6. PMID: 10981750 DOI: 10.1097/00006123-200009000-00020
26. Kvaal K, Ulstein I, Nordhus IH, Engedal K. The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:629-34. PMID: 16021666 DOI: 10.1002/gps.1330
27. Shipton E. Post-surgical pain. *ANZ J Surg* 2008; 78:548. PMID: 18593408 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2008.04569.x
28. Harner SG, Beatty CW, Ebersold MJ. Headache after acoustic neuroma excision. *Am J Otol* 1993; 14: 552-5. PMID: 8296857
29. Nemergut EC, Durieux ME, Missaghi NB, Himmelseher S. Pain management after craniotomy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21 (4): 557-73. PMID: 18286837 DOI: 10.1016/j.bpa.2007.06.005
30. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:1265-71. PMID: 12421200 DOI: 10.1034/j.1399-6576.2002.461015.x
31. Gottschalk A, Berkow LC, Stevens RD, et al. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. *J Neurosurg* 2007; 106: 210-6. PMID: 17410701 DOI: 10.3171/jns.2007.106.2.210

32. Greenberg S, Murphy GS, Avram MJ, et al. Postoperative intravenous acetaminophen for craniotomy patients: A randomized controlled trial. *World Neurosurg.* 2018 Jan; 109:554-62. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.021. Epub 2017 Oct 16.
33. Walavan S, Michael J, Julie M, et al. Intravenous acetaminophen for postoperative supratentorial craniotomy pain: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Neurosurg* April 20, 2018:1–7. doi:10.3171/2017.10.jns171464
34. Yun Y, Wang J, Tang R, et al. Effects of an intraoperative dexmedetomidine bolus on the postoperative blood pressure and pain subsequent to craniotomy for supratentorial tumors. *J Neurosurg Anaesthesiol.* 2017;29(3):211–8. PMID: 26859547 DOI: 10.1097/ANA.0000000000000283
35. Shimony N, Amit U, Minz B, et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: a prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study. *J Neurosurg.* 2016;125: 1513–22. PMID: 26871201 DOI: 10.3171/2015.10.JNS151516.

## Evaluation of healthcare-associated infections in general intensive care unit in Meram State Hospital

*Meram Devlet Hastanesi genel yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarının değerlendirilmesi*

Barış Balasar<sup>1</sup>  Ömer Uğur<sup>2</sup>  Esmâ Eroğlu<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Konya Meram State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya, Türkiye

<sup>2</sup> Konya Meram State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Konya, Türkiye

<sup>3</sup> Konya Meram State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Healthcare-associated infections are a major source of concern in all areas of hospitals, particularly in intensive care units. The goal of our study was to look at the current situation and evaluate the measures that can be taken based on the data obtained by examining the rates and factors of healthcare-associated infections in the general intensive care units of our hospital over a one-year period.

**Materials and Methods:** Between January 2020 and December 2020, 665 patients who were followed up and treated in the general intensive care unit of Meram State Hospital were followed up in terms of healthcare-associated infections, and their outcomes were evaluated.

**Results:** 5354 hospitalization days of 665 patients who were followed up in the general intensive care units for a year were evaluated, and it was determined that 53 of the patients developed healthcare-associated infections. Twenty-two (41.5%) of patients with healthcare-associated infections were female, while 31 (58.5%) were male. It was discovered that the patients' mean age was 71,7±14 (19-94). The infection rate was calculated to be 5.86 and the density to be 7.28. Furthermore, the rates of invasive device-associated nosocomial infection are as follows: 1.02 for central line-associated bloodstream infections, 0.56 for catheter-associated urinary tract infections, and 0 for ventilator-associated pneumonia.

**Conclusion:** Healthcare-associated infections are a significant cause of mortality and morbidity in intensive care units. Due to the improvement in medical care and the increase in life expectancy in parallel with this, effective surveillance practices are of critical importance.

**Keywords:** Cross infection, intensive care units, surveillance.

### ÖZ

**Amaç:** Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, hastanelerin bütün alanlarında özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir endişe kaynağıdır. Çalışmamızda, hastanemiz genel yoğun bakım ünitesinde 1 yıllık süreçteki sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar oranları ve etkenlerini inceleyerek elde verilen veriler doğrultusunda mevcut durumun görülmesi ve alınabilecek önlemlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2020- Aralık 2020 tarihleri arasında Meram Devlet Hastanesi genel yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi yapılan 665 hasta, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar açısından izlenerek sonuçları değerlendirildi.

Corresponding author: Esmâ Eroğlu  
Konya Meram State Hospital, Department of Infectious  
Diseases and Clinical Microbiology, Konya, Türkiye  
E-mail: [esmagulesen@hotmail.com](mailto:esmagulesen@hotmail.com)  
Application date: 11.04.2022 Accepted: 08.06.2022

**Bulgular:** Genel yoğun bakım ünitesinde 1 yıllık süre boyunca takip edilmiş olan 665 hastanın 5354 yatış günü değerlendirilmiş ve hastaların 53'ünde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar geliştiği tespit edilmiştir. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar tanısı alan hastaların 22'si (%41,5) kadın, 31'i (%58,5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 71,74±14,08 (19-94) olarak bulundu. Enfeksiyon hızı 5,86, dansitesi 7,28 olarak hesaplandı. Ayrıca invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu hızları ise; santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon hızı 1,02, üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu hızı 0,56, ventilatör ilişkili pnömoni hızı 0 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tıbbi bakımdaki gelişmeler ve buna paralel olarak yaşam beklentisinin artması nedeniyle etkin sürveyans uygulamaları kritik önem taşımaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitesi, sürveyans.

## INTRODUCTION

Healthcare-associated infections (HAIs) are a major source of concern in all areas of hospitals, particularly in intensive care units (ICUs). ICU patients account for 20-50 % of patients with HAIs who develop the infection due to factors such as impaired immune systems, underlying diseases, the need to use multiple invasive devices, the use of broad-spectrum antibiotics, and the need for multiple drug use, and exposure to resistant microorganisms. Etiological factors that contribute to the formation of HAIs play a critical role in treatment efficacy, duration of treatment, and infection mortality (1, 2).

The EPIC II study found that ICU patients who developed HAIs had a worse prognosis and that mortality in ICU patients who developed HAIs was twice as high as in ICU patients who did not develop HAIs (3). As a result, early detection and treatment of HAIs in ICU patients reduces mortality and morbidity rates. An effective diagnosis and treatment process are only possible as a result of an active surveillance study that determines the microbial flora and antibiotic resistance patterns in the study area (4).

The goal of our study was to look at the current situation and evaluate the measures that can be taken based on the data obtained by examining the rates and factors of HAIs in the general intensive care units (GICUs) of our hospital over one year.

## MATERIALS and METHODS

The study included 665 patients who followed up in Konya Meram State Hospital's GICU due to COVID-19 between January 1, 2020, and December 31, 2020. The infection control committee's active prospective surveillance records of patients recorded between these dates reviewed retrospectively. The study was approved by the ethics committee on September

2, 2021, with decision number 2021/003. The patients in the study were all over the age of 18. Blood, catheter, urine, tracheal aspirate and throat cultures, and bronchoalveolar lavage specimen were obtained from the patients based on clinical and physical examination findings. The cultures of patients whose fevers remained above 38°C, repeated at appropriate intervals. Sterile samples were incubated in the BACTEC 9240 (Becton Dickson, Diagnostic Instrument System, Spark, USA) device, and the necessary sowing and bacteriological identification procedures were carried out by microbiology specialists at our hospital. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Turkish Ministry of Health, ventilator-related event guide diagnostic criteria, which are universally accepted, are used in the diagnosis and definition of HAIs (5,6). HAIs were diagnosed by combining the patient's culture results, laboratory tests, and radiological imaging methods.

The following formula to calculate the rates of invasive device-associated nosocomial infection was VAP rate=VAP number/ventilator days x 1000, CA-UTI rate=CA-UTI number/UT days x 1000, CLABSI number/CLA days x 1000, and device usage rate=device days/patient days.

## Statistical Analyses

In the descriptive statistics of the data, mean, standard deviation, minimum, maximum, median, frequency, and ratio values were used for statistical analysis. The IBM SPSS® 23.0 program was used in the analyses.

## RESULTS

5354 hospitalization days of 665 patients who were followed up in the GICUs for a year were evaluated, and it was determined that 53 of the patients developed HAIs. Twenty-two (41.5%) of patients with HAIs were female, while 31 (58.5%)

were male. It was discovered that the patients' mean age was 71.74±14.08 (19-94).

The COVID-19 diagnosis was confirmed by PCR or thoracic tomography report in all of the patients who were admitted to the ICU. When 32 (60.4 %) of the patients were diagnosed with COVID-19, one or more underlying comorbid diseases were discovered. These comorbid conditions and their rates are shown in Table-1.

During the one-year study period, the GICU infection rate was calculated to be 5.86, and the density was calculated to be 7.28. Furthermore, the rates of invasive device-associated nosocomial infection (IDANI) (central line-associated bloodstream infections [CLABSI], catheter-associated urinary tract infection [CA-UTI], and ventilator-associated pneumonia [VAP]) are shown in Table-2.

When the HAIs that developed during the follow-up period were examined, it was discovered that pneumonia was the most common infection, accounting for 47.2% (n:25) of all infections. It

was noticed that 88% (n:22) of these cases were healthcare-associated pneumonia diagnosed by specific laboratory findings, while the remaining 12% (n:3) were clinically diagnosed with healthcare-associated pneumonia (Table-3).

Secondary bloodstream infection was observed in 11 (20.8%) of the patients who developed HAIs. Furthermore, these patients have a variety of risk factors for the development of HAIs. Even though only one patient had no risk factors, HAIs developed, and *Acinetobacter baumannii* was identified as the causative agent. The following risk factors were found in the patients in our study in Table-4.

*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae*, and *Staphylococcus aureus* were identified as HAIs factors in our study, and their rates are shown in Table-5.

Table-6 shows the distribution of agents based on the types of HAIs.

**Table-1.** Concomitant diseases and the distribution of patients with healthcare-associated infections.

Comorbid conditions	n	%
Hypertension	11	20.8
Coronary artery disease	9	17.0
COPD	12	22.6
Diabetes mellitus	8	15.1
Other	15	28.3
Total	55	100

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

**Table-2.** Rates of invasive device use and invasive device-associated nosocomial infections

	Day of use	Usage rate		Number of infections	Infection rate
Mechanical ventilation (MV)	2238	0.42	VAP	0	0
Urinary catheterization (UC)	5326	0.99	CA-UTI	3	0.56
Central venous catheterization (CVC)	1943	0.36	CLABSI	2	1.02

VAP: ventilator-associated pneumonia CA-UTI: catheter-associated urinary tract infection CLABSI: central line-associated bloodstream infections

**Table-3.** Number and distribution of healthcare-associated infections.

Diagnosis	n	%
Healthcare-associated pneumonia diagnosed by specific laboratory findings	22	41.5
Clinically diagnosed healthcare-associated pneumonia	3	5.7
Other infections of the respiratory system	15	23.8
Central catheter-related bloodstream infection	10	18.9
Catheter-associated urinary tract infection	3	5.7

**Table-4.** Factors influencing the development of healthcare-associated infections and their distribution.

Risk factors	n	%
Urinary catheterization	52	98.1
Endotracheal intubation	47	88.7
Mechanical ventilation	47	88.7
Tracheotomy	6	11.3
Central venous catheterization	45	84.9
Nasogastric tube application	42	79.2
Total parenteral nutrition	34	64.2
Transfusion	9	17

**Table-5.** Microorganisms in healthcare-associated infections.

Microorganism	n	%
<i>A. baumannii</i>	28	52.8
<i>K. pneumoniae</i>	23	43.4
<i>E. faecium</i>	3	5.7
<i>P. aeruginosa</i>	2	3.8
<i>S. maltophilia</i>	2	3.8
<i>E. cloacae</i>	1	1.9
<i>S. aureus</i>	1	1.9

**Table-6.** The distribution of healthcare-associated infection agents based on infection type.

Diagnosis	Microorganisms	n	%*
Healthcare-associated pneumonia diagnosed by specific laboratory findings (41.5%)	<i>K. pneumoniae</i>	11	50
	<i>A. baumannii</i>	11	50
	others	3	5.7
Clinically diagnosed healthcare-associated pneumonia (5.7%)	<i>A. baumannii</i>	3	100
Other infections of the respiratory system (23.8%)	<i>A. baumannii</i>	13	86.7
	<i>K. pneumoniae</i>	3	20
	<i>P. aeruginosa</i>	1	6.7
	others	0	0
CLABSI (18.9%)	<i>K. pneumoniae</i>	5	50
	<i>E. faecium</i>	3	30
	others	2	20
CA-UTI (5.7%)	<i>K. pneumoniae</i>	3	100

CA-UTI: catheter-associated urinary tract infection CLABSI: central line-associated bloodstream infections. \* Some HAIs were containing more than one pathogen.

## DISCUSSION

According to the World Health Organization (WHO), HAIs have become the most serious threat to public health in recent years (7). Prolonged hospitalizations of ICU patients, their underlying diseases, and the increased use of invasive devices due to improved facilities have all increased the risk of HAIs development in this patient group. Furthermore, for these reasons, multi-resistant microorganisms can cause infection in the ICU patient group. As a result, mortality, morbidity, and hospital costs rise (8,9).

The rate and density of GICU infection were 5.86 and 7.28, respectively, based on surveillance studies conducted during the period studied in our study. In a third-level GICU study, Tarakci et al. discovered an infection rate of 7.98 and a density of 11.21 (10). In a study conducted by Rafa et al., the incidence of infection was found 17.8% and the density was 20.3 (11). According to data from the National Healthcare-Associated Infections Surveillance Network (NHAI-Net) of the Turkish Ministry of Health, the rate of HAIs in the country is 0.58, with a density of 0.90 (12). When the studies are compared, it is discovered that the infection rates and densities in ICUs are similar in some studies but not in others. These differences are caused by more than one factor. Each ICU has a unique patient profile and microbial flora. Furthermore, infection rates and densities vary according to a country's level of development (13).

In our study, the rate of urinary catheter use was 0.99, the rate of CA-UTI was 0.56, the rate of CVC utilization was 0.36, the rate of CLABSI was 1.02, and the rate of MV usage was 0.42, and the rate of VAP was 0. In a study conducted by Altınışık et al., the rates of urinary catheter usage and CA-UTI were 0.91 and 2.8, respectively; the rates of CVC utilization and CLABSI were 0.37 and 2.5, respectively; and the rates of MV usage and VAP were 0.38 and 9.4 respectively (14). In a more recent study, the rates of invasive device use and infection were 0.99 and 3.45, respectively; 0.72 and 8.6; and 0.46 and 1.34, respectively (15). According to the 2020 NHAI-Net data, the rate of urinary catheter usage in the same level hospitals across the country is 0.71, the rate of CA-UTI is 0.7; the rate of CVC utilization was 0.44, and the rate of CLABSI was 2.1; the rate of MV utilization was 0.49, and the rate of VAP was 1.2. (12). The GICU in our center serves as a COVID 19 pandemic ICU.

Since the oxygenation of the patients hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of COVID-19 is poor, all patients who need MV are ventilated with 100% FIO<sub>2</sub> and 8-12 cm H<sub>2</sub>O PEEP. In addition, none of our patients whom we examined during the follow-up period could meet the criteria for basal stability or recovery period required for the diagnosis of VAE. At the same time, a minimum increase of 3 cmH<sub>2</sub>O or more in the PEEP level, which is one of the VAE. Diagnostic criteria, and a minimum 20% increase in FIO<sub>2</sub> were not met in any of our patients. For this reason, none of the patients can meet the CDC's and the Ministry of Health's VAP/VAE diagnostic criteria and the VAP rate is 0. As a result of this situation, the rates of lung infections other than VAP and VAE were found to be quite high. Furthermore, these patients' need for long-term non-invasive ventilation prevents them from receiving adequate oral nutrition. The use of CVC and urinary catheter to monitor the nutritional and fluid balances of COVID 19 patients is growing. The growing number of invasive interventions increases the number of infections caused directly by these devices. With proper CVC care, CLABSI can be reduced. The rate of use of urinary catheter (0.99) was found to be very high in the patients included in the study. CA-UTI develops in 95% of ICU patients who use urinary catheters (16). As a result, urinary catheters should be evaluated regularly, and urinary catheterization without an indication should be avoided.

Various studies provide different rankings for the frequency of HAIs in ICUs. According to some research, pneumonia is the most common HAI (2, 7, 17). Furthermore, while Rafa et al. found BSI to be the most common HAI in his study, Dagli et al. discovered UTI to be the most common HAI (11, 18). Although the order varies depending on the study, the presence of pneumonia, BSI, and UTI is generally emphasized in the first 3 lines (19). In our study, however, pneumonia was the most common HAI (47.2%). [Healthcare-associated pneumonia diagnosed by specific laboratory findings accounts for 88% of cases, while clinically diagnosed healthcare-associated pneumonia accounts for 12% of cases.] The main reason pneumonia was thought to be the most common HAI in our patients was that pulmonary infections could develop more easily due to COVID 19-induced lung damage. Although intervention in



the damaged lung is not possible, we believe that simple measures such as effective oral care, bedside position, and endotracheal tube cuff pressure control can help reduce the incidence of pneumonia. Furthermore, the rate of BSI development secondary to HAI was found to be 20.8% in our study. NHA-Net, on the other hand, reported a 7.0% rate for 2020 (12). In light of this information, we must develop new procedures to improve catheter care.

In a multicenter point prevalence survey (EPIC II) evaluating HAI agents in ICUs, 62% of isolated agents were gram-negative microorganisms and 47% were gram-positive microorganisms (3). Gram-negative bacteria were found to be the most frequently isolated infectious agent in ICUs in two other studies (20, 21). Similarly, gram-negative microorganisms were the most common causative agents of HAIs in our study. The frequency, however, varies according to the literature. While some studies found *A. baumannii* in the first place to support our findings, others found *K. pneumoniae* first (1, 11, 20-22). In our study, *A. baumannii* (52.8 %) was found to be the most common agent of HAIs, followed by *K. pneumoniae* (43.4 %). Kolpa et al. discovered that the most common agents of pneumonia in the ICU were *A. baumannii* (41.4%), *P. aeruginosa* (11.5%), and *E. coli* (9.2%). (2). Rafa et al., on the other hand, discovered *A. baumannii* (34.9%), *K. pneumoniae* (14.0%), and *S. aureus* (14%). In the same study, coagulase-negative staphylococci (CNS) was found to be the most common factor (19.6%) in CLABSI, and *E. coli* (29%) was found to be the most common factor in UTI (11). In our study, *A. baumannii* (56%) was the most common cause of pneumonia, followed

by *K. pneumoniae* (44%); *K. pneumoniae* (50%) was the most common cause of CLABSI, followed by *E. faecium* (30%); and *K. pneumoniae* (100%) was found to be the causative agent of UTI. The most common agents for pneumonia in the NHA-Net data were *Acinetobacter spp.* (33.2 %), *Klebsiella spp.* for CLABSI (20.2 %), and *Klebsiella spp.* for CA-UTI (29.6 %) (12). Our findings are consistent with the findings of the national assessment. However, we believe that the high *E. faecium* isolation in CLABSI is due to the patients' inability to fully comply with asepsis-antisepsis rules due to COVID 19 and the fact that they are tied to a diaper.

According to the literature, HAIs that develop with resistant microorganisms are more lethal (23). Effective surveillance is required to reduce resistance development in ICUs and to select appropriate empirical antimicrobial agents (24).

## CONCLUSION

Healthcare-associated infection, which is a significant cause of mortality and morbidity in intensive care units, is a preventable condition. Due to the improvement in medical care and the increase in life expectancy in parallel with this, invasive procedures are applied more frequently in ICUs today, and the length of stay of the patients is prolonged. Invasive intervention without indication should not be performed in ICU patients, especially by informing intensive care professionals about this issue. Considering all these reasons, effective surveillance practices are of critical importance.

**Conflict of interest:** The authors have declared no conflicts of interest in relation to this study.

## References

1. Wang W, Zhu S, He Q, et al. Developing a Registry of Healthcare-Associated Infections at Intensive Care Units in West China: Study Rationale and Patient Characteristics. *Clinical Epidemiology* 2019;11:1035–45.
2. Kolpa M, Walaszek M, Gniadek A, Wolak Z, Dobros W. Incidence, Microbiological Profile and Risk Factors of Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units: A 10 Year Observation in a Provincial Hospital in Southern Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018; 15: 112-28.
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–9.
4. Şahin AR, Tuğan Yıldız B, Aktemur A, Topal B, Nazik S, Ateş A. Evaluation of Nosocomial Infections in a Neurological Intensive Care Unit of a University Hospital. *J. Contemp. Med.* 2019; 9 (1): 43-7.
5. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN Surveillance Definition of Health Care-Associated Infection and Criteria for Types of Infections in The Acute Care Settings. *Am. J. Infect. Control.* 2008; 36 (5): 309-32.

6. Sağlık Bakanlığı Ventilatör ile ilişkili Olay Kılavuzu 2020. Erişim adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Ventilator\\_Iliskili\\_Olay\\_Klavuzu.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Ventilator_Iliskili_Olay_Klavuzu.pdf)
7. Fortaleza CMCB, Filho SPF, Silva MO, Queiroz SM, Cavalcante RS. Sustained Reduction of Healthcare-Associated Infections After The Introduction of a Bundle for Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in Medical-Surgical Intensive Care Units. *Braz J Infect Dis.* 2020; 24 (5): 373–9.
8. Şen Taş S, Kahveci K. Surveillance of hospital infections in long-term intensive care unit and palliative care centre: a 3-year analysis. *J Contemp Med.* 2018; 8 (1): 55-9.
9. Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial Infection. *Crit Care Med.* 2021; 49 (2): 169-87.
10. Tarakçı A, Eroğlu E. The Evolution of Nosocomial Infections Developing in Intensive Care Units of a Tertiary University Hospital. *J Contemp Med.* 2021; 11 (2): 198-202.
11. Rafa E, Walaszek MZ, Walaszek MJ, Domanski A, Rozanska A. The Incidence of Healthcare-associated Infections, Their Clinical Forms, and Microbiological Agents in Intensive Care Units in Southern Poland in a Multicentre Study from 2016 to 2019. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18: 2238-50.
12. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2020. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/shie/shie-liste/shie-raporlar.html>
13. Alp E, Damani N. Healthcare-associated infections in Intensive Care Units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9 (10): 1040-5.
14. Altınışık HB, Altınışık U, Çoksak A, Çoksak A, Şimşek T. The Evaluation of Studies on Decreasing Intensive Care Infections with the Data of 8 Years Surveillance. *Int J Basic Clin Med.* 2015; 3 (3): 117-24.
15. Eroğlu E. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Hastane Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J InternMed.* 2020;5(2):49-54.
16. Yılmaz E. Common infections and evidence-based practices in intensive care units. *Yoğun Bakım Hemşireliği.* 1.Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2019; 1: 27-36.
17. Araç E, Kaya Ş, Parlak E, ve ark. Yoğun Bakım Ünitelerindeki Enfeksiyonların Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Nokta Prevalans Çalışması. *Mikrobiyol Bul.* 2019; 53 (4): 364-73.
18. Dağlı Ö, Namıduru M. An Analysis From the Past; Evaluation of Nosocomial Infections and Determinating of Risk Factors in Intensive Care Units of Gaziantep University Faculty of Medicine. *Sağlık Akademisi Kastamonu.* 2018; 32 (3):185-209.
19. Baviskar AS, Khatib KI, Rajpal D, Dongare HC. Nosocomial infections in surgical intensive care unit: A retrospective single-center study. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2019; 9 (1): 16-20.
20. Akın A, Esmoğlu Çoruh A, Alp E, Günay Canpolat D. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beş Yıl İçerisinde Gelişen Nozokomiyal Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi. *Erciyes Med. J.* 2011; 33 (1): 7-16.
21. Salmanov A, Litus V, Vdovychenko S, Litus O, Davtian L, Ubogov S. Healthcare-associated infections in intensive care units. *Wiad Lek.* 2019; 72 (5 cz 2): 963-9.
22. İnanç Y, İnanç Y. An evaluation of the infection agents and the demographic characteristics of patients followed up on a mechanical ventilator in neurology intensive care: A retrospective, single center, observational study. *J Surg Med.* 2018; 2 (3): 262-4.
23. Liu JY, Dickter JK. Nosocomial Infections: A History of Hospital-Acquired Infections. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2020; 30: 637–52.
24. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, et al. Nosocomial infections and infections with multidrug resistant pathogenes-frequency and mortality. *Dtsch Med Wochen schr.* 2016; 141 (6): 421-6.

## Contributions from Türkiye to the international emergency medicine literature during the COVID-19 pandemic: A bibliometric analysis

*COVID-19 pandemisi sırasında Türkiye'den Uluslararası acil tıp literatürüne katkılar: Bibliyometrik bir analiz*

Murat Cetin 

Department of Emergency Medicine, Manisa Merkezefendi State Hospital, Manisa, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** The present study aimed to evaluate the bibliometric contributions made from Türkiye to the international scientific literature in the field of Emergency Medicine during the 2020-2021 period, which covered the COVID-19 pandemic period.

**Materials and Methods:** The present study included a total of 872 studies in Emergency Medicine WoS Indexes between 2020-2021. The study data were retrieved from the Web of Science (WoS) database of Thomson Reuters – Clarivate Analytics, and the review included publications in the "Emergency Medicine" category from Türkiye that spanned the pandemic period between the years 2019-2020.

**Results:** 78.1% of the aforementioned studies were included in the Science Citation Index Expanded and 88.2% were original research papers. A total of 2930 researchers were involved in the 872 publications in the scope of the study. The average number of co-authors per publication was 5.2, where the average number of publications per author was 0.3. As regards the scope of the publications, the main topic was "SARS-Cov-2 and pandemic". The aforementioned main theme was associated with general emergency medicine practices, COVID-19 pneumonia, and high-mortality emergency cases.

**Conclusion:** To the best of our knowledge, the present study is the first that investigated the studies from Türkiye that contributed to the international literature in the field of emergency medicine during the pandemic period and provided valuable data reflecting the scientific productivity of the researchers, who continued their research in the field of emergency medicine, during the pandemic period.

**Keywords:** COVID-19, emergency medicine, publications, bibliometric analysis, Türkiye.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, COVID-19 pandemi dönemini kapsayan 2020-2021 döneminde Acil Tıp alanında uluslararası bilimsel literatüre Türkiye'den yapılan bibliyometrik katkıların değerlendirilmesini amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2020-2021 yılları arasında Acil Tıp WoS İndekslerinde toplam 872 çalışma dahil edildi. Çalışma verileri Thomson Reuters – Clarivate Analytics'in Web of Science (WoS) veri tabanından elde edilmiştir ve 2019-2020 yılları arasında pandemi dönemini kapsayan Türkiye'den "Acil Tıp" kategorisindeki yayınları içermektedir.

**Bulgular:** Bahsedilen çalışmaların %78,1'i Science Citation Index Expanded'a dahil edilmiş ve %88,2'si orijinal araştırma makaleleridir. Çalışma kapsamındaki 872 yayına toplam 2930 araştırmacı katılmıştır. Yayın başına ortalama ortak yazar sayısı 5,2, yazar başına ortalama yayın sayısı ise 0,3'dür. Yayınların kapsamına bakıldığında ise ana konu "SARS-Cov-2 ve pandemi"dir. Yukarıda bahsedilen ana tema, genel acil tıp uygulamaları, COVID-19 pnömonisi ve yüksek ölümlü acil vakalar ile ilişkilendirilmiştir.

Corresponding author: Murat Cetin  
Department of Emergency Medicine, Manisa Merkezefendi  
State Hospital, Manisa, Türkiye  
E-mail: [муратсетин@gmail.com](mailto:муратсетин@gmail.com)  
Application date: 19.06.2022 Accepted: 18.07.2022

**Sonuç:** Bilindiği kadarıyla bu çalışma, pandemi döneminde acil tıp alanında Türkiye'den yapılan ve uluslararası literature katkı sağlayan çalışmaların araştırdığı ilk çalışmadır. Bu veriler pandemi döneminde Acil Tıp alanında çalışmalarını yürüten araştırmacıların bilimsel üretkenliğini yansıtan değerli bilgiler içermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, acil tıp, yayınlar, bibliyometrik analiz, Türkiye.

## INTRODUCTION

One of the biggest health crises of the current century emerged at the end of 2019 upon the SARS-CoV-2 outbreak, a new type of coronavirus first reported in Wuhan, Hubei Province, China, and spread throughout the world in a rather short period of time, and the disease, namely COVID-19, which was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020, affected every aspect of daily life than ever before (1). Naturally, these effects were also manifest in the field of academic studies, followed by a very rapid and high-volume publication flow to the literature. In 2020, it was reported that 4% of all the research results published worldwide were on COVID-19, but there was also a sharp increase in all the other topics, which might be associated with the fact that thanks to the stay-at-home restrictions, the scholars could have found more time to write and publish the results of their academic research (2).

Bibliometric analyses enabled studying and analyzing large volumes of scientific publications in the literature and quantitatively evaluating the changes that occur over time based on the foci of interest in a particular field (3, 4). Especially during the pandemic period, there was only a limited number of published bibliometric analyses in the field of emergency medicine, although bibliometric analyses on scientific research in different branches were published (5). There was no bibliometric study, which evaluated the contributions made from Türkiye to the international literature during the pandemic period. Accordingly, the present study aimed to investigate the contributions made by Turkish scientists to the emergency medicine literature during the COVID-19 pandemic.

## MATERIALS and METHODS

The present study reviewed the scientific research between 2019 and 2020 during the pandemic period by the scholars in Türkiye (primary author/corresponding author or co-author from Türkiye), which were published in international journals and indexed by the Web of

Science (WoS) database of Thomson Reuters' Clarivate Analytics, one of the main international science indexes (primary author MC conducted the literature review). Since this study was conducted on the electronic bibliometric data from the WoS database and did not include any patient data, no ethical committee or institutional review board approval was needed.

## Statistical Analyses

The descriptive statistics of the publications in the scope of the study were expressed in frequency and percentage distribution of the index, publication types, WoS categories, analysis of author numbers, and journals in which the publications were published. Keyword and dendrogram analyses were made and subject sets and inter-cluster connections were examined in the assessment of the general scope and research fields of the publications, and findings were presented in frequency tables, word cloud, and dendrogram cluster chart. The Bibliometrix package of R statistical software was used in the Bibliometric analyses in the study.

## RESULTS

A total of 872 Turkish studies out of 17,256 studies published during the pandemic period between 2020 and 2021 were reviewed amongst a total of 141,653 publications in the "Emergency Medicine" category of the WoS index. A review of the distribution of journals by the indexes indicated that 682 publications (78.1%) were published in the Science Citation Index Expanded (SCI-E), 191 publications (21.9%) in the Emerging Sources Citation Index (ESCI), 13 publications (1.5%) in Social Sciences Citation Index (SSCI), and 4 publications (0.5%) in Conference Proceedings Citation Index – Science (CPCI-S). A review of the publication types showed that 769 (88.2%) were original research articles, followed by 60 (6.9%) short communications (letter to the editor, etc.). All the publications were in the Emergency Medicine category, nevertheless, an investigation of the other subcategories suggested that they were also listed in the pediatric and surgical subcategories (the number of publications in both

subcategories was 38 (4.4%). A total of 2930 researchers were involved in the 872 publications in the scope of the study. The average number of co-authors per publication was 5.2, where the average number of publications per author was 0.3. The descriptive statistics of the publications reviewed for the purposes of the study are presented in (Table-1).

A review of the institutional information reported in the publications in the scope of the study

indicated that 181 (20.8%) articles were originated from the University of Health Sciences, followed by Ankara City Hospital with 33 publications (3.8%). A review of the distributions of the publications by journals showed that 241 (27.6%) were published in the Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, an international journal published in Türkiye, and 170 (19.5%) were published in the American Journal of Emergency Medicine (Table-2).

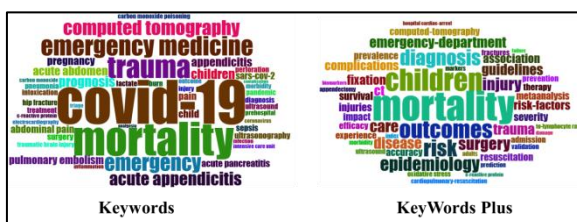
**Table-1.** General characteristics of the publications reviewed in the study.

	<b>n (%)</b>
All publications	872 (100)
Publication's Index	
<i>Science Citation Index Expanded (SCI-E)</i>	682 (78.1%)
<i>Emerging Sources Citation Index (ESCI)</i>	191 (21.9%)
<i>Social Sciences Citation Index (SSCI)</i>	13 (1.5%)
<i>Conference Proceedings Citation Index – Science (CPCI-S)</i>	4 (0.5%)
Publication type	
<i>Original research paper</i>	769 (88.2%)
<i>Short communication (letter to editor, etc.)</i>	60 (6.9%)
<i>Early access article</i>	27 (3.1%)
<i>Compilation</i>	24 (2.8%)
<i>Editorial material</i>	15 (1.7%)
<i>Correction</i>	3 (0.3%)
<i>Conference proceedings - Full-text paper</i>	3 (0.3%)
<i>Conference proceedings - Abstract paper</i>	1 (0.1%)
WoS categories	
<i>Emergency medicine</i>	872 (100)
<i>Pediatrics</i>	38 (4.4%)
<i>Surgery</i>	38 (4.4%)
<i>Critical care medicine</i>	32 (3.7%)
<i>Orthopedics</i>	30 (3.4%)
<i>Cardiac / Cardiovascular system</i>	12 (1.4%)
<i>Nursing</i>	9 (1)
Authors	
<i>Total number of authors in publications</i>	2930
<i>Number of researchers, who published an article as a single author</i>	37
Co-authoring	
<i>Number of single-author publications</i>	38
<i>Average number of publications per author</i>	0.298
<i>Average number of authors per publication</i>	3.36
<i>Average number of co-authors in publications</i>	5.18

**Table-2.** Institutions of the authors and international journals, which published the articles.

	n (%)
Author's institution	
University of Health Sciences	181 (20.8%)
Ankara City Hospital	33 (3.8%)
Necmettin Erbakan University	30 (3.4%)
Ataturk University	28 (3.2%)
Eskisehir Osmangazi University	27 (3.1%)
Akdeniz University	26 (3.0%)
Selçuk University	26 (3.0%)
Ankara Training and Research Hospital	25 (2.9%)
Istanbul University	25 (2.9%)
Antalya Training and Research Hospital	24 (2.8%)
Journal	
Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery	241 (27.6%)
American Journal of Emergency Medicine	170 (19.5%)
Eurasian Journal of Emergency Medicine	69 (7.9%)
Signa Vitae	53 (6.1%)
Journal of Emergency Medicine Case Reports	51 (5.8%)
Pediatric Emergency Care	38 (4.4%)
Turkish Journal of Emergency Medicine	32 (3.7%)
Injury International Journal of the Care of the Injured	30 (3.4%)
Hong Kong Journal of Emergency Medicine	29 (3.3%)
European Journal of Trauma and Emergency Surgery	28 (3.2%)

Upon the keyword analyses based on the assumption that keywords reflected the overall scope and purposes of the scientific publications, the most frequently used keywords were "emergency", "emergency department", "emergency medicine", and "emergency service" indicative of the field of Emergency Medicine. This were followed by "COVID-19" and "mortality" keywords. Other major keywords consisted of terms referring to the most prevalent reasons for presentation, including "acute appendicitis", "trauma", "cardiopulmonary resuscitation", and "acute abdomen", referring to imaging methods, including "computed tomography", and referring to patient outcomes, including "prognosis" (Figure-1). The KeyWords Plus analysis suggested that terms especially related to patient management and outcomes, including "management", "mortality", "outcomes", "risk", "diagnosis", and "epidemiology" were used as the keywords (Table-3).

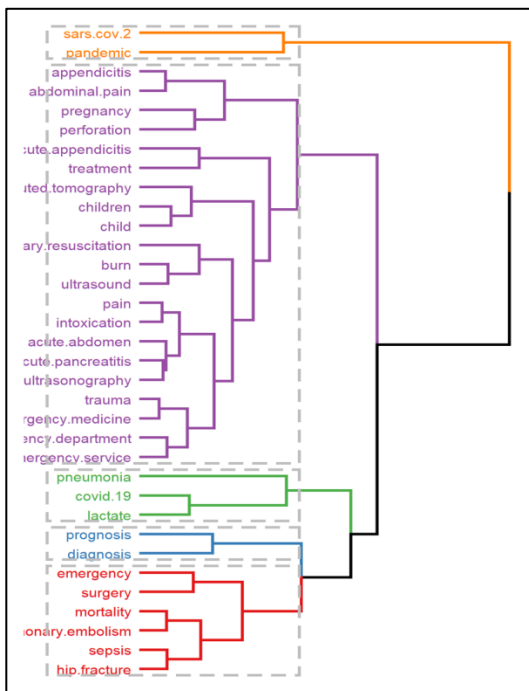


**Figure-1.** Keywords and KeyWords Plus word cloud.

A review of the subject matter dendrogram, which investigated the scope and research field of the publications, the "SARS-Cov-2 and pandemic" cluster was the first important cluster, and the cluster, which included the general emergency medicine procedures, including "appendicitis, abdominal pain, resuscitation, burns, pain, pregnancy, intoxication, trauma" was the first large cluster associated with the former, while the second large cluster was the one that included "pneumonia, COVID-19, lactate", "prognosis, diagnosis" and "surgery, mortality, coronary embolism, sepsis, hip fracture" (Figure-2).

**Table-3.** Keyword and KeyWords Plus analysis.

	<b>n</b>
<b>Keywords</b>	
<i>emergency / emergency department / emergency medicine / emergency service</i>	131
<i>COVID-19</i>	61
<i>mortality</i>	47
<i>acute appendicitis</i>	32
<i>trauma</i>	31
<i>child - children</i>	25
<i>computed tomography</i>	21
<i>cardiopulmonary resuscitation</i>	17
<i>prognosis</i>	15
<i>acute abdomen</i>	13
<i>pregnancy</i>	12
<i>pulmonary embolism</i>	12
<i>abdominal pain</i>	11
<i>pain</i>	11
<i>acute pancreatitis</i>	10
<b>Keyword Plus</b>	
<i>management</i>	98
<i>mortality</i>	51
<i>children</i>	38
<i>outcomes</i>	31
<i>risk</i>	29
<i>diagnosis</i>	27
<i>epidemiology</i>	24
<i>injury</i>	22
<i>surgery</i>	22
<i>care</i>	21
<i>disease</i>	20
<i>emergency-department</i>	19
<i>guidelines</i>	19
<i>trauma</i>	19
<i>ct</i>	18



**Figure-2.** Keyword-based study area dendrogram.

## DISCUSSION

The COVID-19 pandemic has resulted in significant limitations in the provision of health services and access to available services similar to all the other aspects of life. Emergency medical services, like all the other disciplines, have been significantly affected by the associated controversies. The World Health Organization (WHO) reported that ambulance services were interrupted in 36% of the world's countries, where 24-hour emergency services were disrupted in 32% and emergency surgeries in 23% of the countries (6). During these interruptions in the provision of healthcare services, the scientific production has gained an increasing pace contrary to above, especially with regard to the COVID-19 related publications, and the number of researches published in all scientific fields has significantly increased compared to the times prior to the pandemic, and early access publications associated with COVID-19 have dramatically increased with an aim to spread information quickly (2). Albeit not

as impressive as the number of publications in the field of Emergency Medicine, the number of publications in other scientific research areas listed in WoS Indexes also increased to 443 and 429 in 2020 and 2021, respectively, which was higher compared to 286, 318, and 359 in 2017, 2018, 2019, respectively, during the pre-pandemic period (7). The present study investigated the general bibliometric characteristics of the Turkish publications in the field of Emergency Medicine during the pandemic period and reviewed their contribution to the international literature.

Approximately 90% of the publications reviewed in the scope of the present study were original research papers. Although 50% of the publications were originated from the University of Health Sciences, different healthcare centers affiliated with this academic institution were not separately taken into assessment. A review of other academic institutions that followed the University of Health Sciences indicated that university hospitals had higher numbers of publications compared to the training and research hospitals. Upon a review of the distribution of publications by journals showed that approximately one-third were published in the Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery and 3% in the Turkish Journal of Emergency Medicine. This is suggestive of the fact that publications had a chance of faster publication in Turkish journals were listed in international indexes.

Keyword analyses were made to investigate the general scope and purposes of the publications in the scope of the present study. Accordingly, "COVID-19" and "mortality" were the most frequently used keywords indicative of the period, in which the respective studies were conducted, followed by "the most frequent reasons for presentation to emergency medicine services", and further, "pediatric emergency cases" and "emergency computed tomography (CT) imaging" were among the most frequently used keywords. Previous studies, which investigated the keywords and scopes of publications, also reported that "pediatric emergency cases" and "imaging methods" were the popular search areas (8).

The clustering characteristics of the research themes were also reviewed along with the keywords, and dendrogram analyses showed that the "SARS-CoV-2 and Pandemic" cluster

was a stand-alone cluster associated with all the other topics. The other clusters were collected under 4 topics, including reasons for presentation to emergency room, child emergency cases, and emergency imaging methods in the first group. The second cluster was composed of "pneumonia, COVID-19, lactate" group, where "diagnosis and prognosis" group was the third cluster, and the "emergency and surgical, mortality and coronary embolism, sepsis and hip fracture" group was the last cluster. Upon review, it was found that although the research themes generally remained the same in the field of emergency medicine during the pandemic period, the said themes were associated with the pandemic and that the number of publications were higher compared to the previous years. Although, a literature review indicated that there was no study, which investigated the publications in the field of emergency medicine by the distribution of research topics, it was reported in a study prior to the pandemic that traumas, cardiological emergencies, pain, sepsis, and infectious diseases were the most common topics (9). Another study reported that randomized studies in the field of emergency medicine most commonly investigated pain management, orthopedic emergencies, cardiovascular diseases, pre-hospital emergency medicine, and children (10). Although there may be proportional differences between the research topics by the research periods and types of academic institutions, the research topics in the emergency medicine literature are generally similar and the results of our study were generally consistent with above.

### **Study Limitations**

To the best of our knowledge, the present study was the first study, which reviewed the studies from Türkiye that contributed to the international literature in the field of emergency medicine during the pandemic period. Nevertheless, certain limitations should be taken into consideration in the assessment of our results. First of all, the present study reviewed only the publications that were listed in primary citation indexes widely accepted across the world and included in the WoS database and other indexes were not included in the research. Secondly, although the literature review period included the years 2020 and 2021 so as to cover the pandemic period, especially some of the publications from 2020 may be based on 2019



research, which completed the peer review processes and qualified for publication in 2020. Finally, the researcher profiles were not evaluated in the bibliometric analyses of choice and inter-researcher and inter-institution interaction and network analyses were not performed based on the assumption that multicenter research volume would be lower due to the nature of the pandemic period.

## CONCLUSION

Nevertheless, despite the aforementioned limitations, the present study offers valuable data that reflects the scientific productivity of the researchers, who continued their research in the field of emergency medicine during the pandemic period.


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

## References

1. C. Wang, P. Horby, F. G. Hayden, et al., "A novel coronavirus outbreak of global health concern." *The Lancet*, 2020. 395 (10223): p. 470-3.
2. H. Else, "How a torrent of COVID science changed research publishing - in seven charts." *Nature*, 2020. 588 (7839): p. 553.
3. S. Vermaand A. Gustafsson, "Investigating the emerging COVID-19 research trends in the field of business and management: A bibliometric analysis approach." *Journal of Business Research*, 2020. 118: p. 253-61.
4. N. Donthu, S. Kumar, D. Mukherjee, et al., How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 2021. 133: p. 285-96.
5. M. Vitolo, A. Venturelli, A. C. Valenti, et al., "Impact of COVID-19 in emergency medicine literature: a bibliometric analysis." *Internal and Emergency Medicine*, 2022.
6. World Health Organization. Essential health services face continued disruption during COVID-19 pandemic. 2022; <https://www.who.int/news/item/07-02-2022-essential-health-services-face-continued-disruption-during-covid-19-pandemic>.
7. ThomsonReuters-Clarivate Analytics. Web of Science. 2022; <https://www.webofscience.com/>.
8. T.K. Becker, B. Hansoti, S. Bartels, et al., "Global Emergency Medicine: A Review of the Literature From 2016." *Acad Emerg Med*, 2017. 24 (9): p. 1150-60.
9. D. Barbic, M. Tubman, H. Lam, et al., "An Analysis of Altmetrics in Emergency Medicine." *Academic Emergency Medicine*, 2016. 23 (3): p. 251-68.
10. C. W. Jones, K. M. Hunold, C. G. Isaacs, et al., "Randomized trials in emergency medicine journals, 2008 to 2011." *Am J Emerg Med*, 2013. 31 (1): p. 231-5.

## Distribution of *Candida* species and risk factors for invasive candidiasis

### *Candida* türlerinin dağılımı ve invaziv kandidiyazis için risk faktörleri


Ali Korulmaz<sup>1</sup> 


Mehmet Alakaya<sup>1</sup> 

Ali Ertug Arslankoylu<sup>1</sup> 

Sadik Kaya<sup>1</sup> 

Semra Erdogan<sup>2</sup> 

Didem Ozgur<sup>3</sup> 

Zehra Feza Otag<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Mersin University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup> Mersin University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Mersin, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to investigate the *Candida* species isolated from the clinical samples of patients in the pediatric intensive care unit and to determine the risk factors for invasive candidiasis.

**Materials and Methods:** Patients with *Candida* species detected in clinical samples between January 2013 and December 2018 were included in this study. The demographic characteristics of the patients, the use of broad-spectrum antibiotics and immunosuppressive drugs, underlying diseases, blood transfusions, history of surgical operations, whether there is bacterial growth with *Candida* species in the same clinical sample, parenteral nutrition and invasive interventions were retrospectively analyzed and their relationship with invasive candidiasis was investigated.

**Results:** A total of 91 patients were included in the study. The mean age was  $72.3 \pm 70.1$  months. Among the patients 48.4% had *Candida albicans* while 51.6% had non-*albicans Candida*. *Candida parapsilosis* (n = 18, 19.8%) and *Candida tropicalis* (n = 14, 15.4%) were the most common non-*albicans Candida* species. The most common antifungal treatment was fluconazole (n = 34, 59.6%). There was no statistically significant relationship between invasive candidiasis and the underlying disease, central venous and / or urinary catheter, broad-spectrum antibiotic, corticosteroid, gender and surgical operation (p > 0.05). On the other hand, there was a statistically significant relationship between invasive candidiasis and parenteral nutrition, blood transfusion and bacterial growth with *Candida* species in the same clinical sample (p < 0.05).

**Conclusions:** Non-*albicans Candida* species are more common than *Candida albicans* in the pediatric intensive care units. *Candida parapsilosis* is the most common among non-*albicans Candida* species. Parenteral nutrition, blood transfusion and bacterial growth with *Candida* species in the same clinical sample increased the risk of invasive candidiasis.

**Keywords:** Pediatric intensive care unit, invasive candidiasis, *Candida* species, contamination.

This article was presented as a poster presentation at the 16th Pediatric Emergency Medicine and Intensive Care Congress-12th Pediatric Emergency Medicine and Intensive Care Nursing Congress (2-5 October 2019 Antalya).

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin araştırılması ve invaziv kandidiyazis için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Ocak 2013 ile Aralık 2018 tarihleri arasında klinik örneklerde *Candida* türleri tespit edilmiş hastalar alınmıştır.

Corresponding author: Ali Korulmaz  
Mersin University Faculty of Medicine, Department of  
Pediatric Intensive Care Unit, Mersin, Türkiye  
E-mail: [alikorulmaz@hotmail.com](mailto:alikorulmaz@hotmail.com)  
Application date: 05.08.2021 Accepted: 01.07.2022

Hastaların demografik özellikleri, geniş spektrumlu antibiyotik ve immunsupresif ilaç kullanımı, altta yatan hastalıkları, kan transfüzyonu, cerrahi operasyon öyküsü, aynı klinik örnekte *Candida* türleri ile birlikte bakteri üremesi olup olmadığı, parenteral beslenme ve invaziv girişimler retrospektif olarak incelenmiş ve invaziv kandidiyazis ile ilişkisi retrospektif olarak araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 91 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaş  $72,3 \pm 70,1$  ay bulunmuştur. Hastaların %48,4'ü *Candida albicans* iken, %51,6'sı da non-*albicans Candida* vardı. *Candida parapsilosis* ( $n = 18, \%19,8$ ) ve *Candida tropicalis* ( $n = 14, \%15,4$ ) en yaygın *albicans* dışı *Candida* türleri olarak tespit edilmiştir. En yaygın verilen antifungal tedavi flukonazoldü ( $n = 34, \%59,6$ ). Altta yatan hastalık, santral venöz ve/veya üriner kateter, geniş spektrumlu antibiyotik, kortikosteroid, cinsiyet, cerrahi operasyon ile invaziv kandidiyazis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Öte yandan, aynı klinik örnekte *Candida* türleri ile birlikte bakteri üremesi, parenteral beslenme ve kan transfüzyonu ile invaziv kandidiyazis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Pediatrik yoğun bakım ünitelerinde non-*albicans Candida* türleri *Candida albicans*'a göre daha sık görülmektedir. *Candida parapsilosis*, *albicans* olmayan *Candida* türleri arasında en yaygın olanıdır. Parenteral beslenme, kan transfüzyonu ve aynı klinik örnekte *Candida* türleri ile birlikte bakteri üremesi, invaziv kandidiyazis riskini artırmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Pediatrik yoğun bakım ünitesi, invaziv kandidiyazis, *candida* türleri, kontaminasyon.

Bu makale, 16. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi-12. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresinde (2-5 Ekim 2019 Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

## INTRODUCTION

Infections caused by *Candida* species, which are normal flora elements of the body, can range from simple mucocutaneous disease to invasive candidiasis (1). *Candida* colonization is considered a risk factor for the development of invasive candidiasis; because colonization also plays an important role in the pathogenesis of patients in intensive care units where physical barriers are mostly broken. As a matter of fact, it has been shown that the invasive *Candida* species are the same as the *Candida* species colonizing the rectum, lung and urinary system (2). *Candida* species found in the normal body flora cause infection by passing through natural barriers with the application of invasive procedures such as catheters and endotracheal tube applied in intensive care patients (3).

*Candida albicans* (CA) causes 40-60% of invasive *Candida* infections. However, the number of formerly non-pathogenic species and non-*albicans Candida* species is gradually increasing due to the increase in the susceptible population and the advancement of laboratory techniques, such as the ability to identify new species and the widespread use of fluconazole (4,5). The frequency of invasive fungal infections has increased in recent years and is among the important causes of morbidity and mortality in intensive care patients (6-8). The growth of

invasive candidiasis is associated with the presence of risk factors (clinical severity, advanced age or new born, intensification of therapies with corticosteroids and other immunosuppressive drugs, prolonged use of invasive devices, intense and sustained neutropenia, solid organ transplantation or neoplasia, broad-spectrum antibiotics, previous use of antifungals, renal failure, pancreatitis, etc.) (9).

Since most of the studies are conducted on adults, there is limited literature in the field of invasive candidiasis and *Candida* colonization in critically ill children from pediatric intensive care units (PICU). The current study was undertaken to investigate the frequency of CA and non-*albicans Candida* (NAC) strains isolated in culture specimens of the patients in the PICU. Additionally, the study aimed to determine the risk factors of invasive candidiasis, and also to show the importance of fever and hypotension in the early diagnosis of invasive candidiasis PICU. It was also aimed to show the association between admission diagnosis of the patients and invasive candidiasis frequency.

## MATERIALS and METHODS

In our study conducted with 91 patients aged 1 month to 18 years, followed up in the PICU between January 2013 and December 2018, the

reproduction of *Candida* species in clinical samples was investigated. Patients' demographic characteristics, hospitalization date, and diagnosis, age distribution, presence of hypotension, and fever were recorded as clinical markers. *Candida* species growing in cultures, the distinction of *Candida* colonization and invasive candidiasis, potential risk factors, and antifungal drug treatments were retrospectively analyzed. If the same species of *Candida* was isolated from the clinical specimens taken from a patient, only one, if different species were isolated, the first *Candida* species was included in the study. And in the case of the growth of multiple species, the first breeding *Candida* species were included in the study.

Patients were analyzed in two groups based on clinical findings and laboratory results as *Candida* colonization and invasive candidiasis. Colonization was defined as the isolation of a *candida* species from at least one surveillance site. Invasive candidiasis was defined by using the revised and updated consensus definitions of invasive fungal disease, developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (10). The presence of at least one type of *Candida* in the culture specimen and the presence of infection markers such as hypothermia, fever, elevation in acute phase reactants, leukocytosis, tachycardia, and hypotension were evaluated as invasive candidiasis. Antifungal therapy was initiated in patients with invasive candidiasis, and colonization was followed without treatment. In addition, patients were divided into two groups as CA and NAC according to the *Candida* species grown in the clinical sample. Broad-spectrum antibiotic and immunosuppressive drug use, underlying disease, blood and blood product transfusion, history of surgical operation, bacterial growth with *Candida* species in the same clinical sample, parenteral nutrition, and invasive interventions (central venous and/or urinary catheter) were considered to be risk factors for patients and investigated.

Yeast strains isolated from patient samples sent to the microbiology laboratory from the PICU were included in the study. From clinical specimens for the first isolation of *Candida* species, the cultures were incubated at 35 C using 5% sheep blood Columbia agar (Merck, Darmstadt, Germany) and eosin methylene blue (EMB) (Merck, Darmstadt, Germany) media and

Sabouraud dextrose agar (SDA) (Merck, Darmstadt, Germany) without antibiotics. Blood cultures were monitored in the BACTEC-9120 (Becton Dickinson, Heidelberg Germany) system with a one-week protocol. BACTEC Peds Plus / F blood culture bottles were used as a medium. Since the detection of *Candida* at any concentration in urine samples was thought to reflect renal involvement, it was definitely evaluated together with the species identification (11). In the presence of pure growth in sterile body fluids, microscopic examination and culture results in respiratory tract samples were evaluated together, and dominant growths were considered as factors and were included in the study (12). The strains identified as yeast by gram staining were determined by conventional method and assessed using colony morphology in SDA, chlamydospore, blastospores, true and false hyphae formation in germ-tween 80 gelose and germination test, pigment formation in CHROMagar *Candida* (Becton Dickinson, UK). The strains not identified by these methods were typed at the species level using commercial API 20 C AUX (bio Mérieux, France) or Vitek 2 (bio-Mérieux, France) systems.

Pearson chi-square and Likelihood Ratio chi-square tests were used for differences between categorical variables. Descriptive statistics are given as numbers and percent values. In addition, binary logistic regression analysis was used to determine the risk factors for invasive candidiasis. Statistical significance was taken as  $p < 0.05$ . Ethics committee approval was obtained from Mersin University Rectorate Clinical Research Ethics Committee (date: 5 September 2018 and decision no: 2018/355).

## RESULTS

The study was conducted with 91 children, 48 (52.7%) of whom were female and 43 (47.3%) were male. The patients were aged between two and 216 months (mean  $72.3 \pm 70.1$  months). Central nervous system diseases ( $n=36$ , 39.6%) ranked first among the causes of hospitalization, followed by malignant diseases ( $n=13$ , 14.3%) and metabolic diseases ( $n=10$ , 11%), respectively. Of the remaining 32 patients, seven had trauma, seven had a nephrological disease, four had an infectious disease, three had cardiovascular disease, two had the non-malignant hematologic disease, two were in postoperative follow-up and other seven patients had other diseases (immunodeficiency, foreign body aspiration, Prader Willi, bronchopulmonary dysplasia, intoxication).

**Table-1.** Epidemiological characteristics of the patients with *candida* growth in culture materials.

		Number(n)	Percentage (%)
Gender	Female	48	52.7
	Male	43	47.3
Hospitalization period	2013-2015	22	24.2
	2016-2018	69	75.8
<i>Candida</i> species	<i>Candida albicans</i>	44	48.4
	non-albicans <i>Candida</i>	47	51.6
	<i>C. parapsilosis</i>	18	19.8
	<i>C. tropicalis</i>	14	15.4
	<i>C. glabrata</i>	7	7.7
	<i>C. kefyr</i>	4	4.4
	<i>C. krusei</i>	4	4.4
Antifungal treatment	No treatment	34	37.4
	Amphotericin-B	9	9.9
	Caspofungin	14	15.4
	Flukonazol	34	37.7
	Urine	57	62.6
Sample species	Peripheral blood	20	22.0
	CVC	8	8.8
	Tracheal aspirate	2	2.2
	Others	4	4.4
	No growth	25	27.5
Bacterial culture growth	Peripheral blood	37	40.7
	Urine	12	13.2
	Tracheal aspirate	8	8.8
	CVC	4	4.4
	Others	5	5.5
Underlying diseases	CNS diseases	36	39.6
	Malignant diseases	13	14.3
	Metabolic diseases	10	11.0
	Nephrological diseases	7	7.7
	Trauma	7	7.7
	Infectious diseases	4	4.4
	Cardiovascular diseases	3	3.3
	Non-malignant hematological diseases	2	2.2
	Hospitalized patients after surgery	2	2.2
	Others*	7	7.7

CNS; central nervous system CVC; central venous catheter. BPD; bronchopulmonary dysplasia, \*Immunodeficiency, foreign body aspiration, Prader Willi, BPD, Intoxication.

**Table-2.** Comparison of risk factors for *Candida albicans* and Non-*albicans Candida*.

	<i>C. albicans</i>		Non- <i>albicans Candida</i>		p
	number	%	number	%	
Central venous catheter	35	79.5	42	89.4	0.314
Urine catheter	44	100	44	93.6	0.242
Number of antibiotics	1	18	18	38.3	0.795
	2	23	27	57.4	
	3	3	2	4.3	
Parenteral nutrition	26	59.1	27	57.4	0.874
Blood transfusion	34	77.3	33	70.2	0.599
Surgery	25	56.8	20	42.6	0.250
Corticosteroid	11	25	7	14.9	0.295
Gender	Female	25	23	48.9	0.452
	Male	19	24	51.1	

The distribution of patients was examined from 2013 to 2018. In the first three years, the number of patients who had *Candida* growth was 22 (24.2% of the patients included in the study) while in the last three years the number of patients who had *Candida* growth constituted 75.8% (n = 66) of the patients included in the study.

CA was produced in 44 (48.4%) patients, while NAC was produced in 47 (51.6%) patients. *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* were the most isolated species among NAC while *Candida krusei* and *Candida kefyr* were the least isolated (Table-1). *Candida* species were mostly isolated from urine (n= 57, 62.6%) and peripheral blood (n= 20, 22.2%) in clinical samples. The highest bacterial growth rate was observed in peripheral blood samples (n = 37, 40.7%). Based on the assessment of patients according to *Candida* and concomitant bacterial growth, the number of patients who had both pathogen microorganisms (n = 66, 72.5%) was higher than the number of patients without any bacterial growth. (n = 25, 28.5%) (Table-1).

In our study, bacterial growth was investigated as well as *Candida* species in the same clinical samples taken from the patients. The relationship between *Candida* species and the epidemiological parameters of the patients was investigated and descriptive statistics were made. Accordingly, no statistically significant relationship was found between candida species and gender, bacterial growth in culture samples, *Candida* colonization or invasive candidiasis status, corticosteroid, broad-spectrum antibiotic, erythrocyte suspension transfusion, parenteral nutrition, central venous catheter (CVC), urinary catheter, surgical operation and underlying disease(all p values> 0.05) in Table-2.

According to clinical and laboratory results, patients were divided into two groups as invasive candidiasis and colonization. Patients with invasive candidiasis were treated with antifungal medication and patients with *Candida* colonization were not given antifungal therapy. Fluconazole (n = 34, 59.6%) was the most preferred antifungal drug treatment while caspofungin (n = 14, 24.6%) and amphotericin-B (n = 9, 15.8%) were preferred after fluconazole. Patients' invasive candidiasis risk factors were investigated and their descriptive statistics (number and percentage) were given in Table-3. There was no significant difference between CVC, urinary catheter, broad-spectrum antibiotic therapy, immunosuppressive corticosteroid use, surgical operation, gender, bacterial growth in clinical samples, underlying disease and development of invasive candidiasis (all p values> 0.05) (Table-4) while there was a significant difference between parenteral nutrition, blood transfusion and bacterial growth positivity (p values: 0.001; 0.013 and 0.009, respectively). Blood transfusion history was found positive in 58.8% of patients with colonization and 82.5% of patients with invasive candidiasis. Additionally, invasive candidiasis was observed in 70.1% of patients with blood transfusion while colonization was found in 58.3% of those without. The bacteria growth rate was 55.9% in patients with colonization and 82.5% in patients with invasive candidiasis.

There was fever in 54.4% of patients with invasive candidiasis while it was observed in 23.5% of those with colonization. Invasive candidiasis was observed in 19 (73.1%) of 26 patients with hypotension while 38 (58.5%) of 65 normotensive patients had invasive candidiasis. Although there was a significant relationship between fever and invasive candidiasis (p = 0.004), there was no relationship between hypotension and invasive candidiasis (p = 0.193) (Table-3).

**Table-3.** Comparison of risk factors for invasive candidiasis and colonization.

	<i>Candida</i> colonization (34)		Invasive candidiasis (57)		p
	Number	%	Number	%	
CVC	26	76.5	51	89.5	0.096
Urine catheter	33	97.1	55	96.5	0.882
Fever	8	23.5	31	54.4	<b>0.004</b>
Hypotension	7	20.6	19	33.3	0.193
Number of antibiotics	1	16	19	33.9	0.363
	2	15	34	60.7	
	3	2	3	5.4	
Parenteral nutrition	12	35.3	41	71.9	<b>0.001</b>
Blood transfusion	20	58.8	47	82.5	<b>0.013</b>
Corticosteroid use	6	17.6	12	21.1	0.693
Surgery	14	41.2	31	54.4	0.223
Gender	Female	16	32	56.1	0.401
	Male	18	25	43.9	
Bacterial growth in clinical samples	19	55.9	47	82.5	<b>0.006</b>
Sample species with bacterial growth	No growth	15	10	17.5	0.160
	Urine	4	8	14.0	
	Peripheral blood	11	26	45.6	
	Catheter (CVC)	1	3	5.3	
	Tracheal aspirate	2	6	10.5	
	Others	1	4	7.0	
Underlying disease	Malignancy	3	10	17.5	0.880
	Central nervous system	15	21	36.8	
	Non-malignant hematological diseases	1	1	1.8	
	Metabolic	4	6	10.5	
	Cardiovascular	1	2	3.5	
	Trauma	2	5	8.8	
	Infectious	3	1	1.8	
	Nephrological	2	5	8.8	
	Post operative	1	1	1.8	
	Others*	2	5	8.8	

\*Immunodeficiency, foreign body aspiration, Prader Willi, Bronchopulmonary dysplasia, Intoxication, CVC; central venous catheter

**Table-4.** Risk factors for invasive candidiasis

	B	Wald	OR [95% CI]	p
Parenteral nutrition	1.054	4.134	2.869 [1.039- 7.927]	<b>0.042</b>
Blood transfusion	0.653	1.304	1,921 [0.626-5.893]	0.254
Bacterial growth in clinical samples	0.992	3.360	2,697 [0.934-7.793]	0.067
Fever	1.091	4.369	2,979 [1.070- 8.289]	<b>0.037</b>

When all of the risk factors for the invasive candidiasis were included in the model, only parenteral nutrition and fever were found to be significant ( $p$  values; 0.042 and 0.037, respectively) (Table-4). Accordingly, those with parenteral nutrition had a 2.869 times higher risk of infection than those without parenteral nutrition and those with fever had a risk of invasive candidiasis 2.979 times more than those without fever.

## DISCUSSION

Despite the use of preventive antifungals and appropriate treatment methods, mortality rates can reach 40-50%, especially in newborns and infants (13). Studies and measures taken for the diagnosis, treatment and follow-up of invasive candidiasis affect the morbidity and mortality of, particularly risky patients. Positive advances such as the expansion of intensive care units, the development of technological facilities and the inclusion of new antifungal drugs in the treatment have provided the opportunity to follow the risky patients for a longer time. Therefore, invasive candidiasis infections are becoming a more and more popular topic among physicians. The early culture of patients at risk and measures such as not delaying antifungal therapy and adherence to the rules of asepsis and antisepsis are becoming increasingly important.

Infections caused by *Candida* species are increasing in risk group patients. Invasive candidiasis are among the life-threatening infectious agents in hematology and oncology patients, immunodeficient or immunosuppressive treatment taking patients and especially in patients who were mechanically ventilated for a long time in intensive care units. The incidence of invasive candidiasis at a hospital in Spain was analyzed and reported that 331 *Candida* episodes were detected in 13 years. The highest incidence of invasive candidiasis was observed in

intensive care units and especially in PICU (14). The present study found that the distribution of *Candida* isolated over the years to have increased significantly in the last three years. The number of patients in the first three-year period was 22 (24.2%), while the number of patients in the last three-year period was 66 (65.8%), which constituted the majority of the patients. This increase in the distribution of invasive candidiasis in recent years is attributed to the fact that physicians consider invasive candidiasis more in line with the increase in clinical experience, laboratory facilities and various factors such as the use of broad-spectrum antibiotics suppressing normal flora and invasive procedures.

Patients in our study were analyzed in two groups as invasive candidiasis and colonization. Antifungal treatment was not applied to 34 (37.3%) patients defined as colonization. In the study of Acar et al. in the intensive care unit with 48 pediatric and adult patients, the colonization rate was found to be 39.6%, similar to our study (15). It is known that prophylactic antifungal treatments prevent the development of serious complications in patients with a mortal infection such as invasive candidiasis, without waiting for culture results. Therefore, the importance of clinical parameters such as high fever and hypotension was investigated for the initiation of antifungal therapy without waiting for culture results when there was a deterioration in the patients' clinical findings and laboratory results. Invasive candidiasis was observed in 31 (79.5%) of 39 patients with fever and *Candida* colonization was found in eight of them and there was invasive candidiasis in 19 (73.1%) of 26 hypotensive patients whereas colonization was found in seven of them. While there was a statistically significant correlation between high fever and invasive candidiasis ( $p < 0.05$ ), it was not found with hypotension ( $p > 0.05$ ). Thereby,



fever is an important clinical clue in determining the initiation of pre-culture antifungal therapy in case of the suspicion of invasive candidiasis.

The majority of *NAC* species are less virulent than *CA* species in vitro studies and animal models. However, *NAC* species lead to serious infections in humans and are more difficult to respond to treatment, and are mortal (16, 17). Therefore, the distinction between *CA* and *NAC* is important in patients with invasive candidiasis. The distinction between *NAC* and *CA* is particularly emphasized in numerous *Candida* studies in adult and/or pediatric patients. In one of these studies, Şerefhanoglu et al. conducted a study with 102 adult patients with chronic renal failure between 2007 and 2010, *CA* was found to be 58.8% and *NAC* was 41.2% (18). In a similar study by Aliskan et al. covering the 2008-2010 period and including 163 children and adult patients, *CA* was 48.5% and *NAC* was 51.5% (19). In the distribution of the species responsible for invasive candidiasis, a transition from *CA* to *NAC* has been described worldwide since 1990 (20). Sütçü et al. reported a *CA* of 50% and *NAC* of 50% in a study conducted with 54 children patients in five years covering the years 2012-2016 (21). Our results were similar to the previous studies in the literature. It can be said that most of the invasive candidiasis and colonizations are due to *NAC* species in PICU.

In recent years, the choice of antifungal drugs and *Candida* species have become very important in the treatment of invasive candidiasis. It has been determined that the *Candida* family develops different resistance to these drugs. Among *Candida* species, primary resistance to azoles and/or echinocandins is most commonly seen in *Candida glabrata* (22). Determination of resistance to antifungal drugs made it necessary to isolate *Candida* species in culture samples. There are many studies to show the distribution of *Candida* species in the literature. In these studies, the most common *Candida* species was *CA*, while the second most common *Candida* species were various. Şerefhanoglu et al. (18), reported *Candida tropicalis* 14.7%, Aliskan et al. (19) reported *Candida parapsilosis* 32.4%, Sütçü et al. (21) reported *Candida parapsilosis* with 24% as the second most common *Candida* species. In our study, *CA* was in the first place similar to the studies in the literature. *Candida albicans* was followed by 19.8% by *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* was 15.4% and *Candida glabrata* was 7.7%. In the literature, it

was found that *Candida parapsilosis* was the second most common type of *Candida* after *CA* in the pediatric population similar to our study (19, 21).

In a prospective surveillance program involving patients with invasive candidiasis, 2496 *NAC* infection attacks were detected between 2004 and 2008. The most common species identified in these attacks were *Candida glabrata* (46.4%), *Candida parapsilosis* (24.7%) and *Candida tropicalis* (13.9%). Two or more *Candida* species were identified in 4.4% of invasive candidiasis cases (23). In our study, two or more *Candida* species were detected in six patients (6.5%). It must be considered that a patient may be infected by different *Candida* species at the same time.

Patients included in the study were grouped according to their diagnoses at admission to the intensive care unit. Central nervous system diseases were the most common ( $n = 36$ , 39.6%), followed by malignant diseases ( $n = 13$ , 14.3%) and metabolic diseases ( $n = 10$ , 11.0%). The relationship between *Candida* colonization and invasive candidiasis with patient groups was investigated. The fact that each of the patient groups was a risk factor for candida colonization and invasive candidiasis was not found statistically significant ( $p > 0.05$ ). However, invasive candidiasis was found mostly in the patient group with malignant disease (76.9%). Malignant diseases were followed by trauma and nephrology patients (71.4%). Thereby, malignant diseases were the highest group of patients with the highest risk of invasive candidiasis, while infectious diseases were the lowest with 25% (Table-3). Malignant patients were the most susceptible group to invasive candidiasis which may be due to their exposure to various immunosuppression treatments, broad-spectrum antibiotics, and frequently seen neutropenia during their treatment. Especially preventive health care should be given to this patient group with much more carefully.

Although the long-term stay of patients in intensive care units was found to be the most important risk factor for invasive candidiasis there are no standard risk factors in the literature. No statistically significant relationship was found between invasive candidiasis and underlying diseases, CVC, urinary catheter, broad-spectrum antibiotics, immunosuppressive treatments, gender, and surgery in the present study ( $p > 0.05$ ). On the other hand, there was a statistically

significant relationship between parenteral nutrition, blood transfusion and bacterial growth in clinical samples and invasive candidiasis ( $p < 0.05$ ). Bacteria suppress the immune system of patients and increase the risk of invasive candidiasis. The most significant preventable risk factor for invasive candidiasis was parenteral nutrition. Invasive candidiasis was present in 41 (77.3%) of the 53 patients who were fed parenterally and only 16 (42.1%) of 38 patients who were not fed parenterally. (Table-3). Parenteral nutrition is started in patients who are malnourished, in the post-operative period, and whose vital signs are not suitable for enteral nutrition. Parenteral nutrition increases the risk of mortality and morbidity, especially in critically ill patients. Therefore, enteral nutrition should be preferred as the first choice of nutrition for risky patients. If parenteral nutrition is initiated upon appropriate indications, enteral nutrition should be started as soon as possible.

There are some limitations of this study. First, this is a retrospective study so that the patients whose data could not be obtained from the medical files and records were not included in the study. Second, the study was conducted in a single center and to generalize our findings

multicenter studies with a big number of participants are required.

## CONCLUSION

In conclusion, *NAC* species are more common than *CA* as a causative agent of invasive candidiasis in the PICU and *Candida parapsilosis* is the most common among *NAC* species. This result should be considered when starting empirical treatment. Although there are a wide variety of risk factors for invasive candidiasis, those that cause a significant increase alter from unit to unit. The presence of parenteral nutrition, blood transfusion and bacterial growth in clinical samples, increased the risk of invasive candidiasis. Additionally, fever should be considered as a clinical diagnostic criterion for the initiation of prophylactic antifungal therapy in patients at risk for invasive candidiasis

## Acknowledgement and Conflict of interest

- 1-These authors contributed equally to this work
- 2-No financial support was received for the study.
- 3-The authors declare no conflict of interest.


## References

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(05): 503-35
2. Gürcüoğlu E, Akalın H, Ener B, Gedikoğlu S. Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia. *Mycoses*. 2012; 55(3): 269-75.
3. Singhi SC, Reddy T, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5(4): 369-74.
4. Matthaiou DK, Christodouloupoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2015; 2(15): 205.
5. Ashley ES. Fungal infections in the intensive care unit. In: *Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP): Critical and Urgent Care*. Seventh ed. Book 2. Lenexa, KS: American College of Clinical Pharmacy, 2010: 61-73.
6. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008; 121(5): 1286-94.
7. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care*. 2012; 2(1): 6.
8. Neu N, Malik M, Lunding A, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatric Infect Dis J*. 2009; 28(9): 806-9.
9. Zaragoza R, Ramírez P, Borges M, Pemán J. Update on invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol* 2016; 33 (3): 145-151.
10. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 12;71 (6): 1367-76.
11. Association of Clinical Microbiology Specialists. *Urinary system examples. Application Guide from Clinical Sample to Outcome Report*. Ankara: Çağhan Ofset Printing Press, 2015: 13-23


12. Association of Clinical Microbiology Specialists. Microbiological examination of respiratory tract samples. Application Guide from Clinical Sample to Outcome Report. Ankara: Çağhan Ofset Printing Press, 2015: 85-91.
13. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study gro-up. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(4): 319-24.
14. San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, et al. Secular trends of *Candida* infection in a large tertiary care hospital from 1988 to 2000: Emergence of *Candida parapsilosis*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26(6): 548-52.
15. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, et al. Epidemiological features of *Candida* infections detected in intensive care units and risk factors affecting mortality. *Mikrobiyol Bul.* 2008; 42(3): 451-61.
16. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002; 50 (4): 243-60.
17. Erdem F, Tuncer EG, Oral B, et al. Epidemiological and microbiological evaluation of nosocomial infections caused by *Candida* species. *Microbiology Bul.* 2012; 46 (4): 637-48.
18. Şerefhanoglu K, Timurkaynak F, Can F, Cagır U, Arslan H, Ozdemir FN. Risk factors for candidemia with non-albicans *Candida* spp. in intensive care unit patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *J Formos Med Assoc.* 2012; 111 (6): 325-32.
19. Alışkan HE, Bozkırlı ED, Colakoglu S, Demirbilek M. Evaluation of risk factors in candidemias caused by *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species, isolated from the blood cultures for three years period in our hospital. *Turkish Journal of Hygiene and Experimental Biology.* 2016; 73 (1): 15–24.
20. Mantadakis TO, Pana ZD, Zaoutis T. *Candida* infection in children: Epidemiology, prevention and management. *Mycoses.* 2018; 61 (9): 614-22.
21. Sütçü M, Acar M, Erköse Genç G, et al. Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Turk Pediatri Ars.* 2017; 52(3): 145-53
22. Farmakiotis D, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Drug-resistant *Candida glabrata* infection in cancer patients. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(11): 1833-40.
23. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the prospective antifungal therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One.* 2014; 9(7): 1-12.

## The effects of lavender oil and ice applications used in episiotomy care on episiotomy pain

### *Epizyotomi bakımında kullanılan lavanta yağı ve buz uygulamalarının epizyotomi ağrısına etkileri*

Ayşe Eminov<sup>1</sup> 

Oya Kavlak<sup>2</sup> 

Elmin Eminov<sup>3</sup> 

Ahmet Ergenoğlu<sup>4</sup> 

İsmail Mete İtil<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University Faculty of Nursing, Department of Gynecology and Diseases, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ağrı, Türkiye

<sup>4</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** The present study investigates the effects of lavender oil and ice applications on episiotomy pain and wound healing.

**Materials and Methods:** This study was organized as a semi-randomized controlled type of research. A total of 96 term pregnant women who gave birth in the delivery service of Nazilli State Hospital and underwent episiotomy at birth, had a Visual Analog Skala (VAS) value greater than 3 and agreed to participate in the study were included in the study. The patient information form, the Visual Analog Scale, and the REEDA Scale were used for data collection. The research data was analyzed using number, percentage, the chi-square test, the Kruskal Wallis test, the Mann-Whitney U test, One-Way Anova test, Tukey HD test, and the Wilcoxon Signed Ranks test.

**Results:** The mean VAS values of the groups before the application were 7.90±0.92 for the lavender group, 8.29±1.03 for the ice group, and 8.00±1.00 for the control group. In addition, it was found that there was a statistically significant difference between the VAS values between the groups after the application ( $p<0.05$ ), and the mean VAS values in the intervention groups decreased (Lavender group 6.84±1.08, ice group 5.70±1.53). While there was no statistically significant difference in the mean REEDA recovery scores between the groups before the application ( $p=0.912$ ), there was a statistically significant difference in the REEDA recovery scores of the intervention groups and the control group after the application ( $p=0.000$ ).

**Conclusion:** According to the findings of the study, lavender oil and ice applications used after labor reduce perineal pain and accelerate wound healing.

**Keywords:** Perineal pain, lavender oil, and ice application.

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, lavanta yağı ve buz uygulamalarının epizyotomi ağrısı ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma yarı randomize kontrollü araştırma türü olarak düzenlenmiştir. Nazilli Devlet Hastanesi doğum servisinde doğum yapan ve doğumda epizyotomi uygulanan, Görsel Analog Skala (VAS) değeri 3'ün üzerinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 96 term gebe çalışmaya dahil edildi.

Corresponding author: Elmin Eminov

Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine,

Department of Obstetrics and Gynecology, Ağrı, Türkiye

E-mail: [dr\\_elmin@hotmail.com](mailto:dr_elmin@hotmail.com)

Application date: 30.10.2021

Accepted: 18.08.2022

Verilerin toplanmasında hasta bilgi formu, Görsel Analog Skala ve REEDA Ölçeği kullanıldı. Araştırma verileri sayı, yüzde, ki-kare testi, Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi, One-Way Anova testi, Tukey HD testi ve Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Uygulama öncesi grupların ortalama VAS değerleri lavanta grubu için  $7.90 \pm 0.92$ , buz grubu için  $8.29 \pm 1.03$  ve kontrol grubu için  $8.00 \pm 1.00$  idi. Ayrıca uygulama sonrası gruplar arasında VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ( $p < 0.05$ ) ve müdahale gruplarında ortalama VAS değerlerinin düştüğü (Lavanta grubu  $6.84 \pm 1.08$ , buz grubu  $5.70 \pm 1.53$ ) bulundu. Uygulama öncesi gruplar arasında REEDA iyileşme puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p = 0.912$ ), uygulama sonrası müdahale grupları ve kontrol grubunun REEDA iyileşme puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,000$ ).

**Sonuç:** Çalışmanın bulgularına göre doğum sonrası kullanılan lavanta yağı ve buz uygulamaları perine ağrısını azaltmakta ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Perine ağrısı, lavanta yağı ve buz uygulaması.

## INTRODUCTION

Episiotomy is an incision to the bulbocavernosus muscle in the perineum to allow easy, fast, and safe delivery of the infant's head, protect the tonus of the perineum, and prevent undesired tears (1). The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) states that episiotomy may be used in maternal or fetal indication cases to protect against maternal lacerations and facilitate or accelerate delivery, yet recommends limited use unless necessary (2, 3). The episiotomy rate is reported to be 9.7% in Switzerland, 100% in Taiwan, 62.5% in the USA, and 30% in Europe (4).

The muscles in the perineum are involved in many activities such as sitting, walking, standing, squatting, bending, urinating, and defecating. Episiotomy applied to this area can cause a lot of discomfort in women. Because episiotomy is a very frequently used intervention in delivery and almost every woman experiences pain with different severity, there are many studies on the severity of pain experienced after episiotomy and methods used to reduce this pain (5, 6, 7, 8). However, the number of studies on episiotomy pain is quite limited in Türkiye (7).

Even today, a wide variety of methods are used in episiotomy care. Examples include ice application, epithelial and anesthetic creams or sprays, sitz baths, or cortisone creams. In addition, cold/hot, wet/dry methods can also be used. However, the effectiveness of these methods in eliminating pain and discomfort is a matter of debate, and it is emphasized that more research is needed (9).

Ice application is one of the alternative treatment methods used in episiotomy care. Ice application shows its effect by decreasing the local temperature in the skin and subcutaneous tissues. Ice application slows down tissue

metabolism in the area where it is applied and creates a vasoconstriction and anesthetic effect, thus reducing the sense of pain. In addition, vasoconstriction reduces edema and slows down inflammation in the application area. Since the prolonged application will cause cell death, it is recommended to apply for 15-20 minutes several times a day (10, 11).

One of the alternative treatment methods used in episiotomy wound care and pain treatment is lavender oil (8, 12). Due to its antiseptic and healing properties, lavender oil is increasingly used in wound care. Lavender is a plant native to the Mediterranean region. In ancient times it was used as mummification, bath additive, and antiseptic.

Lavender oil shows its effect by being absorbed through the skin within 20-40 minutes after application. (12) Lavender oil ingredients have anti-inflammatory, antifungal, and antibacterial effects against gram-negative and gram-positive bacteria and pathogenic fungi (13). Lavender oil shows its antimicrobial effect with the aldehydes and phenols it contains (14). In addition, lavender oil is effective in antibiotic-resistant bacterial infections (15).

Nurses are responsible with providing women in labor with high-performance care, assessing their satisfaction levels, addressing the management of episiotomy pain, and offering evidence-based applications for the said pain. Therefore, the present study investigated the effects of lavender oil and ice applications used in episiotomy care on pain and wound healing.

## MATERIALS and METHODS

### Study Design

The study was designed as a semi-randomized controlled trial.

## Sample & Setting

The study population was made up of women who had an episiotomy in the obstetrics unit of Nazilli State Hospital. The sample consisted of 96 women (32 in the lavender group, 31 in the ice group, and 33 in the control group) over the 37th gestational week who had an episiotomy in the obstetrics unit of Nazilli State Hospital. Those who were willing to participate in the study, over the age of 18, term nulliparous (in the 37th-42nd gestational week), showed single fetus cephalic presentation, reported 3 cm and above perineal pain on the Visual Analog Scale (VAS), and had not received analgesics within the last four hours. The semi-randomized method was used to create the groups. The first day of the week was determined as the lavender group, the second day of the week was chosen as the ice group, and the third day of the week was determined as the control group. The lavender oil application commenced at the 2nd hour after delivery and involved a sitz bath twice daily in 5 lt water (36.5 °C) containing 5-7 drops of lavender oil. For the ice application, ice blocks 8 cm in width and 16 cm in length and bandages were obtained from a pharmacy. The ice application commenced at the 2nd hour after delivery and involved ice application on the perineum for 10-15 minutes every 3-4 hours. The women in the control group did not receive therapy (Figure-1).

Profile To Participants Involved in The Study

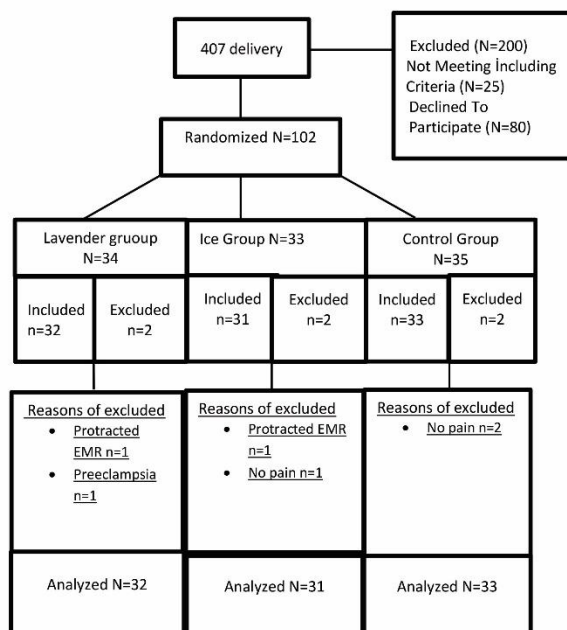


Figure-1. Consort flow diagram.

Pain severity assessment times were determined based on the study conducted by Sheikhan (9). Accordingly, the pain severity was assessed at the second hour to and after the application, at the 14th hour prior and after the application, and prior to discharge. The dose of analgesics and the time of analgesics administration were recorded throughout the study. The pain severity assessment was performed similarly for the control group, and their analgesic use was recorded as well. The REEDA assessment was performed for each group after the episiotomy repair following delivery and prior to discharge.

SPSS 18 was used for data analysis in this study. The Shapire-Wilk test was used to determine whether or not the research data showed normal distribution. The chi-square test and the Kruskal Wallis test were used to analyze descriptive characteristics of the groups and obstetric data, and the Mann-Whitney U test and the Wilcoxon Signed Ranks test were used to assess differences between groups. Also, a power analysis was applied to determine the sample size and to reveal the power of the research. The results were assessed with 95% confidence interval and  $p < 0.05$  significance level.

## Ethical Consideration

The necessary permission was obtained from the Clinical Research Ethics Board of the Medical School of Ege University (14-6.1/16). The approval of the General Secretariat of the Public Hospitals Association of Aydın was obtained to perform the study in the Nazilli State Hospital. The permission of Üstünsöz (16), who performed the Turkish validity and reliability testing of the REEDA scale used in this study to collect data, was obtained via e-mail. The participants were explained the purpose of the study, and their written consent was received.

## RESULTS

There was no statistically significant differences between the intervention and the control groups in terms of age ( $p=0.766$ ), educational level ( $p=0.109$ ), gestational week ( $p=0.871$ ) ( $p>0.05$ ), and antenatal follow-up ( $p=0.396$ ) (Table-1). In our study, mediolateral episiotomy was performed in 100.0% of the lavender oil and control groups, while median episiotomy was performed in 3.2% of the ice group. There was no statistically significant difference between the groups according to the episiotomy type ( $p>0.05$ ). 11.5% of the participants in the lavender group, 19.4% in the ice group, and 18.2% in the control group had lacerations that were not caused by episiotomy. No statistically significant

difference was found between the groups in terms of the presence of tear ( $p>0.05$ ).

In our study, the average amount of analgesic use in the lavender group was  $1.65\pm 0.14$  gr, the average amount of analgesic used in the ice application group was  $1.63\pm 0.13$  gr, and the average amount of analgesic used in the control group was  $1.78\pm 0.28$  gr. Although there is no statistically significant difference between the amount of analgesic used between the study and control groups ( $p>0.05$ ), the amount of analgesic used in the study group was less than the control group.

Table-2 shows the average pain scores of the women before and after the application. When

the mean pain scores between the groups before and after the application were compared, no statistical difference was found between the groups at the second hour before the application ( $p>0.05$ ), while there was a statistical difference at the second hour after the application ( $p<0.05$ ). This difference was determined between all groups as lavender and ice ( $U=252.5$ ,  $\alpha=0.00$ ), lavender and control ( $U=198.5$ ,  $\alpha=0.00$ ), and ice and control ( $U=119.0$ ,  $\alpha=0.00$ ) ( $p<0.05$ ). Although pain scores decreased more in both study groups than in the control group, it was observed that the scores decreased more in the ice group than in the lavender group.

**Table-1.** Comparison of findings between the intervention groups and the control group according to demographic characteristics.

Variable	Lavender		Ice		Control		P- Value
	N	%	N	%	N	%	
<b>Maternal Age</b>							
18-25	16	50.0	16	51.6	15	45.5	0.766*
26-33	12	37.5	11	35.5	16	48.5	
34-41	4	12.5	4	12.9	2	6.0	
<b>Education</b>							
Primary School Graduate	16	50.0	12	38.7	12	36.4	0.109*
Secondary School Graduate	6	18.8	14	45.2	11	33.3	
High School Graduate	9	28.1	5	16.1	6	18.2	
University Graduate	1	3.1	0	0.0	4	12.1	
<b>Working Status</b>							
Yes	7	21.9	4	12.9	10	30.3	0.243*
No	25	78.1	27	87.1	23	69.7	
<b>Gestational Week</b>							
37/38hft	7	21.9	7	22.6	9	27.3	0.871*
38+1 /39 hft	11	34.4	13	41.9	10	30.3	
39+1/40hft	9	28.1	8	25.8	8	24.2	
40+1/41hft	4	12.5	3	9.7	6	18.2	
41+1/42 hft	1	3.1	0	0.0	0	0.0	
<b>Antenatal Follow-Up</b>							
0-3	1	3.1	3	9.7	1	3.0	0.396*
4 ve üstü	31	96.9	28	90.3	32	97.0	

\*Chi-square test, Statistical significance values ( $p<0.05$ ) are given in bold

**Table-2.** Comparison between the intervention groups and the control group according to average pain scores of the women before and after the application.

Application Times	Variables	N	Mean ± SD	Min – Max	KW	P
2th Hour Before The Application	Lavender Group	32	7.90 ± 0.92		3.98	0.137*
	Ice Group	31	8.29 ± 1.03	5-9		
	Control Group	33	8.00 ± 1.00			
2th Hour After The Application	Lavender Group	32	6.8± 1.08		39.58	0.00**
	Ice Group	31	5.7± 1.53	3-9		
	Control Group	33	8.00 ± 1.00			
14 th Hour Before The Application	Lavender Group	32	4.75 ± 1.21		32.32	0.00**
	Ice Group	31	4.22 ± 1.47	1-8		
	Control Group	33	6.12 ± 1.16			
14 th Hour After The Application	Lavender Group	32	3.50 ± 1.31		56.94	0.00**
	Ice Group	31	2.25 ± 1.34	1-8		
	Control Group	33	5.90 ± 1.23			
Prior to Discharge	Lavender Group	32	1.90 ± 1.05		46.91	0.00**
	Ice Group	31	0.41 ± 1.08	0-5		
	Control Group	33	3.03 ± 1.26			

\*KW: Kruskal Wallis test, \*\* Mann Whitney-U test Statistical significance values (p<0.05) are given in bold.

a : p value of difference between lavender and control group

b : p value of difference between lavender and ice group

c : p value of difference between ice and control group

There was a statistically significant difference between the groups regarding average VAS scores at the 14th hour before application (KW= 32.32,  $\alpha= 0.00$ ). While the difference between the

lavender and the ice groups (U=397.0,  $\alpha=0.138$ ) was not statistically significant (p>0.05), the difference between the ice and the control groups (U= 205.5,  $\alpha=0.00$ ) and the difference between



the lavender and the control groups ( $U=146.0$ ,  $\alpha=0.00$ ) were significant ( $p<0.05$ ). There was a statistically significant difference between the groups regarding average VAS scores at the 14th hour after application ( $KW=56.94$ ,  $\alpha=0.00$ ). The difference was found between the lavender and the ice groups ( $U=238.5$ ,  $\alpha=0.00$ ), between the lavender and the control groups ( $U=91.0$ ,  $\alpha=0.00$ ), and the ice and the control groups ( $U=44.5$ ,  $\alpha=0.00$ ) ( $p<0.05$ ).

There was a statistically significant difference between the groups in terms of average VAS scores before discharge ( $KW=46.91$ ,  $\alpha=0.00$ ).

The difference was found between the lavender and the ice groups ( $U=146.0$ ,  $\alpha=0.00$ ), between the lavender and the control groups ( $U=261.5$ ,  $\alpha=0.00$ ), and the ice and the control groups ( $U=85.0$ ,  $\alpha=0.00$ ) ( $p<0.05$ ).

Table-3 shows the average REEDA score of the participants after delivery, which was  $5.25\pm 1.37$  for the lavender group,  $5.29\pm 1.27$  for the ice group, and  $5.39\pm 1.25$  for the control group. No statistically significant difference was found between the intervention groups and the control group in terms of average REEDA scale scores after delivery ( $p<0.05$ ).

**Table-3.** Comparison between the intervention groups and the control group according to the average reeda score of the participants after delivery.

Variables	The Average REEDA Score of The Participants Prior to Application			
	N	Mean $\pm$ SD	KW	P
Lavender Group	32	5.25 $\pm$ 1.37	0.184	0.912*
	31	5.29 $\pm$ 1.27		
Ice Group				
Control Group	33	5.39 $\pm$ 1.25		
The Average REEDA Score of The Participants Prior to Discharge				
Lavender Group	32	3.94 $\pm$ 1.22	15.546	0.121 c
Ice Group	31	3.90 $\pm$ 1.17		
Control Group	33	5.09 $\pm$ 1.30		

\* Kruskal Wallis test, \*\* Mann Whitney-U test Statistical significance values ( $p<0.05$ ) are given in bold.

a : P value of difference between lavender and control group

b : P value of difference between lavender and ice group

c : P value of difference between ice and control group

The average REEDA score of the participants before discharge was  $3.94\pm 1.22$  for the lavender group,  $3.90\pm 1.17$  for the ice group, and  $5.09\pm 1.30$  for the control group. A statistically significant difference was found between the intervention groups and the control group in terms of average REEDA scale scores after application ( $p<0.05$ ). The difference between the lavender and the ice groups was not statistically significant ( $p>0.05$ ), in contrast the difference between the ice and the control groups and the difference between the lavender and the control groups were significant ( $p<0.05$ ).

After the application, 87.5% of the participants in the lavender group, 71.0% in the ice group and 36.4% in the control group reported being very

satisfied. A significant difference was found between the groups ( $p<0.05$ ). Comparing the groups within themselves, no statistically significant difference was found between the lavender group and the ice group ( $p>0.05$ ). A difference was found between the lavender group and the control group ( $p<0.05$ ) and the ice group and the control group ( $p<0.05$ ).

46.9% of the participants in the lavender group reported that the application provided relief, while 51.6% of the participants in the ice group reported that the application reduced the pain immensely.

## DISCUSSION

The present study investigated the effects of lavender oil and ice applications on episiotomy pain and wound healing.

Although there is no definitive data on episiotomy rates in our country, it is traditionally applied routinely in primiparas and, when necessary, in multiparous (18). In a study conducted in the gynecology and obstetrics clinic of Erciyes University, the rate of episiotomy was found to be 88.6% in 651 deliveries between years of 2011-2012. This rate was 89.7% in nulliparous and 88.7% in multiparous. (19)

A study comparing the advantages and disadvantages of median and mediolateral episiotomy reported that repair of mediolateral episiotomy is more difficult and postoperative pain is more than median episiotomy(20). Karbanova et al. found that there was no statistically significant difference in the pain levels evaluated with the VAS scale at the 24th hour, 72nd hour and 10th day between the two groups that underwent mediolateral and lateral episiotomy ( $p>0.05$ ) (21).

Women who underwent episiotomy at birth or who had spontaneous perineal lacerations describe long or short-term perineal pain complaints. Although many scientific studies have been carried out to prevent perineal damage during childbirth, this problem has not been completely prevented, and a complete solution has not been found. In a study conducted with postpartum women, it was shown that perineal pain is a problem that can be seen even 6 to 8 months after delivery (9, 21, 22). In our study, mediolateral episiotomy was performed in 100.0% of the lavender oil and control groups, while median episiotomy was performed in 3.2% of the ice group. There was no statistically significant difference between the groups according to the episiotomy type ( $p>0.05$ ).

In a quasi-experimental study on ice application in which 50 Brazilian multiparous women participated, Pain levels were compared before, immediately after, and at the 2nd hour of ice application. There was a significant difference between the pain levels back, immediately after, and at the second hour ( $p<0.05$ ) (22).

In a randomized controlled study conducted by Francisco et al., they applied ice application immediately after delivery to primipara women older than 18 years who did not take analgesic drugs before and after delivery. With ice application, an effective analgesic effect was

obtained in patients between 1 hour 45 minutes and 2 hours. Compared to the control group, the rate of women who had an analgesic effect of more than 30% after ice application was found to be statistically significantly higher in the experimental group (23).

According to the Cochrane review published in 2020, the evidence regarding the effectiveness of ice applications applied in the first two days after birth in relieving pain is limited. However, it is likely that several treatments that will relieve pain can be used simultaneously for patients who have ice applications. Studies with high evidence value should be organized by ensuring the participation of more patients in studies on ice application (24). In our study, there was a statistically significant difference between the 2nd hour, 14th hour and before discharge pain levels between the ice applied to group and the control group.

In another randomized controlled study investigating the effect of lavender oil on episiotomy pain and healing, the pain relieving and healing effect of lavender oil were found to be significantly better than the control group (8).

In a study comparing lavender oil essence and povidone iodine on episiotomy pain and healing, it was found that lavender essential oil was significantly more effective than povidone iodine according to the 4th hour VAS scores ( $p<0.05$ ). In addition, in this study, it was determined that the effect of lavender on pain on the postpartum 5th day was higher than povidone-iodine (9). In another clinical study comparing the effects of lavender oil and povidone-iodine on episiotomy pain, no significant difference was found between the groups in postpartum 10th day VAS scores (25).

In another study investigating the effectiveness of lavender cream in healing episiotomy and reducing pain in primipara women, it was found that while lavender cream was ineffective in the first 24 hours, it was significantly effective on the 3rd, 5th and 10th days postpartum (26).

In terms of pain, the groups show a homogeneous distribution. On the other hand, when the VAS scores were evaluated at the second hour after the application, 14th hour after the application and before discharge, a significant difference was found between the groups ( $p<0.05$ ). This difference was determined between lavender and ice group, lavender and control group, ice and control group ( $p<0.05$ ). It was determined that the pain levels of both application groups decreased more than the

control group, and the pain scores of the ice group decreased more than the lavender group. This shows us that the effects of the applications continue for up to 24 hours.

These results indicate that the effects of lavender and ice applications continue until discharge. Also, even though pain was gradually reduced in all groups, the best response was received from the ice group. Pain levels of the intervention groups were lower compared to the control group, while pain levels of the ice group were lower than the lavender group.

Many women experience pain in the perineum (the area between the vagina and anus) following childbirth (27). The pain caused by episiotomy impacted on women's daily life (28). The perineum may be bruised or torn during childbirth, or have a cut made to help the baby to be born (an episiotomy). After childbirth, perineal pain can interfere with women's ability to care for their newborns and establish breastfeeding. If perineal pain is not relieved effectively, longer-term problems for women may include painful sexual intercourse, pelvic floor problems resulting in incontinence, prolapse, or chronic perineal pain (27).

It has been shown in a study on the use of analgesics for the relief of perineal pain that a single dose of paracetamol is very effective both in relieving perineal pain and in reducing the need for additional analgesic use (29). In the study evaluating the need for analgesics in the postpartum period, while 70% of the patients in the lavender group did not need analgesics, this rate was found to be 30% in the control group, and this difference between the groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ) (9). According to the results of our study, there was no statistically significant difference between the groups regarding the amount of analgesic use.

A perineal wound is defined as a tear in the birth canal during instrumental or non-instrumental delivery (30). Perineal tear is classified into 4 degrees. First degree perineal tear includes vaginal mucosa and skin injuries. Second-degree tears involve injury to the perineal muscles that do not involve the anal sphincter. Third-degree tears involve the external anal sphincter, while fourth-degree tears involve rectal mucosal injuries (31).

We use the REEDA Scale to evaluate the episiotomy site. The average REEDA score after delivery and prior to application was  $5.25 \pm 1.37$  for the lavender group,  $5.29 \pm 1.27$  for the ice group, and  $5.39 \pm 1.25$  for the control group.

According to these results, no statistically significant difference was found between the REEDA scale mean scores between the groups ( $p < 0.05$ ).

The average REEDA score prior to discharge was  $3.94 \pm 1.22$  for lavender group,  $3.90 \pm 1.17$  for ice group, and  $5.09 \pm 1.30$  for control group. A statistically significant difference was found between intervention group and the control group in terms of average REEDA scale scores ( $p < 0.05$ ). The difference between lavender and ice group was not statistically significant, whereas the difference between ice and control group and the difference between lavender and control group were significant. Since a lower REEDA score indicates better healing, it can be said that episiotomy healing was faster in the intervention groups.

Sheikhan et al. (9) investigated the effects of lavender oil essence on episiotomy pain and wound healing in Iranian primipara women and did not find a statistically significant difference between lavender and the povidone iodine groups in terms of REEDA score on 5th day following episiotomy ( $p > 0.05$ ) (9). While 46.9% of the participants in the lavender group reported that the application provided pain relief, 18.8% reported that the pain continued, and 15.6% reported that they wished to continue applying lavender oil at home. 12.9% of the participants in the ice group reported that the application provided pain relief, 0.0% reported pain, and 3.2% reported that they wished to continue applying ice at home.

According to the results of our study, lower REEDA score indicates better recovery and it is seen that episiotomy recovery is faster in intervention groups.

## CONCLUSION

The average pain score was reduced in both intervention groups compared to the control group, and this decrease in the average pain score was steeper in the ice group compared to the lavender group. Lavender oil and ice applications used in episiotomy care reduce pain and accelerate healing in the postpartum period. Hence, the mother can perform postpartum activities more comfortably and take better care of her baby.

The limitations of our study are that the patients should be followed for at least 7 days according to the reeda scale, while the patients participating in our study were followed for 24 hours.

**Conflict of interest:** All authors declare that there is no conflict of interest for this study.



## References

1. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Akademisyen Tıp Kitabevi. 2020: 378-9.
2. Dönmez S, Kavlak O. Effects of Prenatal Perineal Massage and Kegel Exercises on the Integrity of Postnatal Perine. *Health*, 7, 2015: 495-505. doi: 10.4236/health.2015.74059.
3. ACOG Practice Bulletin No. 71: Episiotomy. *Obstetrics & Gynecology*: April 2006 - Volume 107 - Issue 4 - p 956-62.
4. Graham ID, Carroli G, Davies C, Medves JM. Episiotomy rates around the world: an update. *Birth*. 2005 Sep;32(3):219-23. doi: 10.1111/j.0730-7659.2005.00373.x.
5. Klein MC, Gauthier RJ, Robbins JM, Kaczorowski J, Jorgensen SH, Franco ED, Johnson B, Waghorn K, Gelfand MM, Guralnick MS, et al. Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):591-8. doi: 10.1016/0002-9378(94)90070-1.
6. Erbab H, Pinar G. Opinions and practices regarding with perineal trauma of primipar women: A qualitative study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2016: 26(2), 63.
7. Dereli Yılmaz S, Vural G, Bodur S. The effect of serum physiological and rivanol on the process of recovery during episiotomy care. *Trak Univ Tıp Fak Derg*. 2010; cilt.27, sa.2, ss.172-7.
8. Sharma R. Effect Of Essential Oil On Episiotomy Pain And Wound Healing-A Randomized Control Trial. *worldwidejournals.org*. 2019; Volume-8 | Issue-10 | PRINT ISSN No. 2277 - 8179 | DOI : 10.36106/ijsr
9. Sheikhan F, Jahdi F, Khoei EM, Shamsalizadeh N, Sheikhan M, Haghani H. Episiotomy pain relief: Use of Lavender oil essence in primiparous Iranian women. *Complement Ther Clin Pract*. 2012 Feb;18(1):66-70. doi: 10.1016/j.ctcp.2011.02.003. Epub 2011 Mar 16. Erratum in: *Complement Ther Clin Pract*. 2012 Aug;18(3):195.
10. East CE, Begg L, Henshall NE, Marchant PR, Wallace K. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD006304. doi: 10.1002/14651858.CD006304.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 9;10:CD006304.
11. Oliveira SM, Silva FM, Riesco ML, Latorre Mdo R, Nobre MR. Comparison of application times for ice packs used to relieve perineal pain after normal birth: a randomised clinical trial. *J Clin Nurs*. 2012 Dec;21(23-24):3382-91. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04195.x. Epub 2012 Aug 30.
12. Moradi, M., Niazi, A., Mazloumi, E., Mousavi, S., Lopez, V. Effect of Lavender on Episiotomy Wound Healing and Pain Relief: A Systematic Review. *Evidence Based Care*, 2020; 10(1): 61-9. doi: 10.22038/ebcj.2020.46285.2265
13. Albers LL, Borders N. Minimizing genital tract trauma and related pain following spontaneous vaginal birth. *J Midwifery Womens Health*. 2007 May-Jun;52(3):246-53. doi: 10.1016/j.jmwh.2006.12.008.
14. Inouye S, Yamaguchi H, Takizawa T. Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on respiratory tract pathogens, using a modified dilution assay method. *J Infect Chemother*. 2001 Dec;7(4):251-4. doi: 10.1007/s101560170022.
15. Nelson RR. In-vitro activities of five plant essential oils against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 1997 Aug;40(2):305-6. doi: 10.1093/jac/40.2.305.
16. Üstünsöz A. Epizyotomi iyileşmesinde sıcak ve soğuk uygulamaların etkisi / The effects of won and cold application for episotomy healing. *GATA / Sağlık Bilimleri Enstitüsü*; Ankara, 1996.
17. Karaçam Z. Effects of episiotomy on sexual function in the postpartum period. *Turkish J Res Dev Nurs*. 2008 - Cilt/Vol: 10 - Sayı/No: 1
18. Kütük MS, Özgün MT, Uludağ S, Dolanbay M, Özdemir F, Uysal G, Öztürk A. Rutin Epizyotomi Uygulamasının Terk Edilmesi: Erciyes Üniversitesi Deneyimi. *J Clin Obstet Gynecol*. 2013;23(3):154-9.
19. Yıldız Karaahmet A, Yazıcı S. Epizyotomide Güncel Durumlar. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 2017; 4(1): 57-63.
20. Eti-Aslan F. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2002; 6(1):9-16.

21. Karbanova J, Rusavy Z, Betincova L, Jansova M, Necesalova P, Kalis V. Clinical evaluation of early postpartum pain and healing outcomes after mediolateral versus lateral episiotomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Nov;127(2):152-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.05.025.
22. de Souza Bosco Paiva C, Junqueira Vasconcellos de Oliveira SM, Amorim Francisco A, da Silva RL, de Paula Batista Mendes E, Steen M. Length of perineal pain relief after ice pack application: A quasi-experimental study. *Women Birth.* 2016 Apr;29(2):117-22. doi: 10.1016/j.wombi.2015.09.002.
23. Francisco AA, De Oliveira SMJV, Steen M, Nobre MRC, De Souza EV. Ice pack induced perineal analgesia after spontaneous vaginal birth: Randomized controlled trial. *Women Birth.* 2018 Oct;31(5):e334-e40. doi: 10.1016/j.wombi.2017.12.011.
24. East CE, Dorward ED, Whale RE, Liu J. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 9;10(10):CD006304. doi: 10.1002/14651858.CD006304.pub4.
25. Vakilian K, Atarha M, Bekhradi R, Chaman R. Healing advantages of lavender essential oil during episiotomy recovery: a clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2011 Feb;17(1):50-3. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.05.006.
26. Khadivzadeh T, Molkizadeh M, Rakhshandeh M. P302 Evaluation of lavender cream effect on episiotomy pain and wound healing in primiparous women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107:S498-9.
27. Shepherd E, Grivell RM. Aspirin (single dose) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 24;7(7):CD012129. doi:10.1002/14651858.CD012129.pub3.
28. He S, Jiang H, Qian X, Garner P. Women's experience of episiotomy: a qualitative study from China. *BMJ Open.* 2020 Jul 19;10(7):e033354. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033354.
29. Abalos E, Sguassero Y, Gyte GM. Paracetamol/acetaminophen (single administration) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 8;1(1):CD008407. doi: 10.1002/14651858.CD008407.pub3.
30. Rahayu P. Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ruptur Perineum Di Puskesmas Mergangsan Kota Yogyakarta Tahun 2014. *Issn : 1907 - 3887, 2016:XI(April), 22-30.*
31. Rogers RG, Borders N, Leeman LM, Albers LL. Does spontaneous genital tract trauma impact postpartum sexual function? *J Midwifery Womens Health.* 2009 Mar-Apr;54(2):98-103. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.09.001.

## Maluliyet hesaplamasında göz önünde bulundurulmuş cetvellerde yer almayan arızaların değerlendirilmesi

### *Evaluation of unlisted defects in the scales considered in the calculation of disability*

Hayrettin Altındağ<sup>1</sup>  Ender Şenoğlu<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi, Ege Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Maluliyet raporları, Adli Tıp'ın önemli çalışma alanlarından birisidir. Bu raporlar düzenlenirken kullanılan yönetmeliklerde eksiklikler olduğu bilinmektedir. Bu eksiklikler nedeniyle hak kayıpları yaşandığı, düzenleyen kurumun veya doktorun yönetmeliği yorumlarken kullandığı takdir farklılığından aynı olgu hakkında alınan raporlarda çelişkiler olduğu görülmektedir. Çalışmamızda yönetmeliklerin eksikliklerine dikkat çekmek, çelişkili raporlar düzenlenme nedenlerini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada; 01.01.2015-01.01.2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Adli Tıp Anabilim Dalında düzenlenen Maluliyet Raporları incelenerek raporlar içerisindeki ilgili yönetmelikte arıza karşılığı bulunmayan arıza çeşidi; ilgili yönetmelikte arıza çeşidine en yakın olarak takdir kullanılarak belirlenen toplam 542 adet rapor dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen raporlar incelenerek, arızanın Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerine (MKGKOTC) ve Engel Oranları Alan Kılavuzuna (EOAK) göre hangi maddeye karşılık geldiği, kullanılan takdirin niteliği (oranlama, yakın takdir, eşik altı değer, karşılığı yok, karşılığı var) olgu rapor formlarına kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen MKGKOTC'ye göre en çok takdir kullanılan bölgelerin omuz eklemi (%15,5), diz eklemi (%13), ayak bileği (%12,5), el bileği (%8,5), kalça eklemi (%7,4), Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (%6,5) olduğu görüldü. EOAK'ya göre en çok takdir kullanılan bölümlerin Kas İskelet Sistemi Arızaları (%77,7) olduğu görüldü. MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda yer alan arızalarda yakın takdir ve oranlama kullanımı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerinin çağımızın gereklerini karşılayamadığı, eksiklikler nedeniyle bilirkişilerin takdir kullanmak zorunda kaldıkları görülmüştür. Yönetmeliğin; onu kullanan hekimin tecrübesi ya da uzmanlık alanı nedeniyle oluşan yorum farkına neden olması sonucunda, aynı arızaya sahip bir kişi için düzenlenen raporlarda dramatik farklılıklar oluşabilmektedir. Bu nedenle, yönetmelikte uzmanlık alanı ne olursa olsun aynı şekilde kullanılmasını sağlayabilecek bir düzenleme yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Adli tıp; bilirkişi; engellilik; maluliyet değerlendirilmesi; tazminat.

Bu çalışma 2. Uluslararası 18. Adli Bilimler Kongresinde 16.10.2021 tarihinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

### ABSTRACT

**Aim:** Disability reports are one of the important fields of study of Forensic Medicine. It is known that there are deficiencies in the regulations used while preparing these reports. It is seen that there are loss of rights due to these deficiencies, and there are contradictions in the reports received about the same case due to the difference in discretion used by the issuing institution or the doctor when interpreting the regulation. In our study, it is aimed to draw attention to the deficiencies of the regulations and to investigate the reasons for the conflicting reports.

Sorumlu yazar: Hayrettin Altındağ  
Ege Üniversitesi, Ege Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
E-posta: hayrettin@ymail.com  
Başvuru tarihi: 06.12.2021 Kabul tarihi: 19.07.2022

**Materials and Methods:** In this study; by examining the Disability Reports prepared in the Forensic Medicine Department of Ege University Faculty of Medicine between 01.01.2015 and 01.01.2020, a total of 542 reports were included in the reports, which did not have a defect equivalent in the relevant regulation, and the defect type was determined by using the appraisal closest to the defect type in the relevant regulation. Total reports with no equivalent, determined using discretion, were included. By examining the reports included in the research, according to the Occupational Earning Power Loss Rate Determination Charts and the Disability Ratios Field Guide, the nature of the discretion used (ratio, close appraisal, sub-threshold value, no provision, there is a provision) recorded in case report forms.

**Results:** According to MKGKOTC included in the study, the most appreciated regions were the shoulder joint (15.5%), knee joint (13%), ankle (12.5%), wrist (8.5%), hip joint (7.4%) and Mental Health and Diseases (6.5%). According to EOAK, the most appreciated departments were Musculoskeletal System Malfunctions (77.7%). In the reports prepared according to MKGKOTC, the use of close appraisal and ratio was found to be significantly higher ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It has been observed that the Occupational Earning Power Loss Rate Determination Charts cannot meet the requirements of our age, and the experts had to use discretion due to the deficiencies. your regulation; As a result of the difference in interpretation due to the experience or specialty of the physician using it, dramatic differences can occur in the reports prepared for a person with the same fault. For this reason, it is necessary to make a regulation in the regulation that can ensure that it is used in the same way regardless of the field of expertise.

**Keywords:** Forensic medicine, expert witness, disability, disability evaluation, compensation.

This study was presented as an oral presentation at the 2nd International 18th Congress of Forensic Sciences on October 16, 2021.

## GİRİŞ

Günümüzde trafik kazaları, iş kazaları ve herhangi bir nedenden sonra gelişen travmatik olaylar nedeniyle insanlar bedenen ve ruhen etkilenmektedir. Bu kişiler başlarına gelen talihsiz olaylardan sonra iş ve sosyal hayatlarında birtakım zorluklar yaşamakta ve çalışma güçlerini kaybetmektedirler. Bu çalışma gücü kaybı neticesinde kişilerin hayatları boyunca kaybettikleri gelir kaybının telafi edilmesi için bu duruma sebebiyet verenlerden tazminat alma hakkı doğmaktadır.

Bu tazminat miktarları belirlenmeden önce kişilerde meydana gelen çalışma gücü kayıpları bazı yönetmeliklere göre hesaplanmaktadır. 11 Ekim 2008 öncesinde Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü (1), 11.10.2008-01.09.2013 tarihleri arasında Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği (2), 01.09.2013-20.02.2019 tarihleri arasında Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği (3), 20.02.2019 tarihinden sonra 20.02.2019 tarihli 30692 sayılı Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik/Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (4,5) kullanılmaya başlanmış olup erişkinler ve çocuklar için ayrı cetveller düzenlenmiştir.

Bu durum; birden fazla rapor alınması sonrası yargı sürecinin uzamasına, düzenlenen raporlarda farklı oranlar çıkması nedeniyle bilirkişilere güvenin zedelenmesine ve adalet sisteminin yavaşlamasına yol açmaktadır.

Bu çalışmada; maluliyet raporu düzenlenmesi için başvuran olguların değerlendirilmesi sonucunda tespit edilen arızaların, kullanılan yönetmeliklerde takdir kullanılarak arızasına en yakın arıza çeşidi seçilen olgular ve yönetmeliklerde arıza karşılığı bulunmayan olgular incelenerek, yönetmeliklerin eksikliklerinin belirlenmesi, bilirkişilerin yaşadıkları zorluklara dikkat çekmek ve yeni hazırlanacak yönetmeliklere yol göstermek amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.12.2019 tarihli 19-12T/28 kararı ile etik kurul onayı alınmasının ardından, 01.01.2015-01.01.2020 tarihleri arasında EÜTF Adli Tıp Anabilim Dalında düzenlenen maluliyet raporları incelenerek; ilgili yönetmelikte arıza karşılığı bulunmayan ve takdir kullanılarak ilgili yönetmelikte arıza çeşidine en yakın olarak belirlenen arıza maddesi olan toplam 542 adet rapor çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen raporlar incelenerek, cinsiyet, yaş, meslek, travma türü, rapor isteyen kurum, arızanın Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerine (MKGKOTC) göre hangi arızaya karşılık geldiği, Engel Oranları Alan Kılavuzuna (EOAK) göre hangi arızaya karşılık geldiği, aşağıda belirtildiği şekilde kullanılan takdirin niteliği, olgu rapor formlarına kaydedildi. Kıyaslamaya uygun olmayan raporlar çalışma dışında bırakıldı.

Kullanılan takdirler;

Oranlama [A]: Arızanın yönetmelikte tam karşılığının olmaması nedeniyle arızasına en yakın arıza çeşidi olarak seçilen arızanın belirli bir oranda azaltılarak verildiği durumlar,

Arızasına en yakın arıza çeşidi olarak takdire seçilen arıza (Yakın takdir) [B]: Arızanın yönetmelikte tam karşılığı olmaması nedeniyle arızasına en yakın arıza çeşidi olarak seçilen ve herhangi bir azaltma uygulanmadan verilen durumlar,

Eşik Altı Değer [C]: Arızanın bir yönetmelik karşılığı olduğu ancak yönetmelikte karşılığı olacak düzeyde kısıtlılığı karşılamadığı durumlar, Karşılığı Yok [D]: Yönetmelikte karşılığı olmayan durumlar

Karşılığı Var [E]: Yönetmelikte karşılığı olan durumlar şeklinde belirtildi.

Veriler; SPSS 22 programına kodlanarak girildi ve analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistikler, frekans tabloları, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri saptandı. Kullanılan takdirlerin dağılımı ve diğer veriler; Pearson Chi-Square, Linear-by-Linear Association testleri uygulanarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizlerde güven aralığı %95 olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 542 olgunun 400'ü (%73,8) erkek, 142'si (%26,2) kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması  $35,21 \pm 16,28$  olarak saptandı. Travmaların %95,1'inin trafik kazası olduğu, 321'inin (%59,1) araç dışı trafik kazası, araç dışı trafik kazaları içerisinde 185'inin (%34,1) motosiklet kazası, 195'inin (%36) araç içi trafik kazası olduğu görüldü (Tablo-1).

Çalışmaya dahil edilen 542 olguda tespit edilen 648 adet arıza çalışmaya dahil edildi. MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlardaki 554 arızanın; %42,6'sının Pelvis ve Alt Ekstremitte Arızaları, %26'sının Omuz ve Kol Arızalarının olduğu, %9,9'unun Baş Arızaları, %7,6'sının Omurga Arızaları, %6,5'inin El ve El Bileği Arızaları grubunda yer aldığı görüldü. EOAK'ye göre düzenlenen rapordaki 94 arızanın; %77,7'sinin Kas İskelet Sistemi, %10,6'sının Deri, %9,5'inin Kulak-Burun-Boğaz bölümünde yer aldığı görüldü.

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda Pelvis ve Alt Ekstremitte Arızalarının değerlendirilmesinde; %72'sinde yakın takdir kullanıldığı, %21,2'sinde oranlama kullanıldığı görüldü. Bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde; %65,7'sinin karşılığının olduğu, %26,7'sinin eşik altı değer olduğu görüldü (Tablo-2).

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda Omuz ve Kol Arızalarının değerlendirilmesinde; %56,3'ünde yakın takdir kullanıldığı, %29,2'sinde oranlama kullanıldığı, %13,9'unda eşik altı değer olduğu, %0,6'sının karşılığının olmadığı görüldü. Bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde; %81,9'unun karşılığının olduğu, %18,1'inin karşılığının olmadığı görüldü (Tablo-2).

**Tablo-1.** Travmaların meydana geliş şekilleri.

	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
Araç Dışı Trafik Kazası	321	59,1
<i>Motosiklet Kazası (n:185 %34,1)</i>		
Araç İçi Trafik Kazası	195	36,0
İş Kazası	12	2,2
Darp	7	1,3
Yüksekten Düşme	3	0,6
KDAY	1	0,2
ASY	1	0,2
Yanık (Tüp patlaması)	1	0,2
Hayvan saldırısı (köpek vb.)	1	0,2
Toplam	542	100,0



**Tablo-2.** MKGKOTC göre düzenlenen raporlarda kullanılan takdirlerin arıza gruplarına göre dağılımı.

			A	B	C	D	E	Toplam
Pelvis ve Alt Ekstremitte Arızaları	M.	N	50	170	9	7	0	236
	D.	%	%21,2	%72,0	%3,8	%3,0	%0,0	%100,0
	E.	N	1	4	63	13	155	236
	D.	%	%0,4	%1,7	%26,7	%5,5	%65,7	%100,0
Omuz ve Kol Arızaları	M.	N	42	81	20	1	0	144
	D.	%	%29,2	%56,3	%13,9	%0,6	%0,0	%100,0
	E.	N	0	0	0	26	118	144
	D.	%	%0,0	%0,0	%0,0	%18,1	%81,9	%100,0
Baş Arızaları	M.	N	1	54	0	0	0	55
	D.	%	%1,8	%98,2	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0
	E.	N	0	2	0	10	43	55
	D.	%	%0,0	%3,6	%0,0	%18,2	%78,2	%100,0
Omurga Arızaları	M.	N	2	18	10	12	0	42
	D.	%	%4,7	%42,9	%23,8	%28,6	%0,0	%100,0
	E.	N	0	1	1	2	38	42
	D.	%	%0,0	%2,4	%2,4	%4,8	%90,4	%100,0
El ve El Bileği Arızaları	M.	N	14	21	1	0	0	36
	D.	%	%38,9	%58,3	%2,8	%0,0	%0,0	%100,0
	E.	N	0	1	0	1	34	36
	D.	%	%0,0	%2,8	%0,0	%2,8	%94,4	%100,0
Yüz Arızaları	M.	N	2	1	1	9	0	13
	D.	%	%15,4	%7,7	%7,7	%69,2	%0,0	%100,0
	E.	N	3	1	7	0	2	13
	D.	%	%23,1	%7,7	%53,8	%0,0	%15,4	%100,0
Deri Arızaları ve Yanıklar	M.	N	2	0	0	10	0	12
	D.	%	%16,7	%0,0	%0,0	%83,3	%0,0	%100,0
	E.	N	1	1	6	0	4	12
	D.	%	%8,3	%8,3	%50,0	%0,0	%33,3	%100,0
El Parmak Arızaları	M.	N	3	6	0	0	0	9
	D.	%	%33,3	%66,7	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0
	E.	N	0	0	0	0	9	9
	D.	%	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0	%100,0
Karınc Hastalıkları ve Arızaları	M.	N	0	4	1	0	0	5
	D.	%	%0,0	%80,0	%20,0	%0,0	%0,0	%100,0
	E.	N	0	3	0	1	1	5
	D.	%	%0,0	%60,0	%0,0	%20,0	%20,0	%100,0
Diğer*	M.	N	0	1	1	0	0	2
	D.	%	%0,0	%50,0	%50,0	%0,0	%0,0	%100,0
	E.	N	0	0	0	1	1	2
	D.	%	%0,0	%0,0	%0,0	%50,0	%50,0	%100,0
Toplam	M.	N	116	356	43	39	0	554
	D.	%	%20,9	%64,3	%7,8	%7,0	%0,0	%100,0
	E.	N	5	13	77	54	405	554
	D.	%	%0,9	%2,3	%13,9	%9,7	%73,1	%100,0

Kısaltmalar: M. D= Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvelleri Değerlendirmesi; E.D.= Engel Oranları Alan Kılavuzu Değerlendirmesi; A=Oranlama; B=Yakın Takdir; C= Eşik Altı Değer; D= Karşılığı Yok; E= Karşılığı Var; MKGKOTC: Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvelleri, \*Diğer= Kulak Arızaları; Endokrin-Metabolizma Arızaları

**Tablo-3.** EOAK'ye göre düzenlenen raporlarda kullanılan takdirlerin arıza gruplarına göre dağılımı.

			A	B	C	D	E	Toplam
Kas İskelet Sistemi	M.D.	N	2	7	4	13	47	73
		%	%2,7	%9,6	%5,5	%17,8	%64,4	%100,0
	E.D.	N	0	9	24	40	0	73
		%	%0,0	%12,3	%32,9	%54,8	%0,0	%100,0
Deri	M.D.	N	0	0	0	10	0	10
		%	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0	%0,0	%100,0
	E.D.	N	1	4	5	0	0	10
		%	%10,0	%40,0	%50,0	%0,0	%0,0	%100,0
Kulak Burun Boğaz	M.D.	N	0	0	0	7	2	9
		%	%0,0	%0,0	%0,0	%77,8	%22,2	%100,0
	E.D.	N	1	3	5	0	0	9
		%	%11,1	%33,3	%55,6	%0,0	%0,0	%100,0
Sinir Sistemi	M.D.	N	0	1	0	0	0	1
		%	%0,0	%100,0	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0
	E.D.	N	0	0	0	1	0	1
		%	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0	%0,0	%100,0
Kardiovasküler sistem	M.D.	N	0	1	0	0	0	1
		%	%0,0	%100,0	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0
	E.D.	N	0	1	0	0	0	1
		%	%0,0	%100,0	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0
Toplam	M.D.	N	2	9	4	30	49	94
		%	%2,1	%9,6	%4,3	%31,9	%52,1	%100,0
	E.D.	N	2	17	34	41	0	94
		%	%2,1	%18,1	%36,2	%43,6	%0,0	%100,0

*Kısaltmalar: M. D= Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvelleri Değerlendirmesi; E.D.= Engel Oranları Alan Kılavuzu Değerlendirmesi; A=Oranlama; B=Yakın Takdir; C= Eşik Altı Değer; D= Karşılığı Yok; E= Karşılığı Var; MKGKOTC: Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvelleri*

MKGKOTC'ye göre değerlendirilen raporların %7'sinde karşılığı olmayan arızalar olduğu görüldü. Bunlar genel olarak femur kırığının komplikasyonsuz/açılanma ile iyileşmesi, yüz bölgesinde skar dokuları, vertebra proçes kırıkları gibi arızalardan oluşmaktaydı. Bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde; %45'inin karşılığının olduğu, %37,5'inin eşik altı değer olduğu, %7,5'inin karşılığının olmadığı görüldü (Tablo-2).

EOAK'ye göre düzenlenen raporlarda Kas İskelet Sistemi arızalarının değerlendirmesinde; %54,8'inin karşılığının olmadığı, %32,9'unun eşik altı değer olduğu, %12,3'ünde yakın takdir kullanıldığı görüldü. Bu arızalar MKGKOTC'ye göre değerlendirildiğinde; %64,4'ünün karşılığının

olduğu, %17,8'inin karşılığının olmadığı görüldü (Tablo-3).

Kas İskelet Sisteminde yer alan karşılığı olmayan arızaların; pelvis kemiği kırıkları, fibula kemiği kırığı ve açılanma ile iyileşmesi, kol ön kol atrofileri olduğu, eşik altı değer olarak değerlendirilen arızaların ise tibia ve femur açılanmasının 10 derecenin altında kalan arızalar olduğu görüldü.

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda takdir kullanılarak oran verilen ya da karşılığı olmayan arızaların bölgelere göre dağılımı ve hangi takdirlerin kullanıldığı incelendiğinde; %15,5'inin omuz eklemi, %13'ünün diz eklemi, %12,5'inin ayak bileği, %8,5'inin el bileği, %7,4'ünün kalça eklemi, %6,5'inin Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

olduğu görüldü. Ayrıca %7 oranında da karşılığı olmayan arıza olduğu görüldü.

Omuz eklem hareketlerindeki kısıtlılık değerlendirilirken MKGKOTC'nin "Omuz eklem ankilozu" adlı arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında %90,2'sinde oranlama, %9,8'inde yakın takdir kullanıldığı, "Omuz ve kolda çalışmayı zorlaştıran tendosinovit, bursit, periostitler" arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında %97,8'inde yakın takdir, %2,2'sinde oranlama kullanıldığı görüldü. Bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde tamamının karşılığının olduğu görüldü.

Diz eklemi değerlendirmesinde MKGKOTC'nin "Diz eklemi hareketlerinde kısıtlanmaya neden olan sertlikler" arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında; %97,2'sinde yakın takdir, %2,8'inde oranlama kullanıldığı görüldü. Bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde; %52,8'inin eşik altı değer olduğu, %47,2'sinin karşılığı olduğu görüldü.

Ayak bileği eklemi değerlendirilirken, MKGKOTC'nin "Ayak bileğinin plantar fleksiyonu %50'den çok ve Ayak bileğinin plantar fleksiyonu %50'den az" arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında; %100'ünde yakın takdir kullanıldığı ve bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde; %64,6'sının karşılığının olduğu, %35,4'ünün eşik altı değer olduğu görüldü. Ayak bileği eklemine sertliği normal hareketlerin %50 kaybı ve %50'den çok kaybı" arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında; %76,2'sinin yakın takdir, %19'unda oranlama kullanıldığı, %4,8'inin eşik altı değer

olduğu, bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde %95,2'sinin karşılığının olduğu, %4,8'inin eşik altı değer olduğu görüldü.

MKGKOTC'nin "El bileği ankilozu" arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında; %60'ında yakın takdir, %40'ında oranlama kullanıldığı, bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde; %97,1'inin karşılığı olduğu, %2,9'unun yakın takdir kullanıldığı görüldü. MKGKOTC'nin "Radius kemiği arızaları-ele ve bileğe zarar verir şekilde radius kemiği kırığı" arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında; %91,7'sinin yakın takdir, %8,3'ünün oranlama kullanıldığı, bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde; %100'ünün karşılığının olduğu görüldü.

Kalça eklemi değerlendirmesinde MKGKOTC'nin "Kokso-femoral eklem normal hareketlerinin %50'sini kaybettirecek şekilde sertliği" arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığında; %85,4'ünde oranlama, %14,6'sında yakın takdir kullanıldığı görüldü. Bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde %90,2'nin karşılığının olduğu, %9,8'inin eşik altı değer olduğu görüldü.

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları değerlendirmesinde; Post-Traumatik Stres Bozukluğu, depresyon, anksiyete bozukluğu tanısı alan kişiler, MKGKOTC'nin "Nevrotik bozukluklar (Anksiyete, histeri, fobik, obsesif, kompulsif, nevrotik depresyon, nevrasteni...)" arıza maddesine göre değerlendirildiğinde %100'ünde yakın takdir kullanıldığı görüldü. Bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde %100'ünün karşılığının olduğu görüldü.

**Tablo-4.** Düzenlenen yönetmeliğe göre kullanılan takdir dağılımı.

			A	B	C	D	E	Toplam	
Düzenlenen Yönetmelik	MKGKOTC	M. D.	n	116	356	43	39	0	554
			%	%20,9	%64,3	%7,8	%7,0	%0,0	%100,0
		E. D.	n	5	13	77	54	405	554
			%	%0,9	%2,3	%13,9	%9,7	%73,1	%100,0
	EOAK	M. D.	n	2	9	4	30	49	94
			%	%2,1	%9,6	%4,3	%31,9	%52,1	%100,0
		E. D.	n	2	17	34	41	0	94
			%	%2,1	%18,1	%36,2	%43,6	%0,0	%100,0
	Toplam	M. D.	n	118	365	47	69	49	648
			%	%18,2	%56,3	%7,3	%10,6	%7,6	%100,0
E. D.		n	7	30	111	95	405	648	
	%	%1,1	%4,6	%17,1	%14,7	%62,5	%100,0		

Kısaltmalar: A=Oranlama; B=Yakın Takdir; C= Eşik Altı Değer; D= Karşılığı Yok; E= Karşılığı Var; MKGKOTC= Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvelleri; EOAK=Engel Oranları Alan Kılavuzu, \*P<0,05

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda yer alan arızaların %85,2'sinde takdir kullanıldığı bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde %73,1'inin karşılığının olduğu, %13,9'unun eşik altı olduğu görüldü (Tablo-4).

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda yer alan arızaların %64,3'ünde yakın takdir kullanıldığı, bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde ise %2,3'ünde yakın takdir kullanıldığı; bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ), %20,9'unda oranlama takdiri kullanıldığı, bu arızalar EOAK'ye göre değerlendirildiğinde ise %0,9'unda oranlama takdiri kullanıldığı, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Tablo-4).

## TARTIŞMA

Düzenlenen raporlarda birçok farklı uzman tarafından yazılan maluliyet raporları, uzman mütalaalarında yönetmeliklerin eksiklikleri, birbirlerinden farklı değerlendirmelere sahip olmaları, sübjektif değerlendirmeler içermesi, bazı arızalara yer verilmemesi ve raporu düzenleyen hekimlerin farklı yaklaşımları nedeniyle aynı olgu hakkında düzenlenen raporlarda çelişkiler olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada Yargıtay'ın maluliyet raporları ile ilişkili bozma kararlarının gerekçeleri incelendiğinde; alınan raporların %23,4 oranında birbirinden farklı olduğu ortaya koyulmuştur (6). Bu durum, çelişkili raporlara olan itirazlar nedeniyle yargılama sürecini uzatmakta olup hem mahkemeler hem de raporu düzenleyen kurumlar açısından iş yükünde artışa neden olmaktadır. Söz konusu raporlar nedeniyle hem kazadan zarar gören hem de zararı karşılamakla yükümlü taraflar açısından mağduriyetler oluşmaktadır. Ayrıca yargılama sürecinin uzaması, defaten rapor alınması nedeniyle kişilerin farklı merkezlerde farklı zamanlarda farklı hekimler tarafından yapılan muayenelerinin birbirinden farklı olması, bunun yanı sıra uzayan süreçte birlikte kişilerin arıza durumlarında iyileşme veya kötüye gidişlerin olması, raporların sonucunu etkileyebilmekte dolayısıyla aynı arızalara farklı oran verilen raporların düzenlenmesine neden olmaktadır (7).

Raporlar hazırlanırken yapılan muayeneler ile ilgili yönetmelikteki karşılıklarının ne şekilde kullanılacağı veya ilgili arızalarda hekim tarafından kullanılacak takdirin nasıl uygulanacağı hakkında kullanılan yönetmeliklerin ayrıntılı bir açıklama olmaması kişide meydana

gelen arızanın ilgili yönetmelikler ekindeki kullanılan cetvellerde bire bir yer almaması, yönetmelikte belirtilen seviyede kayıp olmaması nedeniyle kişinin arızasına en yakın arıza çeşidinin seçilmesi veya seçilen arızada belirli bir düzeyde indirim yapılarak yönetmelikteki arıza maddeleri üzerinde değişiklik yapılması sonucunu doğurmaktadır (8). Bilirkişilerin olayları değerlendirirken kullandıkları yönetmelikler, kılavuzlar gibi materyallerde uygulama ve içerik bakımından eksiklikler olması durumunda bilirkişiler, kendi bilgi ve tecrübelerini kullanarak yorum yapma gereksinimi duymaktadırlar. Kullanılan takdirler sonucunda verilen raporlarda görülen oran farklılıklarının yönetmelik değişikliği sonucunda daha da arttığı düşünülmektedir. Birden fazla yönetmeliğin kullanımında olması sonucu bilirkişilerin değerlendirmeleri arasında çelişkilerin artmasına neden olmakta ve bu durum bilirkişilere duyulan güveni sarsmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 542 olgunun %73,8'inin erkek, %26,2'sinin kadın olduğu, yaş ortalamasının 35,21 olduğu, olguların %95,1'inin trafik kazası nedeniyle maluliyet raporu düzenlenmesi için başvurduğu görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak; maluliyet raporu düzenlemesi için başvuran olguların yaralanma nedenleri arasında ilk sırada trafik kazalarının olduğu, erkeklerin kadınlara göre daha fazla olduğu, yaş ortalamalarının benzer olduğu görülmüştür (9–16). Olguların yaralanma mekanizmasının trafik kazası olması, erkeklerin kadınlara göre trafikte daha fazla aktif rol alması, işe bağlı araç kullanımının daha yüksek olması ve trafikte riskli hareketlerde bulunmaya daha yatkın olmalarının bu farkta etkisi olduğu düşünülmüştür.

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda %42,6'sının Pelvis ve Alt Ekstremitte Arızalarının öne çıktığını görmekle birlikte, Omuz ve Kol Arızaları grubunda %26 oranında bir yoğunluğun olduğu görülmüştür. Bu tür raporlarda en sık görülen arızaların da bu bölgelerde yoğunlaşması eksikliklerin giderilmesi ihtiyacının önemini göstermektedir. Hekimoğlu ve arkadaşları çalışmalarında %30 oranında Pelvis ve Alt Ekstremitte Arızası olduğunu, %17,4 oranında Omuz ve Kol Arızası olduğunu, Ata çalışmasında %59,3 oranında Pelvis ve Alt Ekstremitte arızası olduğunu saptamıştır (9, 15). Literatürdeki çalışmalarda da olduğu gibi travmanın bu bölgelerde yoğun olarak görülmesi eksikliklerin tamamlanması açısından önemli bölgeler olarak görülmektedir (11, 13, 17).

Pelvis ve Alt Ekstremitte Listesinde takdir kullanma ihtiyacı oluşturan bölgelerin başında diz eklemi, ayak bileği eklemi, kalça eklemi gelmektedir. Bu bölgelerdeki eksiklikler nedeniyle takdir kullanılan bölgelerin büyük çoğunluğunu oluşturduğu görülmektedir.

Diz eklemi kısıtlılıklarının MKGKOTC'ye göre değerlendirilmesinde, arıza maddesinin ayrıntılı olmamasından kaynaklanan sorunlar olduğu, bu nedenle bire bir arıza maddesine uymayan durumlarda takdir kullanma ihtiyacının doğduğu, EOAK'ye göre değerlendirildiğinde ise kısıtlılık kabul edilen sınırın farklı olması nedeniyle takdir edilen oranların değiştiğini görmekteyiz.

Ayak bileği eklemi kısıtlılıkları MKGKOTC'ye değerlendirilmesinde, iki farklı arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığı, arıza maddelerinin oranlarının birbirinde farklı olması, ayak bileği eklem hareket açıklıklarında kısıtlılık kabul edilen sınırın belli olmaması, hangi maddenin hangi durumda kullanılacağı ile ilgili bir açıklama olmaması nedenleriyle çalışmamızda da olduğu gibi takdir kullanım gereksinimi doğurmaktadır. Birlikçilerin hangi arıza maddesini kabul ederek oran verecekleri kişisel değerlendirmelerine kalması nedeniyle çelişkili raporlar ortaya çıkabilmektedir. EOAK'de ise ayrıntılı bir şekilde düzenlenmiş olması nedeniyle takdir kullanım ihtiyacı görülmediği, kısıtlılık kabul edilen sınırların belirgin olması nedeniyle eşik altı olarak değerlendirilen arızalar olduğu görülmüştür.

MKGKOTC'ye göre kalça eklem hareketleri değerlendirilirken "Koksofemoral eklem normal hareketlerinin %50'sini kaybettirecek şekilde sertliği" adlı arıza kullanılmaktadır. Bu arıza adından da anlaşıldığı üzere kalça eklem hareketlerinin %50'sinin kaybı anlamına gelmekle birlikte daha az kısıtlılıklarda birlikçiler tarafından çalışmamızda da olduğu gibi takdir kullanılarak bu arıza maddesinden oran verilebilmektedir. EOAK'da ise her kalça eklem hareketi (fleksiyon, abduksiyon, ekstensiyon vb.) ve kısıtlılık kabul edilen sınırlar ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Ayrıca yürüyüş bozukluğundan da oran verilebilmektedir. EOAK'de ise takdir kullanımına ihtiyaç duyulmadığı görüldü. Engel Oranları Alan Kılavuzunda takdir kullanma ihtiyacı duyulmamıştır. Yapılan çalışmalarda MKGKOTC'ye göre değerlendirilen raporlarda kalça eklemi değerlendirilirken sıklıkla takdir kullanıldığı belirtilmiştir (11, 17). Birlikçilerin takdir kullanmaları ve kullanım tarzlarının farklılığı sonucu çelişkili oranların çıkması muhtemeldir.

EOAK'de kalça eklemının tüm hareketlerinin sınırları ayrıntılı bir şekilde belirtildiğinde takdir kullanma ihtiyacının çok az olduğu, kalça eklemi kısıtlılıklarının daha iyi şekilde değerlendirilebildiği düşünülmüştür.

Ayrıca kalça diz ve ayak bileği değerlendirmelerinde kullanılabilen Yürüyüş bozukluğu değerlendirmesinin, profesyonel bir hekim tarafından yapılmadığı takdirde sübjektif bir değerlendirme olduğu, ayrıca bazı hareket kısıtlılıklarında kısıtlılık oranlarına göre daha düşük oranlar ya da daha yüksek oranlara karşılık gelebilmesi nedeniyle raporlar arasında farklı oranlar çıkabilmektedir.

MKGKOTC'ye göre omuz eklemi kısıtlılıkları değerlendirilirken iki farklı arıza maddesine göre değerlendirme yapıldığı, arıza maddelerinin oranlarının birbirinde farklı olması, hangi maddenin hangi durumda kullanılacağı ile ilgili bir açıklama olmaması nedenleriyle çalışmamızda da olduğu gibi takdir kullanım gereksinimi doğurmaktadır. EOAK'de ise omuz eklemının tüm hareketleri 10'ar derecelik hassaslıkta ayrıntılı bir şekilde göstererek çalışmamızda da olduğu gibi takdir kullanımına ihtiyaç duyulmamıştır. Yapılan çalışmalarda, çalışmamızla uyumlu olarak MKGKOTC'ye göre değerlendirme yapılan raporlarda en sık takdir kullanılan bölgelerinden birinin omuz eklemi olduğu belirtilmiştir (11,17). Kadı ve arkadaşları çalışmasında omuz eklemi kısıtlılıklarını değerlendirirken yukarıda belirtilen iki maddeyi eklemde yarattığı hareket kısıtlılığı derecesine göre azaltılarak takdir uyguladıklarını belirtmişlerdir (17). Ancak burada hangi durumda hangi maddeyi kullandıkları hakkında bir yorumda bulunmamışlardır. Bu durumda bir kişinin omuz eklemi değerlendirilirken bu farklı arıza oranlarına sahip bu iki maddeye göre hesaplama yapılması sonucunda farklı oranların ortaya çıkması muhtemeldir. Çalışmamızda ve literatürde de belirtildiği üzere MKGKOTC'nin omuz eklemi kısıtlılıklarının değerlendirmesi açısından yetersiz kaldığı görülmektedir. Engel Oranları Alan Kılavuzunda omuz eklemi kısıtlılıklarında takdir kullanımına gerek kalmadan objektif değerlendirme imkânı sağladığını düşünmekteyiz.

MKGKOTC'ye göre el bileği eklemi kısıtlılıkları değerlendirilirken iki farklı madde kullanıldığı, arıza maddelerinin oranlarının birbirinden farklı olması, hangi maddenin hangi durumda kullanılacağı ile ilgili bir açıklama olmaması nedenleriyle çalışmamızda da olduğu gibi takdir

kullanım gereksinimi doğurmaktadır. Çalışmamızla uyumlu olarak Hilal ve arkadaşları da el bileğinin en sık takdir kullanılan bölgelerden biri olduğunu belirtmişlerdir (11). EOAK'de ise el bileği eklemının tüm hareketleri 10'ar derecelik hassaslıkta ayrıntılı bir şekilde gösterilmektedir. Literatürde ve çalışmamızda da görüldüğü üzere MKGKOTC'nin el bileği eklemi değerlendirmesinde yetersiz kaldığı görülmektedir. Engel Oranları Alan Kılavuzunun el bileği eklem hareketlerinin değerlendirmesi açısından ayrıntılı bir şekilde düzenlenmesi, çelişki yaratacak şekilde birden fazla madde kullanılamaması gibi nedenlerle daha objektif değerlendirme imkânı sağladığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda oran alamayan femur kırığı komplikasyonsuz iyileşmesi arızasına başka bir çalışmada takdir kullanılarak oran verildiği görülmüştür (17). Bu örnekte de görüldüğü üzere bir arıza durumunun yönetmelikteki eksiklikler nedeniyle farklı şekillerde yorumlanabilmesinin sonucunda çelişkili raporların düzenlenmesinin sebeplerinden birisi olabileceğini düşünmekteyiz. Yönetmelikte tibia kemiğinin kırığının karşılığı olmasına rağmen vücudun en büyük kemiklerinden biri olan femur kırığının da aynı ölçüde önemli olduğunu düşünmekteyiz. Tibia komplikasyonsuz iyileşmesi gibi değerlendirilmesi kanaatindeyiz.

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda Omurga Arızaları listesinde takdir kullanılan ve karşılığı olmayan arıza sayısının belirli bir sıklıkta olduğu görüldü. Bu arızalarda takdir kullanma nedenleri arasında omurgada meydana gelen yükseklik kaybının cetvelde gösterilen seviyede olmaması, karşılığı olmayan durum olarak torakal-servikal vertebra posterior eleman kırıklarının değerlendirildiği görülmüştür. Bu arızalar EOAK'ya göre değerlendirildiğinde çoğunluğunun karşılığı olduğu görülmüştür. Kadı ve arkadaşları Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerine düzenledikleri raporda vertebra kompresyon kırığı olan olguya takdirenden indirim uyguladıklarını belirtmişlerdir(17). Hilal ve arkadaşları çalışmalarında vertebra bölgesinde takdir uyguladıklarını belirtmişlerdir (11). EOAK'nin bu açıdan daha ayrıntılı düzenlenmiş olduğu düşünülmüştür.

MKGKOTC'ye göre düzenlenen raporlarda takdir kullanımının sık olduğu bir diğer alanın da Ruh Sağlığı ve Hastalıkları değerlendirmesi olduğu görülmüştür. Engel Oranları Alan Kılavuzunda ise

Zihinsel, Ruhsal, Davranışsal Bozukluklar adlı bölümde ayrı ayrı ruhsal hastalıkların detaylı bir şekilde tanımlandığı görülmüştür. Kadı ve arkadaşları çalışmasında anksiyete ve depresyon tanıları alan şahısları bu madde kapsamında değerlendirmişler ve işlevselliklerine göre belli oranlarda takdirenden indirim uygulayarak bu arıza maddesinden oran verdiklerini belirtmişlerdir (17). Veysel, tez çalışmasında Post Travmatik Stres Bozukluğu tespit ettikleri kişileri bu arıza maddesine göre değerlendirdiklerini ve işlevselliklerine göre belirli oranlarda takdirenden indirim uyguladıklarını belirtmişlerdir (12). Özellikle psikiyatrik bozukluklarda hangi klinik bulgulara göre takdir kullanılması gerektiği, kullanılması gerekiyorsa hangi kriterlere göre kullanılabileceği her iki yönetmelikte de tanımlı değildir. Bu nedenle psikiyatrik hastalıklarda takdir kullanımının uygulama açısından doğru bir uygulama olmadığı düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, belli merkezlerde Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvellerine göre düzenlenen raporların değerlendirmesinde ortak olan noktalardan birisi olguların belirli bir kısmında takdir kullanılmasıdır. Bu takdir kullanım oranlarını, Hilal %21,7, Kadı %23,1, Gürbüz %23,5, Kaya %35,8, Eroğlu ve Küpeli %60,6 olarak belirtmiştir (10–13,17). Görüldüğü üzere farklı merkezlerde takdir kullanım sıklığı arasında da belirgin farklılık olduğu görülmektedir. Bu takdir kullanım sıklığında görülen farklı oranlar rapor düzenleyen bilirkişilerin ya da merkezlerin MKGKOTC'nin eksikliklerini farklı yorumlamalarının kanıtı olarak gösterilebilir.

EOAK'de takdir kullanımının MKGKOTC'ye göre az olmasına rağmen cetvelde bazı değerlendirme türlerinin sübjektif olması ve bunların kişiler tarafından simülasyona açık değerlendirmeler olduğu gerçeği bu cetveli de bu açıdan dezavantajlı hale getirmektedir.

## SONUÇ

Uzun yıllardır ülkemizde kullanılan MKGKOTC'nin çağın gerekliliklerini karşılayamadığı görülmektedir. İçerisinde yer alan meslek grupları ve arıza listelerinde çağın gereklerine uygun olacak şekilde güncellemeler yapılmamıştır. MKGKOTC'nin kullanımı konusunda yönetmeliklerde ayrıntılı açıklamaların olmaması nedeniyle bilirkişilerin de değerlendirmeleri arasında farklılıklar ortaya çıktığı görülmüş ve bu farklılıkların en aza indirgenebilmesi için yönetmelikte geçen

arızaların değerlendirilmelerinin söz konusu yönetmeliklerde birbirlerine yakın hale getirilmesi gerektiği dolayısıyla da aralarındaki farkın azaltılması ya da ortadan kaldırılması kanaati oluşmuştur.

MKGKOTC'nin yoruma açık olması, bir ekleme var olan kısıtlılığın değerlendirilmesi için birden fazla değerlendirme modeli olması nedeniyle, aynı arızanın değerlendirmesi farklı bilirkişiler tarafından farklı modellere göre değerlendirmelere neden olduğu, bu arıza modelleri kullanılırken farklı takdirler uygulandığı görülmektedir. Dolayısıyla yönetmeliğin onu kullanan hekimin tecrübesi ya da uzmanlık alanı nedeniyle oluşan yorum farkına neden olması sonucunda aynı arızaya sahip bir kişi için düzenlenen raporlarda dramatik farklılıklar oluşabilmektedir. Bu nedenle, yönetmelikte uzmanlık alanı ne olursa olsun aynı şekilde kullanılmasını sağlayabilecek bir düzenleme yapılmasının yorum farklarını ortadan kaldıracaklığı düşünülmüştür.

EOAK'ye göre arızalar değerlendirilirken ise, yönetmeliğin nasıl ne şekilde uygulanacağı hakkında cetvel içerisinde ayrıntılı yönlendirmelerin olması ve MKGKOTC'ye göre eklem hareket kısıtlılıklarını değerlendirebilmek için daha ayrıntılı düzenlenmiş olması nedeniyle

bilirkişilerin takdir kullanımına daha az gerek duyduğu görülmüştür. Ancak bu yönetmelikte de özellikle Kas İskelet Sistemi ve Santral ve Periferik Sinir Sistemi Hastalıklarına Bağlı Bozukluklar bölümünde sübjektif değerlendirmelerin yer alması nedeniyle zaman zaman zorluklar yaşandığı ve çelişkili oranlarla karşılaşıldığı görülmüştür. Bunun nedeni aynı arızaların farklı modellere göre değerlendirme yapılmasına olanak sağlamasıdır. Dolayısıyla cetveldeki sübjektif değerlendirmeler yerine objektif muayene ve testlere dayalı değerlendirmenin getirilmesi bu çelişkilerinin azalmasına neden olacaktır.

Uzun zamandır güncellenme olmadan kullanılan Meslekte Kazanma Gücü Kayıp Oranı Tespit Cetvelleri ve Engel Oranları Alan Kılavuzlarının birbirlerine karşı avantajlı ya da dezavantajlı kısımlarının düzenlenmesi yoluyla ya da çağımızın ve ülkemizin ihtiyaçlarını karşılayabilecek yeni bir cetvel oluşturulması için Tıp ve Hukuk profesyonellerinin fikir alışverişinde bulunarak bu alandaki eksikliklerinin giderilmesi sağlanarak yargı sürecinde tarafların yaşadığı hak kayıplarının önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

**Çıkar çatışması:** Yazarların çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar







1. Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü (Resmî Gazete:22.06.1972 tarihli 14223 sayılı). Erişim Tarihi: 21.05.2021, <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/2.5.74496.pdf>
2. Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği (Resmî Gazete: 11.10.2008 tarihli 27021 sayılı). Erişim Tarihi: 21.05.2021, <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=12511&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
3. Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği (Resmî Gazete: 03.08.2013 tarihli 28727 Sayılı). Erişim Tarihi: 21.05.2021, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/08/20130803-6.htm>
4. Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (Resmî Gazete: 20.02.2019 tarihli 30692 sayılı). Erişim Tarihi: 31.05.2021, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-2.htm>
5. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (Resmî Gazete: 20.02.2019 tarihli 30692 sayılı). Erişim tarihi: 31.05.2021, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm>
6. 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. 19 Aralık 2020;25(3):176–81.
7. İnce CH. Maluliyet Oranının Zamanla Değişimi. Bull Leg Med.2004;9(1):19–21.
8. Hilal A. Maluliyet Hesaplamalarında Karşılaşılan Sorunlar. Bull Leg Med. 18 Ağustos 2016;21(2).
9. Ata U. (2019) EÜTF Adli Tıp Anabilim dalında düzenlenen meslekte kazanma gücündeki azalma oranı raporlarının engelli sağlık kurulu raporları ile karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
10. Kaya A, Meral O, Erdoğan N, Aktaş EÖ. Maluliyet Raporlarının Düzenlenmesi Anabilim Dalımıza Başvuran Olgu Özellikleri İle. Bull Leg Med. 2015;20(3):144–51.
11. Hilal A, Akgündüz E, Kaya K, Yılmaz K, Çekin N. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim

- Dalina Gelen Maluliyet Raporlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Bull Leg Med.2017;22(3):189–93.
12. Gürbüz V. (2017) 2013-2016 Yılları Arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Tarafından Düzenlenen Maluliyet Raporlarının Değerlendirilmesi, Ülkemizdeki Ve Dünya Çapındaki Kıyaslamaları (Uzmanlık Tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya.
  13. Eroğlu İ, Küpeli A. Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı ve Engel Oranı Değerlendirmesinde Kullanılan Yönetmeliklerin Karşılaştırılması. Bull Leg Med. 2020;25(3):182–90.
  14. Ünlü H, Küçük Biçer B. Türkiye’de 2005-2014 yılları arasındaki ölüm/yaralanma ile sonuçlanan trafik kaza verilerinin değerlendirilmesi. Turk J Public Health. 2017;15(2): 123-135
  15. Hekimoğlu Y, Gümüş O, Kartal E, Etili Y, Demir U, Aşirdizer M. The evaluation of relationship between disability rates and age and gender. Van Med J. 2017;24(3):173–81.
  16. Ünal V, Yurtseven A, Erdoğan M, Anolay N, Özgün Ünal E, Baklacioğlu F. Travma Sonrası Meydana Gelen Alt Ekstremitte Amputasyonlarında Etiyoloji ve Maluliyet Değerlendirilmesi. Bull Leg Med. 2016;21(1):31–8.
  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.



## Comparing the efficacy of imaging techniques in detecting myometrial invasion, cervical involvement and pelvic lymph-nodal metastasis in endometrial cancer

*Endometriyal kanserde myometrial invazyon, servikal invazyon ve pelvik lenf nodu metastazını belirlemede görüntüleme tekniklerinin etkinliğinin karşılaştırılması*

Alpay Yılmaz<sup>1</sup>  Fatih Yılmaz<sup>2</sup>  Hacı Öztürk Şahin<sup>3</sup>   
Fatma Öz Atalay<sup>4</sup>  Dilek Uysal<sup>5</sup>  Hakan Ozan<sup>6</sup> 

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecologic- Oncology, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Education and Research Hospital, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Konya City Hospital, Gynecologic Oncology Clinic, Konya, Türkiye

<sup>3</sup> Bursa City Hospital, Gynecologic Oncology Clinic, Bursa, Türkiye

<sup>4</sup> Department of Pathology, University of Uludag, Bursa, Türkiye

<sup>5</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Education and Research Hospital, Izmir. Türkiye

<sup>6</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, the Division of Gynecologic Oncology, University of Uludag, Bursa, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** To compare sensitivity, specificity, positive predictive and negative predictive value of preoperative imaging techniques for detecting myometrial invasion, cervix involvement, and also pelvic lymph nodal metastasis in endometrial cancer

**Materials and Methods:** The medical records of patients who underwent an operation for endometrial cancer in the years between 2005 and 2017 were collected from the database at our institution.

Preoperative imaging reports of 252 ultrasonography (USG), 89 computerized tomographies (CT), 147 magnetic resonance imaging (MRI) of patients with endometrial cancer, and postoperative pathologic reports were collected and compared.

**Results:** In our study 252 ultrasonography (USG), 89 computerized tomography (CT), 147 magnetic resonance imaging (MRI) examinations were evaluated. Among deep myometrial invasion; all imaging modalities have low specificities (respectively 26.7%, 37.9%, and 32.4%) but higher sensitivities (respectively 68.5%, 79.1%, and 89.4%). To rule out cervical invasion all modalities have high and comparable sensitivities (respectively 98.3%, 95.0%, and 87.0%). On the other hand, USG has superiority to detect cervical invasion over CT and MRI (respectively 71.4%, 15.4%, and 22.7%). CT has much highersensitivity than MRI for detection of pelvic lymph node metastasis (87.5% vs 53.1%).

**Conclusion:** Preoperative imaging modalities have high sensitivities for deep myometrial invasion, but low detection rates for cervical involvement and pelvic lymph node metastasis. MRI should be the preferred modality for myometrial invasion, on the other hand, The USG is much better to detect cervical involvement. CT has superiority on other imaging modalities among lymph node metastasis.

**Keywords:** Endometrial cancer; imaging techniques; staging; MRI; CT; USG.

### ÖZ

**Amaç:** Endometriyal kanserde miyometrial invazyon, serviks tutulumu ve ayrıca pelvik lenf nodu metastazını saptamak için preoperatif görüntüleme tekniklerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerini karşılaştırmaktır.

Corresponding author: Alpay Yılmaz

Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecologic-  
Oncology, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Education  
and Research Hospital, Izmir, Türkiye

E-mail: dralpayyilmaz74@gmail.com

Application date: 23.05.2022

Accepted: 10.07.2022

**Gereç ve Yöntem:** 2005-2017 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle ameliyat olan hastaların tıbbi kayıtları kurumumuzun veri tabanından toplanmıştır. Endometrium kanserli hastaların 252 ultrasonografisi (USG), 89 bilgisayarlı tomografisi (BT), 147 manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve ameliyat sonrası patolojik raporları toplandı ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda 252 ultrasonografi (USG), 89 bilgisayarlı tomografi (BT), 147 manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri değerlendirildi. Derin myometrial invazyon arasında; tüm görüntüleme yöntemlerinin özgüllüğü düşük (sırasıyla %26,7, %37,9, %32,4) ancak daha yüksek duyarlılıkları (sırasıyla %68,5, %79,1, %89,4) vardır. Servikal invazyonu dışlamak için tüm modaliteler yüksek ve karşılaştırılabilir hassasiyetlere sahiptir (sırasıyla %98,3, %95,0, %87,0). USG ise BT ve MRG'ye göre servikal invazyonu saptamada üstünlüğe sahiptir (sırasıyla %71,4, %15,4, %22,7). BT, pelvik lenf nodu metastazının saptanması için MRG'den çok daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%87,5'e karşı %53,1).

**Sonuç:** Preoperatif görüntüleme yöntemleri, derin myometrial invazyon için yüksek hassasiyete sahiptir, ancak servikal tutulum ve pelvik lenf nodu metastazı için düşük tespit oranlarına sahiptir. Myometrial invazyon için MRG tercih edilmelidir, öte yandan USG servikal tutulumu saptamak için çok daha iyidir. BT'nin lenf nodu metastazları arasında diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Endometrial kanser, görüntüleme teknikleri, ultrason, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi.

## INTRODUCTION

The treatment modality in endometrial cancers based on surgical pathological staging. The depth of myometrial invasion (MI) and cervical involvement as intrauterine factors and lymph node metastasis as an extra uterine factor have an important impact on the treatment and prognosis of endometrial carcinoma (1-5). Although evaluation with transvaginal USG is the initial step for radiologic imaging, it has limited value to detect extra uterine spread. On the other hand, it has comparable detection rates with MRI for intrauterine spread such as myometrial invasion and cervical involvement. CT is a valuable technique for the distant spread of the disease. MRI has been shown superiority on CT to detect the local spread of the disease. Besides imaging modalities, the intraoperative frozen section has an important role to determine the myometrial invasion and cervical involvement. However, it may not be available in all surgical centers.

Radical surgery may not be required in low-risk patients who have no evidence of intrauterine or extra uterine involvement with preoperative imaging techniques. Thus, evaluation of intrauterine or extra uterine dissemination with preoperative imaging techniques and laboratory becomes more important especially in elderly patients with the additional disease who are avoided radical surgery.

In our study, we searched for the potentials of the preoperative imaging techniques to predict the

high-risk intrauterine pathological factors such as depth of MI, cervical involvement, and besides pelvic lymph nodal metastasis.

## MATERIALS and METHODS

The hospital records of 455 patients undergoing staging surgery for the diagnosis of endometrial cancer between 1 January 2005 and 31 December 2017 were reviewed in this retrospective study. Ethics committee approval was obtained from our institution before the study started (#2019-5/10).

The study included patients whose final pathology was representative of endometrial cancer. The stage of the disease was determined according to the FIGO 2009 criteria (6). Endometrioid adenocarcinoma tumors with grade 1-2 histology were classified as type 1 tumors and grade 3 histology and non-endometrioid tumors were classified as type 2. In our study, USG, CT, and MR imaging methods were compared with reference to the final pathology report in terms of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value in detecting myometrial invasion, cervical involvement, and pelvic lymph node involvement. The demographic, clinical findings of the cases were compared in order to reveal the factors that may affect the level of this compliance.

## Statistical Analyses

All data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software version

18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Kolmogorov–Smirnov test was used to determine whether numeric variables are distributed normally or not. The ability of USG, CT, MRI value to predict pelvic LAP, cervical involvement, lower uterine segment involvement, and myometrial invasion were examined by receiver operating characteristic (ROC) curve and their respective areas under the curve, in which sensitivity is plotted as a function of 1- specificity. A level of 95% confidence interval was used. A two-sided P value <0.05 was taken as statistically significant.

## RESULTS

In our study 252 USG, 89 CT, 147 MRI examinations were evaluated. To detect deep myometrial invasion MR had the highest sensitivity value (89.36%). USG proved its superiority to the CT and MRI for detecting cervical involvement (71.4% vs 15.4% and 22.7%). CT and MRI had very low sensitivities to visualize pelvic lymph-node metastasis (respectively 15.4%, 22.7%). For deep myometrial invasion, cervical involvement and lymph node metastasis all modalities had low positive predictive values (Table-1).

**Table-1.** Evaluation of imagine modalities for sensitivity, specificity, PPV, and NPV among MI, CI andpelvic lymph node metastasis.

<b>Sensitivity</b>	<b>USG (%)</b>	<b>CT (%)</b>	<b>MRI (%)</b>
MI 1/2<	68.5	79.1	89.36
Cervical involvement	71.4	15.4	22.7
pelvic LAP	-	2.1	16.6
<b>Specificity</b>			
MI1/2<	26,7	37.9	32.43
Cervical involvement	98.3	95.0	87.0
Pelvic LAP	-	87.2	53.1
<b>PPV</b>			
MI 1/2<	30.7	52.6	45.65
Cervical involvement	33.3	33.3	33.3
Pelvic LAP	-	14.2	32.0
<b>NPV</b>			
MI1/2<	72.3	73.3	86.2
Cervical involvement	89.7	87.4	87.7
Pelvic LAP	-	88.2	90.6

LAP: lymphadenopathy, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, MI:Myometrial invasion

## DISCUSSION

For preoperative staging, imaging by transvaginal USG and/or MRI is valuable to assess local tumor extent, and positron emission tomography-CT (PET-CT) and/or CT to assess lymph node metastases and distant spread. Although accuracy tests of preoperative imaging methods have shown some limitations, transvaginal USG, MRI, and CT may identify deep myometrial invasion, cervical stromal involvement, pelvic and/or Para aortic lymph node metastases, and distant spread.

In a recent meta-analysis, pooled estimated sensitivity and specificity for diagnosing deep myometrial invasion were 75% and 82% for transvaginal USG, and 83% and 82% for MRI (7). Even MRI showed better sensitivity than transvaginal USG for detecting deep myometrial invasion in women with endometrial cancer, the difference observed was not statistically significant (7). But in our study, there was a discrepancy in the efficacy of USG, CT, and MRI imaging modalities to exclude deep myometrial invasion due to very low specificity. On the other

hand, the sensitivity of all modalities is comparable with literature (7), where CT and MRI have 10 and 20% higher detection rates than USG (68.5% vs 79.1% vs 89.36%) (table).

Savelli et al showed that when done by an expert sonographer USG had good accuracy comparable with MRI for local staging (8). In our study, USG had much better sensitivity for cervical involvement, but we found that MRI had very low detection rates for cervical involvement.

CT and MRI imaging modalities are both comparable for the detection of pelvic lymph-nodal metastasis preoperatively. But CT has priority due to easy accessibility and shorter time (9). These lower results may be attributed to radiologists who are not specialized in the field of gynecology at the radiology department of the institution.

Due to the retrospective nature of our study, it has some limitations, lacking of prospective design which facilitates to exclude bias and enable optimal randomization. Another important confounding factor is the heterogeneity of the radiologist who is not specialized in the field of

gynecologic imaging techniques, which can be an explanation for low sensitivity for detection of cervical involvement and, low specificity to rule out deep myometrial invasion. To surpass inefficiency of detection rate, every center should make their radiologist specialized in specific fields.

## CONCLUSION

In medical centers where there is no facility for intraoperative pathologic evaluation for the extent of endometrial cancer, to achieve high accuracy for the extend of the disease preoperative imaging techniques may guide the surgeon to perform an optimal surgical approach for limiting the extent of the surgery, and in case of extra uterine spread findings on these radiologic imagines may also enable the surgeon to refer the patient to the tertiary health center where there is enough facility for optimal surgical staging.


**Conflict of interest:** All authors declare that there is no conflict of interest for this study.

## References

1. Kinkel K et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 1999 Sep; 212 (3): 711-8.
2. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825-832.
3. Morrow CP, Curtin JP, Townsend DG, Tumors of the endometrium. In: Morrow CP, Curtin JP, eds. *Synopsis of gynecologic oncology*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998:151-185.
4. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996;88: 394- 398.
5. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int. J Gynaecol Obstet* 1996; 53:23-30
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2): 103–104, indexed in Pubmed: 19367689.
7. Alcázar JL<sup>1</sup>, Gastón B<sup>2</sup>, Navarro B<sup>3</sup>, Salas R<sup>4</sup>, Aranda J<sup>5</sup>, Guerriero S<sup>6</sup>. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2017 Nov;28(6): e86.
8. Savelli L<sup>1</sup>, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, Mabrouk M, Manfredi R, Testa AC, Ferrandina G. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 May;31(5):560-6.
9. Ingrid S. Haldorsen, Helga B. Salvesen. What is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep* 2016 Apr; 18(4):25.

## Pedriatri pratiğinde transfontanel ultrasonografi

### Transfontanelle ultrasonography in pediatric practice

Hilal Aydın<sup>1</sup>  Selçuk Yazıcı<sup>2</sup>  Emrah Akay<sup>3</sup> 

Hatice Balcı<sup>4</sup>  Işınso Bıçakçioğlu<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

<sup>2</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hastalıkları Bölümü, Balıkesir, Türkiye

<sup>3</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

<sup>4</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hastalıkları Bölümü, Balıkesir, Türkiye.

<sup>5</sup> Malatya Gözde Akademi Hastanesi, Malatya, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, pediatri pratiğinde çeşitli endikasyonlar nedeni ile transfontanel ultrasonografi (TFUSG) istenilen hastaların tanısal profilinin ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, 01.08.2019-18.10.2021 tarihleri arasında, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları ile çocuk nöroloji polikliniklerinde çeşitli endikasyonlar ile transfontanel ultrasonografi istenilen 0-2 yaş arasındaki hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. TFUSG bulguları normal/normalin varyasyonları ve anormal olarak ikiye ayrıldı.

**Bulgular:** 77'si (%42,1) kız ve 106'sı (%57,9) erkek olmak üzere toplam 183 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 119,55±134,52 gün (1-700 gün) idi. En sık TFUSG istem nedenleri; çeşitli etiyolojiler (n=79, %43,2), nöbet (n=37, %20,2), ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü (n=23, %12,6) idi. 30 (%16,4) olguda TFUSG anormal olarak raporlandı. En sık anormal TFUSG bulguları; beyin omurilik sıvısı (BOS) mesafelerinde genişleme (n=8,%4,4), hidrosefali (n=7, %3,8), subaraknoid mesafede genişleme (n=5, %2,7) idi. TFUSG normal veya anormal olanlar arasında cinsiyet, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı ve baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,007, p=0,048, p=0,00).

**Sonuç:** 0-2 yaş arası hastalarda TFUSG bulgularında cinsiyet, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı ve baş çevresi açısından anlamlı farklılık saptanması çalışmamızı öne çıkaran özelliktir ve üzerinde daha kapsamlı çalışılması gereken bir bulgudur.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, ultrasonografi, tanı, klinik.

## ABSTRACT

**Aim:** In this study, it was aimed to reveal the diagnostic profile of the patients who underwent transfontanelle ultrasonography (TFUSG) for various indications in pediatric practice.

**Material and Methods:** In this study, the records of 0 to 2 years aged patients, who underwent transfontanelle ultrasonography for various indications at general pediatrics or pediatric neurology outpatient clinics of Balıkesir University, Faculty of Medicine between 01.08.2019-18.10.2021, were retrospectively analyzed. TFUSG findings were divided into two subgroups as normal/variations of normal and abnormal.

Sorumlu yazar: Hilal Aydın  
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir,  
Türkiye  
E-posta: drhilalaydin@gmail.com  
Başvuru tarihi: 07.02.2022 Kabul tarihi: 13.06.2022

**Results:** A total of 183 cases, 77 (42.1%) female and 106 (57.9%) male, were included in the study. The mean age of the cases was 119.55±134.52 days (1-700 days). The most common reasons for requesting TFUSG were; various etiologies (n=79, 43.2%), seizures (n=37, 20.2%), and a history of hospitalization in the neonatal intensive care unit (n=23, 12.6%). TFUSG was abnormal in 30 (16.4%) cases. The most common abnormal TFUSG findings were; enlarged cerebrospinal fluid (CSF) distances (n=8, 4.4%), hydrocephalus (n=7, 3.8%), and enlarged subarachnoid space (n=5, 2.7%). Among groups with normal or abnormal TFUSG results, statistically significant differences were found in terms of gender, birth weight according to gestational age and head circumference (p=0.007, p=0.048, p=0.00, respectively).

**Conclusion:** The significant difference in TFUSG findings of patients aged 0 to 2 years, in terms of gender, birth weight and head circumference according to gestational age is the feature that makes our study stand out and this finding that needs to be studied more comprehensively.

**Keywords:** Child, ultrasonography, clinic, diagnosis.

## GİRİŞ

Transfontanel ultrasonografi (TFUSG), bebek beynin anatomisini hızlı bir şekilde değerlendirilmesinde, normal ve anormal bulguların detaylarıyla saptanmasında oldukça etkili, uygun maliyetli ve noninvaziv bir tanı aracıdır (1, 2). Ultrasonografi, diğer görüntüleme yöntemlerinden (düz kafa grafisi ve bilgisayarlı tomografi) farklı olarak radyasyon tehlikesi içermemektedir. Nzeh ve arkadaşları, kraniyal ultrasonografinin gelişmekte olan ülkelerde bebek beynini görüntülemeye en iyi araç olduğunu belirtmişlerdir (1). TFUSG ile hidrosefali, subdural efüzyon, subdural hematoma, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve çeşitli konjenital anomallikleri içeren patolojiler saptanabilir (1, 3). TFUSG'de, supratentorial yapılar daha detaylı olarak değerlendirilebilirken infratentorial yapıların değerlendirilmesi nispeten kısıtlıdır. Aynı zamanda TFUSG'nin, küçük parankimal patolojileri, serebral enfarktüsü, minör vasküler anomalileri ve küçük hemanjiomlar gibi vasküler patolojileri saptamada da değeri kısıtlıdır (4). TFUSG'deki bir diğer kısıtlılık da görüntüleme kalitesinin cihazın çözünürlüğüne, radyoloji uzmanının beceri ve deneyimine bağlı olmasıdır (5, 6).

TFUSG, term ve pretermelerde beyin hasarının erken teşhisinde önemli bir yere sahiptir ve çoğu merkezde rutin olarak uygulanmaktadır (7, 8). Tüm prematüre bebeklere, dismorfik özellikleri, makrosefalisi, nöbet şüphesi olan term bebeklere ve 1. veya 5. dakika Apgar skoru 7'nin altında olan bebeklere TFUSG ile rutin tarama önerilmektedir. Bununla birlikte kanama, hipoksik hasar, intrauterin enfeksiyon, konjenital anomali, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin de TFUSG ile taranmasını öneren yayınlar vardır (9).

Bu çalışmada, pediatri pratiğinde çeşitli endikasyonlar nedeni ile TFUSG istenilen

hastaların tanısal profilinin ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 01.08.2019-18.10.2021 tarihleri arasında, Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları ile çocuk nöroloji polikliniklerinde çeşitli endikasyonlar ile transfontanel ultrasonografi istenilen 0-2 yaş arasındaki hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, başvurudaki yakınma ve TFUSG sonuçlarına hastane kayıtlarından ulaşıldı. Olgular yaş gruplarına göre 8'e ayrıldı (0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-12, 12-24 ay). Hasta kayıtlarından gestasyon haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, baş çevresi (mikrosefali, normosefali ve makrosefali) ile ilgili veriler elde edildi.

USG sonuçları, hastanemiz PACS (Radyolojik görüntüleme ve arşivleme sistemi) sistemi taranarak değerlendirildi. TFUSG bulguları; normal/normal varyasyonlar (hafif ventriküler asimetri, hafif periventriküler ekojenite, hafif frontal veya oksipital horn dominansı, septum pellucidum kisti, koroid pleksus düzensizliği, hafif koroid pleksus ekojenitesi) ve anormal olarak 2'ye ayrıldı. Tüm hastalar için TFUSG değerlendirilmesi konusunda deneyimli uzmanlar tarafından gerçekleştirildi.

Poliklinik başvurusu esnasında TFUSG görüntülemesi olan, TFUSG çekimi dış merkezde yapılan, fontaneli dar veya kapalı olduğu için veya herhangi bir sebeple TFUSG'si net değerlendirilemeyen olgular çalışmadan çıkarıldı.

## İstatiksel Analizler

Çalışmamızdaki veriler için demografik ve tanımlayıcı istatistiksel analiz kullanılmış olup



istatistiksel değerlendirme SPSS 23 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Betimleyici değişkenler ortalama±standart sapma olarak tanımlandı. Frekans değişkenler, sayı ve yüzdesi ile belirtildi. Normal dağılıma uymayan bağımlı gruplardan elde edilmiş, kategorik veriler

kullanılarak analiz edildi (Mann Whitney U testi, Ki kare testi). p değerinin <0,05 olarak saptanması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı (Etik kurul izin no:2021/230).

**Tablo-1.** Olguların klinik özellikleri.

<b>Yaş ortalaması (gün)</b>	119,55±134,52 (1-700) gün
<b>Cinsiyet</b>	
Kız n (%)	77 (%42,1)
Erkek n (%)	106 (%57,9)
<b>Doğum zamanı</b>	
Preterm n (%)	43 (%23,5)
Term n (%)	131 (%71,6)
*Ulaşılamayan veriler	9 (%4,9)
<b>Baş çevresi n (%)</b>	
<3p	8 (%4,4)
3-97p	126 (%68,9)
>97p	10 (%5,5)
*Ulaşılamayan veriler	39 (%21,3)
<b>Gestasyonel haftasına göre doğum ağırlığı</b>	
SGA n (%)	10 (%5,5)
AGA n (%)	144 (%78,7)
LGA n (%)	19 (%10,4)
*Ulaşılamayan veriler	10 (%5,5)
<b>Yaş grupları n (%)</b>	
0-1 ay	64 (%35)
1-2 ay	23 (%12,6)
2-3 ay	12 (%6,6)
3-4 ay	11 (%6)
4-5 ay	14 (%7,7)
5-6 ay	11 (%6)
6-12 ay	41 (%22,4)
12-24 ay	7 (%3,8)
<b>İstem endikasyonları n (%)</b>	
Makrosefali	5 (%2,7)
Mikrosefali	8 (%4,4)
Nöromotor gelişim geriliği	9 (%4,9)
İntrakraniyal kanama şüphesi	11 (%6)
Nöbet	37 (%20,2)
Santral sinir sistemi enfeksiyon şüphesi	5 (%2,7)
KİBAS şüphesi	4 (%2,2)
Travma	1 (%0,5)
İntrauterin enfeksiyon	1 (%0,5)
Yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü	23 (%12,6)
Çeşitli endikasyonlar (Takip, Rutin, Ön fontanelin normalden geniş olması, Uzamış sarılık, Yenidoğan sarılığı, Sendromik yüz görünümü, Diyabetik anne bebeği, makrozomik bebek)	79 (%43,2)

**Tablo-2.** TFUSG bulguları.

TFUSG bulguları	n (%)
<b>Normal bulgular</b>	146 (%79,78)
<b>Normal varyasyon</b>	7 (%3,8)
Kavum septum pellucidum	6 (%3,3)
Ventriküler asimetri	1 (%0,5)
<b>Anormal bulgular</b>	
Periventriküler lökomalazi	2 (%1)
İntraventriküler kist	1 (%0,5)
Koroid pleksus kisti	3 (%1,6)
Hidrosefali	7 (%3,8)
BOS mesafelerinde genişleme	8 (%4,4)
Subdural mesafede artma	1 (%0,5)
Subaraknoid genişleme	5 (%2,7)
Mega sisterna magna	1 (%0,5)
Germinal matriks kanaması	1 (%0,5)
Kalsifikasyon	1 (%0,5)

## BULGULAR

Çalışmaya 77'si (%42,1) kız ve 106'sı (%57,9) erkek olmak üzere toplam 183 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 119,55±134,52 gün (1-700 gün) idi. Kırk üç (%23,5) olgu preterm ve 135 (%71,6) olgu term idi. Sekiz (%4,4) olgu 3 persantil altında, 10 (%5,5) olgu 97 persantil üstündeydi. Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı küçük olan 10 olgu (%5,5) ve büyük olan 19 olgu (%10,4) idi.

TFUSG çekilen olgular en sık 0-1 ay (n=64, %35), 6-12 ay (n=41, %22,4) ve 1-2 ay (n=23, %12,6) yaş aralığında idi. TFUSG en sık istem nedenleri çeşitli etiyojiler (n=79, %43,2), nöbet (n=37, %20,2), yenidoğan yoğun bakıma yatış öyküsü (n=23, %12,6) iken en az istem nedenleri travma (n=1, %0,5), intrauterin enfeksiyon (n=1, %0,5) ve riskli gebelikti (n=1, %0,5) (Tablo-1).

Yüz elli üç (%83,6) olguda TFUSG normal ve 30 (%16,4) olguda TFUSG anormal olarak raporlandı (Tablo-2). En sık anormal TFUSG bulguları; beyin omurilik sıvısı (BOS) mesafelerinde genişleme (n=8,%4,4), hidrosefali (n=7, %3,8), subaraknoid mesafede genişleme (n=5, %2,7) iken en az anormal bulgular periventriküler lökomalazi (n=2, %1), ventrikül kisti (n=1, %0,5), subdural mesafede artma (n=1, %0,5), germinal matriks kanaması (n=1, %0,5), kalsifikasyon (n=1, %0,5), mega sisterna magna (n=1, %0,5) idi. En sık görülen normalin varyasyonu kavum septum pellucidum idi (n=6, %3,3).

TFUSG normal veya anormal olanlar arasında cinsiyet, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı ve baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,007, p=0,048, p=0,00).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada TFUSG %16,4 oranında anormal olarak raporlandı. En sık anormal TFUSG bulguları; beyin omurilik sıvısı (BOS) mesafelerinde genişleme (%4,4), hidrosefali (%3,8), subaraknoid mesafede genişlemeydi (%2,7). En sık görülen normalin varyasyonu kavum septum pellucidum idi (%3,3).

Hsu ve ark. TFUSG'si çekilen 37-42 hafta arasındaki 3186 yenidoğanı içeren çalışmalarında E/K oranını 1,09 olarak bildirmişlerdir (7). Eze ve Enekegwu ise bu oranı 1,03 olarak belirtmişlerdir (10). Nagaraj ve ark. 62 preterm bebeği içeren araştırmalarında E/K oranını 1,69 olarak saptamışlardır (11). Bizim çalışmamızda E/K oranı 1,37 idi ve diğer çalışmalarla uyumlu olarak erkek cinsiyet çoğunluğu oluşturmaktaydı.

Eze ve Enekegwu, TFUSG çekilen olguların çoğunluğunun (%85,96, n=98) term bebekler olduğunu bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak term bebeklerin çoğunluk oluşturduğu (%71,6) gözlemlendi.

Eze ve Enekegwu, olguların %47,37'sine 0-1 ay, %12,28'ine 1-2 ay, %14,04'üne 2-3 ay, %6,14'üne 4-5 ay, %1,75'ine ise 5-6 ay arasında TFUSG çekildiğini bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda ise TFUSG çekilen olguların en sık



yenidoğan döneminde (%35), ve 6-12 ay (%22,4) arasında olduğu saptanmıştır.

Eze ve Enekegwu en sık TFUSG istem nedenlerini hidrosefali (%29,82), kafa içi kanama (%16,67), nöbet (%14,04), menenjit sonrası değerlendirme (%14,91) ve ensefalosel (%8,77) olduğunu bildirmişlerdir (10). En az istem nedenleri ise pariyetal çıkıntı (%1,75), doğum travması (%2,63), hemiatrofi (%2,63), proptozis (%2,63), subkutan doku ödemi (%2,63) ve mikrosefali (%3,51) olarak ifade edilmiştir (10). Bizim çalışmada en çok TFUSG istem endikasyonları; çeşitli etiyojiler [takip, rutin, ön fontanelin normalden geniş olması, uzamış sarılık, yenidoğan sarılığı, sendromik yüz görünümü, diabetik anne bebeği, makrozomik bebek] (%43,2), nöbet şüphesi (%20,2), yenidoğan yoğun bakıma yatış öyküsü (%12,6) ve intrakranyal kanama şüphesi (%6) idi.

Literatürde TFUSG çekilen bireylerde anormallik saptanma oranı değişkenlik göstermektedir. Wang ve ark. TFUSG çekilen 2309 bebekte anormallik saptama insidansını %0,25 olarak belirtmiştir (12). Bu oranı, Gover ve ark. %3,8, Heibel ve ark. %9, Nagaraj ve ark. (preterm bebeklerde) %16,1 olarak bildirmişlerdir (11, 13, 14). Eze ve Enekegwu, TFUSG'de %52,63 oranında anormal bulgular saptadıklarını ve en sık saptanılan anormal bulguların ise hidrosefali (%37,72), sefal hematoma (%5,26), ensefalosel (%4,39), periventriküler lökomalazi (%3,51) ve subgaleal kist (%1,75) olduklarını belirtmişlerdir (10). Nzeh ve ark. yaşları 1 gün-11 ay (ortalama 2,6 ay) arasında değişen 98 bebeğin TFUSG'sinde %42,9 oranında anormal bulgular saptadıklarını ve en sık anormal bulguların arasında hidrosefalinin (%38) olduğunu bildirmişlerdir (1).

Literatürde TFUSG ile ilgili çok fazla sayıda olguyu içeren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi, Ballardini ve ark.'nın 37-42 hafta arasındaki sağlıklı yenidoğanlara taburculuk öncesi (doğumdan 48-72 saat sonra) ve yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitesine (bir veya daha fazla) yatışı olan yenidoğanları içeren toplam 6771 bebeğin TFUSG sonuçlarını inceledikleri çalışmadır. Bu çalışmada TFUSG'de anormallik saptanma oranı %1,7 olup en sık saptanılan anormallikler ise koroidal veya subependimal kist, pleksus düzensizliği, hafif ventriküler genişleme ve talamik striatal damarların ekojenitesi olarak belirtilmiştir (15). Bu çalışmada Ballardini ve ark. asemptomatik term

bebeklerde rutin TFUSG uygulamasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir (15). Bir diğer araştırma ise Hsu ve ark.'nın 37-42 hafta arasındaki 3186 yenidoğanı içeren çalışmasıdır (7). Hsu ve ark. TFUSG'de %6,4 oranında anormallik saptanmıştır (7). En sık saptanan anormallikler; küçük kistik lezyonlar, hafif kanama ve hafif ventriküler bozukluklardır (7). Bu çalışmada en sık görülen normalin varyasyonu kavum septum pellucidum (%91,4) olarak saptanmıştır (7). Smith ve ark. 27 makrosefali bebeği içeren çalışmalarında, TFUSG'de olguların %55,6'sında BOS birikiminin arttığını [ventriküllerde (%25,9), subaraknoid mesafede (%25,9) ve ventrikül-subaraknoid mesafede (%3,8)] saptamışlardır (16). Bizim çalışmamızda TFUSG'de anormallik saptanma oranı %16,4 idi. En sık saptanan anormal bulgular; BOS mesafelerinde genişleme (%4,4), hidrosefali (%3,8), subaraknoid mesafede genişleme (%2,7), en az saptanan anormal bulgular; ventrikül kisti (%0,5), subdural mesafede artma (%0,5), germinal matriks kanaması (%0,5), kalsifikasyon (%0,5) ve mega sisterna magna (%0,5) idi.

Çeşitli çalışmalarda subependimal kistler ve koroid pleksus kistleri yenidoğan döneminde kraniyal ultrason taramalarında yaygın olarak saptanmıştır ve yenidoğan popülasyonunun %1-5'inde bildirilmiştir (17, 18). Bizim çalışmada ise koroid pleksus kistleri %1,6 oranında saptanmıştır.

Serebral kanama, gestasyonel döneme bağlı olarak farklı paternler gösterebilir ve prematüre bebekler germinal matriks kanaması ve periventriküler lökomalazi açısından daha yüksek risk altındadır. Term bebeklerde subdural, subaraknoid ve koroid pleksus seviyelerinde kanama görülebilir (19, 20). Bununla birlikte yenidoğanda kranyal ultrasonografi beyin hasarı durumlarında ilk sıradaki görüntüleme yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Wang ve ark. TFUSG ile sağlıklı term yenidoğanların %0,26'sında major beyin lezyonları (intrakranyal kanama, korpus kallosum agenezisi ve lakuner enfarktüs) saptamışlardır (12). Heibel ve ark. sağlıklı term yenidoğanların %3,5'inde farklı derecelerde intrakranyal kanama saptandığını bildirmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda sağlıklı term yenidoğanlarda hafif germinal matriks kanaması %0,5 oranında saptandı.

Çalışmaya alınan olgu sayısının az olması, merkezimizde yenidoğan yoğun bakım ünitesi olmaması nedeni ile riskli bebek takibinin efektif

yapılamaması ve üçüncü basamak bir merkez olmamız nedeniyle çoğu hastanın TFUSG çekilerek tarafımıza refere edilmeleri sebebiyle tanı profilimizin homojen dağılmadığını düşünmekteyiz. Aynı zamanda her TFUSG'nin farklı bir radyolog tarafından değerlendirilmesi de önemli bir kısıtlılık nedenidir. Bununla birlikte TFUSG normal veya anormal olanlar arasında cinsiyet, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı ve baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanması çalışmamızı öne çıkaran bir özelliktir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, TFUSG beyin hasarını, konjenital malformasyonları, beyin lezyonları gibi patolojileri teşhis etmede klinik pratikte çok yararlı bir tanı aracıdır. Bu çalışmada pediatri pratiğinde çeşitli nedenlerle istenilen TFUSG'nin tanısal profilinin ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Bu konu ile ilgili daha fazla sayıda olguyu içeren, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

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


## Kaynaklar


1. Nzeh DA, Erinle SA, Saidu SA, Pam SD. Transfontanelle ultrasonography: an invaluable tool in the assessment of the infant brain. *Trop Doct.* 2004 Oct; 34(4): 226-7. doi: 10.1177/004947550403400413. PMID: 15510949.
2. Harmat G. Intracranial sonography in infancy. *Acta Paediatr Hung.* 1985; 26(1): 15-29. PMID: 3885973.
3. Dawbury K. Ultrasound of the infant brain. In: Sutton D (ed). *Textbook of radiology and imaging 6 th edition.* Churchill Livingstone, London; 1998:1651-56.
4. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Mar; 76(2): F88-93. doi: 10.1136/fn.76.2.f88. PMID: 9135286; PMCID: PMC1720626.
5. Leijser LM, Liauw L, Veen S, de Boer IP, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Comparing brain white matter on sequential cranial ultrasound and MRI in very preterm infants. *Neuroradiology.* 2008 Sep; 50(9): 799-811. doi: 10.1007/s00234-008-0408-4. Epub 2008 Jun 11. PMID: 18545992.
6. Leijser LM, de Bruïne FT, Steggerda SJ, van der Grond J, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. *Early Hum Dev.* 2009 Feb; 85(2): 101-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.11.010. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19144474.
7. Hsu CL, Lee KL, Jeng MJ, et al. Cranial ultrasonographic findings in healthy full-term neonates: a retrospective review. *J Chin Med Assoc.* 2012 Aug; 75(8): 389-95. doi: 10.1016/j.jcma.2012.06.007. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22901723.
8. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol.* 2010 Feb; 34(1): 28-38. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.002. PMID: 20109970.
9. Sims ME, Halterman G, Jasani N, Vachon L, Wu PY. Indications for routine cranial ultrasound scanning in the nursery. *J Clin Ultrasound.* 1986 Jul-Aug; 14(6): 443-7. doi: 10.1002/jcu.1870140607. PMID: 3091644.
10. Eze KC, Enukegwu SU. Transfontanelle ultrasonography of infant brain: analysis of findings in 114 patients in Benin City, Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2010 Jun; 13(2): 179-82. PMID: 20499752.
11. Nagaraj N, Swami S, Berwal PK, Srinivas A, Swami G. Role of cranial ultrasonography in evaluation of brain injuries in preterm neonates. *Indian Journal of Neonatal Medicine and Research.* 2016; 4(2): 5-8.
12. Wang LW, Huang CC, Yeh TF. Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology.* 2004 May; 46(5): 368-73. doi: 10.1007/s00234-003-1160-4. Epub 2004 Apr 22. PMID: 15103432.
13. Gover A, Bader D, Weinger-Abend M, et al. Head ultrasonography as a screening tool in apparently healthy asymptomatic term neonates. *Isr Med Assoc J.* 2011 Jan; 13(1): 9-13. PMID: 21446229.
14. Heibel M, Heber R, Bechinger D, Kornhuber HH. Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. *Neuroradiology.* 1993; 35(2): 85-91. doi: 10.1007/BF00593960. PMID: 8433799.
15. Ballardini E, Tarocco A, Rosignoli C, Baldan A, Borgna-Pignatti C, Garani G. Universal Head Ultrasound Screening in Full-term Neonates: A Retrospective Analysis of 6771 Infants. *Pediatr Neurol.* 2017 Jun; 71: 14-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.03.012. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28449983.

16. Smith R, Leonidas JC, Maytal J. The value of head ultrasound in infants with macrocephaly. *Pediatr Radiol*. 1998 Mar; 28(3): 143-6. doi: 10.1007/s002470050315. PMID: 9561530.
17. Fernandez Alvarez JR, Amess PN, Gandhi RS, Rabe H. Diagnostic value of subependymal pseudocysts and choroid plexus cysts on neonatal cerebral ultrasound: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Nov; 94(6): F443-6. doi: 10.1136/adc.2008.155028. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19321510.
18. van Baalen A, Versmold H. Anterior choroid plexus cysts: distinction from germinolysis by high-resolution sonography. *Pediatr Int*. 2008 Feb; 50(1): 57-61. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02512.x. PMID: 18279206.
19. Zielonka-Lamparska E, Wieczorek AP. Usefulness of 3D sonography of the central nervous system in neonates and infants in the assessment of intracranial bleeding and its consequences when examined through the anterior fontanelle. *J Ultrason*. 2013; 13(55): 408–17.
20. Rath C, Suryawanshi P. Point of care neonatal ultrasound—head, lung, gut and line localization. *Indian Pediatr*. 2016; 53(10): 889–99.

## Prevalence of lipoprotein lipase mutation in patients with severe hypertriglyceridemia and the characteristic features of hypertriglyceridemic pancreatitis


### *Şiddetli hipertrigliseridemili hastalarda lipoprotein lipaz mutasyon prevalansı ve hipertrigliseridemik pankreatitin karakteristik özellikleri*

Utku Erdem Soyaltın<sup>1</sup> 

Ayşe Bengü Kandemir Bozkurt<sup>2</sup> 

Asli Ece Solmaz<sup>3</sup> 

Gulden Hakverdi<sup>4</sup> 

İlgin Yıldırım Sımsır<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Disorders, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Department of Medical Genetic, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

<sup>4</sup> Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** We conducted a retrospective study with the aim of determining the prevalence of lipoprotein lipase (LPL) mutation in patients with severe hypertriglyceridemia (HTG) and to study differences in characteristic features of HTG induced acute pancreatitis (AP).

**Materials and Methods:** Seventy adults with a serum triglyceride (TG) level  $\geq 500$  mg/dL were included in the study. Baseline characteristics, LPL mutation and risk factors between those with and without HTG-AP were compared.

**Results:** The mean age was  $43 \pm 12$  years, and males accounted for 55.7%. Of the patients 35 had TG level  $< 2000$  mg/dL, and 35 patients had TG  $\geq 2000$  mg/dL. LPL mutation was found in 19 (27.1%) of the cases. The prevalence of AP was 67.1% (47 patients). Younger age, TG level, hemoglobin A1c (HbA1c) were significantly independent risk factors for the development of HTG-AP. When patients were divided into groups based on TG levels (group 1 with TG  $< 2000$  mg/dL, group 2 TG  $\geq 2000$  mg/dL) the prevalence of AP was significantly higher in group 2 (51.4% vs. 82.9%). Age and HbA1c lost their significance for development of AP. When the relationship between the frequency of AP and TG value was evaluated, the specificity of TG threshold value for developing AP was found to be 2235 mg/dL. There was no difference in prevalence of AP and TG level between mutation detected and undetected groups.

**Conclusion:** There was no difference in prevalence of AP and TG level between variant detected and undetected groups. In contrast to the literature, higher levels of TG cut-off points to develop AP was determined.

**Keywords:** Hypertriglyceridemia, lipoprotein lipase, acute pancreatitis.

## ÖZ

**Amaç:** Şiddetli hipertrigliseridemili (HTG) hastalarda lipoprotein lipaz (LPL) mutasyon prevalansını belirlemek ve LPL varyantı olan ve olmayan HTG kaynaklı akut pankreatitin (AP) karakteristik özelliklerindeki farklılıkları araştırmak amacıyla retrospektif bir çalışma amaçladık.

Corresponding author: İlgin Yıldırım Sımsır  
Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology  
and Metabolism Disorders, Faculty of Medicine, Ege  
University, Izmir, Türkiye  
E-mail: [ilginyildirim@hotmail.com](mailto:ilginyildirim@hotmail.com)  
Application date: 10.04.2022 Accepted: 27.09.2022

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya serum trigliserid (TG) düzeyi  $\geq 500$  mg/dL olan 70 yetişkin dahil edildi. HTG-AP'i olan ve olmayan olgular arasındaki temel özellikler, LPL mutasyonunu ve risk faktörleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama yaş  $43 \pm 12$  idi ve erkekler çalışma popülasyonunun %55.7'sini oluşturuyordu. 35 hastada TG düzeyi  $< 2000$  mg/dL, 35 hastada TG  $\geq 2000$  mg/dL idi. 19 olguda (%27.1) LPL mutasyonu saptandı. AP prevalansı %67.1 (47 hasta) idi. Korelasyon analizinde genç yaş, TG düzeyi, hemoglobin A1c (HbA1c) HTG-AP gelişimi için anlamlı derecede bağımsız risk faktörleriydi. Hastalar TG düzeylerine göre iki gruba ayrıldığında (TG  $< 2000$  mg/dL olanlar grup 1, grup 2 TG  $\geq 2000$  mg/dL) AP prevalansı grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti (%51.4'e karşı %82.9), yaş ile HbA1c AP gelişimi için anlamsız saptandı. AP sıklığı ile TG değeri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, TG eşik değerinin pankreatit gelişimi için özgülüğü 2235 mg/dL bulunmuştur. Mutasyon saptanan ve saptanamayan gruplar arasında AP ve TG prevalansı açısından fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Varyant saptanan ve saptanamayan gruplar arasında AP ve TG düzeyi açısından fark yoktu. Literatürden farklı olarak, AP geliştirmek için daha yüksek seviyelerde TG kesme noktası belirlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Hipertrigliseridemi, lipoprotein lipaz, akut pankreatit.

## INTRODUCTION

Hypertriglyceridemia (HTG) is the third leading cause of acute pancreatitis (AP) and the estimated prevalence of hypertriglyceridemic AP (HTG-AP) is 1.3 to 10% (1). Accepted underlying pathophysiologic mechanisms for HTG-AP are; excess free fatty acids formed from excess triglyceride (TG) cause pancreatic acinar and capillary injury and hyperviscosity resulting from chylomicronemia leads to impaired pancreatic blood flow that resulted in further pancreatic injury (2-4).

Dietary fat carried in chylomicrons, and very-low-density lipoprotein (VLDL) synthesized from the liver are the two main sources of plasma TG. In capillaries within fat and muscle tissue, VLDL and chylomicrons are hydrolyzed into free fatty acids by lipoprotein lipase (LPL) which uses apolipoprotein (apo) C-II as a cofactor. As a consequence of increased dietary intake, increased production from the liver and intestine, or through decreased peripheral catabolism (mainly from reduced LPL activity), TG-rich lipoproteins and TG increase in plasma (5-7).

Severe HTG is defined as TG  $> 500$  mg/dL in the ATP III guideline and 1000-1999 mg/dL in the Endocrine Society clinical practice guideline (8, 9). Because of the chylomicrons usually presents when TG level  $\geq 1000$  mg/dL, this TG level is often cited as a cut-off value to develop pancreatitis. But some, advocate that the risk of pancreatitis increases when TG  $> 500$  mg/dL. Nevertheless, not all patients with severe HTG develops AP, but the general rule says that "the higher the levels of TG, the higher the probability to suffer from AP" (8). In the post genome era,

molecular basis for primary HTG has been found in less than 5% of cases and LPL deficiency has autosomal recessive inheritance and its prevalence has been reported as 1-2/1.000.000 in the literature (5, 10, 11).

We conducted a retrospective study with the aim of determining the prevalence of LPL mutation in patients with severe HTG (TG  $\geq 500$  mg/dL) and to study difference in characteristic features of HTG induced pancreatitis with and without LPL mutation groups.

## MATERIALS and METHODS

In this retrospective study, 70 adults with a serum TG level  $\geq 500$  mg/dL were included. Patients with severe HTG in endocrinology clinic record system were analyzed. Ethics approval was obtained from the Hospital Ethics Committee (19-5T/12). Inclusion criteria for this study were adult patients ( $\geq 18$  years) who were found to have a fasting TG  $\geq 500$  mg/dL from 2013 to 2018. Exclusion criteria included age  $< 18$  years, TG  $< 500$  mg/dL, alcohol use and cholelithiasis. A diagnosis of HTG-AP was made when any two of the following three criteria were present: abdominal pain characteristic of pancreatitis, computed tomography (CT) evidence of pancreatitis or serum lipase levels three times the upper level of normal (12). In cases where multiple episodes of pancreatitis occurred in the same patient, the first episode of AP was included in the analysis.

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using a QIAcube (Qiagen GmbH, Germany) according to the manufacturer's recommendations. All exons and intron-exon junctions of the LPL (NM\_000237)

gene were analyzed by direct sequencing. Detected variants were compared to Human Gene Mutation Database (HGMD), Ensembl and National Center for Biotechnology Information (NCBI) databases. Pathogenicity of novel variants were predicted using in silico tools, Mutation Taster, PolyPhen-2 and SIFT. The detected mutations were analyzed with databases. The newly detected variations were evaluated with in-silico modeling programs.

### Statistical Analyses

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25 software (IBM Corp) was used for all statistical analysis. Descriptive statistics were reported as percentages for binary and categorical variables as mean and standard deviation (SD) if normally distributed and as median (minimum-maximum) if nonnormally distributed for numerical variables.

The normal distribution of the numerical variables was tested by Shapiro-Wilk ( $n < 50$ ) and Kolmogorov-Smirnov ( $n \geq 50$ ) tests. The significance of association between categorical variables were assessed by the  $\chi^2$  test. Numerical variables were compared between two groups by the independent-samples  $t$  test, or alternatively, by the nonparametric Mann-Whitney test.

Multivariate correlation analysis was used to test the association of age, TG levels, Diabetes Mellitus (DM) and LPL mutation with AP (Table-2). Linear regression analysis was used to determine most valuable risk factor for AP.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to describe the best predictors for TG level for AP development. A 2-tailed  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

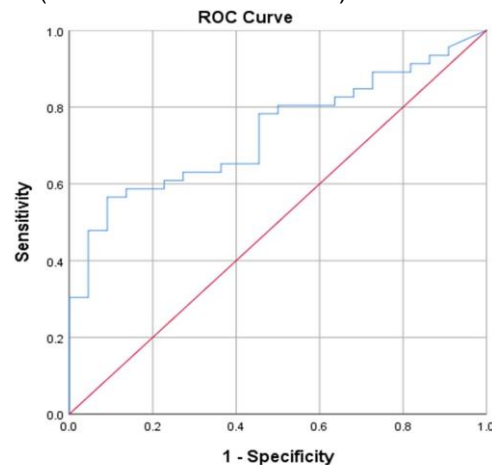
### RESULTS

Based on the inclusion criteria, a total of 70 patients with TG  $\geq 500$  mg/dL were included in the study; 35 patients had TG between 500 and 1999 mg/dL, and 35 patients had TG  $\geq 2000$  mg/dL. The clinical and laboratory characteristics are shown in Table-1. Mean age was  $43 \pm 12$  years, and males accounted for 55.7% of the study population.

A previous diagnosis of DM was found in 62.9% of patients and DM prevalence was comparable among patients with and without AP. Interestingly, mean hemoglobin A1c (HbA1c) values were higher in patients without AP (9.4% vs 11.8%;  $p = 0.02$ ).

The prevalence of AP in patients with severe HTG in this study was 67.1% (47 patients). Patients with AP were significantly younger than those without AP (41 years vs. 48 years;  $p = 0.04$ ). There was no significant difference in prevalence of AP between male and female patients (51.1% vs. 48.9%).

In correlation analysis younger age, TG level and HbA1c were significantly independent risk factors for the development of HTG-AP (Table-2). Between these three components, TG level was the most prominent risk factor in the linear regression analysis ( $p = 0.009$ ). The median TG level for patients with AP was higher than in those without AP (2437 mg/dL vs. 1270 mg/dL;  $p = 0.003$ ). When patients were divided into two groups based on TG levels (group 1 with TG between 1000 and 1999 mg/dL; group 2 TG  $\geq 2000$  mg/dL) the prevalence of AP was significantly higher in group 2 (51.4% vs 82.9%), and age along with HbA1c lost their significance for to development of AP (Table-3). When the relationship between the frequency of pancreatitis and TG value was evaluated in the ROC curve, the specificity of TG threshold value to develop pancreatitis was found to be high at 2235 mg/dL (Figure-1). The areas under the ROC curve of TG 0.734 (with 95% CI 0.617-0.851).



**Figure-1.** The relationship between hypertriglyceridemia and pancreatitis was evaluated by ROC curve. TG threshold value for the development of pancreatitis was found to be high at 2235 mg/dL.

Among 70 patients, 19 different cases (27.1%) had 13 different LPL gene mutations (Table-4). These mutations were heterozygous in 9 patients, homozygous in 9 patients and compound heterozygous in 1 patient. When the



patients were examined according to mutation types, 8 novel mutations were detected in 12 patients (7 missense and 1 splicing mutation). There was no difference in prevalence of AP and TG level between mutation detected and undetected group (Table-5). When these 19 cases were evaluated in terms of heterozygous and homozygous mutation state there was no

difference in TG level and prevalence of AP (Table-6). The mean score of HbA1c of the heterozygous mutation group was  $9.8 \pm 2.5$  vs  $8.9 \pm 4.3$  in the homozygous mutation group. The mean score of body mass index (BMI) of the heterozygous mutation group was  $30.2 \pm 2.0$  vs  $25.1 \pm 4.9$  in the homozygous mutation group.

**Table-1.** Baseline characteristics for all patients with severe HTG (n: 70).

Variables	Findings
Male (n (%))	39 (55.7)
Age, years (mean $\pm$ SD)	43 $\pm$ 12
TG (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	2253 $\pm$ 1450
Patients with LPL (n (%))	19 (27.1)
Pregnancy (n (%))	5 (7.1)
Pancreatitis (n (%))	47 (67.1)
Plasmapheresis (n (%))	33 (47.1)
Diabetes (n (%))	44 (62.9)
HbA1c (%) (mean $\pm$ SD)	10.2 $\pm$ 3.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (mean $\pm$ SD)	28.2 $\pm$ 4.9

Abbreviations: BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, HTG: hypertriglyceridemia, LPL: lipoprotein lipase, SD: standard deviation, TG: triglyceride

**Table-2.** Factors associated with acute pancreatitis in patients with severe HTG (n: 70).

	Patients with pancreatitis (n: 47)	Patients without pancreatitis (n: 23)	p
Male (n (%))	23 (48.9)	16 (69.6)	0.103
Patients with LPL mutation (n (%))	15 (31.9)	4 (17.4)	0.259
Age in years, (mean $\pm$ SD)	41 $\pm$ 11	48 $\pm$ 14	0.04*
TG (mg/dL) med (min-max)	2437 (500-6678)	1270 (500-3167)	0.003*
Patients with diabetes (n (%))	30 (63.8)	14 (60.9)	0.81
HbA1c (%) (mean $\pm$ SD)	9.4 $\pm$ 2.5	11.7 $\pm$ 3.6	0.02*
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (mean $\pm$ SD)	27.8 $\pm$ 5.0	29.0 $\pm$ 4.5	0.344

Abbreviations: BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, HTG: hypertriglyceridemia, LPL: lipoprotein lipase, med: median, max: maximum, min: minimum, SD: standard deviation, TG: triglyceride

**Table-3.** Characteristics for patients according to TG level (n: 70).

	TG >2000 mg/dL (n: 35)	TG <2000 mg/dL (n: 35)	p
Male (n (%))	19 (45.3)	20 (57.1)	0.81
Patients with LPL mutation (n (%))	11 (31.4)	8 (22.9)	0.42
Age in years (mean $\pm$ SD)	42 $\pm$ 11	45 $\pm$ 13	0.19
TG (mg/dL) med (min-max)	3023 (2008-6678)	1106 (500-1996)	<0.001*
Patients with pancreatitis (n (%))	29 (82.9)	18 (51.4)	0.005*
Patients with diabetes (n (%))	23 (65.7)	21 (60.0)	0.621
HbA1c (%) (mean $\pm$ SD)	9.8 $\pm$ 2.5	10.5 $\pm$ 3.7	0.476
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (mean $\pm$ SD)	27.7 $\pm$ 5.5	28.8 $\pm$ 4.2	0.352

Abbreviations: BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, LPL: lipoprotein lipase, med: median, max: maximum, min: minimum, SD: standard deviation, TG: triglyceride

**Table-4.** Variant of the LPL gene.

Protein	Mutation cDNA	Mutation type	Additional information
p.L99P	c.296T>C	Missense	Novel
p.A125T	c.373G>A	Missense	Novel
p.G186E	c.557G>A	Missense	Novel
p.G215E	c.644G>A	Missense	
p.I221T	c.662T>C	Missense	
p.V227A	c.680T>C	Missense	Novel
p.R270C	c.808C>T	Missense	
p.H273R	c.818A>G	Missense	
p.N318S	c.953A>G	Missense	
p.R333C	c.997C>T	Missense	Novel
p.L392P	c.1175T>C (p.Leu392Pro)	Missense	Novel
p.C465Y	c.1394G>A	Missense	Novel
IVS1-1G>A	c.89-1G>A	Splicing	Novel

**Table-5.** Characteristics for patients according to LPL state (n: 70).

	With LPL variant (n: 19)	Without LPL variant (n: 51)	p
Male (n (%))	8 (42.1)	31 (60.8)	0.162
Age, years (mean ± SD)	45 ± 15	43 ± 11	0.418
TG (mg/dL) med (min-max)	2045 (500-6678)	1977 (577-5412)	0.890
Patients with pancreatitis (n (%))	15 (78.9)	32 (62.7)	0.259
Patients with diabetes (n (%))	9 (47.4)	35 (68.6)	0.102
HbA1c (%) (mean ± SD)	9.6 ± 2.7	10.3 ± 3.2	0.559
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	26.4 ± 4.2	28.9 ± 4.9	0.049

Abbreviations: BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, HTG: hypertriglyceridemia, LPL: lipoprotein lipase, med: median, max: maximum, min: minimum, SD: standard deviation, TG: triglyceride

**Table-6.** Characteristics for patients according to variant state (n:19).

	Homozygous LPL variants (n: 10)	Heterozygous LPL variants (n: 9)	p
Male (n (%))	4 (40.0)	4 (44.4)	1.000
Age, years (mean ± SD)	43 ± 16	48 ± 13	0.542
TG (mg/dL) (mean ± SD)	2005 ± 1063	2797 ± 2247	0.331
Patients with pancreatitis (n (%))	9 (90.0)	6 (66.7)	0.303
Patients with diabetes (n (%))	2 (20.0)	7 (77.8)	0.023

Abbreviations: LPL: lipoprotein lipase, SD: standard deviation, TG: triglyceride

## DISCUSSION

In our study, LPL mutation was found in 19 (27.1%) of 70 cases. Because of the small sample size of the study, this prevalence does not reflect the community prevalence but the LPL mutation was seen in approximately one third of

the study group and this should not be ignored. There was no difference observed in the prevalence of pancreatitis and TG values between the LPL mutation and non-mutation groups and also between LPL mutation heterozygous and homozygous groups.



Thirteen different mutations were detected in 19 patients. The N318S mutation was the most common mutation, homozygous in one patient and heterozygous in four patients. The N318S mutation is one of the most common mutations in Europe, with a frequency of carriers of ~5% and studies have shown that N318S mutation is related to reducing the catalytic activity of LPL by 40% (13, 14).

Another common mutation was the G215E mutation. Two cases were homozygous, one was heterozygous and one was compound heterozygous associated with L392P mutation. The origin of this change is not clear and has been identified in different ethnic groups around the World and the G125E mutation has been reported to cause complete loss of catalytic activity of LPL. It has been associated with familial LPL deficiency in homozygous or compound heterozygous state and hyperlipoproteinemia in heterozygous state (15-17).

Each of the remaining 11 mutations were detected in only one patient. 8 of these were not defined in the databases and were reported for the first time in this study. Functional analysis and larger studies are needed to confirm the clinical effect of these new mutations.

Familial hyperchylomicronemia is a rare disorder, which is attributed to single gene mutation in LPL and apo C-II and it usually seen in childhood period. Polygenic chylomicronemia usually seen in adulthood period and is related to simultaneous different point mutation in LPL, apo C-II, apo C-III, apo A-V, GPIHBP1, and LMF1 genes locus. In our study population, there were no patients with defined HTG in childhood, therefore all LPL mutations detected were probably associated with polygenic chylomicronemia or were single point mutations but had residual LPL activity, they suffered triggering factors in adulthood period and became clinically apparent (18, 19).

The prevalence of HTG-AP in our cohort was 67.1%, which is very higher than (8 to 31%) reported by a recent systematic review of observational studies (20). Because of being a tertiary center, this very high prevalence may be related to referral of patients with a history of pancreatitis or high risk of pancreatitis to our clinic.

It was remarkable that there was a 2-fold difference between the TG values of the patients with and without pancreatitis ( $p = 0.003$ ). When

the relationship between the frequency of pancreatitis and TG value was evaluated in the ROC curve, the specificity of TG threshold value to develop pancreatitis was found to be high at 2235 mg/dL (Figure-1). In contrast to the literature, in the previous studies and in our study, higher levels of TG cut-off points to develop AP was found (21, 22). Despite appropriate medical treatment, patients with TG levels greater than 1000 mg/dL are recommended to consider lipid-apheresis (23, 24). With new clinical findings, we think that new TG level cut-off point must be determined for lipid-apheresis treatment.

In type 2 diabetes worse metabolic control is related with high TG level. The mean HbA1c (%) of the patients with pancreatitis ( $9.4 \pm 2.5$ ) was significantly lower than that of the patients without pancreatitis ( $11.7 \pm 3.6$ ) ( $p = 0.02$ ). This was an unpredictable finding for us and we did not record patients medication history throughout the study, so maybe we can speculate that if worse metabolic control patients may be using insulin and insulin may protect them against pancreatitis by stimulating LPL.

Patients who developed AP were younger, and younger age showed to be an independent risk factor associated with AP in previous studies (21, 25). There was no clear explanation in the literature why older patients with similar risk factors less suffer AP.

The major limitations of our study were the small number of the study group and the lack of registered medical therapies due to retrospective evaluation.

## CONCLUSION

In our study, LPL mutation was found in 19 (27.1%) of 70 cases. Because of the small sample size of the study this prevalence does not reflect the community prevalence, but the LPL mutation was seen in approximately one third of the study group and this should not be ignored. There was no difference in prevalence of AP and TG level between mutation detected and undetected group. In contrast to the literature, higher levels of TG cut-off points to develop AP was found. With new clinical findings, we suggest that determination of new triglyceride cut-off levels may be necessary with wide range trials for lipid apheresis treatment.

**Conflict of interest:** Authors have no conflict of interest to declare.

## References

1. DeFrances CJ, Podgornik MN. 2004 National Hospital Discharge Survey. *Adv Data* 2006;(371):1-19. PMID: 16703980.
2. Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977;82(1):60-7. PMID: 877857.
3. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014;25(8):689-94. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008.
4. Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hyper-triglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969;15:117-54. PMID: 4908616.
5. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. 1999 Oct 12 [updated 2017 Jun 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
6. Davidson MH, Toth PP, Maki KC. Familial lipoprotein lipase deficiency. *Therapeutic Lipidology*. Humana Press. Totowa, NJ. 2007:465-6.
7. Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Familial lipoprotein lipase deficiency. In: *NORD Guide to Rare Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2003:465-6.
8. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
10. Hegele RA. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. *Am J Hum Genet* 2001;69(6):1161-77. doi: 10.1086/324647.
11. Gaudet D, Methot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol* 2012;23(4):310-20. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283555a7e.
12. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1400-15; 1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218.
13. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation* 1999;99(22):2901-7. doi: 10.1161/01.cir.99.22.2901.
14. Wright WT, Young IS, Nicholls DP, Graham CA. Genetic screening of the LPL gene in hypertriglyceridaemic patients. *Atherosclerosis* 2008;199(1):187-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.029.
15. Monsalve MV, Henderson H, Roederer G, et al. A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries. *J Clin Invest* 1990;86(3):728-34. doi: 10.1172/JCI114769.
16. Hata A, Ridinger DN, Sutherland SD, et al. Missense mutations in exon 5 of the human lipoprotein lipase gene: inactivation correlates with loss of dimerization. *J Biol Chem* 1992;267(8):20132-9. PMID: 1400331. doi: 10.1016/S0021-9258(19)88676-3.
17. Ooi EMM, Russell BS, Olson E, et al. Apolipoprotein B-100-containing lipoprotein metabolism in subjects with lipoprotein lipase gene mutations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(2):459-66. doi:10.1161/ATVBAHA.111.238493.
18. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 2019;13(1):80-8. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.006.
19. Dron JS, Hegele RA. Polygenic influences on dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2018;29(2):133-43. doi: 10.1097/MOL.0000000000000482.

20. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? *Pancreatology* 2016;16(4):469-76. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.011.
21. Amblee A, Mohananey D, Morkos M, et al. Acute Pancreatitis in Patients with Severe Hypertriglyceridemia in a Multi-Ethnic Minority Population. *Endocr Pract* 2018;24(5):429-36. doi: 10.4158/EP-2017-0178.
22. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011;10:157. doi: 10.1186/1476-511X-10-157.
23. Schaap-Fogler M, Schurr D, Schaap T, Leitersdorf E, Rund D. Long-term plasma exchange for severe refractory hypertriglyceridemia: a decade of experience demonstrates safety and efficacy. *J Clin Apher* 2009;24(6):254-8. doi: 10.1002/jca.20224.
24. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
25. Zhang XL, Li F, Zhen YM, Li A, Fang Y. Clinical Study of 224 Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(15):2045-9. doi: 10.4103/0366-6999.161361.

## Clinical and functional analysis of closed reduction-plastering and volar locking plate methods in distal radius fractures in patients over 60 years of age 60 yaş üstü hastalardaki distal radius kırıklarında kapalı redüksiyon-alçılama ile volar kilitli plak yöntemlerinin klinik ve fonksiyonel analizi

Ceyhun Çağlar<sup>1</sup>  Ali Said Nazlıgöl<sup>2</sup>  Batuhan Akbulut<sup>1</sup>  Mustafa Akkaya<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ankara City Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Many different methods have been described in the treatment of distal radius fractures (DRF) in the elderly population, and which one is the better method is a matter of debate among orthopedic surgeons. The aim of this study was to compare the results of closed reduction and plastering (CRP) and volar locking plate (VLP), which are used in the treatment of DRF in the elderly population.

**Materials and Methods:** Between January 2019 and December 2020, 36 patients with DRF aged > 60 years were evaluated retrospectively. There were 19 patients in the CRP group and 17 patients in the VLP group. Wrist flexion, extension, pronation, supination, ulnar deviation, and radial deviation degrees and grip strength were measured in the first year of their treatment. The patients were evaluated functionally by patient-rated wrist evaluation (PRWE), modified Green and O'Brien score (MGOS), and resting and stress visual analogue scale (VAS).

**Results:** In both groups, similar ROM values were obtained and no significant difference was observed. While the PRWE score was  $17.5 \pm 5.5$  in the CRP group and  $12.5 \pm 4.8$  in the VLP group, the MGOS score was  $83.0 \pm 7.4$  in the CRP group and  $86.8 \pm 12.6$  in the VLP group, and the scores were not significantly different ( $p = 0.802$ ,  $p = 0.315$ ). While there was almost no pain in both groups at rest, more pain was felt in the VKP group under stress. While grip strength was  $20.9 \pm 6.4$  kg in the CRP group, it was  $22.2 \pm 6.8$  kg in the VLP group, and there was no significant difference compared to the contralateral wrist.

**Conclusion:** There is no clinical and functional difference between CRP and VLP in the one-year period after DRF treatment in the patient population aged > 60 years. Treatment should be planned according to the functional capacity of the patient.

**Keywords:** Distal radius, wrist fracture, closed reduction, plastering, volar locking plate.

### ÖZ

**Amaç:** Yaşlı popülasyonda meydana gelen distal radius kırıklarının (DRK) tedavisinde pek çok farklı yöntem tanımlanmış olup hangisinin daha iyi bir yöntem olduğu ortopedik cerrahlar arasında tartışma konusudur. Bu çalışmanın amacı yaşlı popülasyondaki DRK tedavisinde tercih edilen kapalı redüksiyon-alçılama (KRA) ve açık redüksiyon-internal fiksasyon ile volar kilitli plak (VKP) tedavilerinin sonuçlarını karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında > 60 yaş DRK bulunan 36 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. KRA grubunda 19, VKP grubunda ise 17 hasta mevcuttu. Hastaların tedavilerinin birinci yılında el bileği eklem hareket açıklıkları ölçüldü. El dinamometresi yardımıyla el bileği kavrama gücüne bakıldı. Ayrıca hastalar patient-rated wrist evaluation (PRWE), modified Green ve O'Brien score (MGOS), istirahat ve stres visual analogue scale (VAS) ile fonksiyonel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki grupta da takiplerinin birinci yılında el bilekte benzer eklem hareket açıklığı değerleri elde edilmiş olup anlamlı bir fark görülmedi.

Corresponding author: Ceyhun Çağlar  
Ankara City Hospital, Department of Orthopedics and  
Traumatology, Ankara, Türkiye  
E-mail: ceyhun.caglar@hotmail.com  
Application date: 11.04.2022

Accepted: 28.06.2022

PRWE skoru, KRA grubunda  $17,5 \pm 5,5$ , VKP grubunda  $12,5 \pm 4,8$  iken MGOS skoru KRA grubunda  $83,0 \pm 7,4$  VKP grubunda  $86,8 \pm 12,6$  bulunmuş olup her iki skor arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,802$ ,  $p=0,315$ ). İstirahat anında her iki grupta da neredeyse hiç ağrı yok iken stres altında VKP grubunda daha çok ağrı hissedilmiştir. Kavrama gücü KRA grubunda  $20,9 \pm 6,4$  kg iken VKP grubunda  $22,2 \pm 6,8$  kg ölçülmüş olup sağlam el bileğine göre anlamlı fark bulunamadı.

**Sonuç:** 60 yaş üstü hasta popülasyonundaki DRK tedavi sonrası bir yıllık süreçte KRA ve VKP yöntemleri arasında klinik ve fonksiyonel sonuçlar açısından fark bulunmamaktadır. Hastanın fonksiyonel kapasitesine göre tedavi planlaması düşünülmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Distal radius, el bileği kırığı, kapalı redüksiyon, alçılama, volar kilitleli plak.

## INTRODUCTION

Distal radius fractures (DRFs) are common upper extremity fractures, with an incidence of up to 18% in the elderly population (1). The most common age groups for DRFs to peak are 18-25 years and > 65 years and they show a bimodal distribution (1). While they usually occur after high-energy traumas in young people, low-energy traumas with the effect of osteoporosis cause DRFs in the elderly (1). Osteoporosis weakens the metaphyseal bone by causing a decrease in trabecular bone volume, and therefore more unstable fractures due to metaphyseal defects are seen in DRFs in the elderly (2, 3).

There are non-surgical and surgical treatment methods for the treatment of DRFs, including closed reduction-plastering (CRP), Kirschner-wire pinning, external fixation, and open reduction-internal fixation (ORIF) with a volar locking plate (VLP) (4-6). External fixation and Kirschner-wire pinning are not used much due to high infection rates (7, 8). In general, CRP gives satisfactory results in the treatment of stable fractures, while a VLP via ORIF is recommended for unstable intra-articular fractures and in cases in which reduction continuity with plastering cannot be achieved (9, 10).

In elderly population, the treatment of DRFs is highly controversial. Although there are studies comparing operative and non-operative treatments of DRFs in the elderly (> 60 years) in the current literature, the results are not conclusive (4, 7, 9). According to a meta-analysis, surgical and non-surgical treatments have their own advantages and disadvantages (10). Although the possibility of anatomical reconstruction and stable fixation is higher in surgical treatment, it carries risks due to various comorbidities in elderly patients. According to some authors, non-surgical treatment is at the forefront, since radiographic anatomic reduction and alignment are not correlated with better

functional outcomes in elderly patients compared to in younger patients (11, 12).

The aim of the present study was to evaluate patients in the elderly population with DRFs treated with CRP and VLP via ORIF, clinically and functionally, and compare the results of both treatment methods.

## MATERIALS and METHODS

First of all, approval was obtained from the ethics committee of our institution for this study (ID: E1-21-2020 Date: 22/09/2021). Between January 2019 and December 2020, 51 patients who presented to the emergency department of our hospital due to DRFs were evaluated retrospectively. The study's inclusion criteria were as follows: patients > 60 years and treated with CRP or VLP via ORIF for DRFs. The exclusion criteria were as follows: < 60 years old, open fracture, pathological fracture, fracture dislocations, ipsilateral limb injuries, previous wrist fracture history, patients who underwent re-intervention due to reduction loss in conservative follow-up, and patients with advanced dementia and without regular clinical follow-up. Finally, the study went ahead with 36 patients who met these criteria. The patients were divided into two groups as patients treated with CRP and VLP. There were 19 patients (8 male, 11 female, mean age:  $68.8 \pm 2.7$  range: 61-74) in the CRP group and 17 patients (9 male, 8 female, mean age:  $69.9 \pm 1.9$  range: 62-81) in the VLP group. There was a mean follow-up period of  $23.5 \pm 5.7$  months for CRP and  $24.2 \pm 6.1$  months for VLP.

### **Non-surgical treatment protocol**

CRP was applied to the patients in this group under sedation in the emergency room. After reduction, distal radius alignment was checked and below-elbow plaster was applied. No repetitive manipulation was applied to the patients. Afterwards, immediate radiographs were taken in the emergency room and the

reduction was confirmed. The criteria for acceptable reduction were  $> 5$  mm radial height,  $> 15^\circ$  radial inclination,  $0$ - $15^\circ$  volar tilt,  $< 2$  mm ulnar variance, and  $< 2$  mm articular step-off or gap (13). Reduction was determined by radiography every 2 weeks and the casts were kept in a neutral position for 6 weeks (Figure-1). Active digital range of motion (ROM) exercises were given immediately after removal of the cast. Physiotherapy was started after plastering.

### **Surgical treatment protocol**

All patients were operated on in the supine position under axillary brachial plexus block by the same surgeon. The modified Henry volar approach was used for fracture fixation. An incision was made between the flexor carpi radialis muscle and the radial artery. The pronator quadratus muscle was lifted in an L shape and the fracture was exposed. Fracture fixation with VLP was completed following the articular reduction. No patient required additional bone grafting. Fracture reduction was confirmed by fluoroscopy. The pronator quadratus muscle was repaired and the incision was closed. For postoperative pain control, the wrist was immobilized with a below-elbow splint for approximately 2 weeks (Figure-2). Active digital ROM exercises were given immediately after surgery. Two weeks after surgery the sutures and the splint were removed and physiotherapy was started.

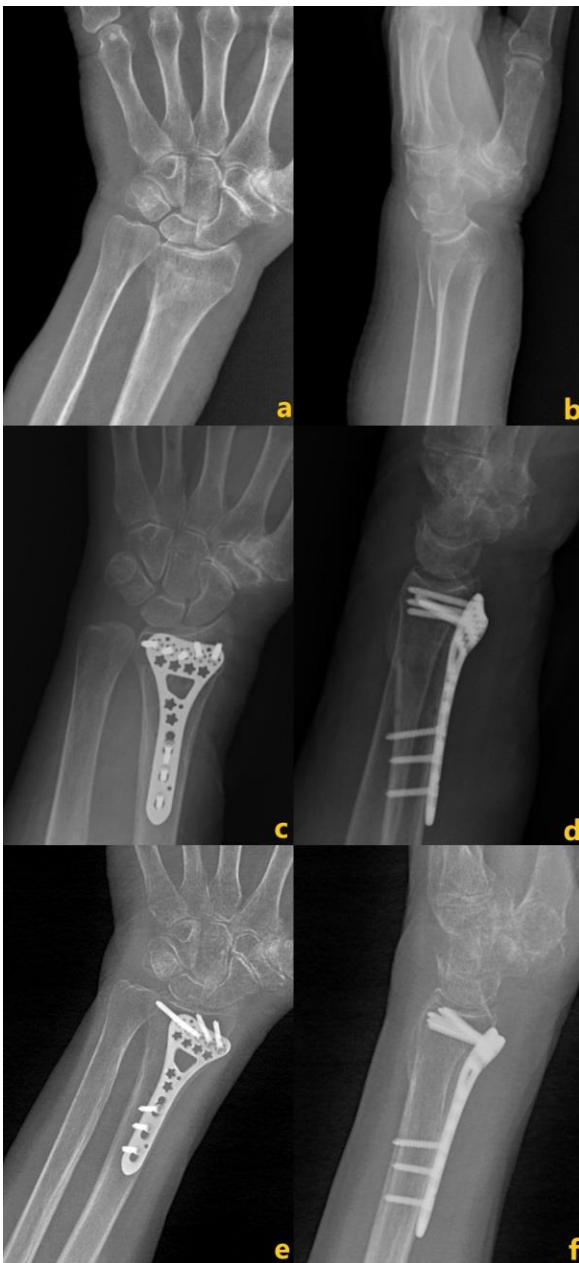
### **Functional assessment**

Wrist examinations were performed in the first year of the patients' treatment and, with the help of goniometry, involved wrist flexion ( $0^\circ$ - $90^\circ$ ), extension ( $0^\circ$ - $90^\circ$ ), pronation ( $0^\circ$ - $90^\circ$ ), supination ( $0^\circ$ - $90^\circ$ ), ulnar deviation ( $0^\circ$ - $30^\circ$ ), and radial deviation ( $0^\circ$ - $20^\circ$ ) degrees were measured. The grip strength of both the involved and contralateral wrists was measured with the help of a hand dynamometer (JAMAR<sup>®</sup>) (Figure-3). In addition, patients were evaluated functionally by patient-rated wrist evaluation (PRWE) (range, 0–150, with 0 for being asymptomatic), modified Green and O'Brien score (MGOS) (range, 100–0, with 100 for the best result), and at rest and under stress visual analogue scale (VAS) (VAS 0 = no pain, VAS 10 = severe pain) (14, 15).



**Figure-1.** Anteroposterior (AP) (a) and lateral (b) radiographs of a 68-year-old female patient who presented to the emergency department after a simple fall showed a displaced distal radius fracture. In the AP (c) and lateral (d) radiographs of the patient taken after closed reduction and plastering treatment in the emergency room, it is seen that the fracture was reduced. In the AP (e) and lateral (f) radiographs taken 6 weeks after the plaster treatment was completed, it is seen that the fracture has healed in the anatomical alignment.





**Figure 2.** Anteroposterior (AP) (a) and lateral (b) radiographs of a 64-year-old male patient who presented to the emergency department after a simple fall showed a displaced distal radius fracture. In the immediate postoperative AP (c) and lateral (d) radiographs of the patient who underwent volar locking plate via open reduction and internal fixation, anatomical reduction was observed. In the AP (e) and lateral (f) radiographs of the patient taken 6 weeks after surgery, complete healing was achieved in the fracture line.



**Figure-3.** Appearance of the hand dynamometer used in the measurement and measurement of wrist grip strength.

### Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS (Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). If continuous variables were normally distributed, they were described as the mean  $\pm$  standard deviation ( $p > 0.05$  in the Kolmogorov–Smirnov test or Shapiro–Wilk test ( $n < 30$ )), and if the continuous variables were not normally distributed, they were described as the median. The continuous variables were compared by the use of Student's t test or the Mann–Whitney U test depending on parametric or non-parametric values, respectively. The categorical variables between the groups were analyzed by using the chi square test or Fisher's exact test. The level for statistical significance was predetermined at  $p < 0.05$ .

### RESULTS

The demographic information, ROM of the involved wrist, and functional scores of the patients in both treatment groups are shown in Table-1. The mean age, sex distribution, and involved extremity characteristics of the patients

were similar between the groups. Considering the ROM of the joint, although slightly better results were obtained in the CRP group in flexion, supination, pronation, and radial deviation movements and in the VLP group in extension and ulnar deviation movements, there was no significant difference between the two groups in any value. Although better scores were observed in the VLP group in terms of functional scores, the difference between the two groups was not statistically significant.

The VAS scores of the patients at rest and under stress are presented in Table-2. Almost all of the

patients in both groups did not feel pain, especially at rest. At the time of stress, however, there was a more heterogeneous distribution, and there was no significant difference between the two groups in terms of all VAS values.

The grip strength measured by hand dynamometer of the involved and contralateral wrists of the patients in both groups is shown in Table-3. Although the involved wrist showed some loss in grip strength compared to the contralateral wrist in both treatment groups, there was no significant difference.

**Table-1.** Comparison of demographic characteristics, range of motion and functional status of patients in both treatment groups.

	CRP (Mean ± SD)	VLP (Mean ± SD)	p
Age (years)	68,8 ± 2,7	69,9 ± 1,9	0,684
Gender (n)			
Male	8	9	0,726
Female	11	8	
Involved Wrist (n)			
Right	9	9	1,000
Left	10	9	
Flexion (°)	66,2 ± 9,9	63,5 ± 12,5	0,639
Extension (°)	60,3 ± 6,8	65,0 ± 10,9	0,146
Supination (°)	86,0 ± 5,4	85,0 ± 4,7	0,415
Pronation (°)	88,2 ± 3,8	85,9 ± 4,4	0,129
Ulnar Deviation (°)	26,0 ± 6,1	28,8 ± 4,5	0,244
Radial Deviation (°)	15,8 ± 4,2	14,7 ± 4,1	0,471
PRWE	17,5 ± 5,5	12,5 ± 4,8	0,802
MGOS	83,0 ± 7,4	86,8 ± 12,6	0,315

CRP: Closed reduction and plastering, VLP: Volar locking plate, PRWE: Patient rated wrist evaluation, MGOS: Modified Green and O'Brien score, SD: Standard deviation

**Table-2.** Distribution of patients in both treatment groups according to VAS values at rest and stress.

	CRP		VLP		p
VAS at Rest	n	%	n	%	
0	18	94,7	17	100,0	1,000
1	1	5,3	0	0,0	
VAS Under Stress					
0	10	52,6	7	41,2	
1	4	21,1	6	35,3	0,396
2	3	15,8	4	23,5	
3	2	10,5	0	0,0	

CRP: Closed reduction and plastering, VLP: Volar locking plate, VAS: Visual analogue scale



**Table-3.** Comparison of involved and contralateral wrist grip strengths of patients in both treatment groups.

		<b>Grip Strength (kg) (Mean ± SD)</b>	<b>p</b>
CRP	Involved Wrist	20,9 ± 6,4	0,594
	Contralateral Wrist	22,4 ± 5,8	
VLP	Involved Wrist	22,2 ± 6,8	0,230
	Contralateral Wrist	24,9 ± 6,5	

CRP: Closed reduction and plastering, VLP: Volar locking plate, SD: Standard deviation

No neurovascular complication was observed in the patients during the treatment or follow-up periods. Two patients in the CRP group had skin wounds due to plaster compression, but this healed with dressing after the plaster was removed. In the VLP group, a superficial infection developed in the incision line in the early postoperative period in one patient, but the infection completely disappeared with antibiotic treatment.

## DISCUSSION

Since the production and introduction of the VLP, the frequency of surgical treatment of DRFs has increased significantly (16). Studies, especially in young and active patients, have shown a significant correlation between anatomical reduction and functional outcomes (17,18). ORIF is recommended to restore articular congruity and radial alignment in young patients, to prevent posttraumatic wrist arthrosis, and to achieve good functional results (18,19). On the other hand, there are not many studies in the literature showing a clear relationship between anatomical restoration of the joint and functional outcomes in elderly patients. In the current study, non-surgical and surgical treatment methods in the elderly population were compared clinically and functionally.

In patients treated with CRP or VLP via ORIF, the main goal is to provide the joint with functional ROM by creating articular congruity. In a prospective randomized study conducted by Arora et al. in patients aged 65 and over, 36 patients treated with VLP via ORIF and 37 patients treated with cast immobilization were compared (6). No significant difference was reported between the two groups in terms of the degrees of supination, pronation, ulnar deviation, and radial deviation (6). Egol et al. compared the operative and non-operative treatment groups of

patients over 65 years of age with displaced DRFs (7). According to a systematic review and meta-analysis comparing non-surgical and surgical treatment of DRFs in the elderly population, there was no significant difference in wrist extension, pronation, or supination between the two groups, whereas greater wrist flexion and radial and ulnar deviation were achieved in the non-surgical group (10). In the current study, extension, flexion, supination, pronation, ulnar deviation, and radial deviation parameters measured to evaluate the wrist joint ROM were compared and no significant difference was found between the CRP and VLP groups.

Functional scoring tests are generally used to evaluate outcomes in treated patients. Arora et al. followed up 130 patients over the age of 70 who were treated with VLP and CRP for approximately 55 months, and reported that there was no significant difference between the two groups in terms of PRWE or MGOS scores and that the level of pain was lower in the CRP group (5). In a randomized clinical trial comparing VLP and CRP in the treatment of DRFs in the elderly population, no significant difference was found between the two treatment groups in PRWE; Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH); or pain scores in the first year of follow-up (20). Hassellund et al. evaluated 100 patients aged > 65 years with displaced DRFs functionally with QuickDASH and PRWE in the first year after treatment and found no significant difference between the two groups (21). In another study conducted in 75 patients over 65 years of age, it was reported that there was no difference between the first-year DASH and MGOS scores of patients treated with VLP or CRP (22). Arora et al. found no statistically significant difference between post-treatment pain at rest and pain under stress values in DRFs treated with VLP and CRP (6). In our study, the patients in both treatment groups were evaluated

with PRWE, MGOS, and VAS scores at rest and under stress in the first year of their treatment. There was no significant difference between the two methods in terms of functionality. Again, there was almost no pain at rest in either group. When the pain values under stress were examined, the number of patients who had no pain was higher in the CRP group.

One of the parameters used in the functional evaluation after DRFs is the grip strength of the hand/wrist. The more grip strength is gained after the treatment, the more successful the treatment will be. In a randomized prospective study by Martinez-Mendez et al., 97 patients who underwent CRP and VLP were compared in the second year of treatment and although there was a loss of grip strength in both groups compared to the unaffected side, no significant difference was found between them (13). According to a systematic review and meta-analysis evaluating 8 studies, there was no difference in grip strength between the operative and non-operative treatment groups (10). Arora et al., supporting these views, did not report a significant difference in grip strength in DRFs treated with VLP and CRP (5). On the other hand, in another study, significantly better grip strength was obtained in the ORIF group 3 months after treatment, while there was no difference in grip strength between the ORIF and CRP groups at the 6- and 12-month check-ups (22). In the present study, although lower grip strength was observed on the

involved side compared to the contralateral side in the patients in both treatment groups in the first year of treatment, no significant difference was found between the two groups, similar to the literature.

There are some limitations of the present study. First of all, it was a retrospective study. Second, the treatment method applied was usually the joint decision of the patient and the surgeon and was not randomized. Third, radiological parameters were not taken into account in patients; only fracture union was evaluated. Fourth, although all patients were over the age of 60, the functional capacity of each patient was different, which affected the treatment results. Finally, the number of patients was not very large and the follow-up period was not very long. More patients and longer follow-up are needed.

## CONCLUSION

There is no clinical or functional difference between surgical and non-surgical treatments for DRFs in the patient population over 60 years of age within one year of treatment. Whichever method is used in the treatment, the important thing is to ensure anatomical alignment and joint harmony. Considering the risks of surgical procedures and the cost of surgical treatment in the elderly population, CRP should be prioritized.

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

## References

1. Nellans KW, Kowalski E, Chung KC. The epidemiology of distal radius fractures. *Hand Clin* 2012;28(2):113-25.
2. Crilly RG, Delaquerrière Richardson L, Roth JH, Vandervoort AA, Hayes KC, Mackenzie RA. Postural stability and Colles' fracture. *Age Ageing* 1987;16(3):133-8.
3. Lafontaine M, Delince P, Hardy D, Simons M. Instability of fractures of the lower end of the radius: apropos of a series of 167 cases. *Acta Orthop Belg* 1989;55(2):203-16.
4. Lutz K, Yeoh KM, MacDermid JC, Symonette C, Grewal R. Complications associated with operative versus nonsurgical treatment of distal radius fractures in patients aged 65 years and older. *J Hand Surg Am* 2014;39(7):1280-6.
5. Arora R, Gabl M, Gschwentner M, Deml C, Krappinger D, Lutz M. A comparative study of clinical and radiologic outcomes of unstable colles type distal radius fractures in patients older than 70 years: nonoperative treatment versus volar locking plating. *J Orthop Trauma* 2009;23(4):237-42.
6. Arora R, Lutz M, Deml C, Krappinger D, Haug L, Gabl M. A prospective randomized trial comparing nonoperative treatment with volar locking plate fixation for displaced and unstable distal radial fractures in patients sixty-five years of age and older. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(23):2146-53.
7. Egol KA, Walsh M, Romo-Cardoso S, Dorsky S, Paksima N. Distal radial fractures in the elderly: operative compared with nonoperative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(9):1851-7.

8. Aktekin CN, Altay M, Gursoy Z, Aktekin LA, Ozturk AM, Tabak AY. Comparison between external fixation and cast treatment in the management of distal radius fractures in patients aged 65 years and older. *J Hand Surg Am* 2010;35(5):736-42.
9. Diaz-Garcia RJ, Oda T, Shauver MJ, Chung KC. A systematic review of outcomes and complications of treating unstable distal radius fractures in the elderly. *J Hand Surg Am* 2011;36(5):824–35.
10. Ju JH, Jin GZ, Li GX, Hu HY, Hou RX. Comparison of treatment outcomes between nonsurgical and surgical treatment of distal radius fracture in elderly: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(7):767–79.
11. Young BT, Rayan GM. Outcome following nonoperative treatment of displaced distal radius fractures in low-demand patients older than 60 years. *J Hand Surg Am* 2000;25(1):19-28.
12. Barton T, Chambers C, Bannister G. A comparison between subjective outcome score and moderate radial shortening following a fractured distal radius in patients of mean age 69 years. *J Hand Surg Eur Vol* 2007;32(2):165-9.
13. Martinez-Mendez D, Lizaur-Utrilla A, de-Juan-Herrero J. Intra-articular distal radius fractures in elderly patients: a randomized prospective study of casting versus volar plating. *J Hand Surg Eur Vol* 2018;43(2):142-7.
14. MacDermid JC, Richards RS, Donner A, Bellamy N, Roth JH. Responsiveness of the short form-36, disability of the arm, shoulder, and hand questionnaire, patient-rated wrist evaluation, and physical impairment measurements in evaluating recovery after a distal radius fracture. *J Hand Surg Am* 2000;25(2):330-40.
15. Green DP, O'Brien ET. Open reduction of carpal dislocations: indications and operative techniques. *J Hand Surg Am* 1978;3(3):250–65.
16. Trumble TE, Schmitt SR, Vedder NB. Factors affecting functional outcome of displaced intra-articular distal radius fractures. *J Hand Surg Am* 1994;19(2):325-40.
17. Villar RN, Marsh D, Rushton N, Greatorex RA. Three years after Colles' fracture. A prospective review. *J Bone Joint Surg Br* 1987;69(4):635-8.
18. Porter M, Stockley I. Fractures of the distal radius. Intermediate and end results in relation to radiologic parameters. *Clin Orthop Relat Res* 1987;(220):241-52.
19. Rozental TD, Blazar PE. Functional outcome and complications after volar plating for dorsally displaced, unstable fractures of the distal radius. *J Hand Surg Am* 2006;31(3):359-65.
20. Combined Randomised and Observational Study of Surgery for Fractures in the Distal Radius in the Elderly (CROSSFIRE) Study Group, Lawson A, Naylor JM, Buchbinder R, Ivers R, Balogh ZJ, et al. Surgical Plating vs Closed Reduction for Fractures in the Distal Radius in Older Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2021;156(3):229-37.
21. Hassellund SS, Williksen JH, Laane MM, Pripp A, Rosales CP, Karlsen Ø, et al. Cast immobilization is non-inferior to volar locking plates in relation to QuickDASH after one year in patients aged 65 years and older: a randomized controlled trial of displaced distal radius fractures. *Bone Joint J* 2021;103-B(2):247-55.
22. Chan YH, Foo TL, Yeo CJ, Chew WY. Comparison between cast immobilization versus volar locking plate fixation of distal radius fractures in active elderly patients, the Asian perspective. *Hand Surg* 2014;19(1):19-23.

## Nodal marjinal zon lenfomada rituksimab-bendamustin sonrası ağır tümör lizis sendromu

### *Severe tumor lysis syndrome after rituximab-bendamustine in nodal marginal zone lymphoma*

Gökhan Çolak<sup>1</sup>  İrfan Yavaşoğlu<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

<sup>2</sup> Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

### ÖZ

Marjinal zon lenfomalar, Hodgkin dışı lenfomalar arasında en sık görülen üçüncü alt tiptir. Nodal marjinal zon lenfoma, marjinal zon lenfomanın alt tiplerinden biridir. Genellikle altıncı dekattan sonra ortaya çıkar. Tüm lenfomalar içinde yaklaşık %1 görülme oranına sahip, B hücreli bir lenfomadır. Nodal marjinal zon lenfoma tedavisinde, tümör lizis sendromu (TLS) nadir görülmektedir. Aynı zamanda herhangi bir nedenle rituksimab-bendamustin kemoterapisinde de TLS beklenti değildir. Olgumuz, nodal marjinal zon lenfoma tanılı hastada rituksimab-bendamustin kemoterapi tedavisi sonrası bulantı ve kusma şikayetleri ile kliniğimize başvurmuş olup TLS saptanmıştır. Sonuç olarak hastalar düşük dereceli lenfoma bile olsa dev kitlesi ve LDH yüksekliğinde özellikle akut böbrek hasarı tablosu ile başvurduğunda TLS olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Nodal marjinal zon lenfoma, tümör lizis sendromu, düşük dereceli non-hodgkin lenfoma.

### ABSTRACT

*Marginal zone lymphomas are the third most common subtype of Non-Hodgkin lymphomas. Nodal marginal zone lymphoma is one of the subtypes of marginal zone lymphoma. It usually occurs after the sixth decade. It is a B-cell lymphoma with an incidence of approximately 1% among all lymphomas. Tumor lysis syndrome (TLS) is rarely seen in the treatment of nodal marginal zone lymphoma. At the same time, TLS is not an expectation in rituximab-bendamustine chemotherapy. Our case presented to our clinic with complaints of nausea and vomiting after rituximab-bendamustine chemotherapy treatment in a patient with a diagnosis of nodal marginal zone lymphoma, and TLS was detected. As a result, the possibility of TLS should be considered when patients present with a giant mass and high LDH level, especially with acute kidney injury, even if they have low-grade lymphoma.*

**Keywords:** Nodal marginal zone lymphoma, tumor lysis syndrome, low-grade non-Hodgkin lymphoma.

### GİRİŞ

Marjinal zon lenfomalar (MZL), Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) arasında üçüncü en sık alt tiptir (1). Malt tipi ekstranodal MZL, splenik MZL (SMZL), nodal MZL (NMZL) olmak üzere; üç alt tipe ayrılmaktadır. Nodal MZL, primer olarak lenf nodundan köken alan, perifoliküler alanlardaki

marjinal zonu tutan paternler gösteren, aynı anda klinik veya histolojik SMZL veya MALT lenfomaya ait belirtilerin var olmadığının gösterilmesini gerekli kılan, genellikle altıncı dekat üzerinde ortaya çıkan, tüm lenfomalar içinde yaklaşık %1 gibi seyrek görülme oranına sahip, B-hücreli bir lenfomadır.

Sorumlu yazar: Gökhan Çolak  
Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
E-posta: drgokhancolak@gmail.com  
Başvuru tarihi: 05.02.2022 Kabul tarihi: 27.06.2022

Nodal MZL, prognostik sınıflamada düşük dereceli NHL arasında olup TLS riski düşüktür (2). Nodal MZL tanılı hastada rituximab-bendamustin kemoterapisi sonrası TLS nadir görüldüğü için olguyu sunmayı amaçladık.

## OLGU

Kliniğimize nefes darlığı, halsizlik şikâyeti ile gelen, sistem sorgulamasında gece terlemesi ve son iki yılda 13 kilogram kaybı olan hastanın fizik muayenesinde servikal ve inguinal bölgede en büyüğü 2 cm çapında multipl sert, fikse lenfadenopatiler saptandı. Her iki akciğer alt zonda perküsyon ile matite alındı. Takdil fremitus ve solunum sesleri azalmıştı. İki taraflı plevral effüzyon olarak düşünüldü. Çekilen posterior-anterior akciğer grafisinde iki taraflı sinüsler kapalı gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde hemogloblin:12,7 gr/dl (12-16), hematokrit: %40,5 (40-54), lökosit: 42,08/mm<sup>3</sup> (4-10), lenfosit: 33,95/mm<sup>3</sup> (0,8-4), albümin: 3,5g/dl (3,5-5,0), kalsiyum: 7,8mg/dl (8,4-10,2), laktat dehidrogenaz: 295U/L (125-245), total protein: 5,7g/dl (6,4-8,3) diğer tüm laboratuvar değerleri normal sınırlarda saptandı.

Plevral örneklemede trigliserit değeri 312 mg/dl olan effüzyon şilotoraks olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi B hücreli hodgkin dışı lenfoma tutulumu olarak değerlendirildi. CD5 ve CD10, siklin D1 negatif, CD23 ve CD20 pozitif saptandı. Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET-BT), bilateral infraklavikuler, interpektoral ve aksiller en büyüğü solda 2,3x1,6 cm multipl

lenf nodlarında hafif düzeyde artmış fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumu (SUVmax:3,8), mediastende paraaortik ve sağ alt paratrakeal büyüğü 2x1,2 cm lenf nodlarında hafif düzeyde artmış FDG tutulumu (SUVmax:2,8), abdomende orta hatta 12x14,5x21 cm geniş kitle lezyonunda hafif düzeyde heterojen artmış FDG tutulumu (SUVmax:5,9), sağ hemitoraksta 6,5 cm, sol hemitoraksta 4 cm'ye ulaşan plevral efüzyon vardı. Plevral efüzyon patoloji raporu B hücreli hodgkin dışı lenfoma tutulumu olarak değerlendirildi. Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre 4 NMZL tanısı aldı. Klinik açıdan şilotoraks olduğu için Rituximab 1 gün, 375 mg/m<sup>2</sup> ve bendamustin 2 gün, 120 mg/m<sup>2</sup> tedavisi verildi. Tedavinin dördüncü gününde bulantı kusma şikâyeti ile başvurdu. Laboratuvar değerleri Üre 264 mg/dl, BUN 123, Kreatinin 4,95 mg/dl, Sodyum 138 mmol/L, Potasyum 9,2 mmol/L, Ürik Asit 27 mg/dl, Fosfor 16,1 mg/dl olarak saptandı ve anürikti. Cairo-Bishop TLS kriterlerine (2) göre evre 3 olan hasta takiplerinde dirençli hiperkalemi nedeni ile üç gün hemodiyaliz desteği verildi. Hidrasyon devam edildi. İki gün 150 mg allopurinol kullanılması sonrasında yedi gün 80 mg rasburikaz kullanıldı. Tedavisinin dördüncü gününde idrar çıkışı günlük 100 cc olmaya başladı. Takiplerinde yedinci günde idrar çıkışı günlük 5000 cc kadar çıktı ve elektrolit imbalansı düzeldi. Kemoterapi tedavisi altıncı küre tamamlanan hasta remisyonda takip ediliyor.

**Tablo-1.** Tümör lizis sendrom tanısı ile takip edilen hastanın laboratuvar sonuçları karşılaştırmalı tablosu.

	NORMAL DEĞERLERİ	KEMOTERAPİ ÖNCESİ	KEMOTERAPİ 4. GÜN	KEMOTERAPİ 45. GÜN
Hemogloblin(gr/dL)	12-16	11,5	13,4	12,8
Lökosit(10 <sup>3</sup> /µL)	4-10	41,67	9,11	8,12
Kreatinin(mg/dl)	0,72-1,25	1,04	7	0,78
Üre(mg/dl)	13-43	36	264	26
LDH(U/L)	125-245	261	405	171
Ürik Asit(mg/dl)	2,6-6	3,1	27	5,5
Sodyum(mmol/L)	136-145	139	138	142
Potasyum(mmol/L)	3,5-5,1	4,6	9,2	4,6
Kalsiyum(mg/dl)	8,4-10,2	8,5	6,3	8,6
Fosfor(mg/dl)	2,3-4,7	3,5	16,1	4,2

LDH: laktat dehidrogenaz

## TARTIŞMA

Tümör lizis sendromu hızla çoğalan ve ilaca duyarlı bir neoplazmin tedavisinden kaynaklanan

metabolik komplikasyondur. Cairo-Bishop TLS kriterleri ve evreleri 2004'te tanımlandı. TLS ile en sık ilişkilendirilen tümörler klinik olarak agresif

NHL'ler, akut lenfoblastik lösemilerdir. Düşük riskli hasta grupları (<%1 risk) arasında düşük dereceli NHL den nodal tip marjinal zon lenfoma gelmektedir (2). Bu hastalarda, yüksek riskli grupların aksine profilaksi önerilmemektedir (3). Yakın izlem önerilmektedir. İbrutinib, venotoklax, sisplatin, etoposid, starabin, paklitaksel gibi kemoteröpatik ajanlarda TLS daha çok görülür. Literatürde bilgilerimize göre rituksimab sonrası ortaya çıkan toplam yedi vaka mevcuttur. Vakaların tanıları; Burkitt lenfoma (3), B hücreli KLL (kronik lenfositler lösemi) (4), yüksek dereceli NHL (5), KLL (5), nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk (6) ve ikisinde de diffüz büyük B hücreli lenfomada (7) görülmüştür. Bu yedi vakada da rituksimab ile ilk tedavi sonrası TLS gelişti. Literatürde bendamustin ilişkili TLS, bir KLL tanılı vakada bildirilmiştir (8). Bu hastamız ilk olarak rituksimab-bendamustin tedavisini alan bir vakadır. Rituksimab ve bendamustin birlikte

kullanılması genellikle güvenli kabul edilmiştir. Kabul edilebilir yan etki profili ile KLL hastalarının tedavisinde birlikte kullanılmıştır (9). Yavaş gidişli lenfomalarda bir çalışmada bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> dozunda başlanması tolerasyon açısından daha uygun olacağı vurgulanmıştır (10). Bu çalışmada TLS bahsedilmemiştir. Ancak hastamızda bendamustin dozunun 120 mg/m<sup>2</sup> verilmesi TLS için risk olabilir. TLS açısından, düşük riskli hastalığı olsa ve güvenli kabul edilen tedavi olsa dahi hastalar dikkatle takip edilmelidir.

## SONUÇ

Sonuç olarak; hastalar, düşük dereceli lenfoma ve TLS için etkisi az olan rituksimab-bendamustin tedavisi aldığı anda hele ki dev kitlesi ve LDH yüksekliğinde, TLS akılda bulundurulmalıdır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149:578.
2. Çetinkaya R., Yılmaz V. T. Tümör Lizis Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*. 2014;7(1):74-7.
3. Otrrock ZK, Hatoum HA, Salem ZM. Acute tumor lysis syndrome after rituximab administration in Burkitt's lymphoma. *Intern Emerg Med* 2008;3:161-63.
4. Jensen M, Winkler U, Manzke O, et al. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab). *Ann Hematol* 1998;77:89-91.
5. Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999;62:247-50.
6. Francescone SA, Murphy B, Fallon JT, et al. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab for posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplant Proc* 2009;41:1946-48.
7. Yang B, Lu XC, Yu RL, et al. Diagnosis and treatment of rituximab-induced acute tumor lysis syndrome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Med Sci*. 2012;343(4):337-41. doi:10.1097/MAJ.0b013e318244db6f
8. Naithani R, Bhat A, Bhasin A. Bendamustine induced tumor lysis syndrome with acute renal failure in chronic lymphocytic leukemia. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):380-1. doi:10.4103/0019-509X.146740
9. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559-66. doi:10.1200/JCO.2010.33.8061
10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1184]. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2



## Santral venöz kateterin neden olduğu venöz tromboz zemininde gelişen şilotoraks olgusu

*A case of chylothorax due to venous thrombosis caused by central venous catheter*

Dilara Gürsoy<sup>ID</sup>

Ahmet Kayahan Tekneci<sup>ID</sup>

Tevfik İker Akçam<sup>ID</sup>

Alpaslan Çakan<sup>ID</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Venöz tromboz (VT) santral venöz kateterizasyon (SVK) sonucu ortaya çıkabilmektedir. VT duktus torasikus'un drene olduğu angulus venosus'a uzanıp lenfatik akımı engellediğinde şilotoraks gelişebilmektedir. Uzun süreli SVK'ya bağlı VT sonucu şilotoraks ortaya çıkan ve yaşamını yitiren 76 yaşındaki bir olgu sunularak; hem VT'nin şilotoraks nedeni olabileceği hem de SVK'lı olguların tromboz gelişimi açısından düzenli kontrollerinin yapılması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Venöz tromboz, şilotoraks, santral venöz kateter.

### ABSTRACT

*The venous thrombosis (VT) often occurs as a result of central venous catheterization (CVC). When the VT extends into the angulus venosus where the ductus thoracicus drains, lymphatic flow may stop chylothorax may develop. A 76-year-old patient who developed chylothorax as a result of the VT due to long-term CVC and later died is presented. It was emphasized the VT may be the cause of chylothorax and the patients with CVC should be checked regularly for the development of thrombosis.*

**Keywords:** Venous thrombosis, chylothorax, central venous catheter.

\*11.Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur (24-27 Ekim 2021, Antalya).

### GİRİŞ

Santral venöz kateterizasyona (SVK) bağlı olarak venöz tromboz (VT) gelişebilir, vaktinde tanı konup tedavi edilmediğinde başka komplikasyonları beraberinde getirerek, özellikle kronik hastalıkları olanlarda ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir (1-3). Yarattığı hemodinami problemlerinin yanı sıra, metabolik soruna neden olabilen şilotoraks bunlardan birisidir (4-5).

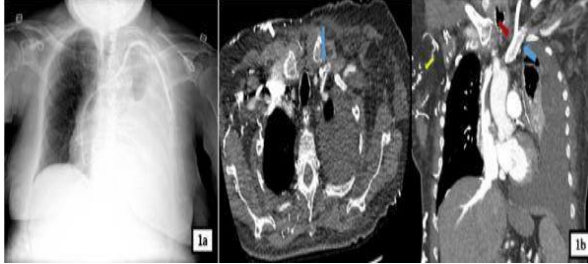
### OLGU

Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği tanılı, 21 yıldır hemodiyaliz uygulanan 76 yaşındaki kadın hastaya uygun arteriyovenöz fistül açılmadığından, sekiz yıldır aynı juguler venöz kateter yoluyla diyaliz yapılmaktaymış.

Nefes darlığı ve genel durum bozukluğu yakınmasıyla acil servise başvuran olgunun göğüs grafisinde solda masif plevral efüzyon ve katetere ait opasite (Şekil-1A) izlendi. Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) yapıldığında, sol akciğerde totale yakın atelektaziye ek olarak; sol juguler venden vena kava superiora, oradan da sağ atriuma uzanan tromboz, sağ hemitoraks duvarında yaygın cilt altı kollateral venöz yapılar (Şekil-1B) saptandı. Hipotansif hastaya hemen tüp torakostomi ve su altı drenajı uygulandığında, 1.500 mL eksüda doğasında sıvı drenajı oldu. Plevral sıvının biyokimyasal incelemesinde kolesterol 69 mg/dL, trigliserid 288 mg/dL olarak belirlendi, kolesterol/trigliserid <1 olduğu için şilotoraks tanısı kondu.

Sorumlu yazar: Dilara Gürsoy  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
E-posta: [dilaragr@gmail.com](mailto:dilaragr@gmail.com)  
Başvuru tarihi: 22.03.2022 Kabul tarihi: 06.07.2022

Şilotoraks tedavisi planlanırken, hipotansiyon ve metabolik asidozu derinleşen, kateteri tromboze olduğundan diyaliz yapılamayan olguya bu amaçla acil femoral kateterizasyon uygulandı. Başlanan inotrop tedaviye rağmen kardiyak arrest gelişen hasta resüsitasyona rağmen yaşamını yitirdi.



**Şekil-1A.** PA akciğer grafisinde; sol hemitoraksta masif plevral efüzyon, sol juguler venden kalbe uzanan opak kateter. **1B.** Göğüs bilgisayarlı tomografisinde; sol akciğerde totale yakın atelektazi, masif plevral efüzyon, sol juguler venden kava superiora ve sağ atriuma uzanan kateter, kronik tromboz zemininde gelişmiş cilt altı venöz kollateraller.

## TARTIŞMA

Tedavisinde geniş damar yolu gereksinimi bulunan kronik hastalıklı olgularda SVK sıkça kullanılan bir kanülasyon yöntemidir. Bu işlemde hematoma, infeksiyon, pnömotoraks, hemotoraks, komşu damar ve sinir yaralanması, aritmi gelişiminin yanı sıra; nadiren hava embolisi, kardiyak perforasyon, perikardiyal tamponad ve şilotoraks gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (1-3). Gerek SVK'nın kendisi, gerekse içinden uygulanan hiperosmolar sıvılar vasküler endotelde hasarlanmaya neden olabilmekte, parenteral nütrisyon içeriği monositlerde prokoagülatör aşamayı tetikleyebilmektedir. Ek olarak damar içindeki kateter yabancı cisim etkisi yapabilmekte, koagülasyon kaskatının önemli aktivatörü olan kalsiyum trombüs oluşumuna öncülük edebilmektedir (6).

Şilotoraks intestinal sistemden emilen yüksek molekülü yağları doğrudan venöz sisteme taşıyan yapı olan duktus torasikusun, yaralanma veya tıkanıklığına bağlı olarak plevral boşlukta şilöz sıvı birikimidir. Sıklıkla lenfoma ve akciğer kanseri gibi malignitelerde, bazen de göğüs içi cerrahi işlemlerde ve künt göğüs travması sonrasında izlenmektedir. Oral gıda alanlarda yağlı içeriği nedeniyle süt görünümündedir. Biyokimyasal analizde trigliserid 110 mg/dL

üzerinde, kolesterol/trigliserid <1'in altındadır (5, 7).

SVK'nın direkt travmatik etkisine veya sonrasında gelişen VT komplikasyonuna bağlı olarak, trombüsün duktus torasikusun drene olduğu sol angulus venosus uzamasıyla şilotoraks gelişebilmektedir (2, 4). Sunulan olguda santral venöz tromboz gelişimi sonrasında, indirekt etkiyle, duktus torasikus obstrüksiyonuna bağlı şilotoraks ortaya çıkmıştır.

Duktus torasikus anatomisi incelendiğinde, santral venöz tromboz ile şilotoraks arasındaki ilişki netleşir. Batında 2.-3. lomber vertebralar düzeyindeki *anatomik terminoloji*'den başlayan duktus torasikus; aortik hiatustan göğüs boşluğuna girip, posterior mediastende azigos venin yanında, torasik aort ile özefagus arasında seyretmektedir. 5.-6. torasik vertebra düzeyinde özefagus soluna geçmekte, arkus aortaya doğru posteriorda devam edip solda vena subklavia ile internal jugular venin birleşim yerinde venöz dolaşıma drene olmaktadır. Ancak bu seyir ve drenajdan farklı varyasyonlar da sergileyebilir (5, 8).

Uygun arteriyovenöz fistül açılmadığından, sekiz yıldır aynı SVK ile hemodiyaliz gereksinimini karşılamaya çalışan, bilinen bir malignitesi ya da travma öyküsü bulunmayan olguda; muhtemelen çok uzun süre aynı kateterin kullanımı nedeniyle, VT zemininde şilotoraks gelişmiştir. Başta kronik böbrek yetmezliği olmak üzere, çoklu kronik hastalıkları ve bunların uygun tedavilerin yapılamamasına ek olarak gelişen şilotoraks hastanın genel durumunu ileri derecede bozmuştur. Tüp torakostomi ve su altı drenajı ile şilotoraks boşaltıldıktan sonra; standart şilotoraks tedavi algoritması henüz başlatılmadan, hasta çoklu organ yetmezliği ve metabolik asidoz nedeniyle yaşamını yitirmiştir.

## SONUÇ

Günümüzde malignite hastalarının ve intravenöz kemoterapötik tedavilerin artması, yüksek konsantrasyonlu sıvıların santral venler yoluyla daha sık kullanılmaya girmesi, hemodiyaliz gereksinimi olan hastaların sayısal artışı nedenleriyle, daha fazla sayıda ve uzun süreli SVK uygulamaları ile karşılaşmaktadır. Uzun süreli SVK uygulamalarında, titizlikle gerekli kateter bakımı yapılmaz ve kullanılan venin açıklığı kontrol edilmezse kolaylıkla venöz tromboz gelişebilmektedir. Oluşan tromboz



santrale doğru ilerleyerek komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilmekte, tedavi amaçlı yapılan SVK uygulamasının bizzat kendisi bir morbidite, hatta mortalite nedeni olabilmektedir. SVK'ye bağlı VT nedeniyle şilotoraks gelişimi pratikte oldukça nadir izlenen bir durum olmasına

karşın; mortal sonuçlanan bu olgu sunumuyla, SVK'lilerin tromboz yönünden kontrollerinin aksatılmaması gerektiğine dikkat çekilmek istenmiştir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Parienti JJ, Mongardon N, Megarbane B, et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med* 2015; 373 (13): 1220-9.
2. Berman Jr W, Fripp RR, Yabek SM, et al. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines. *Chest* 1991; 99 (4): 963-7.
3. Odendaal J, Kong VY, Sartorius B, et al. Mechanical complications of central venous catheterisation in trauma patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: 390-3.
4. Riley LE, Ataya A. Clinical approach and review of causes of a chylothorax. *Respiratory Medicine* 2019; 157: 7-13.
5. Miller JI. Anatomy of the thoracic duct and chylothorax. In: *General Thoracic Surgery*. Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000; 747-56.
6. Siu SLY, Yang JYK, Hui JPK, et al. Chylothorax secondary to catheter-related thrombosis successfully treated with heparin. *J Paediatr Child Health* 2012; 48 (3): E105-7.
7. Akçam Tİ, Kavurmacı Ö, Tekneci AK, et al. A rare post-operative thoracic surgery complication: chylothorax. *Curr Thorac Surg* 2017; 2 (2): 58-63.
8. Kiyonaga M, Mori H, Matsumoto S, et al. Thoracic duct and cisterna chyli: evaluation with multidetector row CT. *Br J Radiol* 2012; 85: 1052-8.

## Diferansiye tiroit karsinomlu olgularda nadir bir tanısal yanığı sebebi: Lateral servikal ektopik tiroit

*A rare cause of diagnostic pitfall in cases with differentiated thyroid carcinoma: Lateral cervical ectopic thyroid*

İlhan Hekimsoy 

Medicana International İzmir Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Ektopik tiroit genellikle boyun orta hatta izlenmekle birlikte, nadir olarak lateral yerleşimli de olabilir. Bu çalışmada diferansiye tiroit karsinomu nedeniyle total tiroidektomi uygulanan ve lateral ektopik tiroit dokusu saptanan 4 olgu sunulmaktadır. Operasyon sonrası evreleme için Tc99m perteknetat ile yapılan sintigrafi incelemesinde olguların 3'ünde submandibuler bölgede artmış tutulum izlenen alanda, ultrasonografik incelemede tiroit bezi ile eş ekojenite homojen iç yapıda ektopik tiroit dokusu saptanırken, diğer olguda alt juguler bölgede izlenen heterojen iç yapıda nodüler lezyon, yapılan santral-lateral boyun diseksiyonu sonucunda ektopik tiroit dokusu tanısı almıştır. Metastatik lenf bezi ile primer lateral ektopik tiroit dokusu ayrımı primer tiroit karsinomlu olgularda oldukça önemli olup, laboratuvar verileri, sintigrafi ve ultrasonografiyi içeren tanısal çalışma evrelemede kritik rol oynamaktadır. Oldukça nadir olmakla birlikte ektopik tiroit, lateral boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Ektopik tiroit, sintigrafi, tiroit kanseri, ultrasonografi.

### ABSTRACT

*Ectopic thyroid is usually detected in the midline of the neck; however, it may rarely be located laterally. In this study, 4 cases who underwent total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma and were found to have lateral ectopic thyroid tissue are presented. In the Tc-99m pertechnetate scintigraphy examination performed for postoperative staging, 3 of the cases showed increased uptake in the submandibular region, and ultrasonographic examination revealed ectopic thyroid tissue with homogenous internal echotexture similar to the thyroid gland, while in the remaining case, the heterogeneous nodular lesion was observed in the lower jugular region, and as a result of central-lateral neck dissection, was diagnosed with ectopic thyroid tissue. Differentiating metastatic lymph nodes and primary lateral ectopic thyroid tissue is crucial in cases with primary thyroid carcinoma, and diagnostic workup, including laboratory data, scintigraphy, and ultrasonography, plays a critical role in staging. Although it is rare, ectopic thyroid should be kept in mind in the differential diagnosis of lateral neck masses.*

**Keywords:** Ectopic thyroid, scintigraphy, thyroid cancer, ultrasonography.

### GİRİŞ

Ektopik tiroit, tiroit dokusunun ikinci ve dördüncü trakeal halkaların anteriorundaki normal yerleşimi dışında yer alması olarak tanımlanan ve prevalansı 1/300000 olarak bildirilen nadir bir

durumdur (1, 2). Primitif tiroidin anormal göçü, daha da nadir olarak, tüm ektopik tiroit dokularının %1-3'ünü oluşturan lateral ektopik tiroit dokusu oluşumuna neden olabilmektedir (2).

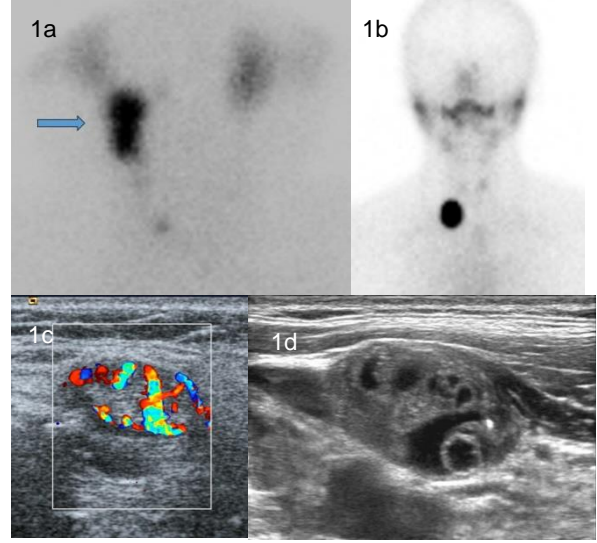
Sorumlu yazar: İlhan Hekimsoy  
Medicana International İzmir Hastanesi, Radyoloji Bölümü  
İzmir, Türkiye  
E-posta: [ihkimsoy@hotmail.com](mailto:ihkimsoy@hotmail.com)  
Başvuru tarihi: 03.07.2022 Kabul tarihi: 25.07.2022

Lateral ektopik tiroit dokusu, diferansiye tiroit karsinomu (DTK) tanısı konulan olgularda metastatik lenf bezi ile karışarak evrelemede güçlüğü yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, DTK tanısı alan ve lateral ektopik tiroit dokusu saptanan 4 hastayı laboratuvar, ultrasonografi (US) ve sintigrafi bulguları eşliğinde sunarak, bu olgularda tanısal yanılığa yol açabilecek lateral ektopik tiroit dokusuna dikkat çekmektir. Hastalardan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

## OLGU SUNUMU

Çalışmamıza yaş aralığı 28-66 arasında değişen, total tiroidektomi sonrasında patoloji sonucu papiller tiroit kanseri (3 olgu folliküler tip, 1 olgu klasik ve folliküler tip) olarak bildirilen 4 olgu (2 kadın, 2 erkek) dahil edildi. Operasyon sonrası 4. haftada evreleme amaçlı yapılan teknesyum-99m (Tc-99m) perteknetat sintigrafisinde 3 olguda submandibuler bölgede (Şekil-1a), diğerinde ise alt juguler bölgede yerleşimli artmış aktivite tutulumu olan odaklar (Şekil-1b) saptandı. Bu dönemde bakılan stimule Tiroglobulin (Tg) değerleri 10,5-65 ng/dL arasında bulundu. US incelemede submandibuler bölgede saptanan lezyonlar düzgün sınırlı, homojen iç yapıda, normal tiroit bezi parankimi ile eş ekojenitede, hipervasküler yumuşak doku kitlesi (Şekil-1c) şeklinde izlenirken; alt juguler bölgede tespit edilen ise düzgün sınırlı, içerisinde kistik-izoekoik solid alanlara eşlik eden ekojen septalar ve noktasal ekojen odak barındıran lezyon (Şekil-1d) şeklindeydi. Lezyonların uzun aksı 14-25 mm arasında değişmekteydi. Alt juguler bölgede izlenen lezyonun US bulgularının metastatik lenf bezi yönünden kuşkulu bulunması nedeniyle yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu malign sitoloji olarak bildirildi. Papiller mikrokarsinom tanılı olguya bu nedenle santral-lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Patolojisi reaktif lenf bezleri ile birlikte folliküler nodüller hastalık morfolojisinde ektopik tiroit dokusu olarak sonuçlandı. L-tiroksin (T4) yerine koyma tedavisi ile 33 aydır izlemde olan olguda metastaz veya nüks lehine bulguya rastlanmadı. Diğer 3 olguya 50 ile 100 mCi arasında İyot-131 (I-131) ablasyon tedavisi uygulandı. Olguların izlem periyodunda (28-55 ay) stimule Tg değerleri 0,9 ng/dL altında olup, I-131 tüm vücut tarama sintigrafilerinde fonksiyon gösteren tiroit dokusu veya metastaz ile uyumlu odak ayırt edilmedi. US incelemelerinde ise ektopik tiroit

dokusu lehine değerlendirilen 15 mm'den küçük boyutlu iki lezyon kaybolurken, 25 mm boyutundaki diğer lezyonda ise %50'den fazla boyutsal regresyon izlendi.



**Şekil-1a.** 55 yaş erkek olgu, teknesyum-99m perteknetat sintigrafisi. Sağ submandibuler bölgede artmış aktivite tutulumu izlenmektedir. **1b.** 28 yaş kadın olgu, teknesyum-99m perteknetat sintigrafisi. Sağ alt juguler bölgede artmış aktivite tutulumu mevcuttur. **1c.** 57 yaş kadın olgu, renkli Doppler ultrasonografi incelemesi. Sol submandibuler bölgede düzgün sınırlı, homojen iç yapıda, normal tiroit bezi parankimi ile eş ekojenitede, hipervasküler lezyon izlenmektedir. **1d.** 28 yaş kadın olgu, ultrasonografi incelemesi. Sağ alt juguler bölgede düzgün sınırlı, içerisinde kistik-izoekoik solid alanlara eşlik eden ekojen septalar ve noktasal ekojen odak barındıran lezyon görülmektedir.

## TARTIŞMA

Tiroit bezi embriyolojik olarak primitif ön bağırsak (foregut) tabanındaki endodermden köken almakta olup, gebeliğin 24. gününde gelişmeye başlar ve 7. haftada pretrakeal alana yerleşir. Bu göç sırasındaki herhangi bir aksaklık ektopik tiroit dokusu gelişimine neden olmaktadır (3, 4). Ektopik tiroit dokusu dil kökünden diyafragmaya dek herhangi bir lokalizasyonda yer almakla birlikte olguların %90'ında lingual bölgede izlenmektedir (5). Daha nadir olarak izlenen lateral ektopik tiroit dokusunun oluşumu ile ilgili görüş birliği olmamakla birlikte, ultimobronşiyal cisimciklerin (lateral anlage) orta hattaki tiroit dokusu (median anlage) ile füzyonunun gerçekleşmemesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (3).

Ektopik tiroit tanısında Tc-99m perteknetat, I-131 veya I-123 kullanılarak yapılan sintigrafik görüntüleme faydalı olmakla birlikte, yüksek çözünürlüklü US tetkiki iyonizan radyasyon içermemesi, noninvaziv ve maliyet etkin olması nedeniyle ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir (6). US incelemede ektopik tiroit dokusu, düzgün sınırlı, tiroit bezi parankimi ile eş ekojenitede lezyonlar şeklinde izlenirken, kontrastsız bilgisayarlı tomografide içerisindeki iyot nedeniyle komşu kas dokusuna göre hafif artmış atenüasyon ( $70 \pm 10$  hounsfield unit) göstermektedir (7).

Ektopik tiroit dokusunda malignite gelişme olasılığı %1'den az olarak bildirilmiş olup, papiller tiroit karsinomu en sık olarak görülen tiptir (8). Baş-boyunda saptanan aberan tiroit dokusu bilinen tiroit karsinomlu olgularda metastaz yönünden şüphe uyandırmaktadır. Metastatik lenf bezi ile primer lateral ektopik tiroit dokusu ayrımı primer malignitesi bilinen olgularda oldukça önemli olup, laboratuvar verileri, sintigrafi ve US'yi içeren tanısal çalışma evrelemede kritik rol

oynamaktadır. Ancak çalışmamızda olduğu gibi bilinen tiroit karsinomlu olgularda kalsifikasyon barındıran heterojen iç yapıdaki lateral boyun kitlesini yalnızca görüntüleme yöntemleri ile metastazdan ayırmak mümkün olmadığı için İİAB veya histopatolojik tanı gerekebilmektedir.

## SONUÇ

Ektopik tiroit dokusu genellikle semptom vermemekle birlikte tiroit hormon eksikliğine bağlı artan tiroidi stimule eden hormonun etkisi ile hiperplaziye uğrayabilir. Bu durum tiroit malignite tanısı ile izlenen total tiroidektomili olgularda, görüntüleme ve laboratuvar bulgularında yanılgılara yol açabilir. Bu nedenle, bu olgularda nadir olmakla birlikte ektopik tiroit, lateral boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalıdır. Lateral servikal yerleşimli ektopik tiroidin tanısında laboratuvar verileri ve sintigrafinin yanı sıra US bulguları da önem taşımaktadır.

**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Choi JY, Kim JH. A case of an ectopic thyroid gland at the lateral neck masquerading as a metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2008; 23 (3): 548–50.
2. Prado H, Prado A, Castillo B. Lateral ectopic thyroid: a case diagnosed preoperatively. *Ear Nose Throat J.* 2012; 91 (4): E14-8.
3. Nossios G, Anagnostis P, Goulis DG, Lappas D, Natsis K. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165 (3): 375–82.
4. Ahmedou AB, Kaoutar C, Oukessou Y, Abada R, Sami R, Mohamed R, et al. Aggressive papillary carcinoma of the lateral aberrant thyroid: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 75: 433–6.
5. Basaria S, Westra WH, Cooper DS. Ectopic lingual thyroid masquerading as thyroid cancer metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (1): 392–5.
6. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (11): 5145–9.
7. Zander DA, Smoker WRK. Imaging of ectopic thyroid tissue and thyroglossal duct cysts. *Radiographics.* 2014; 34 (1): 37–50.
8. Shah BC, Ravichand CS, Juluri S, Agarwal A, Pramesh CS, Mistry RC. Ectopic thyroid cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13 (2): 122–4.

**YAZAR DİZİNİ**  
**AUTHOR INDEX**

- Abdulhalim Aysel, 225  
Abdullah Dalğıç, 225  
Abdullah Murat Buyruk, 115, 151  
Abdurrahim Derbent, 594  
Abdürrahim Derbent, 44  
Adem Yaşar, 371  
Ahmet Aydın Özşaran, 177  
Ahmet Bilgi, 177  
Ahmet Ergenoğlu, 626  
Ahmet Hikmet Şahin, 173  
Ahmet Kayahan Tekneci, 677  
Ahmet Özbilgin, 232  
Ahmet Ursavaş, 524  
Ahmet Yurttaş, 524  
Aida Taghiyeva, 306  
Ali Buhur, 542  
Ali Can Koluman, 93  
Ali Egren, 334  
Ali Ertug Arslankoylu, 616  
Ali Korulmaz, 616  
Ali Said Nazlıgöl, 666  
Ali Zeydanoğlu, 44  
Alpaslan Çakan, 677  
Alpay Yılmaz, 647  
Alper İleri, 276  
Andaç Karadeniz, 166  
Aslı Görek Dilektaşlı, 524  
Aslı Suner, 444  
Aslı Ece Solmaz, 658  
Ayça Aydın Uysal, 371  
Ayça Aykut, 371  
Ayça Koca Yozgat, 342  
Ayda Acar, 58  
Aydın Aktaş, 151  
Aylin Oral, 499  
Aysegül Akgün, 499  
Aysegül Penbe, 192  
Ayşe Bengü Kandemir Bozkurt, 658  
Ayşe Eminov, 626  
Ayşe Güler, 492  
Ayşe Hande Yoldaş, 58  
Ayşe Rabia Şenkaya, 276  
Ayşegül Çevik Ergönül, 302  
Ayşenur Oktay, 298  
Ayten Livaoğlu, 151  
Bahar Vatanserver, 259  
Bakiye Göker Bağca, 232, 387  
Banu Sarsık Kumbaracı, 578  
Banu Şarer Yürekli, 360  
Baran Taskala, 411  
Barış Balasar, 603  
Barış Nacır, 487  
Batuhan Akbulut, 666  
Belis Kaleci, 93  
Berat Ebik, 319  
Berna Yılmaz, 594  
Berrin Ozdil, 460  
Besra Özmen Yelken, 232  
Betül Sargin, 484  
Buket Kosova, 259  
Burak Cem Soner, 465  
Burak Çakar, 122  
Burak Turna, 403  
Burcu Barutcuoğlu, 550  
Burçin Kaymaz, 259  
Burhan Sami Kalın, 38  
Bülent Can, 269  
Bülent Nuri Kalaycı, 417  
Bülent Tanrıverdi, 93  
Can Ata, 276  
Can Ceylan, 58  
Can Eyigör, 594  
Canan Bor, 118  
Canberk Tomruk, 122  
Cansu Çalışkan Kurt, 232  
Celal Çınar, 306  
Celalettin Çevik, 350  
Cem Şimşek, 80  
Cengiz Çavuşoğlu, 371  
Cengiz Yılmaz, 313  
Cenk Durmuşkahya, 232  
Cenk Eraslan, 492  
Ceren Sancar, 177  
Cetin Okuyaz, 587  
Ceyhun Çağlar, 666  
Cihat Pınarcı, 309  
Cumali Değirmenci, 244  
Cumhur Gündüz, 232  
Çağla Kayabaşı, 232  
Çağrı Şenocak, 145  
Çığır Biray Avcı, 232  
Deniz Kızılırmak, 105  
Deniz Şarlak, 530  
Didem Güneş Kaya, 30  
Didem Ozgur, 616  
Dilara Gürsoy, 677  
Dilek Erdem, 542  
Dilek Taskiran, 507  
Dilek Uysal, 647  
Dursun Çadırcı, 379  
Duygu Aygüneş Jafari, 259  
Duygu Doğa Ekizalioğlu, 129  
Ecem Esma Yegın, 53  
Ege Sevinç, 259  
Elmin Eminov, 626  
Elvan Erdogan, 397  
Elvina Almuradova, 397  
Emine Karaman, 64  
Emine Kartal Baykan, 73  
Emrah Akay  
Emre Kanat, 578  
Ender Şenol, 636  
Engin Bayrakçı, 559  
Enver Altaş, 225  
Erkin Özgiray, 492  
Ersin Gur, 53  
Ersin Gür, 470  
Eser Yıldırım Söğmen, 1  
Esin Kırıkkaya, 434  
Esma Eroğlu, 603  
Esra Sarıgöçlü, 587  
Esra Uzaslan, 524

Ezgi Demirdöğen, 524  
Ezgi Özden, 209  
Fahri Erkan Sadioğlu, 145  
Fahri Şahin, 259, 550  
Fatih Dinçer, 159  
Fatih Yılmaz, 225, 647  
Fatma Ersin, 379  
Fatma Öz Atalay, 647  
Fatma Yıldırım, 342  
Fatoş Dilan Atilla, 550  
Ferhan Girgin Sağın, 1  
Ferhat Bacaksız, 319  
Ferit Çelik, 111  
Fuat Kızılay, 403, 452, 578  
Funda Coşkun, 524  
Furkan Polat, 371  
Fusun Saygılı, 444  
Fusun Saygılı, 460  
Gamze Tanrıverdi 93  
Gizem Doğan Gökçe, 139  
Gokhan Gurkan, 411  
Gokhan Ozgen, 444, 460  
Gökhan Çolak, 674  
Görkem Atsal, 225  
Gözde Işık, 111  
Gulden Hakverdi, 658  
Gulgun Oktay, 460  
Gunes Ak, 550  
Gül Kılıç Dedeoğlu, 379  
Gülay Alp, 259  
Gülcan Bulut, 99  
Gülen Demirpolat, 209, 350  
Gülgün Kavukcu, 350  
Gülşah Selvi Demirtaş, 159  
Günseli Öztürk, 58  
Güray Saydam, 259  
Güray Saydam, 550  
Gürkan Tarçın, 30  
Güven Yenmiş, 215  
Hacı Öztürk Şahin, 647  
Hakan Bahadır Haberal, 145  
Hakan Ozan, 647  
Hakan Posacioğlu, 129, 326  
Hale Güler Kara, 259  
Hale Sezer, 1  
Halil Ateş, 244  
Hande İleri, 276  
Hande Turan, 30  
Hasan Yavuz, 302  
Hasan Yüksel, 371  
Hatice Balcı, 651  
Hatice Ozisik, 444, 460  
Hatice Şahin, 1  
Hayal Boyacioğlu, 225  
Hayrettin Altındağ, 636  
Hayriye Tatlı Doğan, 342  
Hilal Aydın, 209, 651  
Huriye Güvenç Saçını, 184  
Huseyin Aktug, 460  
Hülya Güler, 559  
Hüsniye Kayalar, 232  
Hüsniye Neşe Yaralı, 342  
İlgin Yıldırım Sımsır, 658  
İlker Deniz Cingoz, 411  
İnan Uzunoglu, 411  
İsmail Kaya, 411  
Işık Alper, 569  
Işıl İrem Budakoğlu, 202  
Işıl Karaarslan, 58  
Işıl Sak, 105  
İşinsu Bıçakçioğlu, 651  
İbrahim Durmazatar, 73  
İdil Unal, 58  
İhsan Solmaz, 38  
İlgen Ertam Sağduyu, 58  
İlhan Hekimsoy, 680  
İrfan Yavaşoğlu, 674  
İsmail Mete İtil, 626  
İsmail Oran, 306  
Jihat Kılıç, 319  
Kadriye Sayın Kasar, 64  
Kasım Emre Ergün, 403, 452  
Kemal Gümüş, 518  
Kezban Deniz, 64  
Khatuna Makharoblidze, 587  
Kubilay Sarıkaya, 145  
Lale Tuna, 350  
Levent Akman, 177  
Levent Yeniay, 298  
Mehmet Alakaya, 616  
Mehmet Bilici, 166  
Mehmet Ceyhun Özyurt, 452  
Mehmet Emre Yegin, 53  
Mehmet Engin Tezcan, 139  
Mehmet Erdogan, 444, 460  
Mehmet Gökçü, 159  
Mehmet Karadağ, 524  
Mehmet Kış, 284  
Mehmet Turgut, 108  
Melih Şimşek, 15, 166  
Melike Mercan Başpınar, 334  
Melis Palamar, 244  
Meltem Uyar, 594  
Meral Türk, 476  
Mertcan Guven, 499  
Merve Okan, 530  
Merve Ozdemir, 460  
Mesut Dorukoğlu, 492  
Muhammed Arif İbiş, 145  
Murat Atar, 411  
Murat Cetin, 610  
Murat Özcan Yay, 108  
Murat Sabri Yılmaz, 173  
Murat Sipahi, 460  
Mustafa Akkaya, 666  
Mustafa Coşan Terek, 177  
Mustafa Komur, 587  
Mustafa Parıldar, 326  
Muzaffer Sancı, 159  
Münevver Kayın Dinç, 133  
Nail Beşli, 215  
Namık Yaşar Özbek, 342  
Nazım Ekin, 319  
Nesrin Turhan, 342  
Nezih Sertöz, 44  
Nilüfer Aylin Acet Öztürk, 524  
Nilüfer Zorlutuna Kaymak, 139  
Nuri Yıldırım, 177  
Nurlana İbrahimova, 524  
Nursen Karaca, 569  
Nurullah Yuceer, 411  
Okcan Basat, 334  
Orkun Gürbüz 15  
Oya Ercan, 30  
Oya Kavlak, 626

Ozkan Doganay, 22  
Ömer Faruk Bozkurt, 145  
Ömer Lütfi Tapısız, 184  
Ömer Uğur, 603  
Özge Aslan, 298  
Özge Aydın Güçlü, 524  
Özgür Özdemir Şimşek, 225  
Özgür Tekin, 507  
Özlem Balcıoğlu, 326  
Özlem Coşkun, 202  
Özlem Koçak, 360  
Özlem Özdemir, 313  
Pınar Çelik, 105  
Ramazan Gunduz, 87  
Ramin Verdikhanov, 569  
Rashad Ismayilov, 397  
Raziye Dönmez Gün, 192  
Recep Savaş, 105  
Rukiye Vardar, 397  
Saadet Olcay Evliyaoğlu, 30  
Sabire Şöhret Aydemir, 133  
Sadik Kaya, 616  
Sadik Tamsel, 499  
Sait Şen, 578  
Sebnem Oktem Ustun, 397  
Seda Kahraman, 111  
Sedat Karaca, 326  
Seher Kurtul, 476  
Selçuk Yazıcı, 209, 651  
Selen Bayraktaroğlu, 129, 309

Selin Kenç, 111  
Semir Yarımada, 244  
Semra Erdogan, 616  
Semra Karaman, 44, 594  
Serap Demir Tekol, 139  
Serdar Arslan Engin Dinç, 425  
Serdar Kalemci, 403, 452  
Serkan Ertugay, 495  
Serkan Yıldırım, 99  
Serpil Paksoy, 350  
Servet Çelik, 122  
Sevcan Atay, 249  
Sevki Cetinkalp, 444, 460  
Sevki Gokulu, 177  
Sezin Ertürk Aksakal, 184  
Sibel Göksel, 1  
Songul Usalp, 87  
Suna Yıldırım Karaca, 276  
Sunde Yılmaz Süslüer, 232  
Suzan Güven Yılmaz, 244  
Süleyman Kaynak, 434  
Şadıman Kiykac Altınbaş, 184  
Şaziye Rüçhan Sertöz, 1  
Şeyma Çiftçi Aykaç, 492  
Şükriye Miray Kılınçer Bozgül, 550  
Tahir Yağdı, 495  
Taner Kargı, 518  
Tarık İnci, 371  
Tayfun Günbay, 111

Tevfik İlker Akçam, 302, 677  
Togay Müderris, 225  
Tuba Kuvvet Yoldaş, 118  
Tuğba Alışık, 487  
Tuğçe Balcı Okcanoğlu, 232  
Tuncay Güzel, 284  
Tuncer Bahçeci, 291, 403, 452  
Ufuk Çağırıcı, 302  
Ugur Turk, 550  
Ulaş Işık, 15  
Umut Aykutlu, 578  
Utku Erdem Soyaltın, 658  
Ülküm Zafer Dökümcü, 1  
Ümit Kahraman, 326  
Volkan Özenci, 133  
Yağmur Çağla Reis, 487  
Yaprak Engin-Üstün, 184  
Yasemin Yıldırım, 64, 360  
Yavuz Havlucu, 105  
Yavuz Selim Kiyak, 202  
Yeşim Ertan, 350  
Yılmaz Yıldırım, 73  
Yigit Ozer Tiftikcioglu, 53  
Yiğit Özer Tiftikcioglu, 470  
Yiğit Uyanıkgil, 122, 507  
Zehra Feza Otag, 616  
Zeynep Çağırın, 44  
Zeynep Çetin, 269  
Zihni Onur Uygun, 8  
Zubeyr Said Ağaç, 269





## ANAHTAR SÖZCÜKLER DİZİNİ

- Adli tıp; bilirkişi; engellilik; maluliyet değerlendirme; tazminat, 636  
Aksolotl, rejenerasyon, model organizma, 122  
Akut aortik transeksiyonlar, endovasküler tedavi, TEVAR, 326  
Allerji konjonktivit, hidrojel günlük kullan-at kontakt lens, kontakt lens konforsuzluğu, kuru göz hastalığı, meibomian bez disfonksiyonu, 193  
Anaplastik tiroid kanseri, hücre döngüsü, apoptoz, 460  
Anastaz, apoptoz, hücre ölümü, meme kanseri, kök hücre, 387  
Anket, Hekim, Sağlık, Şiddet, Tıpta uzmanlık, 559  
Anksiyete bozukluğu, araknoid kist, burr deliği, cerrahi, trefinasyon, 108  
Anksiyete, postoperatif ağrı, vizüel analog skala, 595  
Asbestoz, kemoterapi, malign mezotelyoma, 15  
Astım, alerjik rinit, nazofaringeal mikrobiyota, 16S metagenomiks, yeni nesil dizileme, 371  
Atipik intraduktal proliferasyon, ERG, prostatin intraduktal karsinomu, prostat adenokarsinomu, PTEN, 578  
Atletik yaralanmalar, epidemiyoloji, futbol, pediatrik, 426  
Balon kifoplasti, Cobb açısı, sement kaçağı, 412  
Baş, Boyun, Deri Tümörleri, SARS-CoV-2, 54  
Başarısız endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal diseksiyon, lateral yayımlı tümör, 152  
Biyobenzer ilaçlar, Faz 1 merkez, klinik araştırmalar, 465  
Brakiyal nörit, torasikus longus siniri, elektronöromiyografi, 487  
COVID-19 virüs, anksiyete, sosyal medya, bağımlılık, depresyon, 334  
COVID-19, acil tıp, yayınlar, bibliyometrik analiz, Türkiye, 611  
COVID-19, biyosensör, kapasitans, IgG, 8  
COVID-19, karotis arter trombozu, bilgisayarlı tomografik anjiyografi, 306  
COVID-19, laktat dehidrogenaz, kırmızı hücre dağılım genişliği, albümin, komorbidite, 38  
COVID-19, SARS-CoV-2, konjonktivit, oküler bulgular, RT-PCR, 140  
COVID-19; kronik karaciğer hastalığı; siroz; prognoz; mortalite, 320  
Çocuk, dermatom, herpes zoster, 417  
Çocuk, ultrasonografi, tanı, klinik, 651  
Çocukluk çağı travmaları, öfke, öfke ifade tarzı, yalnızlık, 530  
D vitamini, mikroalbuminüri, diabetes mellitus, 73  
Demografik özellikler, kemoterapi, mide kanseri, radyoterapi, 167  
Diferansiye tiroid karsinoma, Iyot-131 sintigrafi, kolelitiazis, SPECT/BT, 499  
Distal radius, el bileği kırığı, kapalı redüksiyon, alçılama, volar kilittli plak, 667  
Duodenal divertikül, varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması, anjiodisplazi, 115  
Ektopik tiroit, sintigrafi, tiroit kanseri, ultrasonografi, 680  
El hijyeni, COVID-19, SARS-COV-2, tıp öğrencileri, uzmanlık öğrencileri, 203  
ELM, IS/OS bandı, makuler hol, nazal kol, 435  
Endometrial kanser, görüntüleme teknikleri, ultrason, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, 648  
Fibroblast, 3T3, sefazolin, hücre kültürü, 93  
Fonksiyonel mitral yetmezlik, kordal ayırma, mitral tami, 495  
Fuchs, kornea, üveit, 244

Geriatrik diş hekimliği; implant anahtarı; aspirasyon; floroskopi; bronkoskopi, 111  
Havayolu, supraglottik hava yolu gereci, I-gel, LMA-Supreme, klinik performans, 569  
Hemofili, kronik ağrı, anestezi, analjezi, 44  
Hepatit B virüsü, hepatosellüler karsinom, glipikan 3, GPC3, biyobelirteç, 249  
Herpes zoster, dissemine zoster, immünsupresyon, 59  
Hiperpolarize MRG, ksenon-129, döndürme açısı, boylamsal azalma süresi, dinamik MRG, 22  
Hipersensitivite pnömonisi, immunsupresif tedavi, kortikosteroid, tedavi yanıtı, 525  
Hipertrigliseridemi, lipoprotein lipaz, akut pankreatit, 659  
Hs-CRP, hemofili, subklinik ateroskleroz, KIMK, 551  
İnflamasyon, kanser, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, testis tümörü, 146  
İskemik inme, holter elektrokardiyografi, aritmi, kardiyemboli, karotis darlığı, 284  
İşitme kaybı, ani işitme kaybı, prognoz, çocuk, adolesan, 226  
Kan kültürü; MALDI-TOF MS; Doğrudan tanımlama, 133  
Kanser, yaşam kalitesi, palyatif bakım, semptomlar, 65  
Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, kuadripolar sol ventrikül lead, bipolar sol ventrikül lead, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NYHA sınıflaması, 88  
Katamenial, endometriozis, nüks pnömotoraks, videotorakoskopik cerrahi, 302  
Koroner arter anomalisi, non-koroner sinüs, bilgisayarlı tomografi anjiyografi, atipik göğüs ağrısı, 309  
Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, poliklinik, tanı, endikasyon, 209  
Laparoskopi, histerektomi, güvenli, uygulanabilir, 542  
Laparoskopi, komplikasyon, öğrenme eğrisi, pnömoperitonyum, 291  
Laparoskopi, laparotomi, endometrial kanser, obezite, komorbidite, 177  
Laparoskopi, nefrektomi, cerrahi deneyim, 518  
Lipom; plevra; plevral lipom, 105  
MDS, p53, polimorfizm, SNP, hematopoietik, 259  
Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, ara radyolojik görüntüleme, klinik yanıt, 313  
Meme kanseri, ponatinib, bitki ekstresi, apoptoz, proliferasyon, 232  
Meme tümör hücresi, kütle spektrometrisi, metformin, aę analizi, protein ağları, 215  
Mide kanseri, karsinoembriyonik antijen, sisplatin, 99  
Mulvihill-Smith sendromu, diabetes mellitus, anestezi, 118  
Nodal marjinal zon lenfoma, tümör lizis sendromu, düşük dereceli non-hodgkin lenfoma, 674  
Nötrofil lenfosit oranı, tip 2 Diabetes Mellitus, Beyaz Kan Hücresi, Mikroalbüminüri, 445  
Olası benign lezyon, neoadjuvan kemoterapi, MRG, meme kanseri, 298  
Palyatif bakım, bakım veren birey, mental iyi oluş, sosyal destek, 379  
Pediatrik yoğun bakım ünitesi, invaziv kandidiyazis, candida türleri, kontaminasyon, 617  
Perine ağrısı, lavanta yağı ve buz uygulaması, 627  
Postoperatif hipoparatiroidizm, kalıcı hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, prediyabet, 270  
Primer raynaud fenomeni, sensorimotor demiyelinizan polinöropati, olgu sunumu, 484  
Prostat kanseri, radikal prostatektomi, robotik cerrahi, idrar inkontinasi, biyokimyasal rekürrens, 403  
Proton pompa inhibitörleri, parazitler, dispepsi, 398  
Renal hücreli kanser, tümör trombüsü, sağ atrium, kontrastlı torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi, görüntüleme, 129  
Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitesi, sörveyans, 604  
Serbest doku flepleri, üst ekstremitte, mikrocerrahi, 470  
Serebral venöz tromboz, baş ağrısı, ayırıcı tanı, 492

Sjögren sendromu, kuru göz hastalığı, konfokal mikroskopi, strip meniskometri, 80  
Suriyeli, göçmen, gebelik, sonuçlar, 277  
Talasemi major, karaciğer demir düzeyi, serum ferritin, T2 manyetik rezonans görüntüleme, 342  
Tıp eğitimi, sürekli mesleki gelişim, eğitici gelişim programı, 1  
Tip 1 diyabet; yeme bozukluğu, diyabette yeme sorunları anketi; diabolimia, 30  
Tip 2 diabetes mellitus, sezgisel yeme, glisemik kontrol, 360  
Tiroid hormonları, silika, işyeri, 477  
Tiroid, ultrasonografi, elastograf, 351  
Transüretal prostat rezeksiyonu, benign prostat hiperplazisi, alt üriner sistem semptomları, 452  
Tuboovaryan apse, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, APRI skoru, 184  
Venöz tromboz, şilotoraks, santral venöz kateter, 677  
Vulvar kanser, nüks, sağ kalım, 159  
West Sendromu Bayley III test, EEG, tedavi, nörogelişim, 588  
Yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre, kardiyomyosit, GLP-1, 508  
Yanık, yanık ünitesi, hastane yatışı, 173



---

**KEYWORDS INDEX**

---

- Acute aortic transections, endovascular procedures, TEVAR, 327
- Adipose tissue derived mesenchymal stem cell, cardiomyocyte, GLP-1, 507
- Airway, supraglottic airway device, I-gel; LMA-Supreme, clinical performance, 570
- Allergic conjunctivitis, contact lens discomfort, dry eye disease, hydrogel daily disposable contact lenses, meibomian gland dysfunction, 192
- Anaplastic thyroid cancer, cell cycle, apoptosis, 460
- Anastasis, apoptosis, cell death, breast cancer, stem cell, 388
- Anxiety disorder, arachnoid cyst, burr hole, surgery, trephination, 108
- Anxiety, postoperative pain, visual analog scale, 594
- Asbestosis, chemotherapy, malign mesothelioma, 16
- Asthma, allergic rhinitis, nasopharyngeal microbiota, 16S metagenomics, next generation sequencing, 372
- Athletic injuries, epidemiology, football, paediatric, 425
- Atypical intraductal proliferation, ERG, intraductal carcinoma of the prostate, prostate adenocarcinoma, PTEN, 579
- Axolotl, regeneration, model organism, 122
- Balloon kyphoplasty; Cobb angle; cement leakage, 411
- Biosimilar drugs, Phase 1 center, clinical trials, 466
- Blood culture; MALDI-TOF MS; Direct identification, 133
- Brachial neuritis, thoracic longus nerve, electroneuromyography, 487
- Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, interim radiological imaging, clinical response, 314
- Breast cancer, ponatinib, plant extract, apoptosis, proliferation, 233
- Breast tumor cell, mass spectrometry, metformin, network analysis, protein networks, 215
- Burn, burn unit, hospitalization, 173
- Cancer, quality of life, palliative care, symptoms, 64
- Cardiac resynchronization therapy, quadripolar left ventricular leads, bipolar left ventricular leads, left ventricular ejection fraction, NYHA classification, 87
- Catamenial, endometriosis, recurrent pneumothorax, video-assisted thoracoscopic surgery, 302
- Cerebral venous thrombosis, headache, differential diagnosis, 492
- Child, dermatome, herpes zoster, 418
- Child, ultrasonography, clinic, diagnosis, 652
- Childhood trauma, anger, anger expression style, loneliness, 531
- Cornea, Fuchs, uveitis, 245
- Coronary artery anomaly, non-coronary sinus, computed tomography angiography, atypical chest pain, 309
- COVID-19 virus; anxiety; social media; addiction; depression, 335
- COVID-19, biosensor, capacitance, IgG, 8
- COVID-19, carotid artery thrombosis, computed tomography angiography, 306
- COVID-19, emergency medicine, publications, bibliometric analysis, Türkiye, 610
- COVID-19, lactate dehydrogenase, red cell distribution width, albumin, comorbidity, 39
- COVID-19, SARS-CoV-2, conjunctivitis, ocular manifestations, RT-PCR, 139
- COVID-19; chronic liver disease; cirrhosis; prognosis; mortality, 319

Cranial magnetic resonance imaging, outpatient clinic, diagnosis, indication, 210

Cross infection, intensive care units, surveillance, 603

Demographic characteristics, chemotherapy, gastric cancer, radiotherapy, 166

Differentiated thyroid cancer, Iodine-131 scintigraphy, cholelithiasis, SPECT/CT, 499

Distal radius, wrist fracture, closed reduction, plastering, volar locking plate, 666

Duodenal diverticulum, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, 115

Ectopic thyroid, scintigraphy, thyroid cancer, ultrasonography, 680

ELM, IS/OS Line, macular hole, nasal arm, 434

Endometrial cancer; imaging techniques; staging; MRI; CT; USG, 647

Fibroblast, 3T3, cefazolin, cell culture, 93

Forensic medicine; expert witness; disability; disability evaluation; compensation, 637

Free tissue flap, Upper limb, microsurgery, 471

Functional mitral regurgitation, chordal cutting, mitral repair, 495

Gastric cancer, carcinoembryonic antigen, cisplatin, 100

Geriatric dentistry; implant screwdriver; aspiration; fluoroscopy; bronchoscopy, 111

Hand hygiene, COVID-19, SARS-COV-2, medical students, residents COVID-19, 202

Head, Neck, SARS-CoV-2, Skin Neoplasms, 53

Hearing loss, sudden hearing loss, prognosis, child, adolescent, 225

Hemophilia, chronic pain, anesthesia, analgesia, 45

Hepatitis B virus, hepatocellular carcinoma, glypican 3, GPC3, biomarker, 250

Herpes zoster, disseminated herpes zoster, immunosuppression, 58

hs-CRP, hemophilia, subclinical atherosclerosis, CIMT, 550

Hyperpolarized MRI, Xenon-129, flip angle, longitudinal relaxation time, dynamic MRI, 22

Hypersensitivity pneumonitis, immunosuppressive treatment, corticosteroid, treatment response, 524

Hypertriglyceridemia, lipoprotein lipase, acute pancreatitis, 658

Inflammation, cancer, lymphocyte count, neutrophil count, testicular tumor, 145

Interrupted endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, laterally spreading tumors, 151

Ischemic stroke, holter electrocardiography, arrhythmia, cardioembolism, carotid stenosis, 285

Laparoscopy, complication, learning curve, pneumoperitoneum, 292

Laparoscopy, hysterectomy, safe, feasible, 543

Laparoscopy, laparotomy, endometrial carcinoma, obesity, comorbidity, 177

Laparoscopy, nephrectomy, surgical experience, 519

Lipoma; pleura; pleural lipoma, 105

MDS, p53, polymorphism, SNP, hematopoietic, 260

Medical education, continuous professional development, faculty development programs, 2

Mulvihill-Smith syndrome, diabetes mellitus, anesthesia, 118

Neutrophil lymphocyte ratio, type 2 diabetes mellitus, white blood cell count, microalbuminuria, 444

Nodal marginal zone lymphoma, tumor lysis syndrome, low-grade non-Hodgkin lymphoma, 674

Palliative care, caregiver, mental well-being, social support, 380

Pediatric intensive care unit, invasive candidiasis, candida species, contamination, 616

Perineal pain, lavender oil, and ice application, 626

Postoperative hypoparathyroidism, permanent hypoparathyroidism, diabetes mellitus, prediabetes, 269

Primer raynaud's phenomenon, sensorimotor demyelinating polyneuropathy, case report, 484

Probably benign lesion, neoadjuvant chemotherapy, MRI, breast cancer, 298

Prostate cancer, radical prostatectomy, robotic surgery, urinary incontinence, biochemical recurrence, 404

Proton pump inhibitors, parasites, dyspepsia, 397

Renal cell carcinoma, malignant thrombus, contrast-enhanced thoracoabdominopelvic computed tomography, right atrium, imaging, 129

Sjögren's syndrome, dry eye disease, confocal microscopy, strip meniscometry, 81

Survey, Physician, Health, Violence, Expertise in medicine, 560

Syrian, refugee, pregnancy, outcomes, 276

Thalassemia major, liver iron level, serum ferritin, T2 magnetic resonance imaging, 343

Thyroid hormones, silica, workplace, 476

Thyroid, ultrasonography, elastography, 350

Transurethral Prostate Resection, benign prostate hyperplasia, lower urinary tract symptoms, 453

Tubo-ovarian abscess, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, APRI score, 185

Type 1 diabetes; eating disorders; eating problems in diabetes questionnaire; diabulimia, 31

Type 2 diabetes mellitus, intuitive eating, glycemic control, 361

Venous thrombosis, chylothorax, central venous catheter, 677

Vitamin D, microalbuminuria, diabetes mellitus, 74

Vulvar cancer, recurrence, survival, 160

West Syndrome, Bayley III test, EEG, treatment, neurodevelopment, 587







## 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 virgöl ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

#### *Dergilerdeki yazılar*

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

#### *Ek sayı (Supplement)*

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

#### *Erken görünümde (E-pub) makale*

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

#### *Kitap*

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

#### *Kitap bölümü*

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 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

- Effect of glucagon-like peptide-1 on differentiation of adipose derived mesenchymal stem cells into cardiomyocytes**  
Özgür Tekin Yiğit Uyanıklı Dilek Taşkıran 507
- Early laparoscopic experiences of a new urologist in a secondary state peripheral hospital**  
Taner Kargı Kemal Gümüş 518
- Systemic corticosteroid treatment response in hypersensitivity pneumonitis: a single center experience**  
Nilüfer Aylin Acet Öztürk Funda Coşkun Ahmet Yurtaş Nurlana İbrahimova Özge Aydın Güçlü  
Ezgi Demirdöğen Aslı Görek Dilektaşlı Ahmet Ursavaş Esra Uzaslan Mehmet Karadağ 524
- The relationship between childhood treatments, loneliness and fur expression style in young adults**  
Merve Okan Deniz Şarlak 530
- Comparison of total laparoscopic hysterectomy and total abdominal hysterectomy cases**  
Ali Buhur Dilek Erdem 541
- Evaluation of cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers and subclinical atherosclerosis in patients with hemophilia**  
Sukriye Miray Kilincer Bozgul Fatos Dilan Atilla Gunes Ak Ugur Onsel Turk  
Burcu Barutcuoglu Guray Saydam Fahri Sahin 549
- The place of violence among the factors affecting the branch preferences of specialization students**  
Engin Bayrakçı Hülya Güler 558
- Clinical performance comparison of i-gel and laryngeal mask airway-supreme: a prospective study**  
Ramin Verdikhanov Nursen Karaca Işık Alper 568
- Investigation of ERG and PTEN expressions in benign, precursor and malignant epithelial proliferations of prostate and clinicopathological correlation of findings**  
Banu Sarsık Kumbaracı Emre Kanat Umut Aykutlu Fuat Kızılay Sait Şen 577
- The evaluation of the neurocognitive development of the symptomatic West Syndrome patients**  
Esra Sarıgeçici Khatuna Makharoblidze Mustafa Komur Cetin Okuyaz 586
- Preoperative anxiety on postoperative pain in craniotomy patients**  
Berna Yılmaz Meltem Uyar Abdurrahim Derbent Can Eyigör Semra Karaman 593
- Evaluation of healthcare-associated infections in general intensive care unit in Meram State Hospital**  
Barış Balasar Ömer Uğur Esma Eroğlu 602
- Contributions from Türkiye to the international emergency medicine literature during the COVID-19 pandemic: A bibliometric analysis**  
Murat Cetin 609
- Distribution of candida species and risk factors for invasive candidiasis**  
Ali Korulmaz Mehmet Alakaya Ali Ertug Arslankoylu Sadik Kaya  
Semra Erdogan Didem Ozgur Zehra Feza Otag 616
- The effects of lavender oil and ice applications used in episiotomy care on episiotomy pain**  
Ayşe Eminov Oya Kavlak Elmin Eminov Ahmet Ergenoğlu İsmail Mete İtil 626
- Evaluation of unlisted defects in the scales considered in the calculation of disability**  
Hayrettin Altındağ Ender Şenol 636
- Comparing the efficacy of imaging techniques in detecting myometrial invasion, cervical involvement and pelvic lymph-nodal metastasis in endometrial cancer**  
Alpay Yılmaz Fatih Yılmaz Hacı Öztürk Şahin Fatma Öz Atalay Dilek Uysal Hakan Ozan 647
- Transfontanel ultrasonography in pediatric practice**  
Hilal Aydın Selçuk Yazıcı Emrah Akay Hatice Balcı Işın Bıçakçioğlu 651
- Prevalence of lipoprotein lipase mutation in patients with severe hypertriglyceridemia and the characteristic features of hypertriglyceridemic pancreatitis**  
Utku Erdem Soyaltın Ayşe Bengü Kandemir Bozkurt Aslı Ece Solmaz Gulden Hakverdi İlgin Yıldırım Sımsır 658
- Clinical and functional analysis of closed reduction-plastering and volar locking plate methods in distal radius fractures in patients over 60 years of age**  
Ceyhan Çağlar Ali Said Nazlıgül Batuhan Akbulut Mustafa Akkaya 666

## CASE REPORTS

- Severe tumor lysis syndrome after rituximab-bendamustine in nodal marginal zone lymphoma**  
Gökhan Çolak İrfan Yavaşoğlu 674
- A case of chylothorax due to venous thrombosis caused by central venous catheter**  
Dilara Gürsoy Ahmet Kayahan Tekneci Tefik İlker Akçam Alpaslan Çakan 677
- A rare cause of diagnostic pitfall in cases with differentiated thyroid carcinoma: Lateral cervical ectopic thyroid**  
İlhan Hekimsoy 680



Volume: 61  
Issue: 4  
December - 2022



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113