

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Yapay bozukluk alanında yürütülen çalışmaların bibliyometrik ağ analizi
Çağrı ÖĞÜT

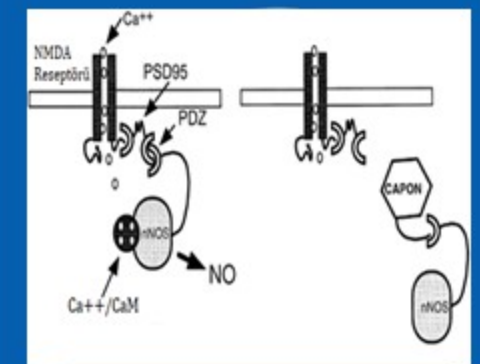
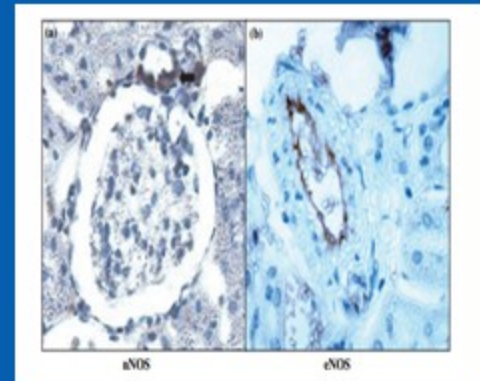
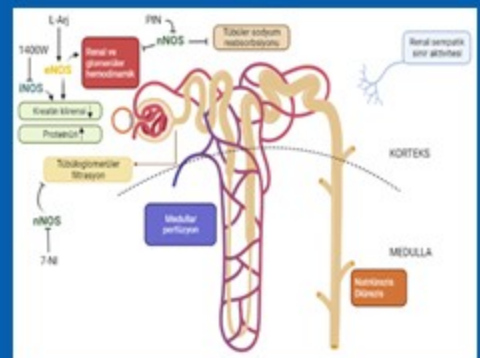
Kanserli Genel Cerrahi hastalarının 2018-2019-2020 yılı özürü heyet verileri
Günay ULUÇ

Implications from an ongoing scabies outbreak during the COVID-19 isolation
period: Clues for controlling scabies today
Fatmagül GÜLBAŞARAN, Kamer GÜNDÜZ

Retrospective evaluation of misdiagnosed scabies cases: Clinical and
Epidemiological Features and Resemblance to Other Dermatological Conditions
Fatmagül GÜLBAŞARAN, Özlem ÖZBAĞCIVAN, Samet ÖNER, Onur ÇAPKAN

Böbrek hastalıklarında nitrik oksit sentaz aktivitesi ve düzenlenme mekanizmaları
Ayşegül Cemre ŞAHİN, Caner ÇAVDAR, Zahide ÇAVDAR

Investigation of the effects of Age-Related Changes in the vestibular system on
balance: A Review
Aygül KÖSEOĞLU KURT, Mehmet Kaan ALTUNOK, Mustafa Oğuz KETHÜDAOĞLU,
Suzan AYDIN, Hava Ezgi ALBAYRAK, Hande Besna GÖÇEN, Bülent Abut ÖZSEZİKLİ





DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt / Volume : 37
Yıl / Year : 2023

Sayı / Number :3

Cilt/Volume: 37

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: Aralık/December 2023



ISSN:1300-6622

EISSN: 2602-3148

**DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY**

Cilt/Volume: 37

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: 2023

Sayfa/Pages:241-321

EISSN:2602-3148

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör / Editor in Chief

Erdem Erinç SİLİSTRELİ, DEÜTF Kalp ve Damar Cerrahisi AD / DEUFM, Dept. of Cardiovascular Surgery

Editörler / Editors

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

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

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

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

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

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

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

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

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology
Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology
Serap CİLAKEKER MIÇIL, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology
Ali Necati GÖKMEN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

İstatistik Editörü/ Statistical Editor

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

Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:

Müjde UZHAN

Yönetim Yeri/Managerial Office:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

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

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

Erişim Adresi/ URL:

[http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/)

[fakultesidergisi/](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/) Tel/Phone: +90 232 4122290

tipdergisi@deu.edu.tr

eposta/e-mail:

Yazışma Adresi / Correspondence Address: Dokuz

Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

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

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

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

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

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

AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

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

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

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

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

AIMS AND SCOPE

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

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

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

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

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

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

Sayın Editör

Mukaddes ve ark. tarafından çalışılan DEU Tıp dergi 2019;34(1):73-83' adresinden ulaşılabilecek olan " Antivenomlar ve Uygulama İlkeleri" isimli derlemeyi (1) büyük bir ilgi ile okuduk, yazarlara teşekkür ederiz.

Yazarın tarihçe bölümündeki içerikte yer alan " Türkiye'de ilk akrep antivenomu, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı (RSHMB)'nda üretilmiştir. Uzun yıllar boyunca kullanılan bu antivenomun, 2012 yılında RHSMB'nin kapatılması sonrası üretimine son verilmiştir." şeklinde ifade edilmektedir (1).Oysa ki kurumun isminin Halk Sağlığı Kurumu ve daha sonra da Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü olarak değişmesine rağmen akrep antivenom üretimi duraksamadan devam etmiştir.

Daha önceki yıllarda ürün ≥ 50 LD 50/ml potensinde üretimi yapılırken, günümüzde, yeni Türk Farmokopesi gereği, ürünün potensi ≥ 100 LD 50/ml olacak şekilde formülasyonu yapılarak üretim aralıksız devam etmiştir. Ürün akrep sokma vakalarının tedavisinde kullanılmak üzere hizmete sunulmaktadır. Akrep venomu Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bünyesindeki profesyonel ekip tarafından mevcut 400 adet akrebin sağılması ile elde edilen venom liyofilize edilir. Kalite testleri yapılan venomlar Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bünyesindeki atlarda immünizasyon programında kullanılmasına müteakip atlardan kan alma işlemi yapılır. Saflaştırma ve dolum GMP şartlarında yapılmaktadır.

Ayrıca HSGM Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve Biyolojik Ürünler Daire başkanlığı birimimizde Polivalan Yılan antivenomu, Kuduz antiserumu, Difteri antitoksini, Tetanoz antitoksini de üretilmektedir. Veteriner Hekimlerin sorumluluğunda, uzman bir ekip ile aylarca süregelen özveri ve zorlu bir çalışma sonrası elde edilen ürünün, üretimine son verildiği şeklindeki ifade doğru değildir.

KAYNAKLAR

1.Mukaddes G, Barış S, Muharrem Anıl G, Antivenomlar ve Uygulama İlkeleri. DEU Tıp Dergi 2019;34(1):73-83

Veteriner Hekim

Nülüfer SAPAZ

Bil. Uzm. Veteriner Hekim

Mehmet Ali KANAT

Biyolojik Ürünler ve Deneysel Hayvanları Laboratuvar Sorumlusu

MRLBÜDB
Biyolojik Ürünler ve Serum Üretim Laboratuvarı
2022 Yılı Antiserum, Antivenom, Antitoksin Sevk ve Üretim Miktarları

Ürün Adı:	Üretim Adedi:	Sevk	Birim Fiyatı	Genel Toplam:
Kuduz Antiserumu	18.775 adet	18.775 adet	200 TL/adet	3.755.000 TL
Polivalan Yılan Antivenomu	2.400 adet	2.222 adet	485 TL/adet	1.077.670 TL
Akrep Antivenomu	Yeni üretim devam ediyor.	9.030 adet	158 TL/adet	1.426.740 TL
Covid-19 Antiserumu	Klinik araştırmaları devam ediyor.	31 adet	-	
Difteri Antitoksini	Üretim süreci devam ediyor.			
Normal At serumu	85 řiře (50 ml.)	19 adet	93 TL / adet	1.767 TL
Toplam				6.261.177 TL



Yapay bozukluk alanında yürütülen çalışmaların bibliyometrik ağ analizi

BIBLIOMETRIC NETWORK ANALYSIS OF STUDIES CONDUCTED IN THE FIELD OF FACTITIOUS DISORDER

Çağrı ÖĞÜT¹

¹ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Türkiye

ÖZ

Amaç: Yapay bozukluk, hastanın bilinçli olarak hastalık rolü yaptığı bir ruhsal hastalıktır. Hastanın işbirliğine yatkın olmaması, farklı branşları ilgilendiren farklı hastalık görünümünde karşımıza çıkabilmesi nedeniyle tanı konması, takip edilmesi ve bilimsel çalışma yürütülmesi güç bir hastalıktır. Halen yapay bozukluğun epidemiyolojisi, etiyolojisi, tanı ve tedavisi alanlarında yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, bibliyometrik yöntemler kullanılarak yapay bozukluk araştırma alanının geçmişini gözden geçirmek, gelecekteki eğilimini anlamak ve bu alanda yürütülecek çalışmalara referans sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Web of Science çekirdek koleksiyonundan yapay bozukluk ile ilişkili çalışmalar derlenerek, bu çalışmaların yazarları, kurumları, ülkeleri, yayınlayan dergileri, alıntıları ve anahtar kelimeleri hakkında VOSviewer programında bibliyometrik analiz yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 1573 çalışmadan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 676 çalışma analize alındı. Yapay bozukluk alanında yapılan çalışmaların büyük kısmının Amerika (n: 259) ve İngiltere'de (n: 87) yürütüldüğü, Alabama Üniversitesi, Harvard Üniversitesi, California San Francisco Üniversitesi'nin alandaki en etkili kurumlar olduğu, bu kurumlar arasında güçlü bir iş birliği ağı olduğu, Mark D. Feldman (n: 28) ve Roy Meadow'un (n: 15) en çok çalışma yürüten yazarlar olduğu saptanmıştır. Literatürde yıllık ortalama atıf sayısı en yüksek olan çalışmaların, vaka serileri ve derlemelerden oluştuğu, etkili ve yeterli analitik çalışmanın bulunmadığı gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, yapay bozukluk alanında ülkeler, kurumlar ve yazarlar arasında güçlü bir işbirliği ağı olduğu gösterilmiştir. Yürütülen en etkili çalışmaların literatürdeki vaka sunumlarının derlemelerinden oluştuğunun belirlenmesi, etkili ve analitik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür. Son dönemde seçilen anahtar kelimeler, hastalığın epidemiyolojisi, yaygınlığı, adli ve etik yönleri, internet üzerinden yapay bozukluğunun ve bakım verenin yapay bozukluğundan etkilenen çocuklara yönelik multidisipliner yaklaşımların güncel çalışma konuları olduğunu işaret etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yapay Bozukluk, Bakım Verenin Yapay Bozukluğu, Munchausen Sendromu, Bibliyometrik Ağ Analizi, VOSviewer

Çağrı ÖĞÜT

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Türkiye

E-posta: cagri_ogut@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7053-0494>

ABSTRACT

Objective: Factitious disorder is a mental illness in which the patient consciously pretends to have a disorder. It is a disease that is difficult to diagnose, follow up and conduct scientific studies on because the patient is not inclined to cooperate and can appear in different disease manifestations related to different medical branches. Therefore, there is still a need for new studies in epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of the factitious disorder. This study aims to review the past and future trends of factitious disorder research by using bibliometric methods and to provide references to the studies conducted in this field.

Material and Methods: Studies related to factitious disorder were compiled from the Web of Science core collection, and bibliometric analysis was performed on the authors, institutions, countries, publishing journals, citations, and keywords of these studies in the VOSviewer program.

Results: Out of a total of 1573 studies, 676 met the inclusion criteria and were included in the analysis. A strong cooperation network between these institutions, where most of the studies in the field of factitious disorders are conducted in the USA (n: 259) and England (n: 87). The University of Alabama, Harvard University, The University of California are the most influential institutions in the field. It was determined that Mark D. Feldman (n: 28) and Roy Meadow (n: 15) were the authors who conducted the most studies. It has been shown that the studies with the highest annual average number of citations in the literature consist of case series and reviews. There need to be more effective and sufficient analytical studies.

Conclusion: In this study, it has been shown that there is a strong cooperation network between countries, institutions, and authors in the field of factitious disorder. The determination that the most influential studies conducted consisted of reviews of case reports in the literature suggested that effective and analytical studies are needed. Recently selected keywords pointed out that the epidemiology, prevalence, forensic and ethical aspects of the disorder, factitious disorder by internet, and multidisciplinary approaches to children affected by factitious disorder by proxy are current study topics.

Keywords: Factitious Disorder, Factitious Disorder by Proxy, Munchausen Syndrome, Bibliometric Network Analysis, VOSviewer

Yapay bozukluk, hastanın belirgin bir kazanç sağlama amacı olmadan bilinçli olarak hastalık rolü yaptığı bir ruhsal hastalıktır (1). Yapay bozukluğu bulunan hastalar, tıbbi durumları hakkında yalan söyleyebilir, hastalık belirtilerini taklit edebilir, tetkik numunelerine ve sonuçlarına müdahale edebilir, sahte raporlar edinebilir ve doğrudan kendisinde hastalık belirtilerine ya da yaranmaya sebep olabilecek girişimlerde bulunabilirler (2).

Yapay bozukluğun yaygınlığının %0,6-%3 aralığında olduğu düşünülmektedir (2). Psikiyatri

bölümünden istenen konsültasyonlarının % 0,8 ile % 1'inde yapay bozukluk görüldüğü düşünülmektedir (3). Daha geniş bir yelpazedeki hastaların da dahil edildiği tanı ölçütleri kullanıldığında, psikiyatri servislerinde yatan hastaların % 8'inde ve tüm hastane başvurularının % 5'inde yapay bozukluk saptanabileceği bildirilmiştir (4, 5). Tüm bu bilgiler, yapay bozukluğun sanılandan daha sık bulunduğunu, ancak yapay bozukluk tanısının konmasındaki güçlükler nedeniyle birçok hastanın tanı alamadığını düşündürmektedir (6).

Yapay bozukluğun etyolojisinde yer alabilecek psikososyal veya biyolojik etkenler halen tam olarak anlaşılammıştır (7). Hastaların işbirliğine ve araştırma süreçlerine katılma eğiliminin düşük olması yapay bozukluk alanında çalışma yapmayı güçleştirmektedir.

DSM-III-R ve DSM-IV gibi daha eski sınıflandırma sistemlerinde yapay bozukluk, temel olarak psikolojik veya fiziksel belirti ve bulgularla seyretmesine göre sınıflandırılmakla birlikte, DSM-5 ile bu temel ayırmadan vazgeçilmiştir (7). Güncel sınıflandırma sistemlerinde yapay bozukluk, "kendisine uygulanan" ve "başkasına uygulanan" (bakım verenin yapay bozukluğu) olarak iki alt kümede incelenmeye başlanmıştır. (1). Halen tanı kriterleri ve sınıflandırma ile ilişkili güncel tartışmalar devam etmektedir (8, 9).

Yapay bozukluğu bulunan hastaların birçoğu fiziksel belirti ve bulgularla farklı tıbbi branşlara, tekrarlayan şekillerde başvuruda bulunabilirler. Bu sebeple ruh sağlığı alanında çalışmayan sağlık personeli tarafından da iyi tanınması gereken bir hastalıktır. Hastaların işbirliğine yatkın olmaması ve ruh sağlığı dışındaki sağlık personelinin hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması; hastalığın erken teşhis edilememesi, yeterli izlem yapılamaması, hastalara uygun tedavi verilememesi ve hastalığın nihai sonucu hakkında yeterli bilgi toplanamamasına sebep olmaktadır. Yine de hastaların birçoğunun tekrarlayan şekillerde gereksiz tedavi girişimlerine ve cerrahi müdahalelere maruz kaldığı bilinmektedir. Bu durumun sağlık sistemine yük oluşturmasının yanısıra morbidite ve mortaliteye sebep olduğu bildirilmiştir (7).

Yapay bozukluk 40 yıldan uzun süredir literatürde önemli yer kaplamaktadır. Araştırma alanları genişledikçe ve farklı branşların hastalık hakkındaki farkındalıkları arttıkça, yapay bozukluk alanında yapılan araştırmaların konu ve kapsamı daha çeşitli hale gelmektedir. Literatürde yapay bozukluk hakkında yürütülen çok çeşitli çalışma olmasına rağmen, hastalığın epidemiyoloji, etiyoloji, tanı ve tedavi alanlarında yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alandaki çalışmaların mevcut durumunu ve gelişme eğilimini görebilmek için bibliyometrik analiz yönteminin kullanılması yararlı

olacaktır. Ancak literatürde yapay bozukluk alanında bir bibliyometrik analiz henüz yürütülmemiştir.

Bibliyometrik yaklaşım belirli bir alanda, literatürün analiz edilmesinde kullanılan istatistiksel bir araçtır (10). Bu analiz yöntemi, ilgili alandaki araştırmaların içeriği hakkında niteliksel ve niceliksel bilgi sağlamaktadır (11, 12). Literatürdeki ülkeler, kurumlar, yazarlar, dergiler, çalışmalar, atıflar, anahtar kelimeler hakkında analiz yapılmaktadır (13). Elde edilen analiz sonuçlarının görselleştirilmesi, ilgili alandaki araştırmalar hakkında daha kapsamlı bir anlam sağlamaya ve bu alandaki çalışmaların eğilimi hakkında fikir yürütmeye yardımcı olmaktadır.

Bu çalışmada, yapay bozukluk alanında yapılan araştırmalar, VOSviewer yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu sayede yapay bozukluk ile ilişkili literatüre geniş bir bakış açısı sağlanması, literatürün daha net bir şekilde anlaşılması ve gelecekteki çalışmalar için referans noktası oluşturulması amaçlanmıştır.

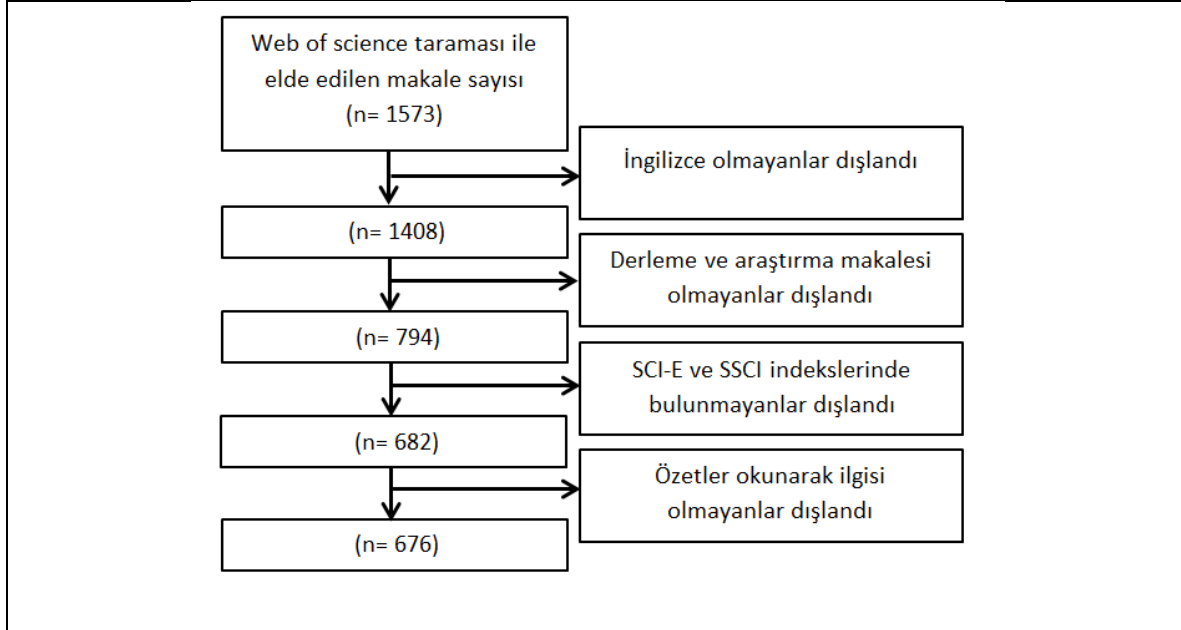
YÖNTEM

Veri kaynağı ve arama yöntemi:

Literatür verileri, 02.01.2023 tarihinde Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi web sitesi kullanılarak Web of Science çekirdek koleksiyonundan derlenmiştir. Yapay bozukluk ile ilişkili arama terimleri oluşturulurken daha önceki çalışmalarda kullanılan arama terimlerinden örnek alınmıştır (14): Munchausen* (Title/ Author Keywords) OR "Factitious disorder" (Title/ Author Keywords) OR "Factitious illness" (Title/ Author Keywords) OR "fabricated illness" (Title/ Author Keywords) OR "illness falsification" (Title/ Author Keywords).

SCIE ve SSCI indekslerinde bulunan, ingilizce olarak yayınlanmış, araştırma makaleleri ve derlemeler çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil-1). Tüm çalışmaların başlık ve özet kısımları okunarak taranmış, ilişkili bulunmayanlar çalışmadan çıkartılmıştır. Seçilen çalışmalar ile ilişkili bilgiler (başlık, özet, anahtar kelime, yazar, kurum, ülke, dergi, referans ve alıntı) analizde kullanılmak üzere txt formatında kaydedilmiştir.

Şekil 1. Çalışma seçiminin akış şeması



Analiz yöntemi:

Web of Science çekirdek koleksiyonundan seçilen çalışmalar ile ilişkili veriler analiz edilmeden önce temizlenmiştir. Veri setinde anahtar kelimeler, yazarlar, kurumlar ve ülkeler için eş anlamlı olan (fabricated illness ve factitious disorder gibi) veya aynı anlama gelen terimler (adolescents ve adolescence gibi) tek bir terimde birleştirilmiştir. Temizleme ve gözden geçirme işlemi tamamlandıktan sonra, seçilen çalışmalar ile ilişkili verilerin analiz edilmesi için VOSviewer (versiyon 1.6.18) programı kullanılmıştır. VOSviewer Leiden Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma Merkezi'nde geliştirilen bir ağ analizi yazılımıdır (15). Bu çalışmada yapay bozukluk alanında yayınlanmış çalışmaların yazar, kurum, ülke, dergi, referans ve alıntıları ile ilişkili analizleri yürütmek ve sonuçları görsel olarak sunmak için kullanılmıştır.

Veri analizi:

VOSviewer'da yürütülen her analizin sonucunda sonuçlar görsel olarak sunulabilmektedir. Sunulan

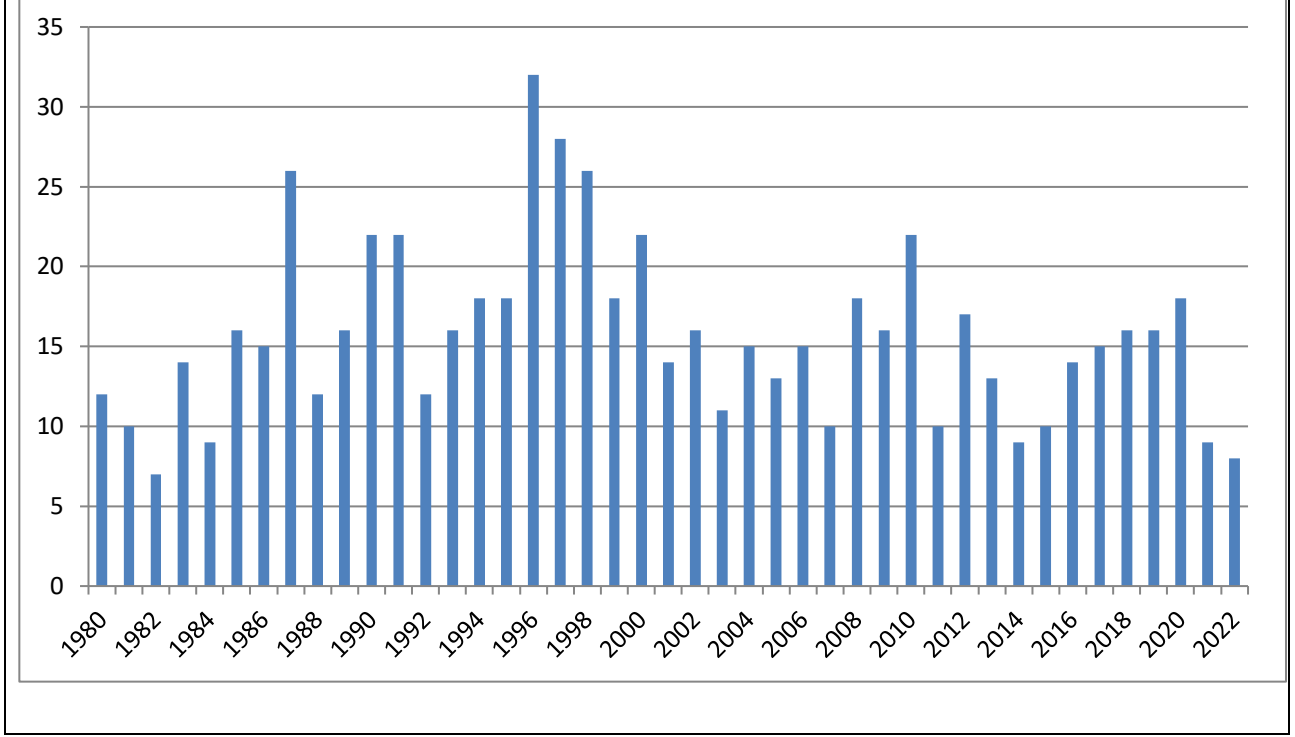
görselde araştırılan her terim ayrı bir daire içerisinde gösterilmektedir. Her dairenin büyüklüğü o terimin görülme sıklığı hakkında bilgi verir. Daireler arasında çizgi bulunması, ilişkili terimler arasındaki bağlantı bulunduğunu gösterirken, bu çizgilerin kalınlığı ilişkinin derecesi hakkında bilgi vermektedir. Çalışılan terimlerden aralarında daha yüksek ilişkili bulunan terimler gruplandırılır, kümelenir ve görsel olarak kolaylık sağlanması açısından belirli bir renk ile temsil edilir (16).

BULGULAR

Yapay bozukluk alanında yürütülen çalışma sayısının yıllara göre değişimi:

Web of Science çekirdek koleksiyonundan yapılan tarama neticesinde Yapay bozukluk ile ilişkili olabilecek toplam 1573 çalışma saptanmış ve bu çalışmalardan 676'sı dahil etme kriterlerini karşılamıştır (Şekil-1). Yapay bozukluk alanında yürütülen çalışmaların sayısı yıllara göre dalgalanma gösterse de son iki yıl içinde bu alanda yayın sayısının azaldığı dikkat çekmektedir (Şekil-2).

Şekil 2. Yapay Bozukluk alanında yürütülen çalışma sayısının yıllara göre değişimi

**Ülke iş birliği:**

Toplam 48 ülkede Yapay bozukluk alanında çalışma yayınlandığı saptanmıştır (Tablo 1). Yayınların büyük kısmının Amerika Birleşik Devletleri (n= 259) ve

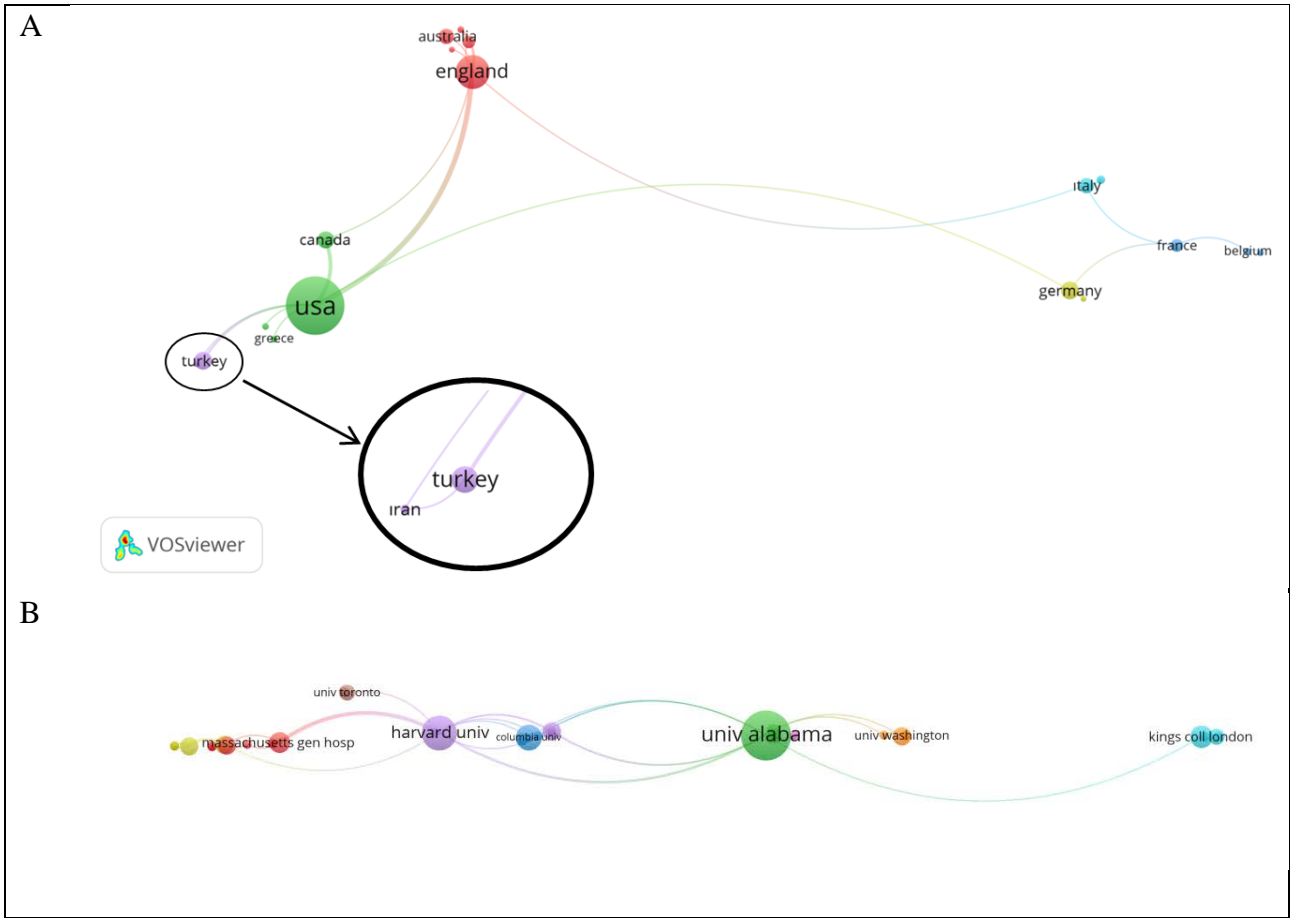
İngiltere’de (n=87) yürütüldüğü saptanmıştır. Türkiye’nin de, bu alanda 25 çalışma ile en üretken ülkeler arasında yer aldığı görülmektedir.

Tablo 1. Yapay Bozukluk alanında en çok çalışma yayınlamış olan ülkeler

Sıra	Ülkeler	Yayın sayısı	Atıf sayısı	Toplam link gücü
1	ABD	259	4131	13
2	İngiltere	87	1562	11
3	Almanya	25	316	4
4	Türkiye	25	134	3
5	Kanada	22	230	4
6	İtalya	19	160	4
7	Avustralya	18	159	1
8	İsrail	13	126	1
9	Fransa	13	129	3
10	Japonya	8	39	0

Ülke iş birliklerindeki kümelenmeler, ilk 18 ülkenin 6 yakın iş birliği ağı oluşturduğunu göstermektedir (Şekil 3-A). En sık iş birliğinin Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere arasında olduğu görülmektedir. Türkiye'nin de Amerika Birleşik Devletleri ve İran ile yakın ilişki ağı olduğu görülmektedir.

Şekil 3. (A) Ülke iş birliği Ağı (B) Kurum iş birliği ağı



Kurum iş birliği:

Kurum iş birliğinin gösterilmesi, ilgili alanda ortak çalışan kurumların anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Yapay Bozukluk alanında en çok çalışma yürütülmüş ilk 10 kurumdan altısı Amerika Birleşik Devletleri'nde, üçü

İngiltere'de, biri Türkiye'de bulunmaktadır. En sık yayının Alabama Üniversitesi ve Harvard Üniversitesi'nde yapıldığı görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Yapay Bozukluk alanında en çok çalışma yayınlamış olan kurumlar

Sıra	Kurumlar	Yayın sayısı	Atıf sayısı	Toplam link gücü
1	Alabama Üniversitesi	29	425	25
2	Harvard Üniversitesi	14	251	13
3	California San Francisco Üniversitesi	8	84	7
4	St. James Üniversitesi Hastanesi	8	413	3
5	Johns Hopkins Üniversitesi	7	114	3
6	Hacettepe Üniversitesi	7	29	2
7	King's College London University	6	258	4
8	Colorado Üniversitesi	6	309	2
9	Sheffield Üniversitesi	6	82	2
10	Mayo Klinik	6	128	0

Ülkemizde yapay bozukluk alanında en etkin kurumlar sırası ile; Hacettepe Üniversitesi (yayın sayısı: 7; atıf sayısı: 29), Gülhane Askeri Tıp Akademisi (yayın sayısı: 3; atıf sayısı: 30), Gazi Üniversitesi (yayın sayısı: 2; atıf sayısı: 14), İstanbul Üniversitesi (yayın sayısı: 2; atıf sayısı: 9), Dicle Üniversitesi (yayın sayısı:2; atıf sayısı: 0) olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalar arasında Hacettepe Üniversitesi ile Dicle Üniversitesi arasında bir yayında kurum iş birliği saptanmıştır.

VOSviewer'da yürütülen analiz sonucunda 676 çalışmanın 638 kurumda yürütülmüş olduğu görülmektedir. Bu kurumlardan 54 tanesinin en büyük iş

birliği haritasını oluşturduğu görülmüştür (Şekil 3-B). En üretken kuruluşların (Alabama Üniversitesi, Harvard Üniversitesi ve California San Francisco Üniversitesi) arasında iş birliğine dayalı bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir.

Yazar iş birliği:

Yazar iş birliğinin gösterilmesi, ilgili alanda en etkili yazarların belirlenmesi ve ortak çalışan yazarların anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Yapay Bozukluk alanında Mark D. Feldman ve Roy Meadow en çok çalışma yürütülen yazarlar olarak saptanmıştır (Tablo 3).

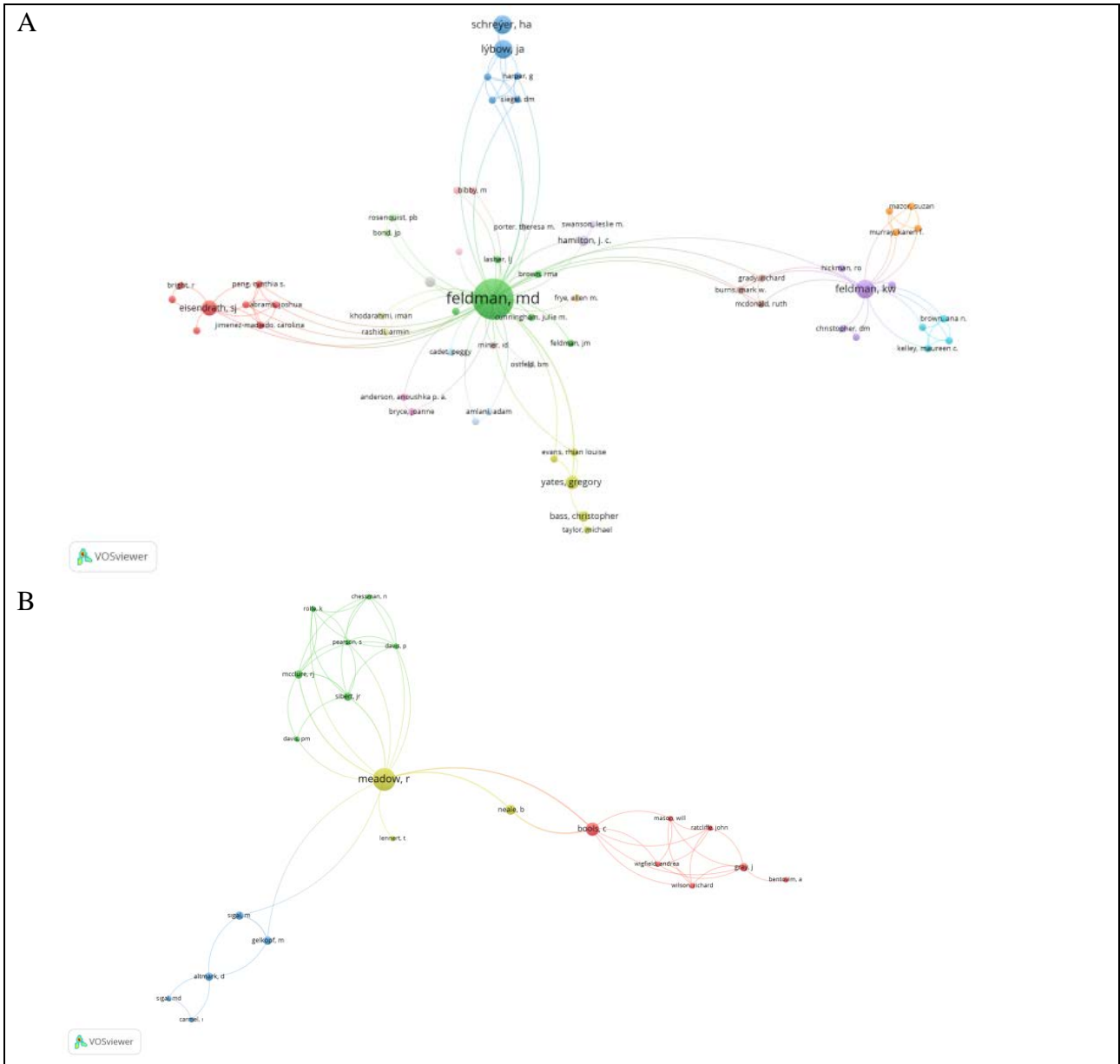
Tablo 3. Yapay Bozukluk alanında en çok çalışma yayınlamış olan yazarlar

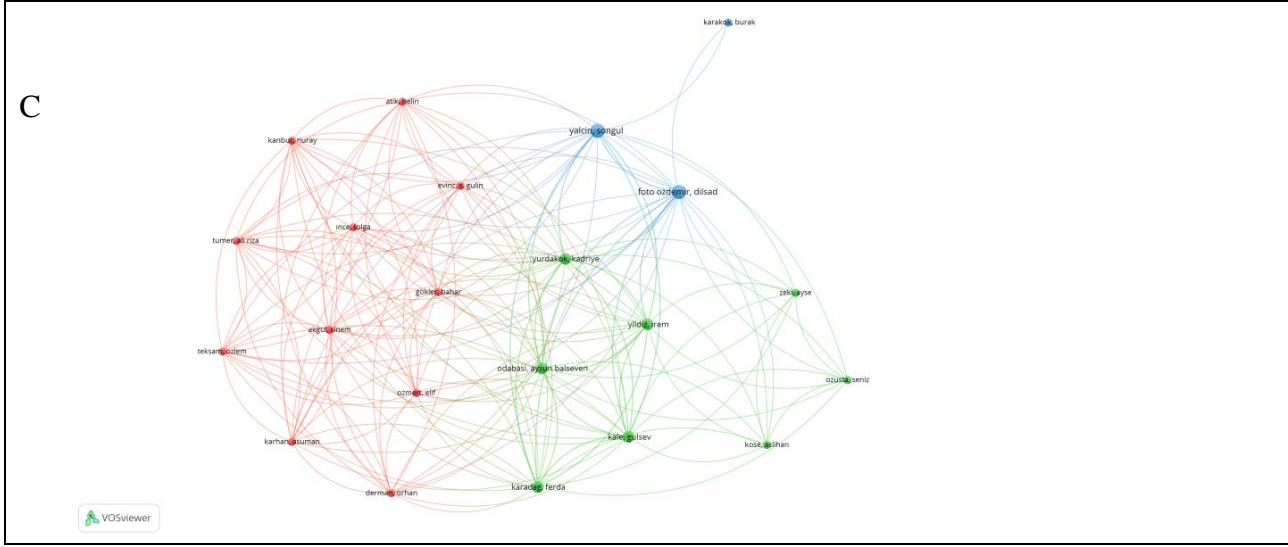
Sıra	Yazarlar	Yayın sayısı	Atıf sayısı	Toplam link gücü
1	Feldman MD	28	383	44
2	Meadow R	15	877	18
3	Libow JA	6	224	7
4	Feldman KW	6	145	16
5	Scheirer HA	6	180	2
6	Bools, C	5	204	11
7	Samuels, M	5	207	11
8	Southall, D	5	207	11
9	Goldfarb J	4	63	15
10	Ford CV	4	58	5

VOSviewer'da yürütülen yazar ağ analiz sonucunda, toplam 1920 yazar arasından 534'ü arasında yazar iş birliği ağı olduğu gözlemlenmiştir. En büyük yazar iş birliği ağının 30 yazardan oluştuğu ve bu alanda en çok yayını olan Mark D. Feldman'ın, bu ağın ortasında bulunduğu görülmektedir (Şekil 4-A). Kişi sayısı açısından ikinci sırada yer alan yazar işbirliği ağı 22 kişiden oluşmaktadır. Roy Meadow'un bu ağın ortasında bulunduğu

yazar olduğu görülmektedir (Şekil 4-B). 22 kişiden oluşan diğer büyük yazar ağının da Türkiye'de çalışan yazarlar tarafından oluşturulduğu görülmüştür (Şekil 4-C). Bu ağ içerisinde 11 çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, 4 çocuk ve ergen ruh sağlığı hastalıkları uzmanı, 2 psikolog, 2 adli tıp uzmanı, 2 sosyal hizmet uzmanı, 1 erişkin psikiyatrist bulunduğu görülmektedir.

Şekil 4. Yazar işbirliği ağı (A) Feldman MD'nin ortada bulunduğu, en geniş yazar ağı (B) Meadow R'nin ortada bulunduğu, en geniş 2. yazar ağı (C) En geniş 3. yazar ağı





Yapay bozukluk alanında yürütülen çalışmalarda atıf ağı:

Yüksek oranda atıf yapılan çalışmalar, araştırmaların odak noktasını göstermesi açısından önemli olabilir. Ayrıca atıf oranının yükselmesi çalışmanın önemi

hakkında kabaca bir fikir verebilir. Yapay Bozukluk alanında en çok atıf alan, ve ortalama yıllık atıf sayısı en çok olan çalışmalar ile ilişkili bilgiler derlenmiştir (Tablo 4 ve Tablo 5).

Tablo 4. Yapay Bozukluk alanında en çok atıf alan 10 çalışma

Yazar	Başlık	Dergi	TA	YOA
Rosenberg (1987)(17)	Web-of-Deceit - A Literature-Review of Munchausen Syndrome by Proxy	Child Abuse Negl	263	7,3
Meadow (1982)(18)	Munchausen Syndrome by Proxy	Arch Dis Child	191	4,7
Southall ve ark. (1997)(19)	Covert Video Recordings of Life-Threatening Child Abuse: Lessons for Child Protection	Pediatrics	167	6,4
McClure ve ark. (1996)(20)	Epidemiology Of Munchausen Syndrome By Proxy, Non-Accidental Poisoning, And Non-Accidental Suffocation	Arch Dis Child	142	5,3
Meadow (1985)(21)	Management Of Munchausen Syndrome By Proxy	Arch Dis Child	115	3
Rosen ve ark. (1983)(22)	2 Siblings With Recurrent Cardiorespiratory Arrest - Munchausen Syndrome By Proxy Or Child-Abuse	Pediatrics	115	2,9
Solomon ve Lipton (1999)(23)	Headaches And Face Pains As A Manifestation Of Munchausen Syndrome	Headache	113	4,7
Sheridan (2003)(24)	The Deceit Continues: An Updated Literature Review Of Munchausen Syndrome By Proxy	Child Abuse Negl	100	5
Mcguire ve Feldman (1989)(25)	Psychologic Morbidity Of Children Subjected To Munchausen Syndrome By Proxy	Pediatrics	83	2,4
Warner ve Hathaway (1984)(26)	Allergic Form Of Meadows Syndrome (Munchausen By Proxy)	Arch Dis Child	82	2,1

TA: Toplam Atıf; YOA: Yıllık Ortalama Atıf

Tablo 5. Yapay Bozukluk alanında ortalama yıllık atıf sayısı en çok olan 10 çalışma

Yazar	Başlık	Dergi	TA	YOA
Yates ve Feldman (2016)(2)	Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature	Gen Hosp Psychiatry	69	9,9
Rosenberg (1987)(17)	Web-of-deceit - a literature-review of munchausen syndrome by proxy	Child Abuse Negl	263	7,3
Yates ve Bass (2017)(14)	The perpetrators of medical child abuse (Munchausen Syndrome by Proxy) - A systematic review of 796 cases	Child Abuse Negl	40	6,7
Southall ve ark. (1997)(19)	Covert video recordings of life-threatening child abuse: Lessons for child protection	Pediatrics	167	6,4
Kanaan ve ark. (2009)(27)	In the psychiatrists chair: how neurologists understand conversion disorder	Brain	74	5,3
McClure ve ark. (1996)(20)	Epidemiology of Munchausen syndrome by proxy, non-accidental poisoning, and non-accidental suffocation	Arch Dis Child	142	5,3
Flaherty ve MacMillan (2013)(28)	Caregiver-Fabricated Illness in a Child: A Manifestation of Child Maltreatment	Pediatrics	51	5,1
Sheridan (2003)(24)	The deceit continues: an updated literature review of Munchausen Syndrome by Proxy	Child Abuse Negl	100	5
Berglund ve ark. (2010)(29)	Dignity not fully upheld when seeking health care: Experiences expressed by individuals suffering from Ehlers-Danlos syndrome	Disabil Rehabil	63	4,8
Solomon, S; Lipton, RB (1999)(23)	Headaches and face pains as a manifestation of Munchausen syndrome	Headache	113	4,7

TA: Toplam Atıf; YOA: Yıllık Ortalama Atıf

Literatürdeki en etkili çalışmaların büyük kısmının vaka sunumları ve derlemelerden oluştuğu görülmüştür (2, 14, 17, 18, 21-26, 28). Ayrıca, bir geriye dönük kısmi kontrollü vaka çalışması, bir izlem çalışması ve iki tanımlayıcı araştırma saptanmıştır (19, 20, 27, 29).

Çalışmalar toplam atıf sayılarına göre sıralandığında, en çok alıntı yapılan 10 çalışmadan 9'unun bakım verenin yapay bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Rosenberg'in 1987 yılında yayınladığı, 117 Olgunun verilerini içeren, bakım verenin yapay bozukluğu ile ilişkili derleme çalışmasının literatürde en çok atıf yapılan çalışma olduğu görülmektedir. Bakım verenin yapay bozukluğunu tanımlayan Meadow'un 1982 yılında yayınladığı çalışmanın alanda en çok ilgi gören 2. çalışma olduğu görülmüştür. 1996 yılında McClure ve arkadaşlarının

yayınladığı, 128 vakanın 2 yıl izlemine içeren yapay bozukluğunun epidemiyolojisi ile ilişkili bilgi veren çalışma sık atıf alan diğer bir yayın olmuştur.

Çalışmalar yıllık ortalama atıf sayılarına göre sıralandığında daha güncel çalışmaların da sıralamada ön plana çıktığı görülmüştür. Literatürde en sık atıf alan çalışmaların derlemeler olduğu görülmektedir. Yates'in ilk isim olduğu, Yapay bozukluk ve bakım verenin yapay bozukluğu ile ilişkili derlemelerin, literatürde önemli bir yer tuttuğu ve güncel çalışmalardan sık atıf aldığı görülmektedir.

Anahtar kelime analizi:

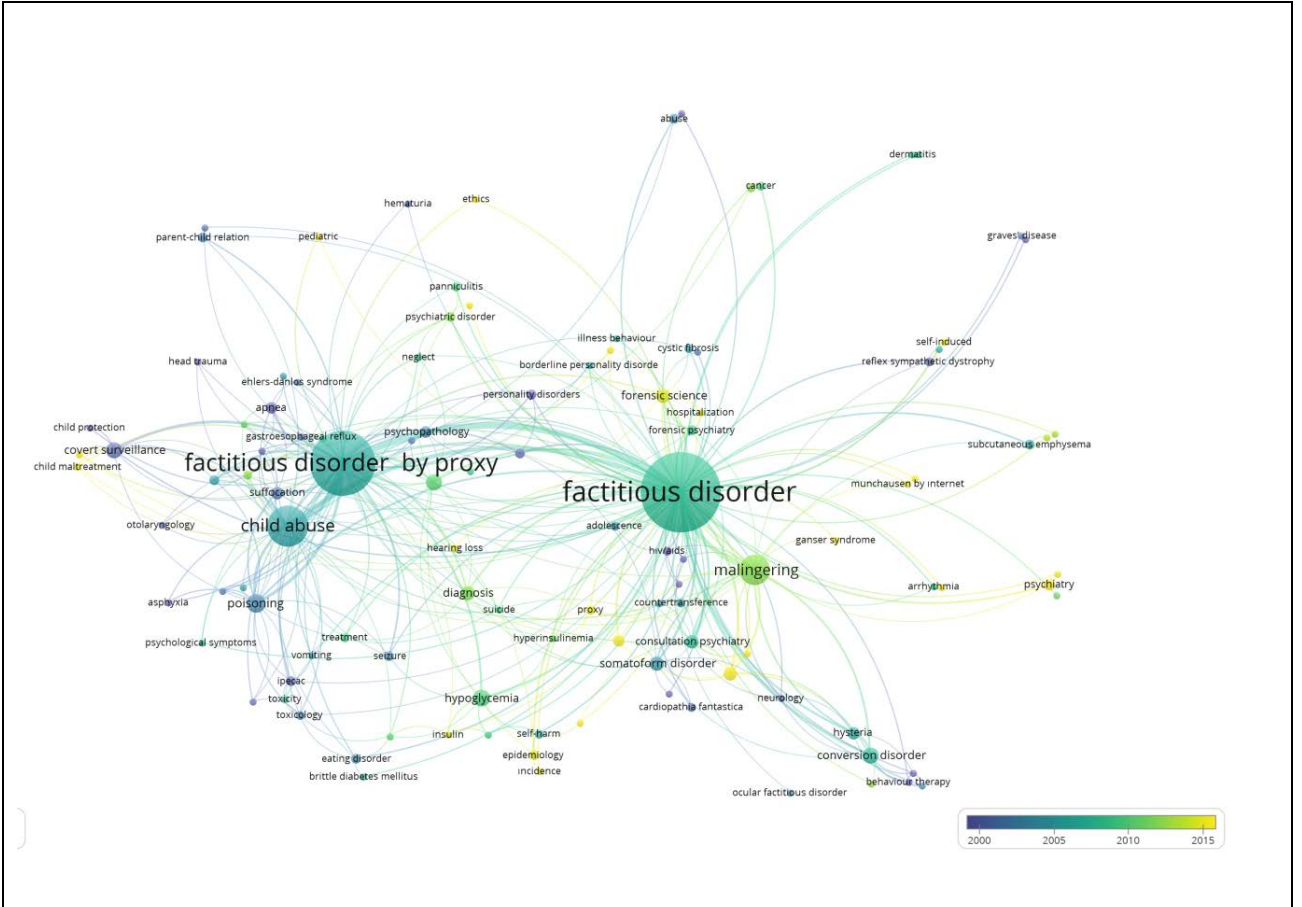
Anahtar kelimelerin analizi, literatürde ilgili alanda yürütülen çalışmaların konuları hakkında hızlı bir farkındalık sağlamaya yaramaktadır. Bu çalışmada Yapay

bozukluk alanında analiz edilen 676 çalışmada toplam 750 farklı anahtar kelime kullanıldığı saptanmıştır. Daha sade bir görsel sunulabilmesi için en azından iki kez kullanılmış olan anahtar kelimeler seçilerek analiz yapılmıştır (n: 113).

Anahtar kelimelerin ağ analizi ve zaman skalası içerisinde kullanım sıklığı görselleştirilerek sunulmuştur (Şekil 5). Görselde koyu maviden, sarıya doğru renk

değişimi, kelimelerin daha güncel kullanımına işaret etmektedir. Bu sayede güncel çalışmalarda daha sık kullanılan anahtar kelimeler belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda “epidemiology”, “incidence”, “ganser syndrome”, “deception”, “forensic science”, “munchausen by internet”, “online support groups”, “multidisciplinary child protect”, “pediatric” ve “psychiatry” anahtar kelimelerinin daha sık tercih edildiği görülmüştür.

Şekil 5. Anahtar kelime ağı ve anahtar kelimelerin kullanımının zamanla değişimi

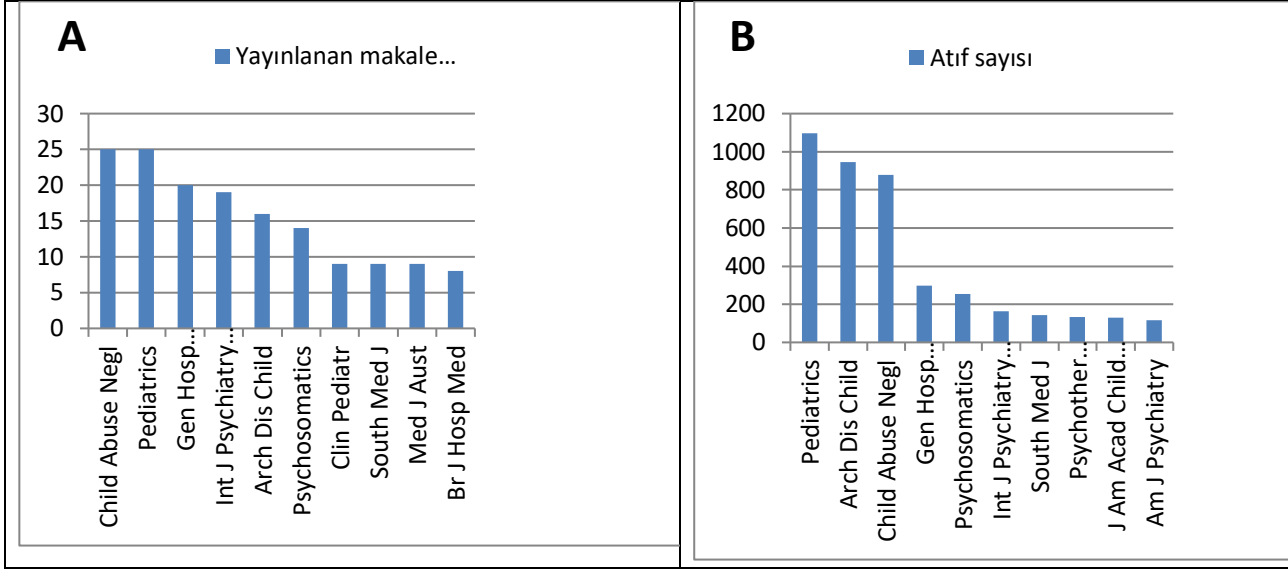


Yapay bozukluk alanında yürütülen çalışmalarda en çok ilgi gören dergiler:

Yapay bozukluk alanında en çok çalışma yayınlayan ve en çok atıf alan dergiler Şekil-6'da gösterilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin resmi dergisi olan Pediatrics (2021 impact factor:9,7; 2021 JCR partition: Q1) ve uluslararası ve multidisiplinler bir dergi olan Child Abuse & Neglect'in (2021 impact factor:4,9; 2021

JCR partition: Q1) yapay bozukluk alanında en sık çalışma yayınlayan dergiler olduğu saptanmıştır. Atıf sayılarına bakıldığında literatürdeki diğer bir önemli derginin Archives of Disease in Childhood (2021 impact factor:4,9; 2021 JCR partition: Q2) olduğu görülmektedir.

Şekil 6. (A) Yapay Bozukluk alanında en çok çalışma yayınlamış olan 10 dergi. (B) Yapay Bozukluk alanında en çok atıf almış olan 10 dergi.



TARTIŞMA

Yapay bozukluk tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğu bir ruhsal hastalıktır. Hastalığın epidemiyoloji, etiyoloji, tanı ve tedavi alanlarında yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapay bozukluk literatürü hakkında yapılan bu analiz, araştırmacıların literatüre daha bütüncül bir şekilde hakim olabilmelerine ve gelecekteki çalışmalar için referans noktası oluşturulabilmelerine olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmada, 40 yıldan uzun süredir literatürde önemli bir yer kaplayan yapay bozukluk yayın hacminin yıllara göre dalgalanma gösterdiği ve son iki yıl içinde bu alanda yayın sayısının azaldığı gösterilmiştir. 2019 yılından beri dünya çapında devam etmekte olan yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile ilişkili yürütülen çalışmaların literatürde yüksek oranda yer kaplamaya başlaması (30), yapay bozukluk alanında yapılan çalışma miktarının veya yayınlanma sıklığının azalmasına sebep olmuş olabilir.

Bu çalışmada, yapay bozukluk alanında yürütülen küresel çalışmalarda kurumlar arasında güçlü iş birliği ağları bulunduğu gösterilmiştir. Ancak yapay bozukluk alanında ülkemizdeki kurumlar arasında yeterli bir iş birliği ağı saptanamamıştır. Oysa ki, yapay bozukluk

hastaları birden fazla kuruma başvurabilmektedirler. Yapay bozukluk tanılı hastaların birçoğunun, hastalıkla yüzleştirilmesi halinde mevcut kurumundan ayrıldığı ve yeni bir kurumda tanı süreçlerine en başından başladığı bilinmektedir (3). Bu sebeple bu hastalar ile ilişkili yapılan çalışmalarda kurum iş birliğinin önplana çıkarılması fayda sağlayacaktır.

“Literatürde, yapay bozukluk alanında çalışan yazarların tanınması ve bu yazarlar arasında iş birliklerinin geliştirilmesi de kurumlar arasında iş birliğinin sağlanması kadar önemlidir. Özellikle yapay bozukluk gibi multidisipliner yaklaşım gereken hastalıklarda, farklı disiplinlerden yazarların birlikte çalışması, konunun daha kapsamlı bir bakış açısı ile değerlendirilebilmesine yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada, yapay bozukluk alanında yürütülen küresel ve ulusal çalışmalarda multidisipliner işbirliği ağları olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde de özellikle Hacettepe Üniversitesi çalışanları tarafından oluşturulmuş geniş bir çalışma ağı olduğu saptanmıştır. Bu ağ içinde çocuk sağlığı ve hastalıkları, adli tıp, çocuk ve ergen ruh sağlığı, erişkin ruh sağlığı ve hastalıkları, sosyal hizmetler alanlarında çalışan yazarların yakın ilişki içinde çalıştıkları görülmektedir. Yapay bozukluğu bulunan hastalar farklı

fiziksel belirti ve bulgularla farklı tıbbi branşlara başvuruda bulunabileceklerinden, multidisipliner bir çalışma ağı oluşturulması önemlidir. Ayrıca yapay bozukluk ve bakım verenin yapay bozukluğunda, hasta kendisini takip eden sağlık personelinde olumsuz duygularla ilişkili olabilecek karşı aktarımlar oluşturabilir (31). Bu sebeple yapay bozuklukla ilişkili yürütülen çalışmalarda, ruh sağlığı alanında çalışanların da araştırma ekibi içinde bulunması ve tüm sağlık personelinin, hastaya karşı oluşan olumsuz duygulanımlarıyla mücadele edebilmeleri için hastalık hakkında bilgilendirmesi önemlidir (3).

Literatürde yüksek oranda alıntılanmış çalışmalar, bu alanda yapılan araştırmaların ortak noktalarını yansıtması açısından önemlidir. Yapay bozukluk alanında, literatürde vaka sunumları ve vaka serileri büyük bir yer kaplasa da, literatürdeki bu vakaları derleyen çalışmaların daha çok ilgi gördüğü ve atıf aldığı saptanmıştır. Ortalama yıllık atıf sayısı açısından bakıldığında hem yapay bozukluk hem de bakım verenin yapay bozukluğu hakkında daha güncel sayılabilecek derlemelerin bulunduğu görülmektedir. Literatürde ilgi gören çalışmaların içeriklerine bakıldığında birçoğunun bakım verenin yapay bozukluğu ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bakım verenin yapay bozukluğunun terminolojisi için literatürde kesin bir fikir birliği olmadığı, farklı terminolojilerin kullanıldığı ("Munchausen syndrome by proxy, pediatric condition falsification, factitious disorder by proxy, child abuse in the medical setting, medical child abuse") ve değerlendirme, teşhis ve yönetimine yönelik yaklaşımların ve klinik önerilerin tartışıldığı görülmüştür (14, 28). Yapay bozukluk ve bakım verenin yapay bozukluğu alanında güncel ve ilgi gören yeterince randomize kontrollü çalışmalar saptanmamıştır. Bunun yerine bilimsel değeri daha yüksek çalışmalar literatürdeki vaka sunumlarının derlemelerinden oluşmaktadır. Ancak literatür hakkındaki bu derlemeler, yayınlanma yanlılığı ile ilişkili kısıtlılıklar nedeniyle kesin bir kanaat oluşturmayı güçleştirmektedir. Bu sebeple multidisipliner, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır.

Son yıllarda yürütülen çalışmalarda "epidemiology" ve "incidence" anahtar kelimelerinin sık görülmesi, hastalığın epidemiyoloji ve yaygınlığı ile ilişkili

çalışmaların literatürde güncel bir araştırma konusu olduğunu düşündürmektedir. Halen yapay bozukluğu yaygınlığı hakkında kesin bir kanaat oluşmamıştır. Hasta gruplarında %1'in çok altında olduğunu bildiren yayınların yanı sıra, sıklığının çok daha yüksek olduğunu, hatta psikiyatri kliniklerinde yatan hastaların %8'inde görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (4, 6). Hastalığın tanı konması ve değerlendirilmesindeki güçlükler hastalığın yaygınlığındaki farklılıklara sebep olmuş olabilir (6). Bu alanda yürütülecek analitik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hasta rolü yapmanın adli süreçleri ile ilişkili olan "deception" "forensic science" ve "malingering" anahtar kelimelerinin de güncel çalışmalarda sık tercih edildiği görülmüştür. Hasta rolü oynamanın en temel iki sebebi yapay bozukluk ve temaruzdur (32). Her iki hastalıkta da bilinçli bir hasta rolü oynayarak sağlık personelinin kandırma niyeti vardır (33). Yapay bozuklukta temel motivasyon sağlık hizmeti alma ve hasta rolü oynamak iken, temaruzda somut kazançlar (tazminat, hastalık izni, askerlikten kaçma gibi) amaçlanır (6). Yine de her iki durumu birbirinden güvenilir bir şekilde ayırmak ve keskin sınırlarlar koymak mümkün olmayabilir. Hatta bazı durumlarda yapay bozukluk ve temaruz birlikte bulunabilir. Örneğin, yapay bozukluğu olan bir hasta, hastalık belirtileri sayesinde somut kazançlar sağlayabileceğini öğrenerek engelli ödemesi almak için sağlık kuruluna başvuruda bulunabilir (6). Yapay bozukluğun temaruz ile ayırıcı tanısı ve adli süreçlerle ilişkisinin güncel bir araştırma konusu olması önem taşımaktadır.

Literatürde "munchausen by internet" ve "online support groups" anahtar kelimeleri de son yıllarda sık tercih edilen anahtar kelimeler arasına girmiştir. Yapay bozukluk alanında en çok çalışma yayınlayan yazar olan Dr. Marc Feldman'ın 2000 yılında internet yolu ile yapay bozukluğu tanımlaması bu alana dikkat çekmiştir (34). Hastaların internette ve online destek gruplarında dikkat çekmek için hastalık hikayeleri oluşturarak internet gruplarının kötüye kullanılması olarak tanımlanmıştır. İnternet, kolayca sahte kimlik yaratılabilmesi, yüzyüze etkileşime ihtiyaç duyulmaması ve çok sayıda izleyiciye yayın yapabileme olanağı sayesinde, sempatik dinleyicilerin

ilgilerini çekebilmesi için yapay bozukluk hastalarına uygun koşullar sağlamaktadır (7). Yapay bozukluk benzeri davranışlar sergilemesine rağmen tıbbi destek arayışı için sağlık merkezine başvuruda bulunmayan bu hasta grubu hakkında güncel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda "ethics" anahtar kelimesinin de sık kullanıldığı saptanmıştır. Yapay bozukluk etik açıdan birçok tartışmayı da beraberinde getirmektedir. Literatürde yapay bozukluk tanısının gizli kamera gözetimi ile konulduğu bildirilen vakalar yayınlanmıştır (35). Bakım verenin yapay bozukluğunda gizli kamera gözetimi ile bakım verenin uyguladığı girişimlerin kaydedilmesi hastalığın tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (7). Yine de, gizli kamera gözetiminin yapılmasının, hasta ve bakım verenler için gizlilik ihlali oluşturabileceği, hasta ile doktor arasındaki tedavi işbirliğini bozabileceği, "polis rolünün üstlenilmesi" nedeniyle tıba olan güvene zarar verebileceği tartışılmaktadır (36). Bakım verenin yapay bozukluğundan şüphelenilen durumlarda, tanı konması ve çocuğun güvenliğinin sağlanabilmesi için, çocuğun primer bakım vereninden uzaklaştırılması ve farklı bir aileye yerleştirilmesi düşünülebilir (7). Ancak çocuğun ruhsal sağlığı için önemli olan bakım verenlerinden uzaklaştırılması kararı etik açıdan tartışılan diğer bir konudur (37). Yapay bozukluk alanında etik açıdan tartışılan diğer bir konu da, hasta kayıtlarının diğer kurumlarla paylaşılması ile ilişkilidir. Yapay bozukluk tanısı alan hastaların tespit edilmesi ve farklı kurumlara hastalar hakkında bilgi verilmesi hastalara gereksiz tıbbi müdahaleler yapılmasının önüne geçerek morbidite ve mortalitenin azalmasına yardımcı olabilir ve sağlık alanında yükü azaltılabilir. Ancak hasta bilgisinin, hasta onayı olmadan başka bir kuruma aktarılması da etik ve yasal süreçlerle ilişkili sorunlar taşımaktadır (36). Yapay bozukluğun tanı, izlem ve tedavisinde etik olarak oluşabilecek sorunlar üzerinde yapılacak araştırma sonuçlarına göre düzenlenecek protokollere ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada "multidisciplinary child protect" anahtar kelimesinin de son yıllarda kullanımında artış olduğu gösterilmiştir. Bakım verenin yapay bozukluğunda, etkilenen çocukların genel sağlığı ağır bir şekilde etkilenebilmektedir. Hastalık belirtilerinin çok

farklı şekillerde ortaya çıkabilmesi, sağlık çalışanlarının hastalığı tanıma ve müdahale etmesini güçleştirmektedir. Bu sebeple etkilenen çocukların değerlendirilmesinde çok disiplinli bir sürecin kullanılması önerilmektedir (38). California Üniversitesi'nde yürütülen güncel bir çalışmanın sonucunda; bakım verenin yapay bozukluğundan etkilenen çocuklar konusundaki eksikliklere yönelik eğitimi ve çok disiplinli iş birliğini resmileştirmek için Tıbbi Çocuk Sağlığı Görev Gücü (Medical Child Welfare Task Force) adında birim oluşturulmuştur (39). Bu sayede oluşturulan multidisipliner bir ekiple vakaların belirlenmesi ve yönetimi konusunda beceri artışı olduğu tespit edilmiştir (39). Bu alanda Türkiye'de de oluşturulacak resmi iş birliği birimlerine ve bu birimlerin etkinliği hakkında çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Amerikan Pediatri Akademisi'nin resmi dergisi olan Pediatrics'in, uluslararası ve multidisipliner bir dergi olan Child Abuse & Neglect'in ve Archives of Disease in Childhood'un yapay bozukluk alanında en sık çalışma yayınlayan dergiler olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, çocuk sağlığı ile ilişkili dergilerin yapay bozuklukla ilişkili çalışmalarda daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada, yapay bozukluk ile ilişkili literatür ayrıntılı bir şekilde analiz edilse de, bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak, bu çalışmaya Scopus, Google Scholar, PubMed gibi veritabanlarının dahil edilmemesi bir kısıtlılık olacaktır. Yine de bu çalışmada kullanılan Web of Science çekirdek koleksiyonu, dünyanın önde gelen veritabanlarından biridir ve literatürün büyük bir kısmını içermektedir. İkinci olarak, çalışmadan dışlama kriterleri, literatürdeki bazı önemli çalışmaların atlanmasına sebep olmuş olabilir. Ancak bu sayede daha homojen bir örneklem içerisinde değerlendirme yapılması ve daha tutarlı bulgulara ulaşılması sağlanmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Association AP. Somatic Symptom and Related Disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Fifth edition ed. Arlington2013. p. 324-7.
2. Yates GP, Feldman MD. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;41:20-8.
3. Sadock BJ, Sadock AS, Ruiz P. Yapay Bozukluk. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11 ed: Wolters Kluwer; 2015. p. 489-95.
4. Catalina ML, Gomez Macias V, de Cos A. Prevalence of factitious disorder with psychological symptoms in hospitalized patients. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36(6):345-9.
5. Wallach J. Laboratory diagnosis of factitious disorders. *Arch Intern Med*. 1994;154(15):1690-6.
6. Merten T, Merckelbach H. Factitious disorder and malingering. In: Geddes JR, Andreasen NC, Goodwin GM, editors. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Third Edition ed. New York: Oxford University Press; 2020.
7. Quinn DK, Wang D, Powsner S, Eisendrath SJ. Factitious Disorder. In: Sadock BJ, Sadock AS, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry*. 10 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
8. Chafetz MD, Bauer RM, Haley PS. The other face of illness-deception: Diagnostic criteria for factitious disorder with proposed standards for clinical practice and research. *Clin Neuropsychol*. 2020;34(3):454-76.
9. Krahn LE, Bostwick JM, Stonnington CM. Looking toward DSM-V: should factitious disorder become a subtype of somatoform disorder? *Psychosomatics*. 2008;49(4):277-82.
10. Nicola De B. *Bibliometrics and Citation Analysis: From the Science Citation Index to Cybermetrics*.: Scarecrow Press; 2009.
11. Ercan S, Yazkan R, Kolcu G, Başer Kolcu Mİ, Gülle K, Koşar A. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin Son 10 Yılıının Bibliyometrik Analizi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;26(2):123 - 9.
12. Gökmenoğlu M, Yavuz İS. Kamu Harcamaları ve Ekonomik Büyüme İlişkisine Yönelik Çalışmaların Bibliyometrik Ağ Analizi. *Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2022(52) :231 - 52.
13. Wang X, Liu H, Li W, Xiao H. Bibliometric analysis of functional dyspepsia research trends over the past 20 years. *Front Public Health*. 2022;10:1019110.
14. Yates G, Bass C. The perpetrators of medical child abuse (Munchausen Syndrome by Proxy) - A systematic review of 796 cases. *Child Abuse Negl*. 2017;72:45-53.
15. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84(2):523-38.
16. van Eck NJ, Waltman L. *VOSviewer Manual*2022.
17. Rosenberg DA. Web of deceit: a literature review of Munchausen syndrome by proxy. *Child Abuse Negl*. 1987;11(4):547-63.
18. Meadow R. Munchausen syndrome by proxy. *Arch Dis Child*. 1982;57(2):92-8.
19. Southall DP, Plunkett MC, Banks MW, Falkov AF, Samuels MP. Covert video recordings of life-threatening child abuse: lessons for child protection. *Pediatrics*. 1997;100(5):735-60.
20. McClure RJ, Davis PM, Meadow SR, Sibert JR. Epidemiology of Munchausen syndrome by proxy, non-accidental poisoning, and non-accidental suffocation. *Arch Dis Child*. 1996;75(1):57-61.
21. Meadow R. Management of Munchausen syndrome by proxy. *Arch Dis Child*. 1985;60(4):385-93.

22. Rosen CL, Frost JD, Bricker T, Tamow JD, Gillette PC, Dunlavy S. Two Siblings with Recurrent Cardiorespiratory Arrest: Munchausen Syndrome by Proxy or Child Abuse? *Pediatrics* 1983;71(5):715-20.
23. Solomon S, Lipton RB. Headaches and face pains as a manifestation of Munchausen syndrome. *Headache*. 1999;39(1):45-50.
24. Sheridan MS. The deceit continues: an updated literature review of Munchausen Syndrome by Proxy. *Child Abuse Negl.* 2003;27(4):431-51.
25. McGuire TL, Feldman KW. Psychologic morbidity of children subjected to Munchausen syndrome by proxy. *Pediatrics*. 1989;83(2):289-92.
26. Warner JO, Hathaway MJ. Allergic form of Meadow's syndrome (Munchausen by proxy). *Arch Dis Child*. 1984;59(2):151-6.
27. Kanaan R, Armstrong D, Barnes P, Wessely S. In the psychiatrist's chair: how neurologists understand conversion disorder. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2889-96.
28. Flaherty EG, Macmillan HL, Committee On Child A, Neglect. Caregiver-fabricated illness in a child: a manifestation of child maltreatment. *Pediatrics*. 2013;132(3):590-7.
29. Berglund B, Anne-Cathrine M, Randers I. Dignity not fully upheld when seeking health care: experiences expressed by individuals suffering from Ehlers-Danlos syndrome. *Disabil Rehabil*. 2010;32(1):1-7.
30. Wang P, Tian D. Bibliometric analysis of global scientific research on COVID-19. *J Biosaf Biosecur*. 2021;3(1):4-9.
31. Feldman MD, Feldman JM. Tangled in the web: countertransference in the therapy of factitious disorders. *Int J Psychiatry Med*. 1995;25(4):389-99.
32. Bass C, Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. *Lancet*. 2014;383(9926):1422-32.
33. Kozłowska K. Abnormal illness behaviours: a developmental perspective. *Lancet*. 2014;383(9926):1368-9.
34. Feldman MD. Munchausen by Internet: detecting factitious illness and crisis on the Internet. *South Med J*. 2000;93(7):669-72.
35. Savino AC, Fordtran JS. Factitious disease: clinical lessons from case studies at Baylor University Medical Center. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19(3):195-208.
36. McCullumsmith CB, Ford CV. Simulated illness: the factitious disorders and malingering. *Psychiatr Clin North Am*. 2011;34(3):621-41.
37. Tozzo P, Picozzi M, Caenazzo L. Munchausen Syndrome by Proxy: balancing ethical and clinical challenges for healthcare professionals Ethical consideration in factitious disorders. *Clin Ter*. 2018;169(3):e129-e34.
38. Ali-Panzarella AZ, Bryant TJ, Marcovitch H, Lewis JD. Medical Child Abuse (Munchausen Syndrome by Proxy): Multidisciplinary Approach from a Pediatric Gastroenterology Perspective. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(4):14.
39. Vega S, Nienow SM, Huang MZ, Stover LB. Medical Child Welfare Task Force: A Multidisciplinary Approach to Identifying Medical Child Abuse. *Pediatrics*. 2023.

Kanserli Genel Cerrahi hastalarının 2018-2019-2020 yılı özürlü heyet verileri

GENERAL SURGERY CANCER PATIENTS 2018-2019-2020 HEALTH BOARD DATA

 Günay ULUÇ

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi, Türkiye

ÖZ

16-18 Mart 2023 tarihinde İzmir Çeşme’de düzenlenen 11. Ege Hematoloji Onkoloji Kongresi’nde Paster Bildiri olarak kabul edilmiştir.

Ülkemizde çok sayıda yetişkin Genel Cerrahiye ilgilendiren kanser hastalığı nedeni sağlık kurullarına" başvurmaktadır. Sağlık kurulundan Özürlülük Ölçütü Sınıflandırılması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik içinde yer alan özür oranları cetvelinde bulunan özür oranlarına göre yüzde (%) içeren sağlık kurulu raporu alırlar.

Bulgular: Çalışmamızda İMÜ Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Genel Cerrahi polikliniğine 2018-2019-2020 yılında başvuran kanser hastalarının heyet sonuçları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, sağlık kurulu.

ABSTRACT

To prevent socioeconomic losses, many adults in our country apply to "Disability Health Boards" after the recipient of a cancer diagnose as it pertains to general surgery. These applicants acquire health board report consisting of a disability percentage that is determined in accord with the "Regulation on Classification of Disability Criteria and Health Board Reports to be Given to People with Disabilities."

In this respect, our study assesses the results of the applications filed by cancer patients with the Disability Health Board of the IMU Süleyman Yalçın Şehir Hospital General Surgery in 2018-2019-2020.


Keywords: Cancer, health board.

Günay ULUÇ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Süleyman

Yalçın Şehir Hastanesi, Türkiye

E-posta: gunayzb@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0003-6311-3838>

Kanser dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, genellikle ölümcül, iyileşemeyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Türkiye’de her yıl yaklaşık 97 bin erkek, 62 bin kadın olmak üzere toplam 159 bin kişi kansere yakalanmaktadır (2). Kanser ameliyatları sonrası bir özürllülük durumu meydana gelmektedir. Kanser hastalarının ve yakınlarının sosyoekonomik kayıplarının önlenmesi için bir takım hak ve yardımlar tanımlanmıştır.

Özürllülük, doğuştan ya da sonradan herhangi bir hastalık veya kaza sonucu bedensel, zihinsel, ruhsal, duygusal ve sosyal yetilerini çeşitli derecelerde kaybetmiş, normal yaşamın gereklerine uyamama olarak tanımlanmaktadır (3).

Özürllüler ile ilgili son yönetmeliğe göre, “sağlık kurulu; iç hastalıkları, göz hastalıkları, kulak-burun-boğaz, genel cerrahi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, (fizik tedavi rehabilitasyon uzmanı yoksa yerine ortopedi ve travmatoloji uzmanı) nöroloji, ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlarından oluşur (20.02.2019 Resmi Gazete). Değerlendirilecek özür, sayılan uzmanlık dallarının dışında ise ilgili dal uzmanının da kurulda bulunması şarttır. Kurulda bulunan hekimler birbirlerinin yerine karar veremez. Yalnızca bir organ ya da sistemi ilgilendiren, özrü bulunanlar için özürllü sağlık kurulu, o özrü ilgilendiren branştan üç uzman ile oluşturulabilir. Bu kurulun başkanlığını ilgili şef ya da anabilim dalı başkanı yürütür. "Bu yönetmelikte belirtilen sağlık kurulu raporlarını düzenlemeye yetkili sağlık kurumlarını ve hakem hastaneleri Sağlık Bakanlığı belirler ve internet sitesinde yayımlar" (20.02.2019 Resmi Gazete) İstanbul Medeniyet Üniversitesi (İMÜ) Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Sağlık Kurulu raporu vermeye yetkin bir hastanedir. Sağlık kurulu yönetmelikte tanımlanan branşlardaki hekimlerden oluşur. Son zamanlarda kanser nedeni ile opere olmuş genel cerrahi hastalarının heyet değerlendirmelerine Onkoloji uzmanları da dahil olmuştur.

"Özür oranı, özürllü sağlık kurulunca bu yönetmeliğin ekinde yer alan Özür Oranları Cetveli'nde bulunan özür oranlarına göre yüzde (%) olarak belirlenir" (20.02.2019 Resmi Gazete). Devlet İstatistik Enstitüsü'nden alınan verilere göre Türkiye’de, özürllü olan nüfusun

toplam nüfus içindeki oranı % 12,29’ dur (4). Ülkemizde de dünyada olduğu gibi genel cerrahiye ilgilendiren kanserli hasta sayısında artış mevcuttur. Genel cerrahiye ilgilendiren kanser hastalığı nedeni tanı alıp, evde bakım ücreti yardımı alma, engelli aylığı alma, özel tüketim vergisinden muaf olma, malulen emekli olma gibi istemlerle hastalar genel cerrahi heyet polikliniğine başvurmuşlardır.

Bu çalışma ile kanser nedeni ile tanı alan genel cerrahi hastalarının istatistiki verilerine katkıda bulunmak, sağlık kuruluna başvuran, kanserli kaç hastanın istediği raporu aldığını görmek, rapor alma esnasında kanserli hastaların en önemli şikayetlerinden biri de eğer istedikleri rapora ulaşmak için gerekli puana ulaşamama endişesi ve ağır bir hastalığa yakalandıkları halde, epikrizlerinde de bu durum mevcut iken neden bu kadar ayrıntılı araştırılmaya tabi tutulduklarını ve özel tüketim vergisinden muaf olmak için alınması gereken sağlık kurulu raporunun niçin bu kadar yüksek puanla olması gerektiğini sormalarının incelenmesi, (Sosyal Güvenlik Kurumu ülkemizde tüm kanserli hastaların tedavisinde optimum desteği sağlamakta olup artan kanser maliyet yükü nedeni ile olası kötü kullanımı önlemek amacı ile sağlık kurulu raporlarında bazı muafiyetlerin puanını yüksek tutmuş olması) amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma İMÜ Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi genel cerrahi heyet polikliniğine 2018- 2019-2020 yılında kanser ve karaciğer sirozlu iki hasta ve biri PFİC-3 tanıli karaciğer transplantasyonu yapılan 3 hasta, 4 FAP tanıli hasta bu çalışmaya alınmıştır. Heyet haftanın 4 günü öğleden sonra toplanmaktadır. Sabah bölümünde, heyet polikliniğine başvuran hastalara troid kanseri, meme kanseri, özefagus kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri (prekanseroz karaciğer lezyonu, karaciğer sirozu), safra kesesi kanseri, kolon-rektum kanseri, pankreas kanseri, nedeni ile ameliyat olup olmadıkları sorulmuştur. Kanser nedeni ile ameliyat olan hastalardan epikriz ve patoloji sonucu istenip mevcut olanların bu belgeleri görülüp, kayıtları yapılmıştır. Epikriz veya patoloji sonucu elinde olmayan hastaların bir bölümünün bu sonuçlarına E-nabız sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Kanser ameliyatlarını İMÜ

Göztepe Süleyman Yalçın Şehir hastanesinde ameliyat olanların bir bölümü kanser hastalarının ise epikriz ve patoloji sonuçlarına nucleus hasta ekranı panelinden, hasta sonuçları bölümünden ulaşılmıştır. Daha sonra özür oranları cetvelinde bulunan özür oranlarına göre yüzde (%) içeren puanları verilip sağlık kuruluna kesin sonucun verilmesi için sevk edilmişlerdir.

Kanserli Hastaların Sağlık Kurulu Raporu alma istekleri aşağıdaki gibidir;

- Evde bakım ücreti alma
- Engelli aylığı alma
- Özel Tüketim Vergisinden muaf olma

- Malulen emekli olma
- Durum bildirir rapor
- Engelli kimlik kartı alma
- Vergi indiriminden yararlanma

BULGULAR

2018-2019-2020 yılında toplam 138 kanser hastası genel cerrahi heyet polikliniğine, sağlık kurulu raporu almak için başvurmuştur. Bu 138 kanserli hastanın 97'si kadın hastadır, 41 hasta da erkek hastadır. (Tablo 1 ve Şekil 1)

Tablo 1: Toplam 138 Kanserli Hastanın Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	n (%)
Kadın	97 (70,0)
Erkek	41 (30,0)
Toplam	138 (100,0)

Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı

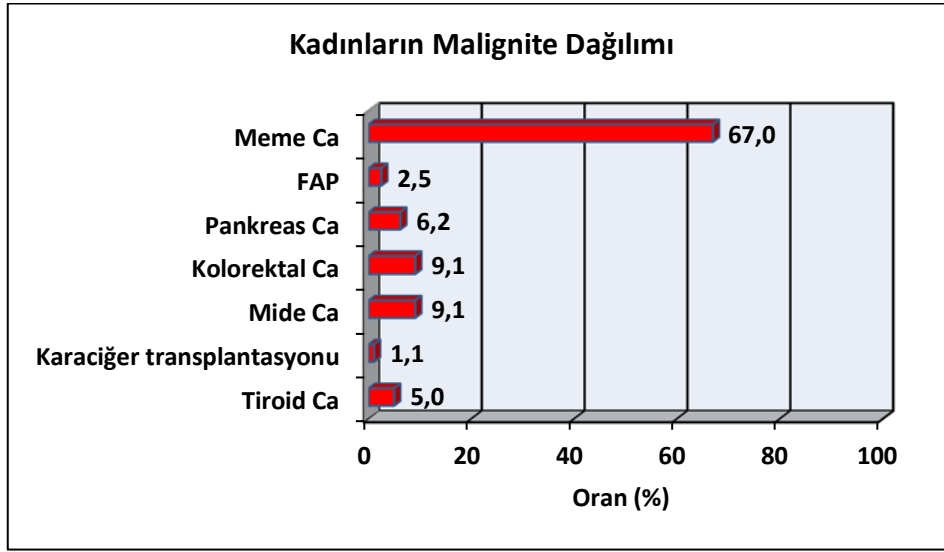


Kadın hastanın malignitelerinin dağılımı: 5 troid ca, 9 mide ca, 9 kolorektal ca, 1 hastaya karaciğer (karaciğerde kitle; prekanseröz karaciğer lezyonlu, karaciğer sirozlu) transplantasyonu, 6 hasta pankreas ca, 2 hasta FAP (prekanseröz lezyon), 65 kadın meme ca şeklindedir. (Tablo 2 ve Şekil 2)

TABLO 2: Toplam 97 Kanserli Kadının Malignitelerinin Dağılımı

		n (%)
Kadınların Malignite Dağılımı	Tiroid Ca	5 (5,0)
	Karaciğer transplantasyonu	1 (1,1)
	Mide Ca	9 (9,1)
	Kolorektal Ca	9 (9,1)
	Pankreas Ca	6 (6,2)
	FAP	2 (2,5)
	Meme Ca	65 (67,0)

Şekil 2: Kadınların Malignite Dağılımı



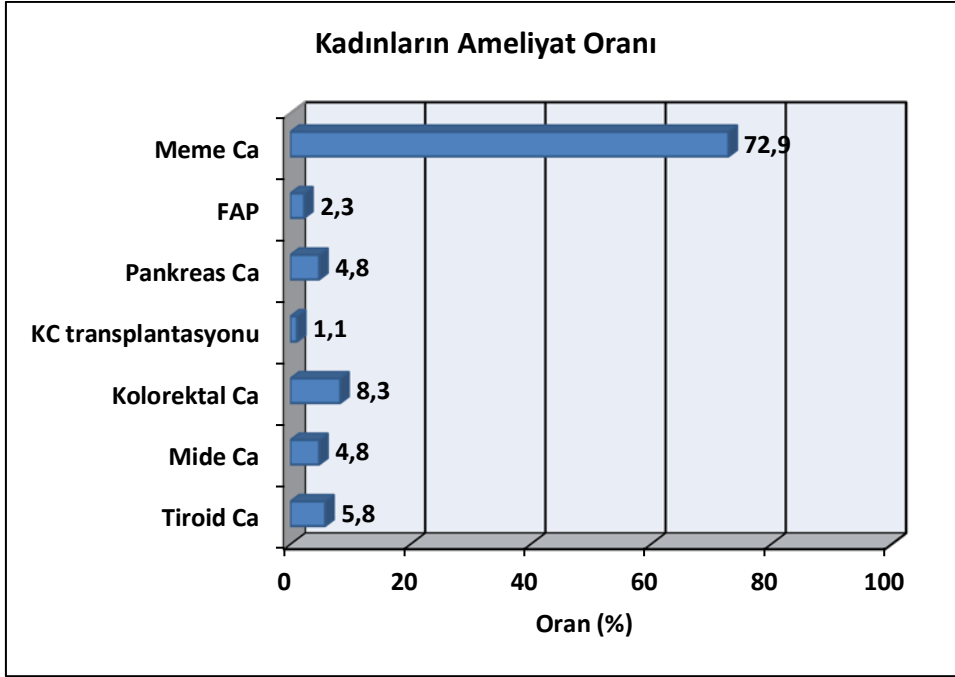
Toplam 97 kadın hastanın 85'i opere olmuş, 12'si ise neoadjuvan kemoterapi aldığı dönemde başvurmuştur. Toplam ameliyat edilen 85 kadın hastadan; 5 tiroid ca, 4 mide ca, 7 kolorektal ca, 1 hastaya karaciğer (karaciğerde kitle; prekanseröz karaciğer lezyonlu, karaciğer sirozlu)

transplantasyonu, 4 hasta pankreas ca, 2 hasta FAP (prekanseröz lezyon), 62 kadın meme ca, nedeni ile operasyon, uygulanmıştır. (Tablo 3. Şekil 3)

Tablo 3: Toplam 97 Kanserli Kadından Ameliyat Olan 85 Kadının Kanserlerinin Dağılımı

		Ameliyat Oranı	Özür Oranı
		n (%)	%
Kanser Dağılımı	Tiroid Ca	5 (5,8)	%10
	Mide Ca	4 (4,8)	3 hasta %25, 1 hasta %35 (splenektomili %10 ilave)
	Kolorektal Ca	7 (8,3)	6 hasta %25, 1 hasta %35 (splenektomili %10 ilave)
	KC transplantasyonu	1 (1,1)	%70
	Pankreas Ca	4 (4,8)	%25
	FAP	2 (2,3)	%50
	Meme Ca	62 (72,9)	%10

Şekil 3: Ameliyat Oranları



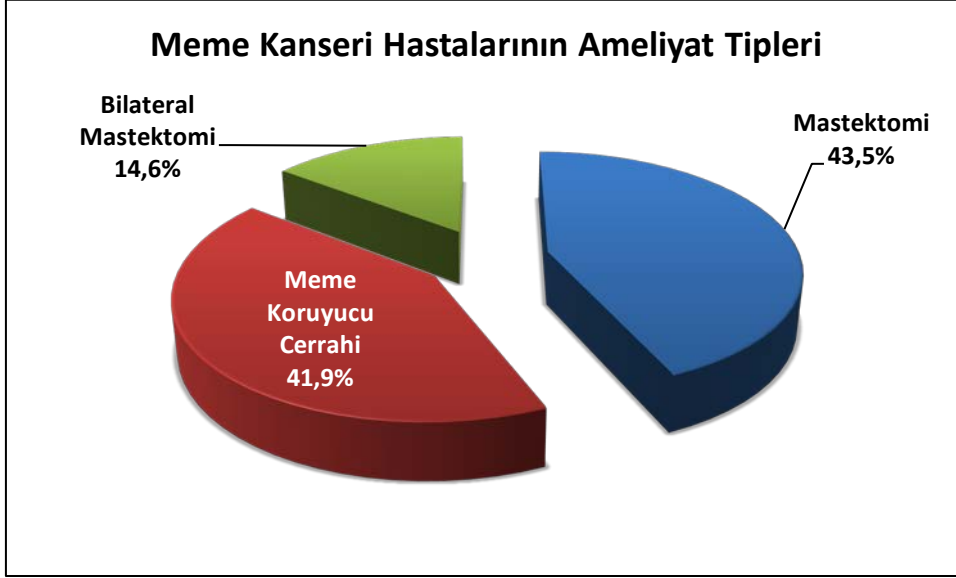
Meme kanserli opere olan toplam 62 hastadan; 27 kadın hastaya mastektomi, 26 meme kanserli kadın hastaya MKC; meme koruyucu cerrahi, meme kanserli 9 kadın

hastaya bilateral mastektomi uygulanmıştır. Burada onkoloji ve nükleer tıp kliniği (opere tiroid ca'lar için) puanı yer almıştır. (Tablo 4 ve Şekil 4).

Tablo 4: Meme Kanseri Olan 62 Hastanın Ameliyat Tipleri

		n (%)
Meme Kanseri Hastalarının Ameliyat Tipleri	Mastektomi	27 (43,5)
	Meme Koruyucu Cerrahi	26 (41,9)
	Bilateral Mastektomi	9 (14,6)

Şekil 4: Meme Kanseri Hastalarının Ameliyat Tipleri



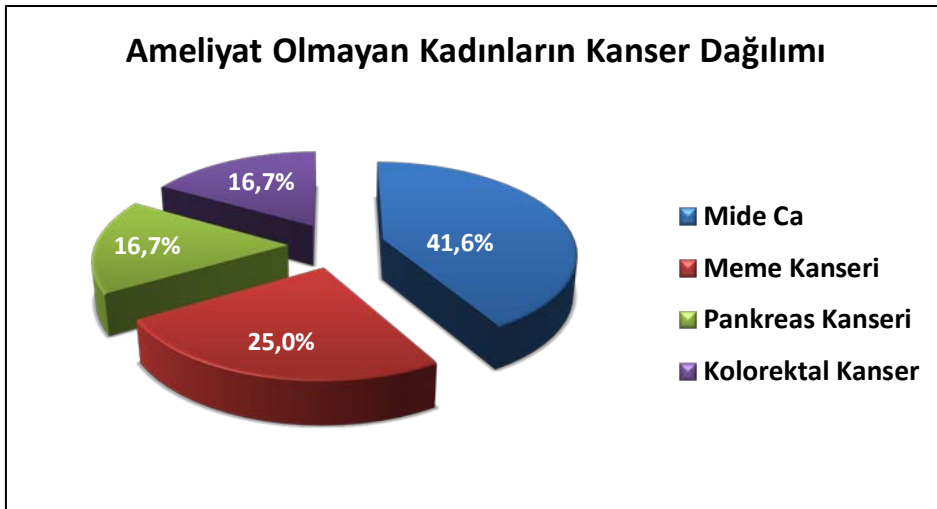
Nonopere 12 kadın hastadan, 2 pankreas kanserli kadın hasta, 5 mide kanserli kadın hasta, 2 kolorektal kanser tanılı kadın hasta, 3 meme ca tanılı kadın hasta

henüz neoadjuvan kemoterapi aldıkları dönemde heyet polikliniğine sağlık kurulu raporu almak için başvurmuşlardır. (Tablo 5 ve Şekil 5).

Tablo 5: Toplam 97 Kanserli Kadından Ameliyat Olmayan 12 Kadın Kanserinin Dağılımı

		n (%)
Ameliyat Olmayan Kadınların Kanser Dağılımı	Mide Ca	5 (41,6)
	Meme Kanseri	3 (25,0)
	Pankreas Kanseri	2 (16,7)
	Kolorektal Kanser	2 (16,7)

Şekil 5: Ameliyat Olmayan Kadınların Kanser Dağılımı

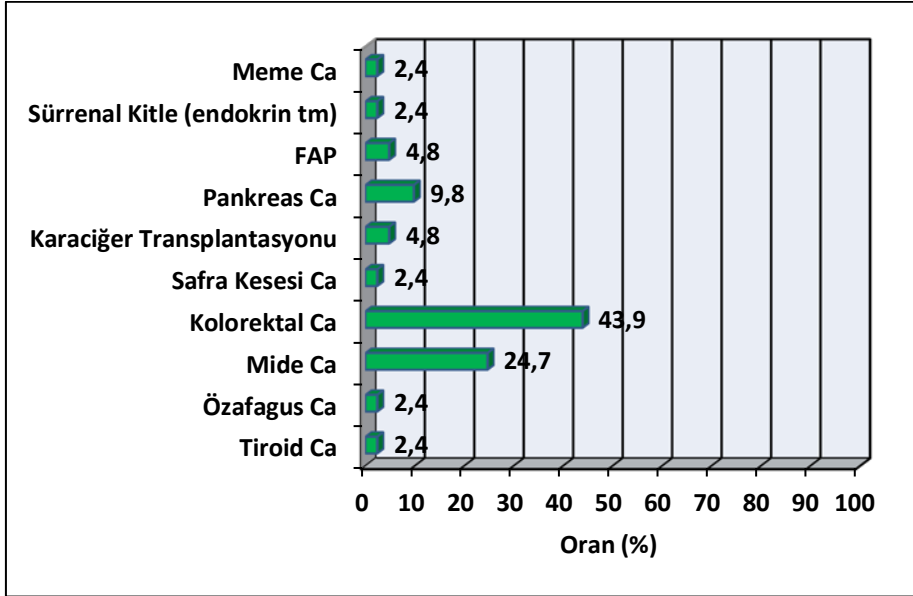


Bu çalışma dahilindeki toplam 138 kanserli hastadan, 41 kanser tanılı erkek hasta mevcuttur; toplam 37 erkek hasta opere olmuştur. (Tablo 6 ve Şekil 6).

Tablo 6: Toplam 41 Kanserli Erkek Hastanın Kanserlerinin Dağılımı

Erkek Hastaların Kanser Dağılımı		n (%)
	Tiroid Ca	1 (2,4)
	Özafagus Ca	1 (2,4)
	Mide Ca	10 (24,7)
	Kolorektal Ca	18 (43,9)
	Safra Kesesi Ca	1 (2,4)
	Karaciğer Transplantasyonu	2 (4,8)
	Pankreas Ca	4 (9,8)
	FAP	2 (4,8)
	Sürrenal Kitle (endokrin tm)	1 (2,4)
	Meme Ca	1 (2,4)

Şekil 6: Erkek Hastaların Kanser Dağılımı



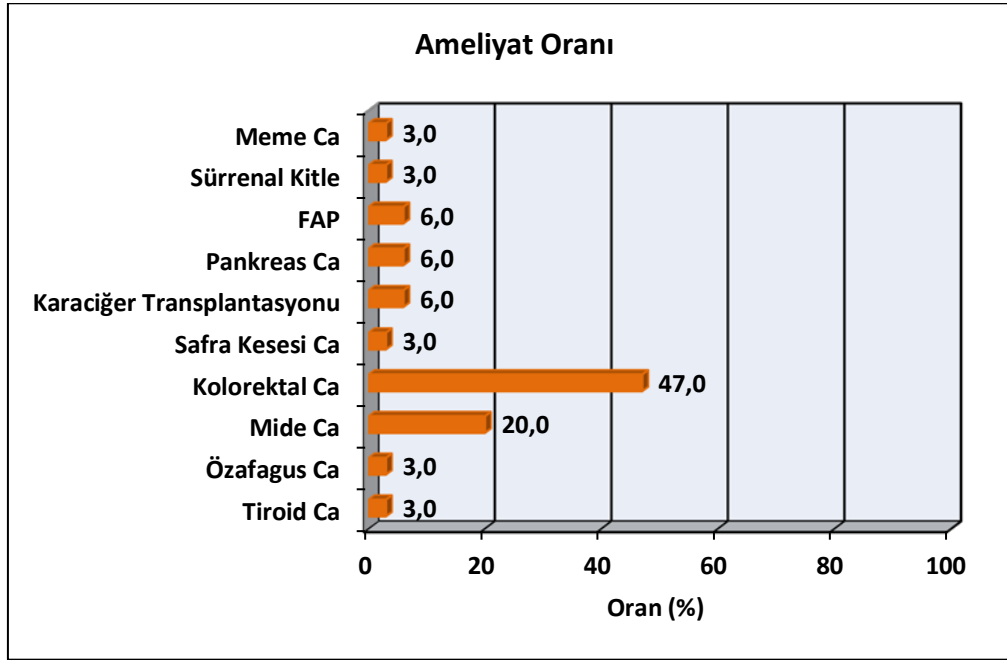
Bunlardan 1 erkek hasta tiroid ca, 1 erkek hasta özefagus ca, 8 erkek hasta mide ca, 18 erkek hasta kolorektal ca, 1 erkek hasta safra kesesi kanseri, 2 erkek hasta karaciğer transplantasyonlu (Karaciğerde prekanseröz lezyona ait kitle; 1 hasta PFİC TİP-3, 1 hasta karaciğer siroz tanılı), 2 erkek hasta pankreas ca, 2 erkek hasta FAP (prekanseröz lezyon), 1 erkek hasta sürrenal

kitle tanısıyla olup, 1 erkek hastada meme ca nedeni ile opere edilmişlerdir. (Tablo 7 ve Şekil 7)

Tablo 7: Toplam 41 Kanserli Erkek Hastadan Opere Edilen 37 Hastanın Kanserlerinin Dağılımı ve Özür Oranı

Kanser Dağılımı		Ameliyat Oranı	Özür Oranı
		n (%)	%
	Tiroid Ca	1 (3,0)	%10
	Özafagus Ca	1 (3,0)	%25
	Mide Ca	8 (20,0)	%25
	Kolorektal Ca	18 (47,0)	%25
	Safra Kesesi Ca	1 (3,0)	%25
	Karaciğer Transplantasyonu	2 (6,0)	%70
	Pankreas Ca	2 (6,0)	%25
	FAP	2 (6,0)	%50
	Sürrenal Kitle	1 (3,0)	%25
	Meme Ca	1 (3,0)	%10

Şekil 7: Erkek Hastaların Ameliyat Dağılımları



Erkek 4 hasta ameliyat olmadan, nonopere dönemde heyet raporu almak için başvurmuştur. Bunlardan 2 erkek hasta pankreas ca, 2 erkek hasta mide kanser tanılı olup, neoadjuvan kemoterapi aldıkları dönemde heyet polikliniğine başvuruları sonrası özürlü yönetmeliğindeki oranlara göre puanları verilip sağlık kuruluna sevk edilmişlerdir. Burada genel cerrahi ve endokrin kliniği puanlamaları yer alıp, nükleer tıp kliniği

(troid ca için) ve onkoloji kliniği puanlamaları yer almamıştır. (Tablo 8 ve Şekil 8)

Tablo 8: Toplam 41 Kanserli Erkek Hastadan Ameliyat Edilmeyen 4 Hastanın Kanserlerinin Dağılımı

		n (%)
Ameliyat Edilmeyen Hastaların	Pankreas Ca	2 (50,0)
Kanser Dağılımı	Mide Ca	2 (50,0)

Şekil 8: Ameliyat Edilmeyen Erkek Hastaların Kanser Dağılımı

Toplam kadın erkek opere edilen kanserli hasta sayısı 122'dir. Bunlardan 6 troid ca, 12 mide ca, 1 özefagus ca, 25 kolorektal ca, 3 karaciğer transplanti, 6 pankreas ca, 4 FAP, 1 safra kesesi kanseri, 1 sürrenal kitle ve 63 meme ca hastasıdır.

138 maligniteli hastanın 97 'si yani tüm kanserli hastaların % 70 'i kadın hastaydı. Erkek hasta sayısı ise 41 olup tüm kanserli hastaların %30'una denk gelmekteydi. Kadın 97 hastanın 65'ini yani çoğunluğunu meme kanserli hastalar, erkek 41 hastanın (mide, kolorektal, FAP; 28 hasta) büyük çoğunluğunu gastrointestinal sistem kanserleri oluşturmaktaydı.

Bunun yanında heyet polikliniğine sağlık kurulu raporu almak için başvurular; tıp fakültesi öğrencisi olabilir, Tıp fakültesi öğrencilerinin, öğrenci iken staj yapabilir, öğretmen olabilir, muvazzaf subay olabilir, hakim olabilir, asistan doktor olarak göreve başlayabilir, Doçent Dr. olarak göreve başlayabilir, emniyet mensubu olabilir, refakat izni alabilir, özel güvenlik görevlisi olabilir, askerlikten muaf olabilir, sağlık problemleri nedeni tam teşekküllü devlet hastanesinin bulunduğu yerlerde görev yapabilir, sürücü olabilir, vasi tayini, alınan

bir raporun usule fenne uygunluğu, morbid obezite cerrahisinden fayda görür, silah ruhsatı alabilir, özel donanımlı araç alabilir istemli sağlık kurulu hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Eşlik eden tespit edilen komorbiditeler: 4 hipertansiyon, 2 diabetes mellitus, 2 guatr, 1 inguinal herni, 1 umbilical herni, 2 disk hernisi, 2 işitme azlığı, 2 görme azlığı, 4 yürümede zorluk, 2 glokom, 2 myoma uteri, 1 benign prostat hiperplazisi, 2 gastrit, 2 nefrolitiasis, 1 osteoporoz, 1 varis, 1 kalp kapak yetersizlikli, 1 serebrovasküler hastalığı bulunan hasta mevcuttu. (Tablo 9)

Tablo 9: Eşlik Eden Komorbiditeler

		n
Eşlik Eden Komorbiditeler	Hipertansiyon	4
	Diabetes Mellitus	2
	Guatr	2
	İngunial Herni	1
	Umblical Herni	1
	Disk Hernisi	2
	İşitme Azlığı	2
	Görme Azlığı	2
	Yürümede Zorluk	4
	Glokom	2
	Myoma Uteri	2
	Benign Prostat Hiperplazisi	1
	Gastrit	2
	Nefrolitiasis	2
	Osteoporoz	1
	Varis	1
Kalp Kapak Yetersizliği	1	
Serebrovasküler Hastalık	1	

Eşlik eden ameliyatlar: 5 apendektomi, 3 kolesistektomi, 2 troidektomi, 1 tonsillektomi, 1 opere inguinal herni, 1 opere umblical herni, 1 opere insizyonel herni, 2 opere lumbal disk hernili, 2 opere myoma uteri, 1

opere benign prostat hiperplazisi, 1 kalça operasyonlu, 1 omuz operasyonlu, 1 mesane operasyonlu, 1 katarakt operasyonlu hasta mevcuttu.

Tablo 10: Eşlik eden operasyonlar

		n
Eşlik Eden Operasyonlar	Apendektomi	5
	Kolesistektomi	3
	Troidektomi	2
	Tonsillektomi	1
	İnguinal Herni	1
	Umblical Herni	1
	İnsizyonel Herni	1
	Lbal Disk Hernisi	2
	Myoma Uteri	2
	Bening Prostat Hiperplazisi	1
	Kalça Operasyonlu	1
	Omuz Operasyonlu	1
	Mesane Operasyonlu	1
	Katarakt Operasyonlu	1

TARTIŞMA

Genel Cerrahi ile ilgili kanser ameliyatlarının yapılıp, hastanın taburcu edilip onkoloji kliniğine yönlendirilmesi ile sorun büyük ölçüde giderilip hasta operatif yükten uzaklaştırılmış olup, poliklinik düzeyinde takibe başlandığında hastalar için bu kez de sosyoekonomik kayıpları ön plana çıkmakta ve bunu gidermek için uğraştıkları görülmektedir. Ülkemizde de genel cerrahi ile ilgili kanserli hastaların sosyo ekonomik kayıplarını gidermek için yapılmış düzenlemeler bulunmaktadır. Hastalarda, bu haklardan yararlanmak amacıyla ilgili birim olan hastanelerin sağlık kurullarına başvurmakta; hastalıkları ile ilgili engel oranlarına göre rapor almaktadır. Fakat kanserli hastalarca bu sağlık kurulu raporu alma sürecinde kendilerinin patoloji sonuçlarının epikriz raporlarının, onkoloji takip formlarının varken, bu kadar ağır bir hastalığa yakalanmışken neden bu kadar detaylı-zorlayıcı bir sürece tabii tutulduklarından çok sık yakındıkları görülmüştür. Bu bölümde bu yakınmaya sebep olabilecek unsurlarda incelenmeye çalışılmıştır.

Genel cerrahi ile ilgili kanser hastaları sadece bu ameliyatları ile ilgili değil aynı zamanda eşlik eden komorbiditeleri ile ilgili bazen yedi, bazen sekiz, bazen, dokuz anabilim dalı doktorunu görmekte bunun sonucunda aldığı puanlarla raporu düzenlenmektedir. Bir özefagus kanseri, mide kanseri, duodenum - ince barsak tümörü, pankreas kanseri nedeni ile opere olmuş hasta, üst sindirim kanalı kalıcı bozukluklarının sınıflandırma kriterlerine göre engel oranı- puan almaktadır. Mide kanseri nedeni ile gastrektomi olmuş hastalarında genel cerrahiden alacağı engel oranı bile birbirlerinden değişik olmaktadır, şöyle ki:

Sınıf 1: Engel Oranı %10; üst sindirim kanalına ait semptom ve bulgular veya anatomik kayıp ya da değişim ve sürekli tedavinin gerekli olmaması ve istenilen düzeyde kiloyu sürdürebilme veya operasyon sonrası sekel olmaması,

Sınıf 2: Engel Oranı %25; üst sindirim kanalına ait semptom ve bulgular veya anatomik kayıp veya değişim ve semptom ve bulguların kontrolünde uygun diyet

kısıtlaması ve ilaç tedavisi gerektirmesi veya nütrisyonel yetmezlik ve ideal kilonun en fazla %10 altında olma,

Sınıf 3: Üst sindirim kanalına ait semptom ve bulgular veya anatomik kayıp ya da değişim ve uygun diyet kısıtlaması ve ilaç tedavisi ile tamamen düzelmeyen semptom, bulgular ve beslenme durumu veya üst sindirim kanalı rahatsızlığı nedeniyle ideal kilonun %10- 20 altında olması,

Sınıf 4: Üst sindirim kanalına ait semptom ve bulgular veya anatomik kayıp ya da değişim ve tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan semptomlar veya üst sindirim kanalı rahatsızlığı nedeniyle ideal kilonun >%20 altında olma.

Yine kolorektal hastalıklara bağlı kalıcı bozukluklar sınıf 1: %10, sınıf 2: %25, sınıf 3: %50, sınıf 4: %75, karaciğer-safra yolları hastalıklarına bağlı kalıcı bozukluklarda sınıf 1: %15, sınıf 2: %30, sınıf 3: %50, sınıf 4: %95 engel puanı almaktadır.

Kanser hastaları değerlendirmesinde onkoloji kliniği puanları:

1-Evre1-2 kanser hastaları remisyonda (remisyon sonrası 5. yıla kadar): %60

2-Evre1-2 kanser hastaları (remisyon sonrası 5. yıldan sonra): %40

3-Evre3-4 remisyonda kanser hastaları : %40

4-İleri klinik evreli evre 3, evre 4 kanseri olan remisyona girmeyen veya tedavi sürecinde olan: %80

5-İleri klinik evreli evre3-4 kanseri olan(remisyon sonrası 5.yıldan sonra): %40 şeklinde puanlanmaktadır.

Avrupa kanser hastası hakları bildirgesi 2016'da; kanser hastası olup kanserden kurtulanlar için yeterince bilgi ve tedavi sonrası sorunlar için destek hizmetleri hakkı, hastaların ödenebilirliğine göre değil, ihtiyaçlarına göre en iyi bakıma ulaşma hakkı, iyileşen kanser hastalarının uzun süreli takibi, en iyi yaşam kalitesine yönelik desteğin verilmesi hakkı bulunduğunu belirtmektedir (5). Hem dünya genelinde hem de Türkiye'de kanser insidansının artışı sonucu kanser harcamaları devlet bütçelerinden daha fazla payın ayrılmasına yol açmaktadır. Dünya Sağlık

Örgütü emek stokunu aşındırıcı etkilere sahip olması hem de kaynak dağılımını bozucu etkiler yaratacak şekilde yüksek maliyetlere yol açması nedeni ile ülkeleri koruyucu sağlık politikaları uygulamaya davet etmektedir (6).

Türkiye'nin 2014 yılında gayri safi yurt içi hasılası 2.044.468 milyon TL'dir. 2014 yılı itibarı ile Türkiye'de toplam sağlık harcamalarının GSYİH içindeki payı %4,6' dır (TÜİK, 2017). Türkiye 'de toplam sağlık harcamaları içinde kanser tedavilerine ayrılan payın %3 olduğu, kişi başına düşen kanser tedavi harcamalarının 25 euro olduğu tahmin edilmektedir (6). Amerika Birleşik Devletlerinde 2010 yılında kanserin toplam maliyeti 124,5 milyar dolardır. Meme kanseri 16,6 milyar dolarla en yüksek maliyete sahip olup meme kanserini 15 milyar dolara yakın maliyeti ile kolorektal kanser izlemektedir. 2020 yılında da Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser yükünün 172,8 milyar dolara çıkması beklenmektedir (7). Avrupa'da 2018 yılında kanser maliyeti 199 milyar euro olmuştur (8).

Bu çalışmada sağlık kuruluna başvuran kanserli hastaların almak istedikleri rapor için anamnezleri alınmıştır. Hastalara genel cerrahi ile ilgili ameliyat olup olmadıkları sorulmuş, olmuşlarsa kendilerinden ameliyat epikrizi, patoloji sonucu, onkoloji takip formları, kısa ameliyat raporu tarzında belgeler istenmiştir, ellerindeki belgeleri ile kayıtları yapılmıştır.

Genel cerrahi heyet polikliniğine sağlık kurulu raporu almak için başvuran kanserli hastaların hepsi istedikleri raporları almışlardır. Bu süreçte hastaların ısrarla kendilerinin hastalığının kanser olduğunu ispatlamalarına rağmen neden bu kadar detaylı bir işleme maruz bırakıldıklarını dile getirmeleri önemli bulunmuştur. Sadece taşıt satın alma amacı olup, özel tüketim vergisinden muaf olmak isteyen hastaların muafiyet için çok yüksek puan almaları gerekli olduğundan; sağlık kurulundan ÖTV' den (özel tüketim vergisi) muaf raporu, tüm raporlar içerisinde en yüksek puanla alınan rapor olup, bu tür raporların verilmesinde biraz sıkıntı yaşanmıştır. Ülkemizde özel tüketim vergisi adı ile alınmakta olan verginin hasılatının paylaşımı; Savunma Sanayii Destekleme fonuna, Gençlik ve Spor Genel Müdürlüğü ile Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumuna, Milli Eğitim Bakanlığı bütçesine, Sağlık

Bakanlığı bütçesine, Maluller Şehit Dul ve Yetimleri hesabına, Mera kanununda belirtilen harcamalarda kullanılmak amacı ile ilgili hesaba aktarım şeklinde olmaktadır (9). Sonuç olarak dikkat çeken en önemli unsur bu çalışmada özürli raporu almak için heyet polikliniğine başvuran kanserli hastaların %70'ini kadın hastaların oluşturduğu, opere kadın kanserli hastaların içinde de meme kanserinin %72,9 ile ilk sırada yer aldığı gözlenmiştir. Buda meme kanserinin son yıllarda ülkemizde artış göstermesi ile de uyumludur. Toplam başvuruların %30'unu oluşturan erkek kanserli opere olan hastaların başvuruları içinde de kolorektal kanser tanısının %47 ile ilk sırada, ikinci sırada %20 ile mide kanserinin olduğu yani toplamda; erkek de %67 ile gastrointestinal sistem hastalıklarının yer aldığı, bununda ülkemiz bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Japonyada gastrik kanserlerin yarısından fazlası erken evrede saptanıp endoskopik rezeksiyonla tedavi edilmektedir (10). Bu oranlar Globocan 2020 yılı dünya geneli ile yapılmış kanser istatistiğinde 18,1 milyon kanserli hasta tahmini, bunlardan 2.261.419 meme kanseri, 1.148.515 kolon kanseri, 732,210 rektum kanseri sayısı ile de uyumlu olup, Globocan çalışmasında meme kanseri 1. sırada, kolon kanseri 5. sırada rektum kanseri de 8. sıradadır (11).

Sosyal yardım başvurularının büyük çoğunluğu morbidite ve mortalitenin düşük olduğu bedensel bütünlüklerini kaybetmiş meme kanserli kadınlardan oluştuğu görülmüş, son yıllarda onkoplastik meme cerrahisinin gelişmesi ile de bu kayıplar azaltılmaya çalışılmıştır. Meme kanserinde meme korunmasına verilen önem artmış radikal mastektomiden meme koruyucu cerrahiye geçilmiş, deneysel olsa da meme kanseri aşısı geliştirme; zayıf da olsa eradike etme çabaları artmıştır (12).

Meme kanserinde aşı geliştiriminde amaçlardan biride immüniteyi arttırmaktır (13). HER 2(+) meme kanserinde E-75 aşısının kullanımı ile hastalısız sağ kalımı arttırıp, nüksde azalma sağlanması planlanmaktadır(14). Meme kanseri için gen bazlı DNA aşıları, hücre bazlı dendritik hücre aşıları, pepdit bazlı aşılar geliştirilip Triple negatif meme kanserinde ve HER 2 (+) pozitif meme kanserinde kullanılmaya sunulma çalışmaları mevcuttur (15, 16, 17, 18).

Kanser istatistiklerinin sağlıklı ve kapsamlı olması sağlık politikalarını belirlemede etkili ve belirleyici olacaktır (6). Kanseri; 3.6.2015 tarih ve 29375 sayılı kanser bildirim ve kanser kayıt merkezleri yönetmeliği ile bildirim zorunlu hastalıklar arasına alınmıştır. Kanseri kayıt programlarının kanser kontrolüne ilişkin herhangi bir rasyonel programın önemli bir parçası olduğu ve içinde yaşadığı, bu anlamda hem bireye hem topluma fayda sağladığı çok iyi bilinir (19).

Sonuç olarak, başvuran hastalar istedikleri sağlık raporunu almıştır. Değerlendirmede hastaların rapor alma sürecindeki yakındıkları zorluklar ile mevcut sağlık yönetmeliği ile rapor alınımının kötüye kullanımını engellenip hak eden hastaya verilmesi ilkesi üzerinde durulmuştur.

Bu çalışmanın bu alanda ülkemizde yapılan kanserle ilgili istatistik çalışmalara da katkı sağlayabileceği düşünülmüştür, tanı konması, cerrahi girişiminin maliyetleri, yoğun bakım maliyetleri, taburcu sonrası onkolojik tedavinin neoplastik ilaçların maliyeti ve birde hastalığın getirdiği verimlilik kaybını gidermek isteyen hastaların sosyal haklardan yararlanmak için yaptığı başvurular ile kanser harcamaları gittikçe artmaktadır. Kanserde küresel çapta; tanı konma maliyetlerinin düşürülmesi, cerrahi müdahale yöntemlerinin minimal invazive indirgenmeye böylelikle bu alanda da maliyetin azaltılmaya çalışılması, cerrahi sonrası kemoterapötik ilaçların uygun maliyet ve etkili kombinasyonunun sağlanması için yapılan çalışmaların sonucu, ülkemize yansımaları ile sağlık kuruluşuna başvuran kanserli hastaların almak istedikleri raporları almaları için gerekli olan puanlar revize edilecektir.

Ülkemizde sivil ve askeri hastaneler sağlık kurulu rapor değerlendirimini özür ve karşılığı olan puan sistemine göre yapmaktadır, Türk Silahlı Kuvvetleri mensuplarının askerlik hizmeti sırasında yaşadıkları maluliyet sonrası sağlık kurulu raporu almak için yaptıkları başvurularda askerlik sağlık yönetmeliğine göre almaları gereken puanın %40 ve üstü olması gerekmektedir, bu puana ulaştıklarında gazi sayılıp belirtilen haklardan faydalanabilmektedirler (20). Kanserde tasarrufun artırılması yani maliyetin

düşürülmesi ile yaratılacak kaynakların kanserli hastaların sosyal kayıplarını gidermede kullanılabileceği imkanı olduğu görülmektedir. Tüm ülke çapında sağlık kurulu olan hastanelerin verilerinin toplanması ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Kanseri hastalarına yönelik sosyal hizmetler ve sosyal güvenlik düzenlemeleri. Oğuzhan Zengin, Barış Öztuna Ufkun Ötesi Bilim Dergisi Cilt 18.Sayı1. 2018
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri Daire Başkanlığı 2016.Türkiye Kanseri istatistikleri Raporu.26 mart 2017.<http://kanseri.gov.tr/dosya/ca.istatistik/> Türkiye Kanseri
3. Devlet İstatistik Enstitüsü. DİE. Türkiye Özürlüler Araştırması 2002. DİE Matbaası Ankara 2004
4. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Özürlü Çocuk Heyetinin 2010 Yılı Verileri. Şaziye Sanem Başgöl, Sema Saltık Göztepe tıp dergisi 27.(2)-20125)
5. The European Cancer Patients Bill Of Rights Update and Implementation 2016.EMO open 2016.Lawler M et al.
6. Türkiye’de kanserin ekonomik maliyetleri: Bir hesaplanabilir genel denge modeli yaklaşımı Pınar Torun, Aziz Kutlar. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2018;21 (1)
7. Economic Burden of Cancer in the United States: Estimates Projections and Future Research. : Yabroff K.,Lund J., Kepka D.,Marriott A. Cancer Epidemiol, Biomarkers: (2011 - 20(10):2006-2014
8. Avrupa’da Kanseri Maliyeti. (The cost of cancer in Europe) 2018. Thomas Hofmarcher, Peter Lindgren, Nils Wilking, Bengt Jönsson.European Journal of Cancer 2020 129:41-49)
9. Resmi Gazete.12 Haziran 2002. Özel tüketim vergisi kanunu.
10. Erken mide kanserinin endoskopik tedavisi bugünkü durum ve gelecek (Endoscopic treatment of superficial gastric cancer: present

- status and future). Hiruyuki Hisadasi et all.
CURRENT ONCOLOGY2022 Special Issues
11. Globocan Cancer Statistics. HJuna Song, Jacques Ferlay, R.L. Siegel, Mathiew Lawersanne, Soerjomataram İsabella, Bray Freddie, Ahmedin Cemal.. ACS JOURNAL for CLİNİCİANS. Volume71 (3) 2021 may
 12. Breast Cancer Vaccines Disappointing or Promising ?. Si Yuan Zhu, Ke Da Yu, Frontiers in Immunology 2022:VOLUM: 1: 828386
 13. Breast Cancer Vaccines for Treatment and Prevention .ML Disis, Denise L. Cecil. Breast Cancer Research and Treatment 191.30 november 2021.
 14. Clinical Development of the E-75 Vaccine in Breast Cancer. Breast Care 2016:11 Guy T.Clifton et all.
 15. Therapeutic Vaccines For Breast Cancer: Has the time finally come ?.European Journal of Cancer 160 (2022) Chiara Cortic et all.
 16. Immunotherapy for HER 2 positive Breast Cancer: Clinical evidence and future perspectives. Elisa Agostinetti, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli, et all. Cancers 2022-14-2136.
 17. Immunotherapies against HER-2 positive breast cancer: Santiago Duro Sanchez, Macerana Roman Alonso, Joaquin Aribas. Cancers 2023,15,1069.
 18. HER-2 positive Breast Cancer Immunotherapy: A focus on vaccine development. Atefeh Arab, Rezvan Yazdian Robati, Javad Bahravan. Arch immunol ther exp. 2020.
 19. Kanser kaydının önemi ve Kanser kontrolündeki yeri. Mehmet Emin Arayıcı, Femin Yalçın, Hülya Ellidokuz. STED 2021.30 (5)
 20. Kanun Teklifi. İzzet Ulvi Yöner. Türkiye Büyük Millet Meclisi 28. dönem Milletvekili.

Implications from an ongoing scabies outbreak during the COVID-19 isolation period: Clues for controlling scabies today

COVID-19 İZOLASYON DÖNEMİNDE DEVAM EDEN UYUZ SALGININDAN ÇIKARIMLAR: BUGÜN UYUZ KONTROLÜ İÇİN İPUÇLARI

✉ Fatmagül GÜLBAŞARAN^{1,2}, ✉ Kamer GÜNDÜZ³

¹ Manisa Salihli Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Türkiye

ABSTRACT

Background: Contrary to the expectation that the number of scabies cases will decrease during the COVID-19 isolation period, scabies has been frequently reported in Turkey.

Objective: The aim of this study is to investigate the epidemiological pattern of the scabies outbreak in the context of the pandemic to provide additional information for the control of the devastating scabies outbreak that continues today.

Materials and Methods: Patients seen in our dermatology clinic before and during the pandemic were evaluated retrospectively.

Results: There was no decrease in the rate of scabies patients among all dermatology admissions during the pandemic period (n=143/2912; 4.9%) compared to the pre-pandemic period (n=526/11679; 4.5%) (p=0.348). The high incidence of the new scabies cases before the detection of COVID-19 in the country decreased in the quarantine period. However, the high recurrent admissions of old scabies cases, who already got scabies before pandemic but could not be cured despite repeated treatments, contributed to the ongoing high prevalence of scabies during the pandemic (one-third of all scabies cases seen during the pandemic, n=30/87).

Conclusions: We suggest that self-quarantine and increased hygiene during COVID-19 reduced re-infestations and led to a decrease in new cases. Treatment failure of old cases has been observed to contribute to the high prevalence of scabies in the pandemic. Permethrin resistance may have led to inadequate treatment success, given that treatment application errors, which may also lead to treatment failure, are managed with active surveillance in our patient population. Studies addressing permethrin resistance are needed as a priority.

Keywords: COVID-19 pandemics; permethrin; resistance; scabies

Fatmagül GÜLBAŞARAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: drfatmagulgulbasaran@gmail.com

✉ <https://orcid.org/0000-0002-7550-6052>

ÖZ

Arka plan: COVID-19 izolasyon döneminde, skabiye vakalarının azalması beklenirken, Türkiye'de aksine, skabiye sıkça rapor edilmiştir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, günümüzde devam eden yıkıcı uyuz salgınının kontrolü için ek bilgi sağlamak amacıyla, pandemi bağlamında uyuz salgınının epidemiyolojik yapısını araştırmaktır.

Yöntem: Dermatoloji kliniğimizde pandemi öncesinde ve pandemi sırasında görülen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Pandemi döneminde tüm dermatoloji başvuruları arasında uyuz hastalarının oranında (n=143/2912; %4,9), pandemi öncesi döneme (n=526/11679; %4,5) kıyasla bir azalma gözlemlenmedi (p=0,348). Ülkede COVID-19 tespit edilmeden önce yeni uyuz vakalarının insidansı yüksek iken bu oran karantina döneminde azalmıştır. Ancak, pandemi öncesinde uyuz geçirmiş ancak tekrarlayan tedavilere rağmen iyileştirilemeyen eski uyuz vakalarının yüksek oranda tekrar başvuruları (pandemi sırasında görülen tüm uyuz vakalarının üçte biri, n=30/87), pandemi sırasında uyuz prevalansının yüksek düzeyde devam etmesine katkıda bulunmuştur.

Sonuçlar: COVID-19 sırasında karantina ve artan hijyenin, re-infestasyonları azalttığını ve yeni vakalarda bir azalmaya neden olduğunu düşünüyoruz. Ancak, eski vakalardaki tedavi başarısızlığının, pandemi uyuz prevalansına katkıda bulunduğu gözlemlendi. Hasta popülasyonumuzda tedavi uygulama hatalarının izlem ile yönetildiği göz önüne alındığında, permetrin direnci yetersiz tedavi başarısına yol açmış olabilir. Permetrin direncini ele alan çalışmalara öncelikli olarak ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: COVID-19 pandemisi; permetrin; direnç; skabiye

In December 2019, several cases of viral pneumonia emerged in Wuhan, China, and by February 2020, the disease, named COVID-19, had spread all over the world, including throughout more than 196 countries (1). In March 2020, after the detection of the first case of COVID-19 in Turkey (2), various measures, mainly targeting social distancing, were taken to curtail the spread of the virus, including partial lockdown. These measures included a strong public awareness campaign encouraging staying at home; international travel restrictions; a switch to distance education; restrictions on gathering and public transport; and social distancing rules in many public places (3). During this period, the number of patient visits to dermatology outpatient clinics decreased alongside the strict "stay-at-home" policy (2, 3). Because it is a contagious parasitic disease, the rapid increase in the number of scabies cases in recent years was expected to drop during

the COVID-19 isolation. However, in contrast to expectations, a relatively high prevalence of scabies cases among overall dermatology outpatient visits remained. This high prevalence during the isolation period led to speculation about the role of COVID-19 and related pandemic measures in this high number of cases (2-5). Household transmission of scabies during "stay-at-home" practices and transmission due to the high hospital-bed turnover caused by COVID-19 were some of the suggested causes (4). The aim of this study was to investigate the epidemiological pattern of the scabies outbreak in the context of the pandemic and related measures, and to provide additional information for the control of the ongoing scabies epidemic.

MATERIAL AND METHODS

In this retrospective hospital-based study, all patients who were admitted to our dermatology outpatient clinic between June 2019 and November 2020 were evaluated. The study design was approved by the Local Ethics Committee. Demographic features, dates of admission, number of visits, and diagnoses were noted from the electronic registration database of the hospital. The recorded features and the ratio of patients diagnosed with scabies during the COVID-19 pandemic period were compared with those during the pre-pandemic period. The history of the onset of itching and related treatments was also recorded in patients with scabies, who were seen during the pandemic period and whose information was obtained. Data on the COVID-19 pandemic period covered the period from March 11, 2020 to November 25, 2020. Pre-pandemic data covered the period from June 24, 2019 to March 10, 2020.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). A Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the assumption of normality. Continuous variables that did not have normal distribution were expressed as median

Table 1. Frequency, age, and gender distribution of patients seen in our dermatology clinic during and before the COVID-19 pandemic.

		Before COVID-19 isolation	During COVID-19 isolation	p
		n (%)	n (%)	
Total number of visits to dermatology outpatient clinic (n=14591)		11679	2912	-
First and sole visits (n=10459)		8527 (73%)	1932 (66%)	-
Repeated visits (n=4132)		3152 (27%)	980 (34%)	-
Age (year) median (IQR)		32 (35)	30 (34)	0.02
Gender	Female	7126 (61%)	1725 (59.2%)	0.08
	Male	4553 (39%)	1187 (40.8%)	

and interquartile range (IQR). Categorical variables were summarized as counts (percentages). Comparisons of non-normally distributed continuous variables and differences between the before and after pandemic groups were tested using the Mann Whitney U-test. Associations between categorical variables were determined by the Pearson Chi-square test. A two-sided p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

During the COVID-19 pandemic period, 2912 admissions were made to our dermatology outpatient clinic. The total number of dermatology visits in the pre-pandemic period, which was delimited to include the same number of days as the pandemic period, was 11679. This translates to an approximately fourfold decrease in dermatology outpatient visits during the COVID-19 pandemic period. The differences in frequency of clinical visits, age, and gender distribution are shown in Table 1. The median age of patients who were admitted during the pandemic period was significantly lower than that in the pre-pandemic period ($p=0.02$); there was no significant difference in terms of gender ($p=0.08$).

The most common dermatological diseases seen during both periods were acne vulgaris/rosacea, eczematous disorders, superficial fungal infections, pruritus, and scabies (Table 2). Consistent with the decrease in overall outpatient visits during the COVID-19 pandemic period, the number of patients seen for each dermatological

disease, including scabies, was lower during the COVID-19 pandemic period than during the pre-pandemic period. However, there was no decrease in the rate of scabies patients among all admissions during the pandemic period (4.9%) compared to the pre-pandemic period (4.5%) (no significant difference between the two periods: $p=0.348$).

Table 2. The diagnoses in patients seen in our dermatology outpatient clinic during and before the COVID-19 pandemic.

	Before COVID-19 isolation	During COVID-19 isolation
	n (%)	n (%)
Acne and rosacea	2402 (20.6%)	621 (21.3%)
Eczematous disorders	1743 (14.9%)	481 (16.5%)
Dermatophytosis	1440 (12.3%)	330 (11.3%)
Pruritus	679 (5.8%)	143 (4.9%)
Scabies	526 (4.5%)	143 (4.9%)
Seborrheic dermatitis	492 (4.2%)	142 (4.9%)
Benign neoplasms of skin	462 (4%)	53 (1.8%)
Viral warts	398 (3.4%)	67 (2.3%)
Local infections of skin and subcutaneous tissue	344 (2.9%)	65 (%2.2)
Nonscarring hair loss	343 (2.9%)	72 (%2.5)
Actinic keratosis	342 (2.9%)	32 (%1.1)
Others	2508 (%21,5)	763 (%26.2)
Total	11679	2912

The onset of clinical disease was defined as the date of onset of itching in scabies patients. These dates were recorded for scabies patients seen during the COVID-19 pandemic period and whose information was available in their anamnesis records ($n=87$). According to this data, approximately one-third ($n=30/87$) of the patients with

scabies seen during the COVID-19 pandemic period were patients who already had scabies in the pre-pandemic period and continued to be seen in the hospital during the pandemic period due to treatment failures.

The temporal distribution of the onset dates of clinical diseases of scabies patients showed that the high

incidence of new scabies cases right before the detection of COVID-19 in the country (11.03.2020) continued in the early days of the pandemic (Fig. 1, orange-colored area), but after a few weeks, the numbers of new scabies cases

decreased with the isolation period (Fig. 1, yellow-colored area). Later, however, at the middle of the summer, they increased once again (Fig. 1, the gray-colored area).

Figure 1:

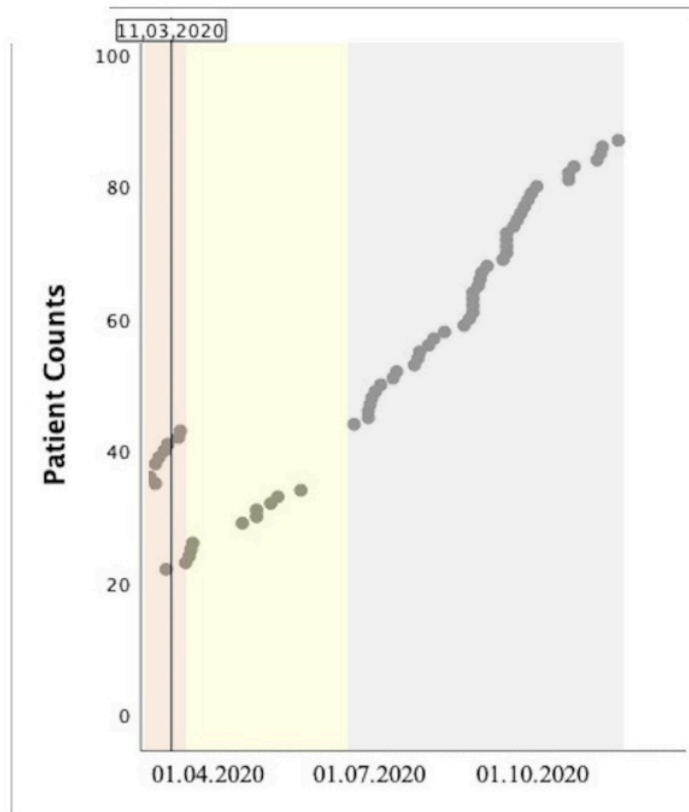


Figure 1. Emergence of new scabies cases according to the date of onset of clinical disease during and just before the COVID-19 pandemic. (March 11, 2020, is the day of the first confirmed COVID-19 case in the country.) The orange-colored areas just before and after the beginning of the pandemic indicate the time periods when the incidence of new cases of scabies is high, while the yellow area indicates the time period when the incidence of new cases of scabies is relatively low. The gray-colored area shows the time period when the rate of emergence of new cases of scabies began to increase again.

DISCUSSION

Acne, dermatitis, and dermatophytosis were the most frequently seen diseases in our dermatology clinic, both during and before the COVID-19 pandemic. These three conditions make up the most common diagnoses in other Turkish governmental dermatology clinics, too, as illustrated by a 2011 report (5). Scabies cases were also among the most frequent diagnoses seen in the present study. This is an expected result, considering the current scabies epidemic, which has been ongoing during the last four years. In recent years, in addition to studies from

Turkey (6, 7) several reports from European countries have also noted an increase in scabies cases, indicating that this is a global problem (7, 8).

We would expect that cases of scabies, a transmissible parasitic disease, would fall dramatically during the pandemic because of the strict isolation. But the results of this study showed that the high rates of the scabies cases in dermatology admissions continued during the pandemic period. The percentage of scabies cases among all our patients during the COVID-19 pandemic was 4.9%, and there was no significant difference compared to the pre-pandemic period (4.5%, $p=0.348$). Cengiz et al. also reported a scabies percentage of 4.9% in a tertiary-care hospital during the outbreak of SARS-CoV-2 in Istanbul (2). Another study from Turkey examining the change in diagnostic distributions in dermatology outpatients in response to the COVID-19 pandemic also found no difference in the frequency of scabies before vs. during the pandemic (9).

Kutlu et al. proposed several explanations for the high prevalence of scabies in pandemic period, including increased household transmission during "stay-at-home" practices as well as COVID-19-related high transmission related to the high hospital bed turnover rate, and migration of patients from urban to scabies-prevalent rural areas due to temporary workplace closure (3,4). But scabies spreads easily to household members even without a stay-at-home policy (12). This is the reason we treat all family members of patients with scabies at the first visit. The increased hospital bed turnover during the COVID-19 pandemic as a source of the scabies explosion seems even less likely because hospital beds and rooms have been sterilized as never before during the pandemic. Not only were rooms disinfected to eliminate SARS-CoV-2, but many were even kept waiting for some time before new patients were allowed in. In addition, the scabies outbreak in recent years was not limited to rural areas in Turkey before the COVID-19 pandemic; a serious increase in scabies cases in the last four years was reported from hospitals in urban regions as well (6, 10). Therefore, it may be misleading to relate high numbers of scabies cases to the course of the pandemic and the resulting societal disease-control measures.

To observe possible reasons that may contribute to the ongoing high prevalence of scabies during the pandemic period, we reviewed the electronic patient records of the scabies patients seen in our clinic during this period. The temporal distribution of the dates of onset of clinical disease of the scabies patients seen in the pandemic period in our dermatology clinic was examined. These data showed that the emergence of new cases, in fact, decreased 2 weeks after from the beginning of the strict quarantine period in the country (11.03.2020), as expected (the yellow-colored area in Fig.1 shows the time period of the decreased incidence of new cases; the orange-colored areas in Fig.1 just before and after the beginning of the pandemic indicate the time periods when the incidence of new cases of scabies was relatively high). Later, it was observed that the emergence of new cases increased again in the summer months, in parallel with the relaxation in quarantine. (Fig. 1, the gray-colored area, the time period when the rate of emergence of new cases of scabies began to increase again). Due to the long incubation period of scabies (2-6 weeks), it can be understood that the ongoing high incidence of new scabies cases in the first two weeks of the quarantine was most likely due to scabies transmissions from the pre-quarantine period. The strict measures taken in the early period of the pandemic, such as curfew and stay-at-home policies seems to indeed lead to a decrease in scabies spread leading the decrease in the incidence of scabies, which was clinically noticeable two weeks after (Fig. 1 yellow period). The increase in the number of new cases seen from the end of June through the end of summer is probably due to the relaxation of societal disease-control measures and summer vacations, which lead to more socialization.

Therefore, the results indicate that the incidence of scabies decreased during the pandemic isolation period, and the high recurrent admissions of old scabies cases, who already got scabies before the covid pandemic but could not get rid of the disease despite repeated treatments, seem to have contributed to the ongoing high prevalence of scabies during the pandemic (one-third of all scabies cases seen during the pandemic, $n=30/87$). In fact, these results support our and many dermatologists' current clinical observations of a significant increase in treatment failures

of scabies despite the best efforts of patients and physicians. Poor adherence to the prescribed treatment regimen and cleaning recommendations is the first thing that comes to mind in the treatment failure in scabies. Therefore, to control the scabies outbreak by addressing this problem, we had provided municipal cleaning services and treatment under the supervision of healthcare professionals with active surveillance for each case diagnosed in our clinic and their close contacts, in their home, since before the pre-pandemic period, by establishing a large working team with the Communicable Diseases Branch of the Health Directorate. Despite these measures, repeated admissions of the same patients with exacerbation after varying degrees of improvement in their symptoms strongly suggested that permethrin resistance might be present. This was a difficult idea to evaluate, though; since the widespread scabies epidemic could not be prevented, the possibility of rapid reinfestation could not be ruled out. During the COVID-19 pandemic, however, the possibility of reinfestation almost disappeared with the hygiene and self-isolation measures. The fact that patients could not fully get rid of scabies during the pandemic period, despite repeated treatments for months since before the pandemic, may therefore be considered as an important clinical observation supporting permethrin resistance. Although it is suggested in the literature that treatment application errors are responsible for the majority of treatment failures in scabies and incorrectly attributed to the treatment resistance (11), reports regarding failure due to permethrin resistance, in line with our results, are also growing (12).

In conclusion, self-quarantine and increased hygiene practices during the COVID-19 isolation period seem to have led to a decrease in the incidence of scabies by preventing transmission and re-infection. Resistance to permethrin may have led to insufficient treatment success and a consequent ongoing high prevalence of scabies in our patient population, where unsuccessful treatment and cleaning practices were largely excluded by active surveillance.

The deleterious impact of scabies in developing regions worldwide is without question. In the last decade, developed countries have also been affected by the impact

of various factors such as mass displacements (7, 8). Months of unsuccessful treatment attempts put the physician and the patient in a difficult stalemate cycle. In this report, we have presented the treatment data of our clinic, which has been working in an organized manner for the control of the scabies epidemic in recent years, in order to draw attention to the urgent necessity of clinical and laboratory studies investigating permethrin resistance and the therapeutic options addressing this problem.

REFERENCES

1. Srivastava N, Baxi P, Ratho R, Saxena SK. Global trends in epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*. 2020;9:21.
2. Cengiz FP, Emiroglu N, Bahali AG, Dizman D, Taslidere N, Akarslan TC, et al. Which dermatology patients attend to dermatology outpatient clinics during the SARS-CoV-2 outbreak in Turkey and what happened to them? *Dermatologic therapy*. 2020;33(4):e13470.
3. Kutlu Ö, Güneş R, Coerdts K, Metin A, Khachemoune A. The effect of the “stay-at-home” policy on requests for dermatology outpatient clinic visits after the COVID-19 outbreak. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(4):e13581.
4. Kutlu Ö, Aktaş H. The explosion in scabies cases during COVID-19 pandemic. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(5).
5. Bilgili ME, Yildiz H, Sarici G. Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. *Journal of dermatological case reports*. 2013;7(4):108.
6. Aktaş H, Cebecik A. Changes in incidence and age distribution of scabies: A retrospective cohort study in a tertiary hospital. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;4(1):21-4.
7. Sunderkötter C, Aebischer A, Neufeld M, Löser C, Kreuter A, Bialek R, et al. Increase of scabies in Germany and development of resistant mites? Evidence and consequences. *JDDG: Journal der*

- Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2019;17(1):15-23.
8. Amato E, Dansie LS, Grøneng GM, Blix HS, Bentele H, Veneti L, et al. Increase of scabies infestations, Norway, 2006 to 2018. *Eurosurveillance*. 2019;24(23):190020.
 9. Turan Ç, Metin N, Utlu Z, Öner Ü, Kotan ÖS. Change of the diagnostic distribution in applicants to dermatology after COVID-19 pandemic: What it whispers to us? *Dermatologic Therapy*. 2020;33(4):e13804.
 10. Özden M, Ertürk K, Kartal S, Yayli S, Göktay F, Dođramacı C, et al. An extraordinary outbreak of scabies in Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2020;34(12):e818-e20.
 11. Nemecek R, Stockbauer A, Lexa M, Poepl W, Mooseder G. Application errors associated with topical treatment of scabies: an observational study. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2020;18(6):554-9.
 12. Mazzatenta C, Piccolo V, Argenziano G, Bassi A. Is Scabies becoming less sensitive to permethrin therapy? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2021;35(9):e607-e9.

Retrospective Evaluation of Misdiagnosed Scabies Cases: Clinical and Epidemiological Features and Resemblance to Other Dermatological Conditions

ZOR TANINAN SKABİYEZ OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE DİĞER DERMATOLOJİK DURUMLARLA BENZERLİĞİ

 Fatmagül GÜLBAŞARAN¹,  Özlem ÖZBAĞÇIVAN¹,  Samet ÖNER¹,  Onur ÇAPKAN²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Medicana Kadıköy Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Background and Aim: Diagnosing scabies, a skin condition caused by mites, can be challenging due to its resemblance to other skin problems. Avoiding misdiagnoses could result in a significant reduction in treatment delays and complications. Our objective was to investigate scabies cases that initially posed diagnostic challenges.

Methods: This retrospective study focused on scabies patients who were initially misdiagnosed despite routine clinical examinations and underwent histopathological examinations with different preliminary dermatological diagnoses. Inclusion criteria were in accordance with the 2020 International Alliance for the Control of Scabies Diagnosis Criteria. The study retrospectively compiled clinical, histopathological, and demographic characteristics, providing data on the challenges and delays in diagnosing scabies cases that mimic other dermatological conditions.

Results: In a cohort of 27 scabies cases with diagnostic challenges, the majority were females (63%) with a mean age of 64.8±15.9 years. Pre-admission, 66.7% of the patients used systemic antihistamines, 52.4% used immunosuppressants, and 42.9% used topical scabies treatment. Secondary xerosis cutis and contact dermatitis were noted in 11.1% and 7.4% of cases. The most frequently considered differential diagnoses by dermatologists included prurigo subacuta (29.6%), dermatitis herpetiformis (18.5%), lymphomatoid papulosis (14.8%), and vesicular/bullous pemphigoid (11.1%).

Conclusion: Previous treatments; prolonged infestations leading to severe secondary dermatological problems including prurigo subacuta, contact dermatitis, and xerotic eczema; atypical distribution of lesions; female prurigo; and elderly with prolonged pruritic atypical dermatoses or vesicular/bullous presentations should be kept in mind as clinical scenarios that may contribute to a delay in the diagnosis of scabies.

Keywords: Scabies, pruritus, differential diagnosis, histopathological analysis, immunofluorescence microscopy

Fatmagül GÜLBAŞARAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: drfatmagulgulbasaran@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7550-6052>

ÖZ

Arka Plan ve Amaç: Akarların neden olduğu bir deri hastalığı olan skabiyezin (uyuz) tanısı, diğer dermatolojik hastalıklara benzemesi nedeniyle zor olabilir. Yanlış teşhislerden kaçınmak, tedavi gecikmelerinde ve komplikasyonlarda önemli bir azalmaya neden olabilir. Amacımız başlangıçta tanısız zorluklar yaratan uyuz vakalarını araştırmaktır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışma, rutin klinik muayenelere rağmen başlangıçta yanlış tanı konulan ve farklı dermatolojik ön tanımlarla histopatolojik inceleme yapılan uyuz hastalarına odaklandı. Dahil etme kriterlerinde, 2020 Uluslararası Uyuz Kontrolü Birliği Tanı Kriterlerine uyuldu. Çalışma klinik, histopatolojik ve demografik özellikleri retrospektif olarak derleyerek, diğer dermatolojik durumları taklit eden uyuz vakalarının teşhisindeki zorluklara ve gecikmelere veri sundu.

Bulgular: Tamı güçlüğü çeken 27 uyuz vakasından oluşan bir kohortta çoğunluğu kadın (%63) ve yaş ortalaması 64,8±15,9 yıl idi. Başvuru öncesi hastaların %66,7'si sistemik antihistaminik, %52,4'ü immüsupresan ve %42,9'u topikal uyuz tedavisi kullanmıştı. Vakaların sırasıyla %11,1'inde ve %7,4'ünde sekonder kserozis kutis ve kontakt dermatit kaydedildi. Dermatologlar tarafından en sık dikkate alınan ayırıcı tanımlar prurigo subakuta (%29,6), dermatitis herpetiformis (%18,5), lenfomatoid papüloz (%14,8) ve veziküler/büllöz pemfigoid (%11,1) idi.

Sonuç: Önceki tedaviler; prurigo subakuta, kontakt dermatit ve kserotik egzama gibi şiddetli sekonder dermatolojik sorunlara yol açan uzun süreli enfestasyonlar; lezyonların atipik dağılımı; kadın prurigosu; ve uzamış kaşıntılı atipik dermatozları veya veziküler/büllöz prezentasyonları olan yaşlılar, skabiyezin tanısının gecikmesine katkıda bulunabilecek klinik senaryolar olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Skabiyezin, pruritus, ayırıcı tanı, histopatolojik analiz, immünfloresan mikroskopisi

Scabies is a cutaneous infestation caused by the *Sarcoptes scabiei* mite, characterized by intense pruritus and a variety of skin manifestations (1). Scabies is not merely a skin condition but also is a global public health concern, with a substantial impact on both individuals and communities (2). Its prevalence spans the globe, and cases continue to be reported across various demographic groups, underscoring its clinical and epidemiological relevance.

While the diagnosis of classic scabies, characterized by the presence of burrows, vesicles, and papules, may appear straightforward, the reality is confounded by the existence of other dermatological maladies that can manifest with similar clinical features (3). This diagnostic challenge necessitates a meticulous approach to evaluating

patients with pruritus (4-6). In cases where the diagnosis of scabies is significantly delayed, this condition can lead to bacterial infections of skin lesions, resulting in contagious impetigo, ecthyma, erysipelas, furuncles, abscesses, lymphadenitis, and even serious complications such as bacteremia, septicemia, heart disease, and kidney problems (7,8). According to a study, almost 45% of the patients presenting to the dermatology office with scabies had been misdiagnosed before (9).

The importance of distinguishing scabies from its imitators goes beyond clinical curiosity; it is crucial for guiding therapeutic decisions, preventing potential outbreaks, and avoiding misdiagnoses that could result in the side effects of unnecessary treatments, a significant decline in patient quality of life, increased medical costs,

and complications (10,11). Atypical presentations of scabies not only occur in immunosuppressed individuals, but also, for the early recognition of these challenging cases, it would be beneficial to extensively characterize in the literature scabies scenarios that deviate from the "classical in morphology and/or distribution" which are less commonly observed at the clinical level.

In this study, our objective was to investigate scabies cases with clinical features resembling other dermatological conditions, that initially posed diagnostic challenges. We conducted a retrospective evaluation of scabies cases referred for histopathological examination with alternative dermatological diagnoses. In these cases, the diagnosis of scabies was ultimately confirmed by both compatible histopathological findings, and additional clinical and dermoscopic features that became apparent during follow-up, along with the treatment response.

METHODS

This retrospective descriptive study was conducted in accordance with ethical guidelines and received approval from the institutional review board (Approval Number: 2023/26-05).

All patients with an ICD-10 diagnosis code for scabies, as recorded in our electronic patient information system, were examined in this retrospective study. Among these patients, we focused on cases where scabies could not be diagnosed during their initial presentation despite routine examinations, which included clinical and dermoscopic assessments. For these individuals, skin biopsies and histopathological examinations were performed with different preliminary diagnoses for their pruritic dermatoses. However, during their follow-up visits, they were ultimately diagnosed with scabies.

The inclusion criteria encompassed cases in which the accuracy of scabies diagnosis was determined according to the "Summary of the 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies" (12). Accordingly, all cases included in the study were required to exhibit histopathological findings distinguishing them from other dermatological diagnoses, along with the visualization of mites through follow-up dermoscopy or skin specimen

examination under light microscopy, the development of scabies burrows, and a successful response to scabicial treatment. Data on successful treatment outcomes, follow-up information, and clinical notes were sought in cases where histopathological examination findings could be accessed. Exclusion criteria were implemented to ensure the specificity and relevance of the study cohort. Cases presenting with conditions other than scabies, as well as those exhibiting histopathological findings indicative of alternative dermatological disorders, were excluded from the study. Instances where a successful response to scabicial treatment was absent, or where follow-up information, clinical notes, and data on treatment outcomes were unavailable, were also excluded.

The clinical, histopathological, and demographic characteristics of cases experiencing diagnostic challenges and delays were retrospectively compiled from electronic patient records. Other dermatological diseases considered or evaluated in the differential diagnosis were also documented. The findings of this study were interpreted to gain insights into the extent and nature of scabies cases that can mimic other dermatological conditions and the associated diagnostic challenges.

Data Analysis

SPSS software package version 29.0 was employed for comprehensive data analysis. The comparison of variables between two groups involved the application of the Pearson chi-square test for categorical variables and the independent samples t-test for continuous variables. Throughout all analyses, two-tailed tests were employed, and a significance threshold of 0.05 was established for the p-value.

RESULTS

In this study, we included 27 scabies patients who sought histopathological sampling with different dermatological pre-diagnoses. This group comprised 17 females (63%) and 10 males (37%). The mean age of the patients was 64.8 ± 15.9 years, ranging from the 25 to 94 years. Detailed sociodemographic and clinical diagnostic characteristics of the study participants are outlined in Table 1.

Table 1. Sociodemographic and Clinic Features of Patients

Parameter		n	%
Age, years, Mean ± SD (min-max)		64.8 ± 15.9	(25-94)
Gender	Female	17	63.0%
	Male	10	37.0%
Itching/Pruritus	Present	27	100%
Clinical Presentation	Widespread	19	70.4%
	Atypical Local Distribution	8	29.6%
Erythematous Papules		13	48.2%
Excoriations		10	37.0%
Seropapules		9	33.3%
Erythematous Nodules		4	14.8%
Pustules		1	3.7%
Complications	None	22	81.5%
	Xerosis Cutis	3	11.1%
	Contact Dermatitis	2	7.4%
History of itching in the patient's close surroundings	Unknown	25	92.6%
	Family/Close relatives	1	3.7%
	Shared living environment	1	3.7%
Duration of itching, days, Mean ± SD (min-max)		178 ± 27	(7-1.080)
Previous Medication Use	None	6	22.2%
	Scabies treatment	11	40.7%
	Systemic immunosuppressives (including corticosteroids)	9	33.3%
	Systemic Antihistamine	1	11.1%

All patients (n: 27, 100%) presented with complaints of itching, and the average duration of itching was approximately 6 months (178 days). One patient reported intermittently increased and decreased itching over a period of up to 3 years.

The majority of patients (92.6%) reported no history of itching in their family or close contacts. Only one patient had a connection to a close relative who experienced itching at some point, while another individual attributed their condition to a shared living environment, concerning the suspected sources of infection.

Until a definitive diagnosis of scabies was established, a percentage of patients sought various treatments in different centers, with this breakdown: 66.7% received systemic antihistamines, 52.4% were administered systemic immunosuppressants, including corticosteroids, and 42.9% underwent unsuccessful topical scabies treatments. Notably, none of the patients exhibited crusted scabies or any condition or drug use associated with immunosuppression, except for those specifically prescribed immunosuppressants for their pruritus-related clinical conditions.

There were noticeable xerosis cutis in 11.1% of cases and contact dermatitis in 7.4%. Erythematous papules were present in 48.2% (n=13) of cases, excoriations in 37.0% (n=10), seropapules in 33.3% (n=9), erythematous nodules in 14.8% (n=4), and pustules in 3.7% (n=1).

The sample for this study comprised scabies cases that initially presented diagnostic complexities, prompting the exploration and histopathological examination of alternative diagnoses. The most frequently considered differential diagnoses by dermatologists were prurigo subacuta (29.6%), dermatitis herpetiformis (18.5%), lymphomatoid papulosis (14.8%), and vesicular/bullous pemphigoid (11.1%), and, in individual cases, differential diagnoses included xerotic eczema, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), erythema multiforme, mycosis fungoides, pseudo-lymphoma, ichthus, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), atopic dermatitis, prurigo nodularis and drug eruption (3.7% each).

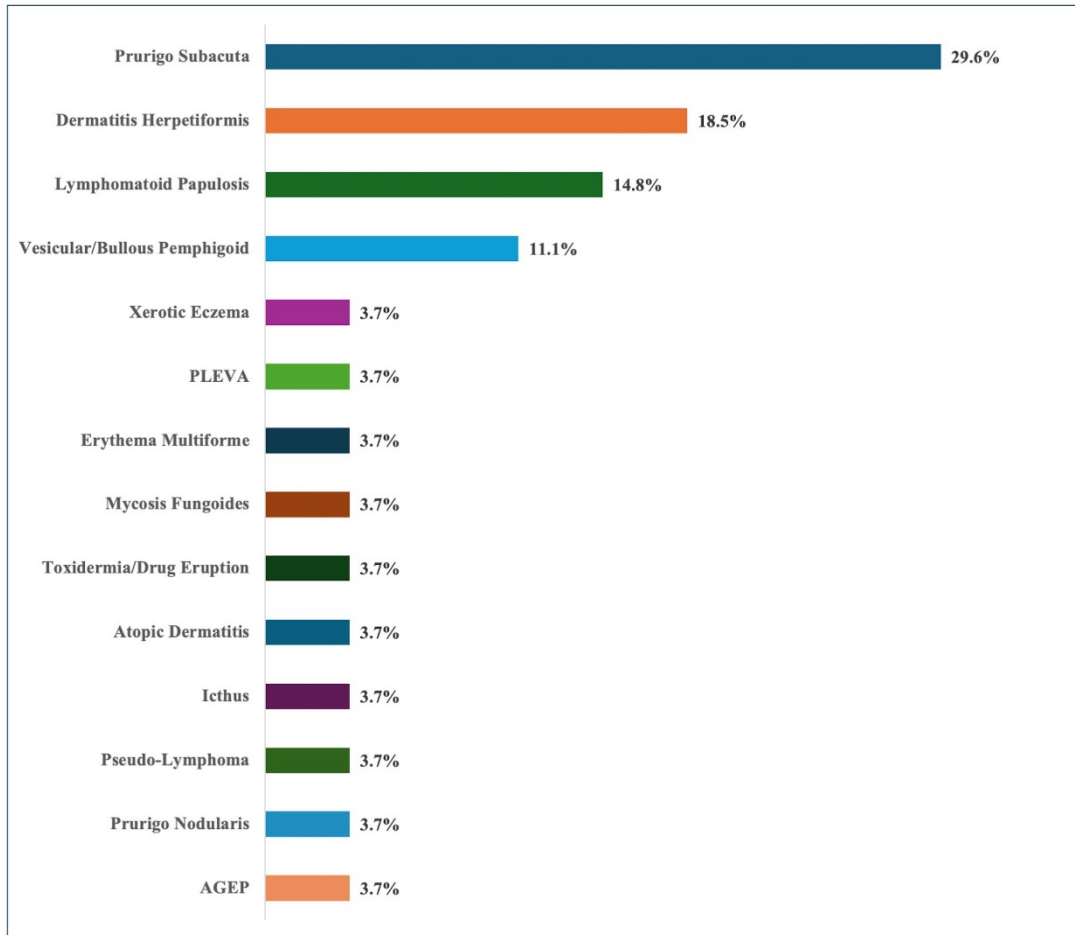
Pruritus and the dermatological lesions exhibited generalized involvement in 70.4% of cases (n=19), while 29.6% (n=8) presented an atypical local distribution, deviating from the typical scabies distribution pattern. The areas preferred for histopathological examinations, where the rash and lesions were pronounced, included the back (22.2%), arm (18.5%), abdomen (18.5%), leg (18.5%), torso (11.1%), gluteal region (7.4%), and chest (3.7%). Among those who underwent direct immunofluorescence (DIF) examination (n=12, 44.4%), the arm, back, leg, and chest were the most common sampling sites. DIF accumulation was not observed in 50% of cases, while fibrinogen, IgG,

and IgM were present in 33.3%, 8.3%, and 8.3%, respectively. The histopathological features supported the diagnosis of scabies in 77.8% (n=21) of cases, nodular scabies in 11.1% (n=3), and prurigo subacuta in 11.1% (n=3). In the histopathology of scabies patients, findings consistent with arthropod bite reaction were observed in 51.9% (n=14) of cases, while a lymphocytic vasculitis pattern was identified in 29.6% (n=8). Detailed information on diagnostic processes, including differential, pathological, and clinical diagnoses, is presented in Table 2 and Figure 1.

Table 2. Diagnostic and Differential Diagnostic Parameters of Study Participants

Parameter		n	%
Biopsy area for routine histopathology	Back	6	22.2%
	Arm	5	18.5%
	Abdomen	5	18.5%
	Leg	5	18.5%
	Torso	3	11.1%
	Gluteal Region	2	7.4%
	Chest	1	3.7%
Features in routine histopathology	Arthropod Bite Reaction	14	51.9%
	Lymphocytic Vasculitis Pattern	8	29.6%
	Prurigo Subacuta	3	11.1%
	Scabies	1	3.7%
	Post-Scabies Papules	1	3.7%
Biopsy area for direct immunofluorescence (DIF)	Not obtained	15	55.6%
	Back	3	11.1%
	Arm	3	11.1%
	Leg	2	7.4%
	Chest	2	7.4%
	Gluteal Region	1	3.7%
	Abdomen	1	3.7%
Direct Immunofluorescence (DIF) Findings (For patients have DIF examination, n: 12)	No accumulation	6	50.0%
	Fibrinogen	4	33.3%
	IgG	1	8.3%
Pathological Diagnosis	IgM	1	8.3%
	Scabies	21	77.8%
	Prurigo Subacuta	3	11.1%
Final Diagnosis	Nodular Scabies	3	11.1%
	Scabies	27	100%

Figure 1. Frequency of differential diagnoses considered in scabies patients.



Vesicular bullous pemphigoid was observed to be significantly more frequently considered as an initial diagnosis in older scabies patients ($p= 0.008$), and as the duration of itching, therefore the duration of scabies disease, increases, the rate of considering vesicular bullous pemphigoid in the differential diagnosis significantly increases ($p=0.047$). No significant relationship was found between age and other differential diagnoses.

Categorizing by gender, the consideration of prurigo as a potential diagnosis was significantly more frequent in women with scabies ($p=0.026$). Similarly, dermatitis herpetiformis was notably more frequently pondered in female scabies patients ($p=0.037$). Conversely, lymphomatoid papulosis featured significantly higher in men ($p<0.001$), with none of the women having this pre-

diagnosis. No other noteworthy relationships between gender and specific differential diagnoses were identified.

DISCUSSION

In this retrospective study, 27 scabies cases that pose diagnostic difficulties were evaluated. Of the cases, 63% were female and 37% were male, with a mean age of 64.8 ± 15.9 years. This demographic distribution contrasts with the findings of a meta-analysis involving 1544 patients, where the mean age was reported as 41.8, and the female ratio ranged between 19-86% (13). The higher mean age and proportion of female patients in our series may be attributed to the increased diagnostic challenges in this demographic group for scabies. Especially in the elderly, additional dermatological conditions are more frequently

considered in the differential diagnosis. Factors such as cognitive impairment, the prevalence of multiple systemic treatments, and the widespread occurrence of pruritus complaints in older and female patients could contribute to these challenges (9). The literature documents atypical scabies presentations in elderly patients, often characterized by diffuse pruritus or nonspecific eczematous eruptions. These manifestations can contribute to diagnostic delays, sometimes persisting even after partial scabies treatment (14). In our series, vesicular bullous pemphigoid was observed to be significantly more frequently considered as an initial diagnosis in older scabies patients, while prurigo and dermatitis herpetiformis were significantly more frequently considered in female scabies patients.

In this study, pruritic erythematous papules, vesicles, and, in some cases, nodules with excoriations were frequently observed. While these findings are anticipated in typical scabies cases, they are not pathognomonic (3). Approximately one-third of our patients (29.6%) exhibited an atypical distribution of rash and itching, and a significant majority (77.8%) had previously received topical and systemic treatments that might have impacted the manifestation of scabies symptoms. The secondary conditions such as prurigo subacuta, contact dermatitis, and xerotic eczema was observed in approximately one-third of cases (29.6%). Consistent with our findings, a case series investigating misdiagnosed scabies patients revealed that all individuals had a history of previous treatment, including antihistamines and corticosteroids (15). These treatments were believed to have delayed the accurate diagnosis by suppressing symptoms. Additionally, the clinical manifestation of eczema in these patients also led to initial dermatological misdiagnoses (15). Consistent with the literature, the findings presented in this study suggest an association between challenging scabies diagnoses. It is important to be aware that conditions such as subacute prurigo, contact dermatitis, and xerosis may be secondary and potentially obscure an underlying parasitic disease, particularly when manifested in a generalized form with diverse dermatological lesions, encompassing papules, seropapules, and eczematized areas. A history of previous immunosuppressive therapy may also be a clue. These

patients should be re-evaluated after initial treatment to avoid any delay in the diagnosis of scabies and its associated complications.

In our study, dermatologists most commonly considered the following initial differential diagnoses in scabies patients: prurigo subacuta, dermatitis herpetiformis, lymphomatoid papulosis, vesicular/bullous pemphigoid, xerotic eczema, PLEVA, erythema multiforme, mycosis fungoides, toxidermia/drug eruption, atopic dermatitis, ichthus, pseudo-lymphoma, prurigo nodularis and AGEF (9).

In a recent study, the challenges in recognizing scabies by physicians were explored, emphasizing its frequent misdiagnosis due to its similarity with various dermatoses and eczema, urticaria, atopic dermatitis, and allergic contact dermatitis (15), similar to our results. Cases of scabies presenting with secondary impetiginization resembling kerion-type tinea capitis (16), scabies mimicking systemic lupus erythematosus (17), insect bites (18), and prurigo nodularis (19) have also been documented in the literature as initial preliminary diagnoses for scabies patients. The findings underscored the importance of considering and excluding scabies in the diagnostic process for these dermatological conditions. Doing so can minimize delays in achieving an accurate diagnosis and, consequently, timely treatment.

Despite atypical clinical manifestations or previous treatments, including corticosteroids and antihistamines, all scabies patients in this study continued to experience itching. However, contrary to expectations for parasitic diseases, prolonged itching up to an average of 6 months and, in some cases, extending to 3 years, was observed. Itching is a major symptom of scabies, and is consistently reported in the literature in all scabies patients (20). However, the prolonged duration of itching up to years and no reported itching in close family members can contribute to diagnostic challenges for physicians, as in our cases. The results suggest that despite years of unsuccessful scabies treatment, there may not be transmission to family members, deviating slightly from widely known information.

In our study, direct immunofluorescence (DIF) testing revealed no accumulation in 50% of the 12 patients who underwent the procedure. Among the tested patients, fibrinogen, IgG, and IgM were present in 33.3%, 8.3%, and 8.3%, respectively. A separate study, which included 5 patients with bullous scabies subjected to DIF examination, reported IgG positivity in 3 patients, while 2 showed negative results. Bullous scabies typically manifests in the elderly, particularly in patients over the age of 70 years (21). Similarly, our study identified a significant correlation between older age and prolonged pruritus and the consideration of vesicular/bullous pemphigoid in the differential diagnosis.

CONCLUSION

Patients using topical or systemic corticosteroids, as well as those taking antihistamines, individuals with prolonged infestations leading to severe secondary dermatological problems such as prurigo subacuta, contact dermatitis, and xerotic eczematous changes, cases displaying atypical clinical distribution of lesions, female prurigo, and elderly individuals with prolonged pruritic atypical dermatoses or pronounced vesicular/bullous presentations should be kept in mind as clinical scenarios that may contribute to a delay in the diagnosis of scabies.

It may be beneficial to be aware of other dermatological diseases that dermatologists initially consider in the differential diagnosis of reported scabies cases in this study. It is important to bear in mind that these diseases may closely mimic scabies, potentially causing diagnostic delays. Conducting additional diagnostic tests, especially for patients with less typical clinical presentations, and implementing follow-up examinations after prescribed treatment for all patients can be valuable in addressing this concern.

This study contributes to our understanding of the diagnostic challenges associated with scabies and its differentials, providing valuable insights for early diagnosis and treatment to prevent serious complications and community spread.

REFERENCES

1. Walton SF, Holt DC, Currie BJ, Kemp DJ. Scabies: new future for a neglected disease. *Advances in parasitology* 2004;57(57):309-376.
2. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Scabies. [cited 2023 Oct 13]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_professionals/institutions.html.
3. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, Chosidow O, Chang AY. Ectoparasites: Scabies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020;82(3):533-548.
4. Chandler DJ, Fuller LC. A review of scabies: an infestation more than skin deep. *Dermatology* 2019;235(2):79-90.
5. Raffi J, Suresh R, Butler DC. Review of scabies in the elderly. *Dermatology and Therapy* 2019;9:623-630.
6. Ansarin H, Jalali MHA, Setarehshenas R, Mazloomi S, Soltani-Arabshahi R. Scabies presenting with bullous pemphigoid-like lesions. *Dermatology online journal* 2006;12(1).
7. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2021;118(41):695.
8. World Health Organization [Internet]. Scabies. [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/scabies>.
9. Bailiff OA, Mowad CM. Mimics of Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2021;41(3):493-515.
10. Walton SF, Currie BJ. Problems in diagnosing scabies, a global disease in human and animal populations. *Clinical microbiology reviews* 2007;20(2):268-279.
11. Currier RW, Walton SF, Currie BJ. Scabies in animals and humans: history, evolutionary perspectives, and modern clinical management. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1230(1):E50-E60.

12. Engelman D, Yoshizumi J, Hay R, Osti M, Micali G, Norton S, Walton S, Boralevi F, Bernigaud C, Bowen A. The 2020 international alliance for the control of scabies consensus criteria for the diagnosis of scabies. *British Journal of Dermatology* 2020;183(5):808-820.
13. Shoukat Q, Rizvi A, Wahood W, Coetzee S, Wrench A. Sight the Mite: A Meta-Analysis on the Diagnosis of Scabies. *Cureus* 2023;15(1):e34390.
14. Braun M, Yedidi RS, Raffi J, Butler DC, Murase JE. The challenge of diagnosing scabies in the elderly: A case and a novel therapeutic approach. *International Journal of Women's Dermatology* 2020;6(5):452.
15. Lugović-Mihić L, Delaš Aždajić M, Bešlić I. Scabies cases misdiagnosed and treated as allergic diseases: itch as alarm. *Acta Clin Croat* 2022;61(2):349-353.
16. Putra IB, Jusuf NK. Scabies with Secondary Infection Resembling Kerion-Type Tinea Capitis. *Int J Gen Med* 2021;14:163-167.
17. Bastian HM, Lindgren AM, Alarcón GS. Scabies mimicking systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1997;102(3):305-306.
18. Grau-Echevarría A, Labrandero-Hoyos C, Peñuelas-Leal R, Pérez-Ferriols A. Nodular scabies mimicking insect bites. *Infection* 2023.
19. Werbel T, Hinds BR, Cohen PR. Scabies presenting as cutaneous nodules or malar erythema: reports of patients with scabies surrepticius masquerading as prurigo nodularis or systemic lupus erythematosus. *Dermatology online journal* 2018;24(9).
20. Shin K, Jin H, You H-S, Kim J-M, Shim W-H, Kim G-W, Kim H-S, Ko H-C, Kim M-B, Kim B-S. Clinical characteristics of pruritus in scabies. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2017;83:492.
21. Li FZ, Jia M, Chen KJ, Ye Q, Fang S. Bullous Scabies: Clinical, Dermoscopic, and Pathologic Characteristics of Ten Patients. *Am J Trop Med Hyg* 2021;105(6):1798-1802.

Böbrek hastalıklarında nitrik oksit sentaz aktivitesi ve düzenlenme mekanizmaları

NITRIC OXIDE SYNTHASE ACTIVITY AND REGULATION MECHANISMS IN KIDNEY DISEASES

 Ayşegül Cemre ŞAHİN¹,  Caner ÇAVDAR²,  Zahide ÇAVDAR¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Nitrik oksit (NO) gaz yapıda, 5-6 saniyelik yarılanma ömrüne sahip, birçok fizyolojik ve patolojik olayda görev alan bir moleküldür. Fizyolojik şartlarda böbrekte renal ve glomerüler hemodinamiğin düzenlenmesi, natriürezis, medullar perfüzyon, tübüloglomerüler feedback, tübüler sodyum reabsorpsiyonu ve renal sinir aktivitesi gibi birçok olayda rol almaktadır. NO sentezinin bozulması sonucu çeşitli böbrek hasarı hastalıkları ortaya çıktığından bu mekanizmaların bilinmesi böbrek hasarına yönelik geliştirilecek tedavi yöntemlerinde önemli bir kilit noktasıdır. NO sentezinden sorumlu olan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin insanda tanımlanan üç izoformu; nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS)'dur. Bu enzimler ilk buldukları doku ve işlevlerine göre adlandırılmış olsa da böbrekte geniş bir lokalizasyona sahip ve birçok böbrek hastalığıyla ilişkilendirilmiş enzimlerdir.

Böbrek hastalıklarıyla ilgili yapılan çalışmalarda NO düzeyi ve NOS enzim aktivitesindeki değişiklikler önemli rol oynadığından, NOS'ların düzenlenmesinden sorumlu moleküler mekanizmalar birçok çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu derlemede NOS'ların moleküler düzenlenme mekanizmaları ve çeşitli böbrek hastalıklarıyla olan ilişkisi incelenmiş, bu mekanizmalara bütüncül bir bakış açısıyla böbrek patofizyolojisinde NO'nun rolü açıklanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz, kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

Nitric Oxide (NO) is a gaseous molecule with a half-life of 5-6 seconds, involved in many physiological and pathological events. Under physiological conditions, it plays a role in the regulation of renal and glomerular hemodynamics, natriuresis, medullary perfusion, tubuloglomerular feedback, tubular sodium reabsorption and renal nerve activity.

Ayşegül Cemre ŞAHİN

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: a.cemresahinn@gmail.com

 orcid.org/ 0000-0002-0513-4986

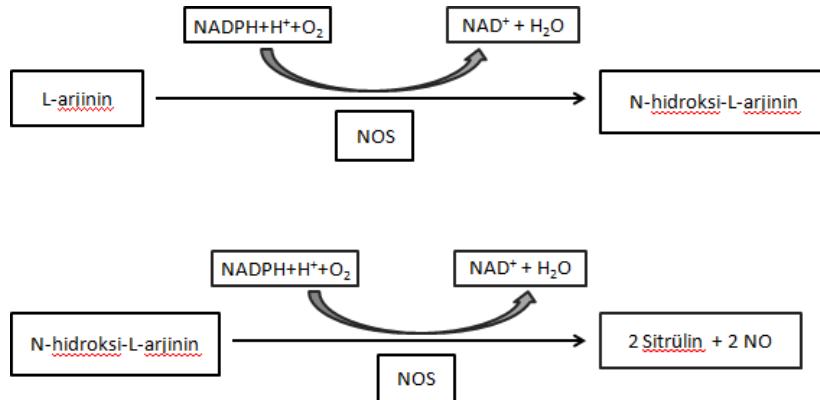
Impairment of NO synthesis causes various kidney diseases. Therefore, the elucidation of these mechanisms is important in the treatment methods to be developed against kidney damage. Three isoforms of nitric oxide synthase (NOS) enzymes have been identified responsible for NO synthesis; neuronal NOS (nNOS), inducible NOS (iNOS), and endothelial NOS (eNOS). Although these enzymes are called according to the tissue and functions in which they were first found, they are enzymes that have a wide localization in the kidney and have been associated with many kidney diseases. In previous studies, it has been shown that kidney diseases are caused by changes in NO level and NOS enzyme activity. Therefore, the molecular mechanisms responsible for the regulation of NOSs form the basis of many studies. In this review, the molecular regulation mechanisms of NOS and their relationship with various kidney diseases were investigated, and the role of NO in the kidney pathophysiology was aimed to explain.

Nitrik oksit (NO) ilk kez 1772’de tanımlanmış, bir oksijen ve bir nitrojen molekülünden oluşan, 5-6 saniyelik yarılanma ömrüne sahip gaz yapıda bir moleküldür. 1980’lerde vazodilatasyon ve kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili yapılan araştırmalarda asetilkolinin vazodilatör etkisi keşfedilmiş ve daha sonra asetilkolinin damar iç yüzeyindeki endotel tabakadan gaz yapıda bir molekülün salınımına neden olduğu ve bu sayede etkisini gösterdiği saptanmıştır. Bu gaz yapıda molekül, başlarda endotel türevli gevşetici faktör (EDRF) olarak tanımlansa da daha sonra molekülün NO olduğu anlaşılmıştır (1). NO fizyolojik şartlarda endotelyumdan salındığında

vazodilatör etkisi; merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak çalışması ve hafıza oluşumunda rol oynaması, periferik sinirler aracılığıyla nörojenik vazodilatasyona aracılık etmesi, platelet agregasyonunun inhibisyonu ve kardiyak kontraktilitenin kontrolü gibi işlevleri sayesinde geniş çaplı etkilere yol açmaktadır (2).

NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-arjinin aminoasidinden üretilmekte ve sentezi sırasında yan ürün olarak L-sitrülin açığa çıkmaktadır. NO sentezinin ilk basamağında NOS L-arjinini N ω -hidroksi-L-arjinine hidroksillemekte, ikinci basamakta N ω -hidroksi-L-arjinin L-sitrülin ve NO’ya okside olmaktadır (Şekil 1).

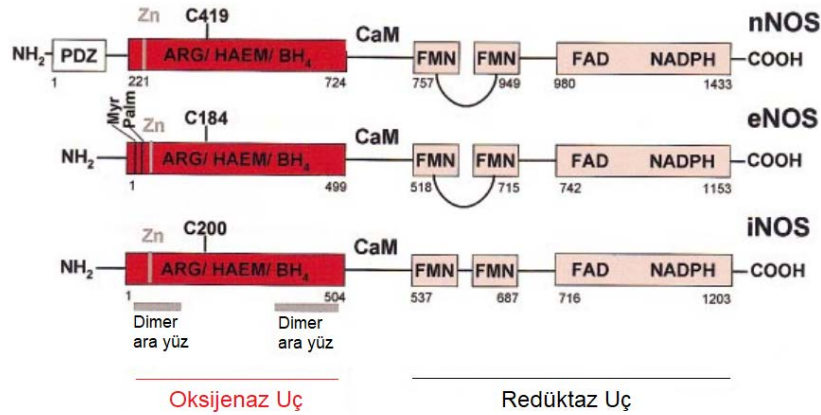
Şekil 1. NOS’ların iki basamaklı bir reaksiyon sonucu L-arjinin molekülünden NO sentezi.



İnsanda tanımlanmış en yaygın üç NOS izoformu; nöronal NOS (nNOS/NOS1), indüklenebilir NOS (iNOS/NOS2) ve endotelial NOS (eNOS/NOS3)'dur (3). Her NOS izoformu L-arjinin substratından iki basamaklı bir reaksiyon sonucunda NO üretmek için moleküler oksijen ve indirgenmiş nikoatinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'ı ko-substrat olarak kullanmaktadır. NOS'ların tüm izoformları kalmomodulin (CaM) bağlar. nNOS ve eNOS'un CaM'e bağlanması, intrasellüler Ca²⁺ artışıyla meydana gelmektedir. Kalmomodulinin NOS enzimine afinitesinin artması elektronların redüktaz uçtaki NADPH'dan oksijenaz uçtaki Hem'e akışını kolaylaştırmaktadır. iNOS, CaM bağlanma bölgesindeki farklı aminoasit yapısından dolayı çok düşük düzeylerdeki intrasellüler Ca²⁺ konsantrasyonlarında (40 nM altı) bile bağlanabilmektedir. Tüm NOS proteinleri dimer ara yüzde

bulunan iki CysXXXXCys motifi ile koordine çinko iyonu tarafından oluşturulmuş çinko-tiyolat kümesi içermektedir. Enzimdeki çinko, katalitik fonksiyondan çok yapısal işleve sahiptir. Flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ve (6R-)5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterin (BH₄), NOS enzimlerinin kofaktörü olarak işlev görmektedir. Fonksiyonel olarak aktif olan NOS, FAD ve FMN aracılığıyla karboksiterminal redüktaz uca NADPH'dan, amino-terminal oksijenaz uca bulunan Hem bölgesine elektron transferi gerçekleştirmektedir. Hem bölgesinde, elektronlar O₂'i indirgemek, enzimi aktifleştirmek ve L-arjinini L-sitrülin ve NO'ya oksidize etmek için kullanılmaktadır. Hem bölgesinin yanında konumlanan sistein ligandı L-arjinin ve BH₄ bağlanma bölgeleri içermektedir (4) (Şekil 2).

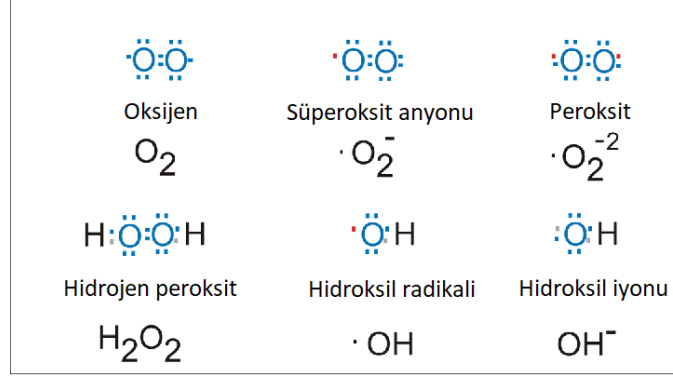
Şekil 2. NOS moleküler yapısı (5)



Reaktif Oksijen Türleri ile NO Arasındaki İlişki

Reaktif oksijen türleri (ROT), moleküler oksijenden türeyen reaktif molekülleri ve serbest radikalleri ifade etmektedir. Bu moleküller aerobik solunumda mitokondriyal elektron transport sırasında yan ürün olarak üretilmekle birlikte NADPH oksidaz, ksantin oksidaz gibi enzimatik kaynaklar aracılığı ile de üretilmektedir. Son yörüngesinde eşleşmemiş iki elektrona sahip oksijene elektronların eklenmesi ve oksijenin indirgenmesi ile süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hidroksil iyonunu içeren bir dizi ROT üretilmektedir (Şekil 3) (6). (18, 19, 15, 16, 20, 21, 22).

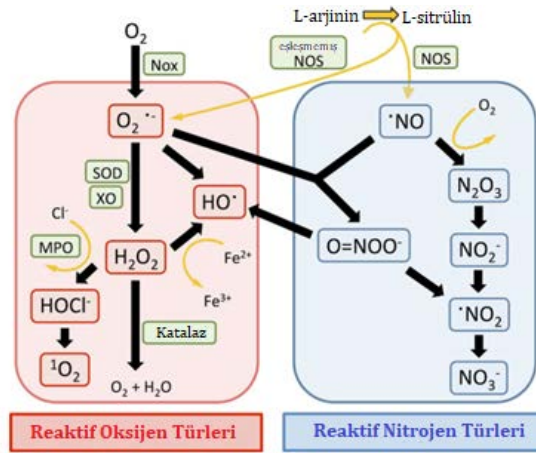
Şekil 3. Reaktif oksijen türlerinin elektron yapıları. “·” eşleşmemiş elektronu ifade etmektedir.



Bu moleküller fizyolojik şartlar altında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPX) glutatyon redüktaz (GR), glutatyon S-transferaz (GST), peroksiredoksin (PRX), tiyoredoksin (TRX) ve non-enzimatik sistemler olarak gruplandırılan askorbik asit, α -tokoferol, karotenoidler, flavonoidler ve indirgenmiş glutatyon (GSH) organik bileşikleri tarafından elimine edilmektedir (7). Düşük düzeyde üretilen ROT, vasküler

reaktivite, renal hemodinamikler, glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve hormonal sekresyon olaylarını içeren böbrek fonksiyon ve homeostazının sürdürülmesinde görevlidir (8). ROT üretimi antioksidan savunma sistemi tarafından karşılanamayacak düzeye ulaştığında meydana gelen oksidatif stresin doku hasarına yol açtığı kanıtlanmıştır (7) (Şekil 4).

Şekil 4: XO, ksantin oksidaz; SOD, süperoksit dismutaz; NOS, nitrik oksit sentaz, MPO, miyeloperoksidaz; NOX, NADPH oksidaz (10).



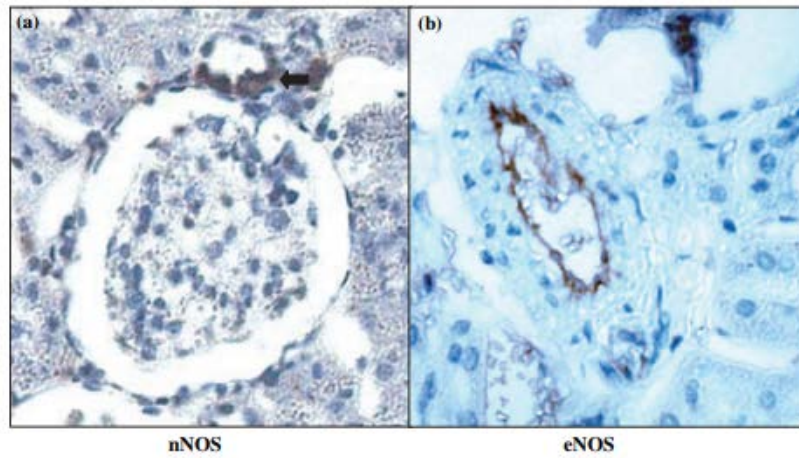
NOS'lar tarafından üretilen NO· biyolojik sistemlerde reaktif azot türlerinin (RNT) en önemlisidir. NO, vücuttaki ROT'lar ile tepkimeye girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOO-) oluşturmaktadır. ROT ve RNT

arasındaki bu etkileşim tirozin, sistein, metiyonin, triptofan gibi aminoasitlerin oksidasyonu ve nitrasyonu ile renal patofizyolojilere neden olan protein modifikasyonlarına yol açmaktadır (9).

Böbrek Hastalıklarında NO ve NOS'lar

ROT ve antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması, böbrekte inflamasyon, apoptoz ve fibrozis ile birlikte kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesine neden olmaktadır (9). Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde gelişen böbrek hasarının aşırı miktarda üretilen ROT ile ilişkisi olduğu deneysel çalışmalar ile kanıtlanmıştır (8-9,11-14)

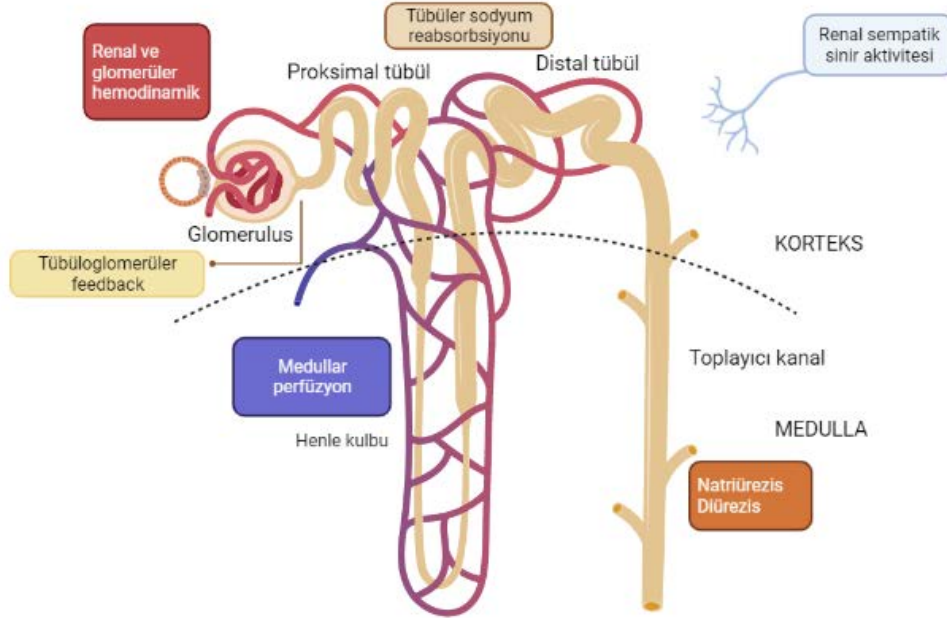
Şekil 5: nNOS ve eNOS'un böbrekteki lokalizasyonları (3).



iNOS hem sağlıklı bir böbreğin fonksiyonel rolünü gerçekleştirmesinde hem de inflamasyon, böbrek iskem/reperfüzyon hasarı, üretral obstrüksiyon, sepsis, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi patolojik durumlarda aktif hale gelerek efektör molekülleri üzerinden bu patolojik olaylara katkı sağlamaktadır (15).

Böbrekte üretilen NO, renal ve glomerüler hemodinamiğin düzenlenmesi (16), natriürezis basıncının ayarlanması (17), medullar perfüzyonun sürdürülmesi (18), tübüloglomerüler feedback kontrolü (19), tübüler sodyum reabsorpsiyonu (20) ve renal sempatik sinir aktivitesinin düzenlenmesi (21) gibi çeşitli fizyolojik rollere sahiptir (Şekil 6).

Şekil 6. NO'nun nefron fonksiyonundaki fizyolojik etkisi.



Böbrekte NO'nun net etkisi, diyetle alınan tuza renal adaptasyonu sağlayarak natriürezis ile diürezisin dengelenmesinde de önemlidir. Diyetle alınan tuzda artış olması, NO üretiminin bozulmasına neden olarak hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır (3).

KBY'de NO sentezinin bozulduğu ve komplikasyonların NO düzeyi ile ilişkili olarak geliştiği gözlenmiştir. KBY'de NO sentezinin bozulması; L-arjininin biyosentezinde, erişilebilirliğinde ya da hücre içine alınmada azalma, asimetrik dimetil arjinin (ADMA) gibi L-arjininle yarışmalı aktivite gösteren endojen NOS inhibitörlerinde artış, renal korteksteki hasara yanıt olarak lokalize NO miktarındaki azalma gibi durumlara bağlı olabilmektedir (22). Deneysel olarak indüklenen kronik NOS inhibisyonunun ise sistemik ve glomerüler hipertansiyon, glomerüler iskemi, glomerüloskleroz, tübülointerstisyel hasar ve proteinüriye neden olduğu gösterilmiştir (23). Ayrıca KBY'nin bir sonucu olarak da NO eksikliğinin meydana gelebileceği bildirilmektedir (22).

Böbrekte NOS Aktivitesi ve Düzenlenme Mekanizmaları

Böbrekte faaliyet gösteren NOS'ların aktiviteleri çeşitli spesifik moleküller aracılığıyla düzenlenmektedir. Tablo 1.'de gösterilen bu moleküllerin etki mekanizmaları aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Tablo 1. NOS enzim aktivitesinin spesifik düzenleyicileri

nNOS	iNOS	eNOS
<p>PDZ Etkileşimli Düzenleyici: CAPON (NOS1AP)</p> <p>Dimerizasyon: 7-NI, PIN</p> <p>Fosforilasyon: Ser 847</p>	<p>Sitokinler: LPS, TNF-α, NFκB, IL-1β, IL-6, TGF-β</p> <p>Seçici iNOS İnhibitörü: 1400W</p>	<p>Substrat İlişkili Düzenleyici: L-NMMA, ADMA</p> <p>Fosforilasyon: Ser 633, Ser 1176, Ser 1177, Thr 494, Thr 495</p> <p>Protein-Protein Etkileşimi: NOSTRIN</p> <p>S-Nitrozilasyon</p> <p>Asetilasyon: Lys 497, Lys 507</p>

ADMA: asimetrik dimetil arjinin; IL-1 β : İnterlökin-1 Beta; IL-6: İnterlökin-6; L-NMMA: NG-monometil-l-arjinin; LPS: Lipopolisakkarit; Lys 497: Lizin 497; Lys 507: Lizin 507; NF κ B: Nükleer Faktör Kappa B; NOS1AP: Nitrik Oksit Sentaz 1 Adaptör Protein; NOSTRIN; Nitrik Oksit Sentaz Trafığı Uyarıcısı; PIN: nNOS'un Protein İnhibitörü; Ser 633: Serin 633; Ser 847: Serin 847; Ser 1176: Serin 1176; Ser 1177: Serin 1177; TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta; Thr 494: Treonin 494; Thr 495: Treonin 495; TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa; 1400W: N-[3-(aminometil)benzil]asetamidin; 7-NI:7-Nitroindazol

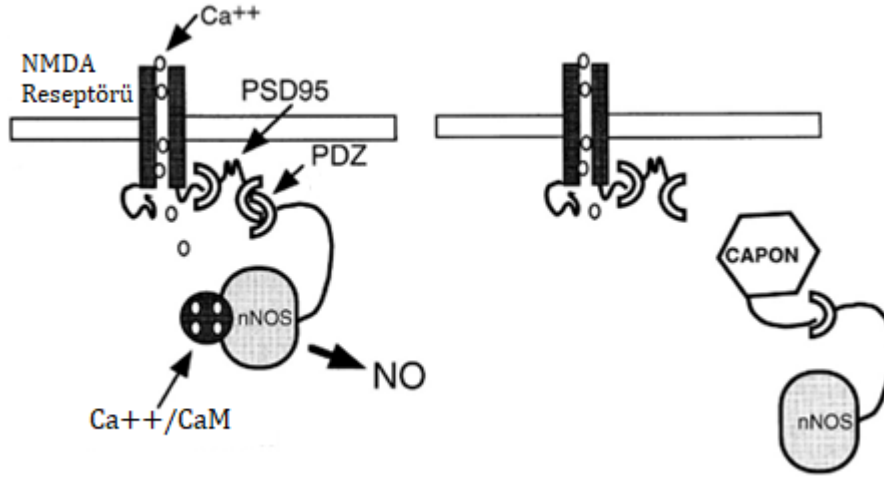
nNOS

Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS/NOS1) ilk kez sinir dokusunda bulunmuş ve bu nedenle bu isimle adlandırılmıştır. nNOS temel olarak beyin ve nöronda bulunsa da daha sonra birçok dokuda fizyolojik ve patolojik rollere sahip olduğu kanıtlanmıştır (3). 1434 aminoasitten oluşan ve 160,8 kDa moleküler ağırlığa sahip nNOS'un aktivitesi hücre içi aktivasyonla; Ca²⁺ ve CaM'e bağımlı olarak düzenlenmektedir. nNOS monomer haldeyken inaktif formdadır (24). nNOS enzimleri yapılarında bulunan PDZ bölgesi aracılığıyla diğer proteinlere bağlanabilmektedir (3). nNOS aktivitesini düzenleyen moleküler mekanizmaların başında PDZ etkileşimli düzenleyiciler, enzimin dimerizasyonu ve fosforilasyon gelmektedir:

PDZ Etkileşimli Düzenleyiciler

nNOS NH₂ terminalinde PDZ bölgesi taşımaktadır. nNOS'a özgü olan bu PDZ bölgesi enzimin çeşitli proteinlerle etkileşim kurmasına imkan sağlamaktadır. nNOS, PDZ-PDZ etkileşimi aracılığıyla postsinaptik dansite proteini (PSD)95 ve PSD93 ile etkileşim içindedirler ve N-metil-D-aspartat asit (NMDA) reseptörüne bağlanarak hücre içine Ca²⁺ girişinin düzenlenmesine aracılık etmektedir. Hücre içine giren Ca²⁺ miktarının artması ile enzim aktivitesinde artış meydana gelmektedir (25) (Şekil 7).

Şekil 7: nNOS ve PSD-95 etkileşimiyle enzim aktivitesinin düzenlenmesi (26).



PSD-93, Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki bazolateral membranda, makula densa hücrelerinde, distal tübülde, kortikal toplayıcı kanalda, iç ve dış medullar toplayıcı kanalda, glomerüler epitelde ve Bowmann kapsülünde ifade edilmektedir. nNOS ekspresyonunun yüksek düzeyde olduğu makula densanın bazolateral membran ve sitoplazmik vezikülünde PSD-93, nNOS ile birlikte yerleşim göstermektedir (27). nNOS'un PDZ bölgesine bağlanan PSD-93 ve PSD-95 ile yarışmalı aktivite gösteren nNOS'un karboksi-terminal PDZ ligandı CAPON (NOS1AP), sitoplazmik bir proteindir (26). CAPON, yapısında bulunan NH₂-terminal fosfotirozin bağlayan bölge, monomerik küçük G proteini Dexas1'e bağlanarak nNOS aktivitesi üzerinde düzenleyici etki göstermektedir (25).

Daha çok nöropsikiyatrik hastalıklar, şizofreni, kardiyak aksiyon potansiyeli hastalıkları, uzamış QT segmenti ile ilişkili rahatsızlıklar ve diyabetle ilişkili hastalıklardaki etkilerine yoğunlaşmış olsa da çocuklarda kronik böbrek hastalıkları ve böbrek yetmezliğinin önemli ve nadir görülen bir nedeni olan steroide dirençli nefrotik sendromda NOS1AP'nin 2 patojenik varyantına rastlanmıştır (28). Bu patolojik varyantların her ikisi de nefropatiye yol açmaktadır (29).

Dimerizasyon

nNOS, BH₄ ve L-arjinin bağlayarak dimerize olmakta ve böylece elektron akışı kolaylaştırılarak enzimin aktivasyonu sağlanmaktadır (24). Sağlıklı böbrek dokusunda nefron, makula densa, proksimal tübül, Henle kulbunun çıkan kalın kolu, distal tübül ve proksimal tübülde protein ve mRNA ekspresyonu saptanan nNOS (15), makula densada üretmiş olduğu NO ile tübüloglomerüler filtrasyonu baskılamaktadır. Nitroindazol (7-NI) perfüze edilen farelerde tübüloglomerüler filtrasyon artmış, nNOS^{-/-} farelerde bu etki saptanmamış olması nNOS'un filtrasyondaki rolünü kanıtlamıştır (30).

Enzim dimerizasyonunda etkili diğer bir molekül ilk kez sıçan hipokampusundan izole edilen nNOS'un protein inhibitörü (PIN), nNOS'un 17 aminoasitlik sekansına bağlanarak enzimin dimer yapısını destabilize etmekte, böylece enzim aktivitesini baskılamaktadır (31). Rocznik ve arkadaşları, 5/6 nefrektomi modelinde iç medullada PIN ekspresyonunun önemli oranda arttığı ve kronik böbrek yetmezliğinde yüksek düzeyde seyreden NO sentezini baskıladığı, buna bağlı olarak da tuz

tutulumu ve kan basıncının artmasına yol açtığını göstermişlerdir (32).

Fosforilasyon

nNOS fosforilasyonu enzim aktivitesinin düzenlenmesinde kritik role sahip olduğundan bazı kinazlar ve fosfatazların düzenlenmesi, nNOS aktivitesinin kontrolünde önemli bir role sahip olmuştur. Bu amaçla protein kinaz A (PKA), CaM bağımlı kinazlar, protein kinaz C (PKC) ve fosfataz 1 gibi enzimler nNOS aktivitesinin düzenlenmesinde sıklıkla çalışılan moleküller arasında yer almaktadır (24). Bununla birlikte enzimin farklı bölgelerindeki fosforilasyon, enzim aktivasyonunda farklılıklara yol açabilmektedir (33). nNOS'un fosforilasyonu, serin (Ser), treonin (Thr) ve tirozin (Tyr) amino asitlerinde meydana gelmektedir. En iyi karakterize edilen nNOS fosforilasyon bölgesi, enzimin redüktaz alanında bulunan Ser-847'dir (34). nNOS'un Ser 847 fosforilasyonu ile posttranslasyonel modifikasyonu, artmış sodyum tutulumuna ve hipertansiyona yol açabilecek bir değişime neden olmaktadır (35).

iNOS

iNOS (NOS2) Ca²⁺ bağımlı olmayan ve diğer NOS izoformlarına kıyasla yüksek miktarda NO üreten bir enzimdir. Böbrekte iNOS, intersitisyel hücreler, glomerüler parietal epitelyal hücreler, çıkan kalın kolun proksimal bölgesi, çıkan kalın kolun üst ve orta papiller parçası, toplayıcı kanalın meduller kısmında yer alan hücreler ile kaliks ve papillar epitelyal hücrelerde saptanmıştır (36).

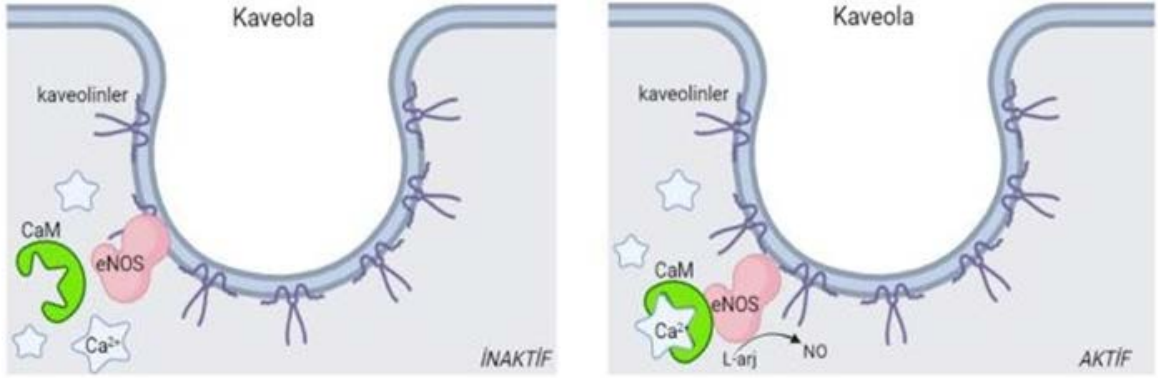
Proinflamatuvar sitokin salınımıyla ilişkili böbrek hastalıklarında iNOS aktivitesindeki artış LPS, TNF- α , NFkB, IL-1 β , IL-6 ile TGF- β molekülleri tarafından tetiklenmektedir (37, 38). 18-80 yaş arası endotoksemi hastaları ve sağlıklı bireylerde yapılmış olan bir çalışmada 2 ng/kg LPS uygulaması ile hasta grubunda renal iNOS enzim aktivitesinin tetiklendiği ve sepsis hastalarının idrar ve plazmalarında NO düzeyi ve renal iNOS'un arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte renal iNOS, kontrol grubunda saptanamamışken LPS ile uyarılan hastalarda yüksek oranda eksprese olduğu bulunmuştur. Bu veriler böbrek hasar belirteçleri ile desteklendiğinde LPS ile uyarılan renal iNOS artışının hastalarda proksimal tübül hasarını tetiklediği kanıtlanmıştır (38). Bununla birlikte

renal hasar oluşturulan sıçan modelinde iNOS inhibitörü N-[3-(aminometil)benzil]asetamidin (1400W) uygulanan sıçanlarda histolojik hasar, artmış proteinüri, artmış böbrek hasar molekülü (KIM-1) ve azalmış kreatin klirensi gibi renal disfonksiyonlar ile tübülointersitisyel infiltrasyonun düzeldiği gözlenmiştir (39).

eNOS

eNOS, glomerulusun endotelial hücrelerinde, peritübüler kapillerde ve vasküler demette güçlü düzeyde eksprese edilen dimer yapıda bir enzimdir (3, 40). Sıklıkla kaveolin molekülüne bağlı kaveola bölgesinde lokalize olan bu enzim, intrasellüler Ca²⁺ düzeyindeki artışla Ca/CaM kompleksinin oluşumu ve eNOS'un kaveolinden ayrışması sonucu aktive olmaktadır (Şekil 8).

İntrasellüler Ca düzeyi düşene kadar aktif haldeki eNOS enzimi L-arjinin, oksijen ve NADPH substratları mevcut olduğu sürece NO sentezini sürdürmektedir (41).

Şekil 8: Kaveola bölgesinde eNOS'un Ca²⁺/CaM ile aktivasyonu.

eNOS enzim aktivitesini düzenleyen moleküler değişimler; enzim lokalizasyonundaki değişiklikler, substrat ilişkili düzenlenme, fosforilasyon, protein-protein etkileşimi, S-nitrozilasyon ve protein asetilasyonu olarak sınıflandırılmaktadır (42).

Substrat İlişkili Düzenleyiciler

eNOS aktivitesi endojen metilarjininler; NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA)'in enzimin aktif bölgesine arjinin ile yarışmalı olarak bağlanmasıyla inhibe edilebilmektedir (43). KBY hastalarında NOS aktivitesinin baskılandığı kanıtlanmış olup (44), Martinez ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada KBY modeli oluşturulan sıçanlarda eNOS aktivitesinin azalması, L-arjinin düzeyindeki yetersizlik ya da plazma ADMA düzeyindeki artış ile açıklanmıştır. L-arjinin ile yarışmalı aktivite gösteren endojen eNOS inhibitörü ADMA, aynı zamanda Ser1177 fosforilasyonunu da engelleyerek eNOS aktivitesinde inhibitör etki göstermektedir (45). Serum kreatinin değerleri ve kreatin klirensi bulguları ile böbrek fonksiyon kaybı olduğu desteklenen akut ve kronik böbrek yetmezliği olan 89 hastanın plazmasında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda metilarjinin olduğu saptanmıştır (46).

Fosforilasyon

eNOS, yapısındaki fosforillenen serin, treonin ve tirozin kalıntıları sebebiyle dinamik olarak düzenlenebilen bir enzimdir. Buna göre yapılan çalışmalarda Ser633, Ser1176 ve Ser1177 fosforilasyonu enzim aktivitesinde artışa ve NO üretiminin sürdürülmesine neden olurken,

Thr494 ve Thr495 fosforilasyonu enzim aktivitesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (35, 47). Bununla birlikte L-arjinin uygulanması sonucu eNOS dimerizasyonunda artış ve Hsp90 kompleksi oluşumunun gözlenmesi, böbrek vasküler tonusunun ve renal perfüzyonun düzelmesiyle renal kan akımı ve kreatin klirensinin artışı sağlanmıştır (45).

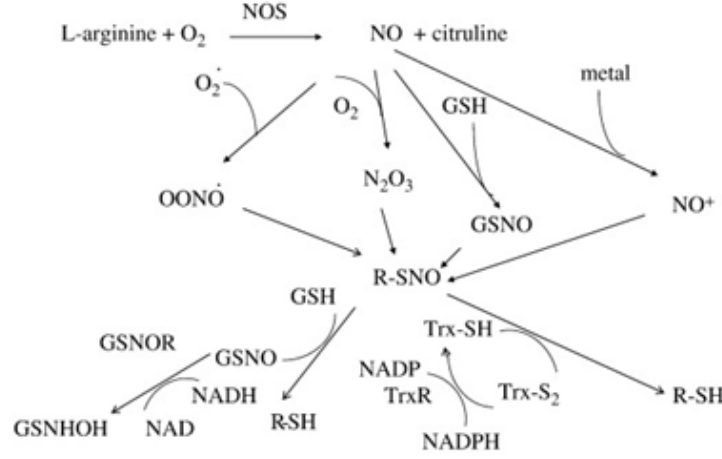
Protein- Protein Etkileşimi

NOSTRIN, eNOS ile protein-protein etkileşimi aracılığıyla enzimin kaveoladan ayrılmasına ve hücre içi bölgelere translokale olarak enzim aktivitesinin baskılanmasına neden olmaktadır (48, 49). Şimdiye kadar böbrek hasarında NOSTRIN'in fonksiyonu ile ilişkili yapılmış bir çalışma bulunmamasına rağmen preeklemsi hastalarında vasküler komplikasyonların yanı sıra sıklıkla ortaya çıkan sistemik karaciğer ve böbrek hasarı, bu dokularda da eNOS aktivitesinin NOSTRIN aracılığıyla düzenlenebileceğini düşündürmektedir (50).

S-Nitrozilasyon

S-nitrozilasyon, sisteinin tiyol grubuna NO'dan nitrozol grubu ekleyerek S-nitrozotiyol oluşturmak üzere gerçekleşen bir posttranslasyonel modifikasyondur. eNOS proteininin sistein kalıntılarında meydana gelen S-nitrozilasyon, enzim dimerizasyonunu bozarak aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (51) (Şekil 9).

Şekil 9: S-nitrozilasyon reaksiyonları (GSH: Glutatyon, GSNO: S-nitrozoglutatyon, GSNOR: GSNO redüktaz R-SNO: S-nitrozotiyol türevi, R-SH: Sistein tiyol/sülfidril, Trx: Tiyoredoksin, TrxR: tiyoredoksin redüktaz) (52).



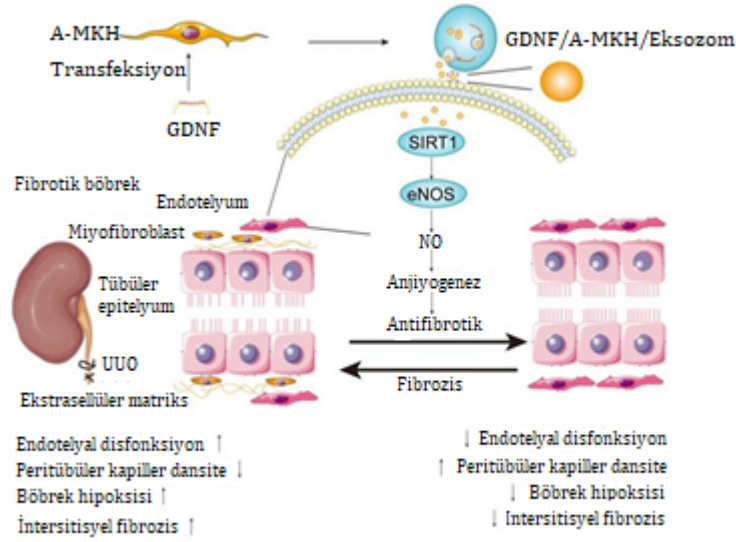
Böbrekte protein S- nitrozilasyonun, NO aracılı hücrel sinyal mekanizmalarına aracılık eden, böbrek hasarına karşı bir moleküler koruma mekanizması olduğu ve sağkalımı artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, eNOS delesyonunda bu koruma mekanizmasının ortadan kalktığı gözlenmiştir (53).

Asetilasyon

Proteinlerin asetilasyonu, lizin gruplarının ε-amino gruplarında gerçekleşen ve lizin asetiltransferazlar tarafından uyarılan bir posttranslasyonel modifikasyondur. Aspirin ve asetilleyici ajanlar tarafından, eNOS'un CaM bağlanma bölgesindeki Lys 497 ve Lys 507 doğrudan asetillenmekte ve böylece enzim aktivitesi inhibe olmaktadır (54). eNOS'un deasetilasyonundan sorumlu enzim, histon deasetilaz 3 (HDAC3)'dür (42). eNOS asetilasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan sirtuin ailesi üyelerinden SIRT-1, sınıf III NAD⁺-bağımlı HDAC ailesinin bir üyesidir (54). Son yıllarda renal hasarın iyileşmesinde mezenkimal

kök hücre (MKH)'lerin terapötik etkisine glial hücre türevli nörotrofik faktörün aracılık ettiği kanıtlanmış, tübülointerstisyel fibrozisde peritübüler kapiller kaybın önlenmesi amacıyla unilateral üreteral obstrüksiyon fare modelleri oluşturulduğunda GDNF-MKH ile uyarılan anjiyojenik yanıtta SIRT-1 ve eNOS'un aracılık ettiği gösterilmiştir (Şekil 10) (55).

Şekil 10: GDNF gen transfeksiyonu yapılan insan adipoz doku türevli mezenkimal kök hücrelerinden (A-MKH) elde edilen eksozomların, unilateral üreteral obstrüksiyon (UUO) fare modellerinde SIRT-1/eNOS aracılığıyla böbreklerdeki hasarı iyileştirdiği önerilen mekanizma (55).

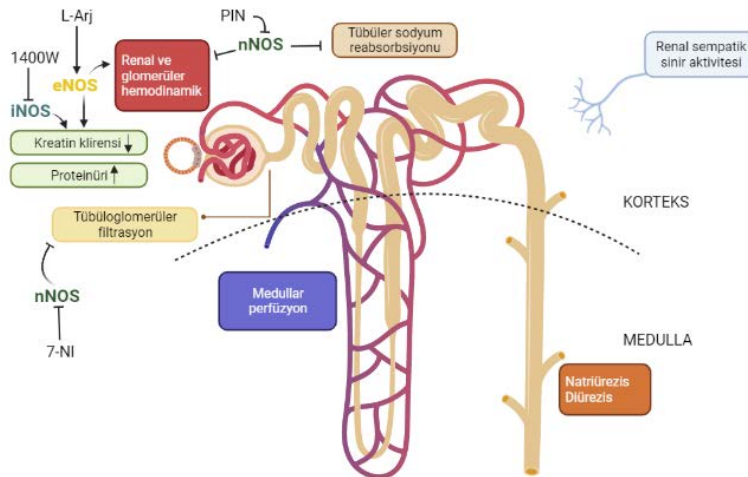


SONUÇ

Literatürlerden elde edilen bilgilere göre çeşitli böbrek fonksiyonlarında rol oynayan NO sentezinin bozulması ile böbrek hastalıkları arasında yakın bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, böbrekte tübüler ve glomerüler fonksiyonların bozulmasına eşlik eden NOS aktivitesinin

düzenlenmesinin, gelişen patolojik durumun düzeltilebilmesi için kritik önem taşıdığını göstermiştir. Yapılan araştırmalara göre çeşitli böbrek hastalıklarında NOS aktivitesinin spesifik ajanlarla düzenlenmesi renal hemodinamik, tübüloglomerüler filtrasyon, kreatin klirensi, natriürezis ve diürezis gibi böbrek fonksiyonlarının düzelmesinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 11).

Şekil 11. Böbrek hastalıklarında kullanılan NOS düzenleyicileri ve fonksiyonları.



Bu nedenle fizyolojik ve patolojik durumlarda NO'nun rolü ve NOS aktivitesinin düzenlenme mekanizmalarının anlaşılması ve geniş bir perspektifle değerlendirilebilmesi, çeşitli böbrek hastalıklarının gelişim mekanizmalarının aydınlatılmasında ve bunlara karşı yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesinde önemli bir paya sahip olacaktır..

KAYNAKLAR

1. Moncada S, Higgs E A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147, S193-S201.
2. Garcia X, Stein F. Nitric oxide. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2006;17(2):55-57.
3. Mount P F, Power D A. Nitric oxide in the kidney : functions and regulation of synthesis. *Acta Physiologica*. 2006;187(4):433-446.
4. Förstermann U, Sessa W C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*. 2012;33, 829-837.
5. Alderton W K, Cooper C E, Knowles R G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochemical Journal*. 2001;357,593-615.
6. Sies H, Jones D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21, 363-383.
7. Araujo M, Welch W J. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2006;15:72-77.
8. Nezu M, Suzuki N. Roles of NRF2 in protecting the kidney from oxidative damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8) 2951.
9. Irazabal M V, Torres V E. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. *Cells*. 2020;9(6):1342.
10. Ishimoto Y, Tanaka T, Yoshida Y, Inagi R. Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2018;45(11):1097-1105.
11. Cavdar Z, Ozbal S, Celik A, Ergur B U, Guneli E, Ural C, et al. The effects of alpha-lipoic acid on MMP-2 and MMP-9 activities in a rat renal ischemia and re-perfusion model. *Biotech Histochem.*, 2014;89(4):304-14.
12. Cavdar Z, Oktan M A, Ural C, Calisir M, Kocak A, Heybeli C, et al. Renoprotective Effects of Alpha Lipoic Acid on Iron Overload-Induced Kidney Injury in Rats by Suppressing NADPH Oxidase 4 and p38 MAPK Signaling. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(2):483-493.
13. Cavdar Z, Oktan M A, Ural C, Kocak A, Calisir M, Heybeli C, et al. Alpha lipoic acid attenuates iron induced oxidative acute kidney injury in rats. *Biotechnic & Histochemistry*. 2021;96(6):409-417.
14. Oktan M A, Heybeli C, Ural C, Kocak A, Bilici G, Cavdar Z, et al. Alpha-lipoic acid alleviates colistin nephrotoxicity in rats. *Human and Experimental Toxicology*. 2021;40(5):761-771.
15. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;0123456789.
16. Majid D S, Navar L G. Nitric oxide in the control of renal hemodynamics and excretory function. *American Journal of Hypertension*. 2001;14(6 Pt 2):745-825.
17. Granger J P, Alexander B T. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2000;168(1):161-8.
18. Jin C, Hu C, Polichnowski A, Mori T, Skeleton M, Ito S, et al. Effects of renal perfusion pressure on renal medullary hydrogen peroxide and nitric oxide production. *Hypertension*. 2019;53(6):1048-53.
19. Vallon V, Thomson S C. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*. 2020;16(6):317-336.
20. Ortiz P A, Garvin J L. Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2002;282(5):F777-F784.
21. Eppel G A, Denton K M, Malpas S C, Evans R G. Nitric oxide in responses of regional kidney perfusion to renal nerve stimulation and renal

- ischaemia. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 2003;447, 205–213.
22. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2007;294(1):F1-9.
 23. Zatz R, Baylis C. Chronic Nitric Oxide Inhibition Model Six Years On. *Hypertension*. 1998;32(6):958-64.
 24. Zhou L, Zhu D Y. Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, 2009;20(4):223–230.
 25. Kone B C, Kuncewicz T, Zhang W, Yu Z, Bruce C, Kuncewicz T, et al. Protein interactions with nitric oxide synthases : controlling the right time , the right place , and the right amount of nitric oxide. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2003;285(2):F178–190.
 26. Jaffrey SR, Snowman AM, Eliasson MJ, Cohen NA, Snyder SH. CAPON: a protein associated with neuronal nitric oxide synthase that regulates its interactions with PSD95. *Neuron*. 1998; 20(1):115-24.
 27. Kone B C. Protein-protein interactions controlling nitric oxide synthases. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2000;168(1):27-31.
 28. Sun H. New kid on the block: NOS1AP is a newly recognized genetic cause of steroid-resistant nephrotic syndrome in infants. *Kidney International*. 2021;100(3):496-498.
 29. Majmundar A J, Buerger F, Forbes T A, Klämbt V, Schneider R, Deutsch K, et al. (2021) Recessive NOS1AP variants impair actin remodeling and cause glomerulopathy in humans and mice. *Science Advances*. 2021;7(1):eabe1386.
 30. Ren Y, Garvin J L, Ito S, Carretero O A. Role of neuronal nitric oxide synthase in the macula densa. *Kidney International*, 2001;60(5), 1676–1683.
 31. Fan J S, Zhang Q, Li M, Tochio H, Yamazaki T, Shimizu M, et al. Protein inhibitor of neuronal nitric-oxide synthase, PIN, binds to a 17-amino acid residue fragment of the enzyme. *The Journal of Biological Chemistry*. 1998;273: 33472–33481.
 32. Roczniak A, Levine D Z, Burns K D. Localization of protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase in rat kidney. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2000;278(5):F702-F707.
 33. Osuka K, Watanabe Y, Usuda N, Nakazawa A, Fukunaga K, Miyamoto E, et al. Phosphorylation of Neuronal Nitric Oxide Synthase at Ser847 by CaM-KII in the Hippocampus of Rat Brain After Transient Forebrain Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2002;22(9):1098-106.
 34. Sharma N M, Patel P K. Post-translational regulation of neuronal nitric oxide synthase: implications for sympathoexcitatory states. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2017;21(1):11-22.
 35. Mount P F, Fraser S A, Watanabe Y, Lane N, Katsis F, Chen Z P, et al. Phosphorylation of Neuronal and Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Kidney with High and Low Salt Diets. *Nephron. Physiology*. 2006;102(2):p36-50.
 36. Choi J-Y, Nam S-A, Jin D-C, Kim J, Cha J-H. Expression and Cellular Localization of Inducible Nitric Oxide Synthase in Lipopolysaccharide-treated Rat Kidneys. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2012;60(4) 301-315. DOI: 10.1369/002215541143613.
 37. Fan H, Le J-W, Sun M, Zhu J-H. Pretreatment with S-nitrosoglutathione attenuates septic acute kidney injury in rats by inhibiting inflammation, oxidation, and apoptosis. *Biomed Research International*. 2021;6678165.
 38. Heemskerk S, Pickkers P, Bouw M P W J M, Draisma A, van der Hoeven J G, Peters W H M, et al. Upregulation of Renal Inducible Nitric Oxide Synthase during Human Endotoxemia and Sepsis Is Associated with Proximal Tubule Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(4) 853-862.
 39. Chirino Y I, Trujillo J, Sanchez-Gonzalez D J, Martinez-Martinez C M, Cruz C, Bobadilla N A. et al. Selective iNOS inhibition reduces renal damage induced by cisplatin. *Toxicology Letters*. 2008;176(1):48-57.
 40. Albrecht E W, Stegeman C A, Heeringa P, Henning R H, Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *The Journal of Pathology*. 2002;199(1):8-17.
 41. Bucci M, Gratton J P, Rudic R D, Acevedo L, Roviezzo F, Cirino G, et al. In vivo delivery of the caveolin-1 scaffolding domain inhibits nitric oxide

- synthesis and reduces inflammation. *Nature Medicine*. 2000;6(12):1362–1367.
42. Qian J, Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. *Frontiers in Physiology*. 2013;4:347.
 43. Lange C, Mowat F, Sayed H, Mehad M, Duluc L, Piper S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 deficiency promotes vascular regeneration and attenuates pathological angiogenesis. *Experimental Eye Research*. 2016;147:148-155.
 44. Wever R, Boer P, Hijmering M, Stroes E, Verhaar M, Kastelein J, et al. Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999;19(5):1168–1172.
 45. Amador-Martínez I, Pérez-Villalva R, Uribe N, Cortés-González C, Bobadilla N A, Barrera-Chimal J. Reduced endothelial nitric oxide synthase activation contributes to cardiovascular injury during chronic kidney disease progression. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019;317(2):F275-F285.
 46. Akyurek F, Celik G, Ozturk B. Predictive role of methylarginines in renal failure. *Annals of Medical Research*. 2020;27(8):2129-33.
 47. Mount P F, Kemp B E, Power D A. Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2007;42(2):271-9.
 48. Dedio J, König P, Wohlfart P, Schroeder C, Kummer W, Müller-Esterl W. NOSIP, a novel modulator of endothelial nitric oxide synthase activity. *The FASEB Journal*, 2001;15(1):79-89.
 49. Schilling K, Opitz N, Wiesenthal A, Oess S, Tikkanen R, Müller-Esterl W, et al. Icking A. Translocation of Endothelial nitric-oxide synthase involves a ternary complex with caveolin-1 and NOSTRIN. *Molecular Biology of the Cell*. 2006;17(9):3870-80.
 50. Xiang W, Chen H, Xu X, Zhang R, Jiang R. Expression of endothelial nitric oxide synthase traffic inducer in the placentas of women with pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89, 103-107.
 51. Fernando V, Zheng X, Walia Y, Sharma V, Letson J, Furuta S. S-Nitrosylation: An Emerging Paradigm of Redox Signaling. *Antioxidants*, 2019;8(9),404.
 52. Murphy E, Kohr M, Menazza S, Nguyen T, Evangelista A, Sun J, et al. Signaling by S-nitrosylation in the heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;273:18-25.
 53. Zhou H L, Zhang R, Anand P, Stomberski C T, Qian Z, Hausladen A, et al. Metabolic reprogramming by the S-nitroso-CoA reductase system protects against kidney injury. *Nature*.2019;65(7737):96-100.
 54. Heiss E H, Dirsch V M. Regulation of eNOS Enzyme Activity by Posttranslational Modification. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(22):3503-3513. Jaffrey S R, Snowman A M, Eliasson M J L, Cohen N A, Snyder S. H. (1998). CAPON: A Protein Associated with Neuronal Nitric Oxide Synthase that Regulates Its Interactions with PSD95. *Neuron*. 1998;20(1):115–124.
 55. Chen L, Wanhg Y, Li S, Zuo B, Zhang X, Wang F, et al. Exosomes derived from GDNF-modified human adipose mesenchymal stem cells ameliorate peritubular capillary loss in tubulointerstitial fibrosis by activating the SIRT1/eNOS signaling pathway. *Theranostics*. 2020;10(20):9425-9442.

Investigation of the effects of Age-Related Changes in the vestibular system on balance: A Review

VESTİBÜLER SİSTEMDE YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLERİN DENGE ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI: BİR DERLEME

 Aygül KÖSEOĞLU KURT¹,  Mehmet Kaan ALTUNOK¹,  Mustafa Oğuz KETHÜDAOĞLU¹,
 Suzan AYDIN¹,  Havva Ezgi ALBAYRAK¹,  Hande Besna GÖÇEN¹,  Bülent Abut
ÖZSEZİKLİ^{1,2}

¹Bahçeşehir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Abstract

The vestibular system (VS) undertakes vital tasks for the survival of the individual by perceiving the movement of the head according to gravity and adjusting on balance, autonomic function, spatial perception, and orientation. In addition to being the first system to develop in the intrauterine period, the VS continues to develop with childhood. Although the onset time varies depending on various factors, it is known that VS degenerates with aging. It has also been shown in the literature that the number of sensory vestibular hair cells decreases by approximately 6% per decade from birth to old age. In addition, neurons in the vestibular nuclei are known to decrease by about 3% per decade between the ages of 40 and 90. These age-related changes in VS may cause dizziness, loss of balance, unsteady gait, increased falls and even agitation, loneliness, and loss of self-confidence in elderly individuals. In addition, it is reported in the literature that falls due to vestibular disorder are among the third to tenth leading causes of death among older adults. In this sense, it is very important to determine age-related VS dysfunctions in the healthy aging action plans of the health systems of the countries and in the development of strategies to prevent age-related falls. At the same time, it is very valuable for physiotherapists working in the field of geriatric rehabilitation to know well the age-related changes of VS and its effects on balance in the creation of possible vestibular rehabilitation programs. We think that virtual reality applications applied in addition to vestibular rehabilitation for vestibular disorders are promising, especially hearing problems in the elderly population should not be overlooked and hearing aids should be prescribed if needed.

Keywords: Balance, geriatric rehabilitation, vestibular dysfunction, vestibular rehabilitation.

Ayşegül KÖSEOĞLU KURT

Bahçeşehir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı, İstanbul, Türkiye
E-posta:aygulkoseoglu@gmail.com

 [orcid.org/ 0000-0001-7180-3693](https://orcid.org/0000-0001-7180-3693)

ÖZ

Vestibüler sistem (VS), başın yer çekimine göre hareketini algılayıp denge, otonomik fonksiyon, uzaysal algı ve oryantasyon üzerine düzenlemeler yaparak bireyin hayatta kalabilmesi için hayati görevler üstlenir. VS'nin intraüterin dönemde gelişmeye başlayan ilk sistem olmasının yanı sıra çocukluk dönemiyle birlikte gelişimine devam etmektedir. Başlangıç zamanı çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte yaşlanmayla VS dejenere olduğu bilinmektedir. Literatürde duyuşal vestibüler tüylü hücre sayısının doğumdan yaşlılığa her on yılda yaklaşık %6 oranında azaldığı da gösterilmiştir. Bunun yanı sıra vestibüler çekirdeklerdeki nöronlar, 40 ila 90 yaşları arasında her on yılda yaklaşık %3 oranında azaldığı da bilinmektedir. VS'deki yaşa bağlı bu değişiklikler yaşlı bireylerde baş dönmesi, denge kaybı, dengesiz yürüme, artan düşmeler ve hatta ajitasyona, yalnızlık ve özgüven kayıplarına neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra literatürde vestibüler bozukluğa bağlı düşmelerin yaşlı yetişkinler arasında ölüm sebepleri arasında üçüncü ila onuncu önde gelen ölüm nedeni arasında olduğu da bildirilmektedir. Bu anlamda ülkelerin sağlık sistemlerinin sağlıklı yaşlanma eylem planlamalarında ve yaşa bağlı düşmeleri engelleyici stratejilerin geliştirilmesinde yaşa bağlı VS disfonksiyonlarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Aynı zamanda özellikle geriatrik rehabilitasyon alanında çalışan fizyoterapistlerin muhtemel vestibüler rehabilitasyon programlarının oluşturulmasında VS'nin yaşa bağlı değişimlerini ve denge üzerine olan etkilerini iyi bilmeleri oldukça değerlidir. Vestibüler bozukluklar için vestibüler rehabilitasyona ek olarak uygulanan sanal gerçeklik uygulamalarının ümit vadettiği, yaşlı popülasyonda özellikle işitme problemlerinin gözden kaçırılmaması ve ihtiyaç halinde işitme cihazlarının reçete edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Denge, geriatrik rehabilitasyon, vestibüler disfonksiyon, vestibüler rehabilitasyon.

The sense of balance uses sensory info from vision, touch, proprioception, and vestibular input to influence motor neurons and their associated spinal-level motor output (1). The proprioceptive and vestibular system (VS) coordination is particularly important for keeping movements, body posture, and balance. The incidence of vestibular dysfunction (VD) increases with age, which can cause falls, agitation, loneliness, fear of falling, and lack of self-confidence in the elderly population. At the same time, VD is accepted as an important differential diagnosis that causes clinically unexpected falls (2-4). While VD is at the level of 35% in adults over 40 years of age (5), it is reported to be between 29 and 45% in individuals over 70 years of age (6). One-third of adults who report loss of balance also report having symptoms of dizziness (7). It is stated in the literature that falls due to vestibular disorders are among the 3rd to 10th leading causes of death among older adults

(8). Age-related falls are among the most important problems of elderly populations (over 65 years of age). It is thought that the increase in fall frequency and fall-related injuries in elderly individuals will increase costs to approximately 65 billion dollars by 2035 in the United States (9). In this sense, it is very important to develop strategies to prevent age-related falls in the health systems of countries. Physiotherapists working with geriatric rehabilitation should be well aware of the age-related changes of VS, which plays an important role in balance, and its effects on balance, in order to develop possible prevention strategies, and it will be valuable in the development of treatment approach and fall prevention action plans.

Vestibular System

The VS has five sensory epithelium made up of hairy cells surrounded by supporting cells (10), a sensory

organ located in the inner ear that attends critical functions vital to survival (11, 12). Aristotle's core classification of the five senses does not include VS as one of them. With the exploration of the vestibular organ in the mid-19th century, it was found that the VS contributes sensory info to the brain about the movement and position of the head. For this reason, it has been defined as the sixth sense in the literature (13). The literature indicates that the development of the vestibular apparatus occurs during the 49th day in the womb, while the neural connections between the labyrinths and the oculomotor nuclei in the brain stem take place between the 12th and 24th weeks of pregnancy. During intrauterine life, the vestibular nerve attains myelination before any other cranial nerve, and the vestibular system becomes operational in the 8th and 9th months of development (14). It is the first sensory system to enlarge in humans, and although it has completed its morphological development at birth, it continues its developmental maturation. It helps the child's ability to develop balance, control and movement by making his developmental maturation most evident in the pre-school period (15).

Hair cells in its structure are specialized to convert mechanical energy into electrical energy. Hair cells in the vestibular sensory epithelium are responsible for sensing head rotations (causing endolymph fluid flow in the semicircular canals) and head tilt or linear head movements (causing the movement of the otoconia in otolith organs), and is an important system include in keeping the balance and orientation of the person in space (16).

In general terms, VS, which is responsible for both sensory and motor functions, uses the brain to control eye movement in mammals; it coordinates spatial orientation and balance by sending signals to the muscles to allow the body to maintain a vertical position. It also activates a number of reflex pathways responsible for regulatory movements in order to compensate for the position of the body. Vestibulo-ocular (VOR) reflex, which is one of the fastest reflex mechanisms of the human body in establishing and maintaining quality locomotor function, belongs to VS reflexes. Thanks to the VOR, the visual environment is stabilized during movement (17). People with vestibular disorders often experience dizziness due to

blurring or marked oscillation of the visual world, as the eyes cannot compensate for head movements quickly enough with the VOR (18). Another important reflex of the VS is the vestibulo-spinal reflex (VSR). The VSR plays important role in supporting the vertical position of the body to the ground during dynamic movement (13). Vestibular inputs also drive vestibulo-spinal responses that provide postural control (19). Vestibular damage causes loss of balance due to poor postural stabilization during changes in head position and orientation, which can lead to falls (20). Furthermore, the vestibular system triggers vestibulo-autonomic responses, indicating that the vestibular signal regarding head position is also utilized for maintaining homeostasis in various processes like blood pressure, respiratory rate, and gastrointestinal activity when undergoing positional changes (19, 21). In addition to providing inputs to these important brainstem reflexes, the VS also sends information about head orientation and movement to projections to subcortical and cortical structures used for higher-order cognitive operations such as spatial memory and navigation. Consequently, individuals with vestibular disorders may experience spatial disorientation and a decline in spatial memory and navigation skills (22). When the literature is examined, it is seen that vestibular losses are used as vestibular dysfunction, vestibular hypofunction, or vestibular disorder.

Vestibular losses occur with age and are manifested by decreased vestibular function in healthy older adults. Within the clinical context, balance issues frequently observed among older adults manifest as dizziness, impaired balance, an unsteady gait, and an elevated risk of falling (23-25). Although both peripheral and central vestibular disorders are a common cause of these signs; other sensory problems such as vision, somatosensory, and hearing; neuromotor and musculoskeletal problems such as arthritis and weakness; cognitive problems such as attentional control (26); sensory integration (26,27); motor coordination/planning disorders; psychological disorders such as fear of falling (28, 29) may also pave the way for balance-related disorders. In addition, common pathological effects of some systemic conditions, such as vascular disease and diabetes, whose

prevalence increases with age, such as cerebral hypoperfusion - orthostatic hypotension, sensory loss - peripheral neuropathy, may also affect balance control (30). These risk factors can potentially influence the impact of vestibular disorders on balance control in older individuals, or they may interact with vestibular impairments to result in a distinct balance phenotype.

Primary changes in cellular size in peripheral VS with aging are associated with loss of neurons and hair cells in both the otolith and semicircular canals. Rauch et al. (2001) showed hair cell loss in 67 temporal bone samples from 49 individuals aged 1-100 years. They also showed a firm and statistically substantial decrease with age, consistent with the linear regression model over time (31). Although the evidence in the literature is not unanimous, some studies indicate age-related reductions in vestibular cell populations, both peripheral (e.g., hair cells) and central (e.g., vestibular afferent nerve, brain stem vestibular nucleus neurons) (32-34). In addition, age-related changes in clinical vestibular function in the literature vary according to the type of tests used for evaluation, making the evidence suspicious (35, 36).

Wan et al. (2019) showed that synaptic loss may be an early and significant subscriber to the vestibular loss associated with aging (37). Given that hair cells and neurons are not regenerated in humans, it is believed that these losses are irreversible or permanent. In addition to this view, Tighilet et al. (2019) in their study on rats suggested that under certain conditions, strong synaptic plasticity can occur in the vestibular sensory organs, and this reactive plasticity can gradually restore peripheral sensory input, which may contribute to the repair of damaged contacts between hair cells and vestibular nerve fibers (38). If this process can be demonstrated in humans, a broad range of therapeutic approaches for pharmacological interventions could be demonstrated in the future.

Nevertheless, further research is required to investigate the cellular and molecular mechanisms that underlie the spontaneous peripheral repair process. In addition, it is also known that these developments will be critical in the light of emerging therapies that specifically

target the VS, such as vestibular hair cell regeneration and prosthetic electrical vestibular stimulation. It should be noted, however, that an individual's balance problem is at least partially due to vestibular disorder rather than other co-existing disorders, but in such a case, balance function can be developed following vestibular therapy.

Daniel et al. (2019) conducted a retrospective cohort study of 76 elderly participants, aged 66-99 years (mean 80.5 years), who had a history of loss of balance, dizziness, and falls due to loss of balance, who completed vestibular rehabilitation treatment, using computerized instruments to objectively determine the degree of adaptive improvement in balance control. They used a dynamic posturography. Results revealed a 42.1% improvement ($p < .0001$) in balance function with a mean post-treatment composite sensory organization score of 74.2. The data confirm that vestibular therapy programs can significantly improve balance loss, if not restore it to a normal level by the age of 99 (39).

Balance or postural control is an intricate process that arises from the dynamic interplay between the particular tasks related to posture, the individuals' physiological system functioning, and the surrounding environment. Different postural goals are conducted by different central and peripheral nervous system networks and can be divided into three types: (i) steady-state posture (40, 41); (ii) reactive postural responses to unexpected, external postural disturbances (41-43); and (iii) proactive postural control (44). The sensory, motor, cognitive, psychological, and cardiovascular health of an aging individual forms the basis for how the individual performs postural tasks in each setting. The brain plays a crucial role in integrating diverse sensorimotor cues for balance control. Numerous studies have suggested that the integration of multiple sensory inputs, such as visual and somatosensory inputs, is a significant predictor of balance function and the likelihood of experiencing falls (45, 46). In addition, cognitive load, environmental and emotional conditions involve the balance control of the individual (47-49). One of the most important abilities of the body in daily life is the ability to stand upright against gravity dynamically and statically, both at rest and on the go. This skill is very important in the physical and social

participation of the person in life. Elderly individuals generally prefer to restrict physical activity, travel, and social interactions to avoid or minimize the symptoms and possible consequences of balance and/or VS disorders (50, 51). Therefore, rehabilitation of VS disorders will play an important role in returning the person to activities of daily living.

The Effect of Vestibular Rehabilitation Modifications on Balance in the Elderly

With vestibular rehabilitation, it is aimed to increase gaze stability and postural stability, thereby improving vertigo, activities of daily living (52), and psychological factors such as anxiety, depression, fear of moving and fear of falling (53). According to the Current Clinical Practice Guideline published by the American Academy of Physical Therapy Neurological Physical Therapy in 2022 (54), vestibular rehabilitation applied to individuals with peripheral vestibular hypofunction; It should be recommended to individuals with vestibular disorders, regardless of age, gender, duration of illness (acute - chronic). However, abnormal cognitive function, comorbidities such as depression, anxiety, and drugs that suppress VS may adversely affect the rehabilitation process. It is important for individuals with both bilateral and unilateral vestibular hypofunction to begin rehabilitation as soon as possible. According to this guideline, the rehabilitation program should consist of targeted exercise techniques, gaze fixation exercises, vibrotactile exercise programs, progressive static-dynamic balance and gait exercises, and should be administered in a supervised manner in individuals with cognitive impairment (54).

As new technologies continue to advance in the field of rehabilitation and their usage becomes more widespread, many researchers are investigating the effectiveness of virtual reality applications in both assessment and rehabilitation. Virtual reality is defined as technology that combines computer graphics to create a realistic world, responds to the user's verbal and non-verbal responses, and can change the virtual world (55). Virtual reality technology reflects interactive simulations of the real world created by computers and

presented to users through various virtual environments and allows users to feel present in these environments (56). According to research, the use of virtual reality in vestibular rehabilitation is becoming more widespread day by day (57, 58).

In a study, it was reported that 36% of 70-year-old geriatric females and 29% of males suffer from dizziness, and this figure rises to 50% in advanced ages (59). Therefore, new research in this area is gaining more and more importance. In a systematic literature review, it was stated that the efficacy of virtual reality use only with a head-mounted screen in individuals over 65 years of age in improving balance and gait is uncertain, but there is great potential here (60). In a randomized controlled trial comparing vestibular rehabilitation with the use of virtual reality in addition to vestibular rehabilitation in individuals with unilateral vestibular disorders, it was found that, at the end of a four-week program, significant improvements in dizziness and balance confidence were demonstrated in addition to VOR and postural control (61). In a study conducted on individuals with and without cognitive impairment, it was stated that virtual reality use can be safely used to improve VOR, postural control, and quality of life even with cognitive impairment (62). In another study examining the effectuality of a hybrid virtual reality-based vestibular rehabilitation program, virtual reality application was compared with static posturography education with visual feedback. When the results were examined, no difference was found between the two groups, but the reduction in symptoms was found to be greater in the virtual reality program (63). A summary of the mentioned studies is given in Table 1. In a different study, lavender oil scent was added to virtual reality use in individuals with multiple sclerosis, and positive results were found in balance and fear of falling compared to the virtual reality group that did not smell lavender (64). According to these studies, it seems that greater effects can be obtained with virtual reality experiences added to vestibular rehabilitation.

Table 1. Summary table of studies referenced in the review about vestibular rehabilitation

Study	Participants	Intervention Group(s)	Comparison Group(s)	Outcomes	Results
Deems et al. (2019) (39) retrospective cohort study	Age: 66-99 years (mean 80.5 years) Total n = 76 (35 women, 41 men)	The study group performed vestibular therapy (repetitive balance exercises) on average 2 times per week for 7 weeks.	X	<ol style="list-style-type: none"> 1. Computerized dynamic posturography (CDP) 2. Sensory organization test (SOT) 3. Timed up and go test 4. Functional gait assessment 5. The four square-step test of dynamic balance 	Balance function, measured by composite sensory organization test CDP scores, improved on average by 35% ($P < .0001$). Results revealed an improvement in balance function of 42.1% ($P < .0001$), with an average posttherapy SOT score of 74.2.
Micarelli et al. (2017) (61) randomized controlled pilot trial	Age: 39-60 years (mean 50,1 years) Total n = 47 (20 women, 27 men) Intervention group (IG) = 39-60 years (mean 49.72 years), n = 23 (9 women, 14 men) Comparison group (CG) = 41-60 years (mean 50.48 years), n = 24 (11 women, 13 men)	The IG performed a head-mounted device (HMD) -- based gaming procedure when combined with a classical vestibular rehabilitation and underwent a 4-week rehabilitation protocol.	The CG performed only a vestibular rehabilitation program and underwent a 4-week rehabilitation protocol.	<ol style="list-style-type: none"> 1. VOR gain and postural arrangement. 2. Italian Dizziness Handicap Inventory 3. Activities Specific Balance Confidence scale 4. Zung Instrument for Anxiety Disorders 5. Dynamic Gait Index 6. Simulator Sickness Questionnaire 	The findings indicated notable enhancements in the CG, with significant improvements observed in areas such as VOR gain on the impacted side, parameters related to postural stability, low-frequency body oscillations, and scores on both the Italian Dizziness Handicap Inventory and Activities-specific Balance Confidence scale ($P < .0001$). IG reported fewer symptoms associated with the gaming tasks, as evidenced by decreased scores on the Simulator Sickness Questionnaire ($P < .0001$).
Micarelli et al. (2019) (62)	Age: 69-82 years (mean 75 years) Total n = 47 (26 women, 21 men) Group 1: IG without mild cognitive impairment (MCI)= 72-80 years (mean 76.9 years), n	The IGs underwent vestibular rehabilitation with virtual reliability (HMD). They	The CGs underwent only vestibular rehabilitation. They followed in the clinic twice a week for 4 weeks for 30–45 min. Between	<ol style="list-style-type: none"> 1. VOR gain and postural arrangement. 	Despite all groups showing a significant improvement ($p < 0.05$) in posturography parameters, dizziness-related symptoms, and quality of life scores through within-subjects analysis, the HMD

the local longitudinal cohort study	= 11 (6 women, 5 men) Group 2: IG with MCI = 70-81 years (mean 76.3 years), n= 12 (7 women, 5 men) Group 3: CG without MCI = 69-79 years (mean 74.3 years), n=12 (6 women, 6 men) Group 4: CG with MCI =69-76 years (mean 72.5 years), n=12 (7 women, 5 men)	followed in the clinic twice a week for 4 weeks for 30–45 min. Between supervised sessions, patients did a twice-daily home exercise plan for 30–40 minutes/day.	supervised sessions, patients did a twice-daily home exercise plan for 30–40 minutes/day.	<ol style="list-style-type: none"> 2. The Italian Dizziness Handicap Inventory 3. The Activities-specific Balance Confidence scale 4. The Dynamic Gait Index 	implementation led to a notable increase ($p < 0.05$) in post-treatment improvements when compared to older adults and participants with MCI who solely underwent vestibular rehabilitation.
Rosiak et al. (2018) (63) A prospective, non-randomized, controlled group	Age: 26-68 years (mean 45 years) Total n = 50 (27 women, 23 men) IG = 26-64 years (mean 46.48 years), n = 25 (14 women, 11 men) CG = 29-68 years (mean 45.20 years) n = 25 (13 women, 12 men)	The IG received ten training sessions lasting 30 minutes for two weeks using a hybrid virtual reliability unit. Also, the group was instructed by physiotherapists on how to perform Cawthorne-Cooksey exercises at home and were asked to exercise three times daily.	The CG received a total of ten sessions of static posturography training with visual feedback over a two-week period under the supervision of a physiotherapist. The duration of each session was, on average, 25 minutes. Also, the group was instructed by physiotherapists on how to perform Cawthorne-Cooksey exercises at home and were asked to exercise three times daily.	<ol style="list-style-type: none"> 1. The posturographic assessment on a static platform 2. Vertigo Symptom Scale – Short Form (VSS-SF) questionnaire 	Both groups showed statistically significant improvements in posturographic parameters. However, there were no significant differences when comparing the results between the two groups. Both groups reported statistically significant improvements in their subjective perception of symptoms on the VSS-SF scale, with the IG showing greater improvement.

n:number; CDP: computerized dynamic posturography; SOT: Sensory organization test; IG: Intervention group; CG:comparison group; HMD: head-mounted device; VOR: Vestibulo-ocular reflex; MCI: without mild cognitive impairment; VSS-SF: Vertigo Symptom Scale – Short Form

Elderly individuals with hearing loss are at greater risk of falling than individuals without (65, 66). The ear, which is responsible for sending information about hearing and balance to the brain via the hippocampus, is also responsible for the vestibular sensation of the acceleration of rotation or translation of the head, in addition to the reception of acoustic stimuli. Therefore, dizziness and loss of balance may also be seen in the elderly with hearing problems (67). In a study comparing children with normal vestibular function without hearing impairment, children with normal vestibular function with hearing impairment, and children with hearing impairment with vestibular dysfunction, significant differences were found in balance and motor performance. While deaf children with vestibular dysfunction showed the worst balance and motor performance, children with normal vestibular function with hearing impairment showed significantly better results than this group. However, this difference was found to be greater in the group with normal hearing and normal vestibular function. The results of this study therefore show that hearing problems added to vestibular disorders result in greater motor losses (68). Therefore, in addition to vestibular rehabilitation to reduce the risk of motor losses and falls in the elderly with hearing impairment; considering that hearing aids should be used to improve postural stability and static balance (69), dual-task training should be provided (65), and considering that hearing problems in the elderly may result in cognitive impairment (70), and this impairment may adversely affect rehabilitation, cognitive rehabilitation may be beneficial.

Conclusion and Suggestions

Many of the elderly population suffer in some way from adverse changes in their vestibular function. Prevention of falls and loss of balance caused by vestibular disorder, regaining the social activity of this population, and making it more independent in daily living activities can only be achieved with vestibular rehabilitation. In addition, countries need to develop their health policies in this sense. With prevention strategies, problems can be prevented before they occur, and health system costs can thus be reduced. More research is needed in the field of vestibular rehabilitation. Studies on hearing-impaired individuals and visually impaired individuals may help to

better understand the vestibular system. However, we think that there is a need for innovative studies in the fields of perturbation, virtual reality, and augmented reality.

REFERENCES

1. Sturnieks DL, St George R, Lord SR. Balance disorders in the elderly. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2008;38(6):467-78.
2. Kristinsdottir EK, Jarnlo GB, Magnusson M. Asymmetric vestibular function in the elderly might be a significant contributor to hip fractures. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 2000;32(2):56-60.
3. Oghalai JS, Manolidis S, Barth JL, Stewart MG, Jenkins HA. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;122(5):630-4.
4. Pothula VB, Chew F, Lesser TH, Sharma AK. Falls and vestibular impairment. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2004;29(2):179-82.
5. Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2004. *Arch Intern Med*. 2009;169(10):938-44.
6. Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2004. *Archives of internal medicine*. 2009;169(10):938-44.
7. Lin HW, Bhattacharyya N. Balance disorders in the elderly: epidemiology and functional impact. *The Laryngoscope*. 2012;122(8):1858-61.
8. Bermúdez Rey MC, Clark TK, Wang W, Leeder T, Bian Y, Merfeld DM. Vestibular perceptual thresholds increase above the age of 40. *Frontiers in neurology*. 2016;7:162.
9. Fattal D, Hansen M, Fritzsche B. Aging-related balance impairment and hearing loss. *The Wiley handbook on the aging mind and brain*. 2018:315-36.

10. Lewis ER, Leverenz EL, Bialek WS. *Vertebrate inner ear*: CRC-Press; 1985.
11. Majeed S, Farooqi S, Jamshed A. Vestibular Disorders and Their Impact on Balance and Mobility. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2023;17(03):686-.
12. Wolfe J, KLUENDER K, LEVI D, BARTOSHUK L, HERZ R, KLATZKY R, et al. *Sensation and Perception* (Sunderland, MA: Sinauer). 2006.
13. Goldberg JM, Wilson VJ, Cullen KE, Angelaki DE, Broussard DM, Buttner-Ennever J, et al. *The vestibular system: a sixth sense*: Oxford University Press, USA; 2012.
14. Nandi R, Luxon LM. Development and assessment of the vestibular system. *Int J Audiol*. 2008;47(9):566-77.
15. Ornitz EM, Atwell CW, Walter DO, Hartmann EE, Kaplan AR. The maturation of vestibular nystagmus in infancy and childhood. *Acta Oto-Laryngologica*. 1979;88(1-6):244-56.
16. Jones SM, Jones TA, Mills KN, Gaines GC. Anatomical and Physiological Considerations in Vestibular Dysfunction and Compensation. *Seminars in hearing*. 2009;30(4):231-41.
17. Tian J-R, Shubayev I, Baloh RW, Demer JL. Impairments in the initial horizontal vestibulo-ocular reflex of older humans. *Experimental brain research*. 2001;137:309-22.
18. Minor LB. Gentamicin-induced bilateral vestibular hypofunction. *Jama*. 1998;279(7):541-4.
19. McCall AA, Miller DM, Yates BJ. Descending influences on vestibulospinal and vestibulosympathetic reflexes. *Frontiers in neurology*. 2017;8:112.
20. Murray AJ, Croce K, Belton T, Akay T, Jessell TM. Balance control mediated by vestibular circuits directing limb extension or antagonist muscle co-activation. *Cell reports*. 2018;22(5):1325-38.
21. Mohl JT, Pearson JM, Groh JM. Monkeys and humans implement causal inference to simultaneously localize auditory and visual stimuli. *Journal of Neurophysiology*. 2020;124(3):715-27.
22. Agrawal Y, Smith PF, Rosenberg PB. Vestibular impairment, cognitive decline and Alzheimer's disease: balancing the evidence. *Aging & mental health*. 2020;24(5):705-8.
23. Gassmann KG, Rupperecht R. Dizziness in an older community dwelling population: a multifactorial syndrome. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(3):278-82.
24. Barin K, Dodson EE. Dizziness in the elderly. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2011;44(2):437-54, x.
25. Boulton C, Murphy J, Sloane P, Mor V, Drone C. The relation of dizziness to functional decline. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(9):858-61.
26. Redfern MS, Jennings JR, Martin C, Furman JM. Attention influences sensory integration for postural control in older adults. *Gait & posture*. 2001;14(3):211-6.
27. Westlake KP, Culham EG. Sensory-Specific Balance Training in Older Adults: Effect on Proprioceptive Reintegration and Cognitive Demands. *Physical therapy*. 2007;87(10):1274-83.
28. Adkin AL, Frank JS, Carpenter MG, Peysar GW. Fear of falling modifies anticipatory postural control. *Experimental brain research*. 2002;143(2):160-70.
29. Hadjistavropoulos T, Carleton RN, Delbaere K, Barden J, Zwakhalen S, Fitzgerald B, et al. The relationship of fear of falling and balance confidence with balance and dual tasking performance. *Psychology and aging*. 2012;27(1):1-13.
30. Wetmore SJ, Eibling DE, Goebel JA, Gottshall KR, Hoffer ME, Magnusson M, et al. Challenges and opportunities in managing the dizzy older adult. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;144(5):651-6.
31. Rauch SD, VELAZQUEZ-VILLASEÑOR L, Dimitri PS, Merchant SN. Decreasing hair cell counts in aging humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;942(1):220-7.
32. Alvarez JC, Díaz C, Suárez C, Fernández JA, González del Rey C, Navarro A, et al. Aging and the human

- vestibular nuclei: morphometric analysis. *Mechanisms of ageing and development*. 2000;114(3):149-72.
33. Kevetter GA, Leonard RB. Decreased expression of calretinin and calbindin in the labyrinth of old gerbils. *Brain research*. 2002;957(2):362-5.
34. Taylor RR, Jagger DJ, Saeed SR, Axon P, Donnelly N, Tysome J, et al. Characterizing human vestibular sensory epithelia for experimental studies: new hair bundles on old tissue and implications for therapeutic interventions in ageing. *Neurobiology of aging*. 2015;36(6):2068-84.
35. Maes L, Dhooge I, D'Haenens W, Bockstael A, Keppler H, Philips B, et al. The effect of age on the sinusoidal harmonic acceleration test, pseudorandom rotation test, velocity step test, caloric test, and vestibular-evoked myogenic potential test. *Ear and hearing*. 2010;31(1):84-94.
36. Agrawal Y, Zuniga MG, Davalos-Bichara M, Schubert MC, Walston JD, Hughes J, et al. Decline in semicircular canal and otolith function with age. *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2012;33(5):832-9.
37. Wan G, Ji L, Schrepfer T, Gong S, Wang GP, Corfas G. Synaptopathy as a Mechanism for Age-Related Vestibular Dysfunction in Mice. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019;11:156.
38. Tighilet B, Bordiga P, Cassel R, Chabbert C. Peripheral vestibular plasticity vs central compensation: evidence and questions. *Journal of neurology*. 2019;266:27-32.
39. Deems DA, Deems RO, O'Malley Jr BW. Managing challenges in an aging vestibular system: Rehabilitation strategies normalize balance function in a cohort of patients up to 99 years. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2019;98(1):37-43.
40. Mancini M, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, King L, Chiari L, et al. ISway: a sensitive, valid and reliable measure of postural control. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2012;9:59.
41. MacKinnon CD. Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handbook of clinical neurology*. 2018;159:3-26.
42. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age and ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii7-ii11.
43. Westlake KP, Johnson BP, Creath RA, Neff RM, Rogers MW. Influence of non-spatial working memory demands on reach-grasp responses to loss of balance: Effects of age and fall risk. *Gait & posture*. 2016;45:51-5.
44. Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Physical therapy*. 2009;89(5):484-98.
45. Mahoney JR, Cotton K, Verghese J. Multisensory Integration Predicts Balance and Falls in Older Adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2019;74(9):1429-35.
46. Mahoney JR, Verghese J. Does Cognitive Impairment Influence Visual-Somatosensory Integration and Mobility in Older Adults? *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2020;75(3):581-8.
47. Patel P, Lamar M, Bhatt T. Effect of type of cognitive task and walking speed on cognitive-motor interference during dual-task walking. *Neuroscience*. 2014;260:140-8.
48. Woytowicz EJ, Sours C, Gullapalli RP, Rosenberg J, Westlake KP. Modulation of working memory load distinguishes individuals with and without balance impairments following mild traumatic brain injury. *Brain injury*. 2018;32(2):191-9.
49. Furman JM, Redfern MS, Jacob RG. Vestibulo-ocular function in anxiety disorders. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*. 2006;16(4-5):209-15.
50. Han BI, Song HS, Kim JS. Vestibular rehabilitation therapy: review of indications, mechanisms, and key exercises. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2011;7(4):184-96.
51. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Health, functional, and psychological outcomes among older persons with chronic dizziness. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(4):417-21.

52. Han BI, Han BI. Vestibular Rehabilitation Therapy: Review of Indications, Mechanisms, and Key Exercises. Simplified Vestibular Rehabilitation Therapy. 2021:1-16.
53. Whitney SL, Sparto PJ, Furman JM, editors. Vestibular rehabilitation and factors that can affect outcome. *Seminars in neurology*; 2020: Thieme Medical Publishers.
54. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, Anson ER, Carender WJ, Hoppes CW, et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an updated clinical practice guideline from the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2022;46(2):118.
55. Valentina M, Ana Š, Valentina M, Martina Š, Željka K, Mateja Z. Virtual reality in rehabilitation and therapy. *Acta Clinica Croatica*. 2013;52(4.):453-7.
56. Bergeron M, Lortie CL, Guitton MJ. Use of virtual reality tools for vestibular disorders rehabilitation: a comprehensive analysis. *Advances in medicine*. 2015;2015.
57. Viziano A, Micarelli A, Augimeri I, Micarelli D, Alessandrini M. Long-term effects of vestibular rehabilitation and head-mounted gaming task procedure in unilateral vestibular hypofunction: a 12-month follow-up of a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*. 2019;33(1):24-33.
58. Park JH, Jeon HJ, Lim E-C, Koo J-W, Lee H-J, Kim H-J, et al. Feasibility of eye tracking assisted vestibular rehabilitation strategy using immersive virtual reality. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2019;12(4):376-84.
59. Jönsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *Journal of vestibular research*. 2004;14(1):47-52.
60. Delgado F, Der Ananian C. The use of virtual reality through head-mounted display on balance and gait in older adults: A scoping review. *Games for Health Journal*. 2021;10(1):2-12.
61. Micarelli A, Viziano A, Augimeri I, Micarelli D, Alessandrini M. Three-dimensional head-mounted gaming task procedure maximizes effects of vestibular rehabilitation in unilateral vestibular hypofunction: a randomized controlled pilot trial. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2017;40(4):325-32.
62. Micarelli A, Viziano A, Micarelli B, Augimeri I, Alessandrini M. Vestibular rehabilitation in older adults with and without mild cognitive impairment: Effects of virtual reality using a head-mounted display. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2019;83:246-56.
63. Rosiak O, Krajewski K, Woszczak M, Jozefowicz-Korczynska M. Evaluation of the effectiveness of a Virtual Reality-based exercise program for Unilateral Peripheral Vestibular Deficit. *Journal of Vestibular Research*. 2018;28(5-6):409-15.
64. Seddighi-Khavidak M, Tahan N, Akbarzadeh-Baghban A. Comparing the effects of vestibular rehabilitation with and without lavender oil scents as an olfactory stimulus on balance, fear of falling down and activities of daily living of people with multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Disability and rehabilitation*. 2022;44(13):3132-8.
65. Wollesen B, Scrivener K, Soles K, Billy Y, Leung A, Martin F, et al. Dual-task walking performance in older persons with hearing impairment: Implications for interventions from a preliminary observational study. *Ear and hearing*. 2018;39(2):337-43.
66. Gabriel GA, Harris LR, Gnanasegaram JJ, Cushing SL, Gordon KA, Haycock BC, et al. Vestibular perceptual thresholds in older adults with and without age-related hearing loss. *Ear and hearing*. 2022;43(2):420-35.
67. Alfakir R. Studying subjective hearing loss in older adults measured by speech, spatial, and quality of hearing scale within the framework of the ICF core set for hearing loss. *Hearing, Balance and Communication*. 2022;20(4):230-9.
68. Maes L, De Kegel A, Van Waelvelde H, Dhooge I. Association between vestibular function and motor performance in hearing-impaired children. *Otology & Neurotology*. 2014;35(10):e343-e7.
69. Negahban H, Nassadj G. Effect of hearing aids on static balance function in elderly with hearing loss. *Gait & posture*. 2017;58:126-9.

70. Wei J, Hu Y, Zhang L, Hao Q, Yang R, Lu H, et al. Hearing impairment, mild cognitive impairment, and dementia: a meta-analysis of cohort studies. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2018;7(3):440-52.

YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
 - a. Dil
 - b. Temel İlkeler
 - c. Makale türleri ve genel biçimleri
 - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

YAYIN HAKKI ve YAZARLIK

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

ETİK KURALLAR

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

YAZININ HAZIRLANMASI

Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından (www.equator-network.org/home/) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) ulaşılabilir.

Yazı Türleri

Araştırma makalesi

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

Derleme makalesi

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

Olgu sunumları

Olgu sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

Editöre mektuplar

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

Dergiye başvuran makalelerin genel formatı

	Bölümler	Kelime Sayısı- Ana Metin *	Kelime Sayısı- Öz	Anahtar Sözcük Sayısı
Araştırma Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
Derleme Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
Olgu Sunumu	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
Editöre Mektup	yapılandırılmamış	1000	-	-

*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

Öz (Abstract)

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar sözcükler (Key words)

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

Giriş

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

Bulgular

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

Tablolar ve Tablo Başlıkları

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: *, **, ***, †, ‡, §, ¶.

Şekiller ve Şekil Alt Yazıları

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

Örnek: Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

Tartışma

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

Teşekkür

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örnekler https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

Dergi Makaleleri

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editoryal:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Kitaplar ve Diğer Monograflar

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

Elektronik Materyal

- ***Sadece internet’de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Bir web sitesinin bir bölümü:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderiniz. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

Makaleyi göndermeden önce; lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

Gönderimi tamamlamadan önce; aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
 - Yazının başlığı ve kısa başlığı
 - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
 - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
 - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
 - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme
 - Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
 - Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

Revizyon gerektiği durumlarda yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir "Danışmanlara Yanıt" belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

KABUL SONRASI

Son kontrol (proof): Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

DOI numarası: Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

Basılan yazılar: Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

İletişim:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
(DEU Tıp Derg)

Yayın Koordinatörlüğü

35340 İnciraltı-Balçova/ İZMİR

E posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
 - a. Language
 - b. Basic Principals
 - c. Types of Articles and General Format
 - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

SCOPE and MAIN POLICIES

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

II

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

COPYRIGHT and AUTHORSHIP

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to “J DEU Med” by the “Copyright Transfer Form” (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

ETHICAL GUIDELINES

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with “*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*” (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with “*International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*” (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or “*Guide for the care and use of laboratory animals*” (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Language

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

Basic Principles

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) .

Types of articles accepted for submission

Research article

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

Review article

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

Case report

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

Letter to the Editor

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

General format and length of types of articles accepted for submission

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

Manuscript Sections

Title (Başlık)

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

Abstract (Öz)

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

Keywords (Anahtar sözcükler)

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

Introduction

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

Materials and Methods

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

Results

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

Tables

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: *, **, ***, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

Figures

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

Example: Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

Discussion

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

Acknowledgements

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

References

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Please find below the examples for the most frequently used references:

Articles in Journals

- **Standard journal article (with six or less authors):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Books and Other Monographs

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

Electronic Material

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

SUBMISSION of the MANUSCRIPT

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

Before submitting the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and ≤ 9 should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

Before ending the submission, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
 - o The title and short title
 - o The name, affiliation and academic degree of each author
 - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
 - o The word count for the main text and the abstract
 - o Number of figures, tables and number of references
 - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
 - o Sources of support
 - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

If a revision is required, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

POST ACCEPTANCE

Proofs: Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

DOI number: Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal’s webpage.

Offprints: The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

Correspondance:

Dokuz Eylül University Medical Faculty

(J DEU Med) Editorial Office

35340 – IZMIR/TURKEY

E-mail: tipdergisi@deu.edu.tr

Phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>