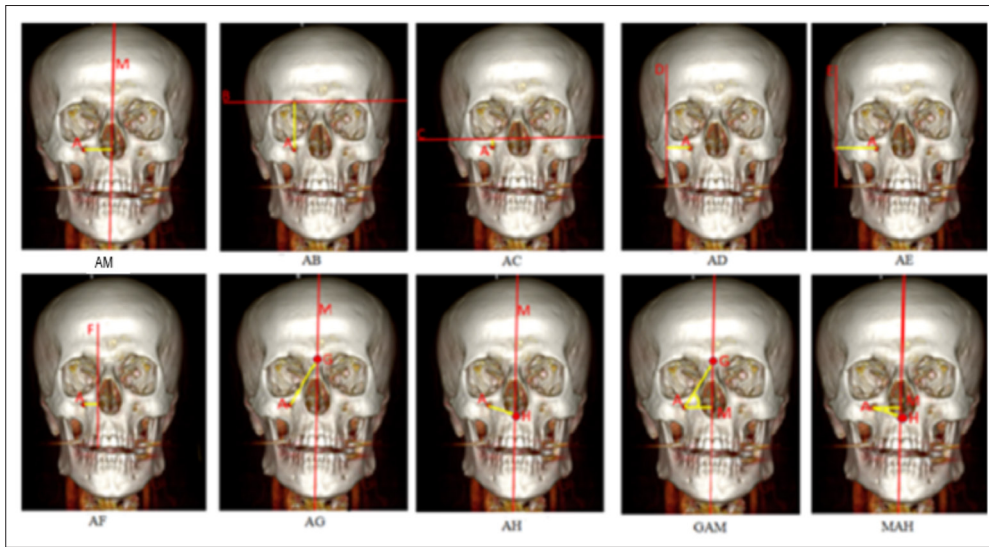




Cilt/Volume 5
Sayı / Number 1
Nisan / April
2021

Medical Journal of Western Black Sea

Batı Karadeniz Tıp Dergisi



COVID-19'lu veya COVID-19 Saptanan Gebelerde Holistik Yaklaşım
Holistic Approach in Pregnant Women with COVID-19

Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Karşılaştırmalı Analizi (Benchmarking): Türkiye ve İspanya Örneği

Comparative Analysis of Primary Health Care (Benchmarking): The Example of Turkey and Spain

Lezzet Algısının Oluşmasında Çevresel ve Genetik Faktörlerin Etkileri
Effects of Environmental and Genetic Factors on the Taste Perception

Behçet Hastalığı ile İnterlökin-4 gen (VNTR) Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Behçet's Disease and Interleukin-4gene (VNTR) Polymorphism

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Çevrimiçi Oyun Bağımlılığının Stres, Anksiyete, Depresyon ve Başarı Üzerine Etkisi

Effects of Online Game Addiction on Stress, Anxiety, Depression and Success at Students of Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine

Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi Profilaksisinde Çift Doz Fosfomisin ile Siprofloksasinin Karşılaştırılması

Comparison of Double Dose Fosfomycin and Ciprofloxacin in The Prophylaxis of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy

Total Diz Artroplastisi Uygulanan Hastalarda Turnike Kullanımının Alt Ekstremitte Venöz Sistem Üzerine Etkisi

Tourniquet Effect on the Lower Extremity Venous System in the Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty

Investigation of Topotecan and Folic Acid Effect in Jar Choriocarcinoma Cell Culture
JAR Koryokarsinom Hücre Kültüründe Topotecan ve Folik Asit Etkisinin İncelenmesi

A Comparison Between Modified Radical Mastectomy and Breast-Conserving Surgery Concerning the Quality of Life in Patients with Breast Cancer Under 50 Years of Age
Elli Yaş Altı Meme Kanseri Hastalarında Modifiye Radikal Mastektomi ve Meme Koruyucu Cerrahinin Yaşam Kalitesi Açısından Karşılaştırılması

Ultrasonografik Karakteristikler of Thyroid Nodules in Predicting the Malignancy and the Role of the Cytopathologist

Maligniteyi Öngörmeye Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Özellikleri ve Sitopatoloğun Rolü

Determination of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients at Risk of Breast and/or Ovarian Cancer by Next Generation Sequencing in the Isparta Region

Isparta Bölgesinde Meme ve/veya Over Kanseri Riski Taşıyan Hastalarda BRCA1 ve BRCA2 Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Belirlenmesi

Cerrahi Dumanın Ameliyathane Çalışanlarına Etkisi

The Effect of Surgical Smoke on Operating Room Employees

Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması

Reporting of Observational Studies in Epidemiology: Turkish Adaptation of STROBE Criteria

Foramen Infraorbitale'nin Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Foramen Infraorbitale by Three Dimensional Reconstruction Method

Predispozan bir Aspergillus Olgusunda Postoperatif Gelişen Bronkoplevral Fistül: Radyolojik Değerlendirmesi

Postoperative Developing Bronchopleural Fistula in a Patient Having A Predisposing Aspergillus: Radiological Evaluation

Rapidly Progressed SARS-CoV-2 Infection: A Case Report

Hızlı İlerleyen SARS-CoV-2 Enfeksiyonu: Olgu Sunumu

Prenatal Sonographic Diagnosis of Meckel-Gruber Syndrome: A Case Report

Meckel-Gruber Sendromunun Prenatal Sonografik Tanısı: Olgu Sunumu



dergipark.org.tr/baktipd

Türkiye'nin Kamuda İlk ve Tek Obezite ve Diyabet Merkezi

BEÜ OBEZİTE VE DİYABET MERKEZİ



ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
OBEZİTE VE DİYABET UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İncivez Mah. Milli Egemenlik Cad. Kozlu Sahil Yolu
No: 154 (KYK Yurtları Yanı) Merkez / ZONGULDAK
Tel: 0 (372) 291 24 44



OBİM EASOCOM

T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi

EASO Collaborating Centre for Obesity Management



Baş Editör / Chief Editor

Taner BAYRAKTAROĞLU, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, baytaner@beun.edu.tr baytaner@yahoo.com

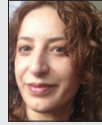
Temel Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Basic Medical Sciences Section Editors



Veysel Haktan ÖZÇAKMAK
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD



Hale SAYAN ÖZÇAKMAK
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD



Meryem AKPOLAT FERAH
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD



Zehra SAFİ ÖZ
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD



Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biostatistik AD



Ertuğrul DALGIÇ
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD



Yasin HAZER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi



Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Internal Medical Sciences Section Editors



Taner BAYRAKTAROĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD



Esra ACIMAN DEMİREL
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD



Emel HAZİNEDAR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD



Sakin TEKİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD



Ömercan TOPALOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Surgical Medical Sciences Section Editors



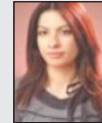
Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD



Mehmet Orçun AKDEMİR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD



Önder ÇINAR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD

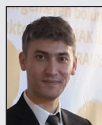


Bengü Gülhan AYDIN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anestezi ve Reanimasyon AD

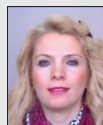


Burçin ACUNER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik,
Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD

Yardımcı Editörler / Associate Editors



Salih ERDEM
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Fizyoloji AD



Türkan AKYOL GÜNER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Sosyal Hizmetler Bölümü



Emine FİDAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi



Biyoistatistik Danışmanları / Consultants in Statistics



Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

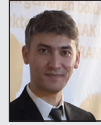


Mustafa Agah TEKİNDAL
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi



Harun YONAR
Konya Selçuk Üniversitesi

Teknik Destek / Technical Support



Salih ERDEM
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Türkçe Redaksiyon Kurulu / Turkish Redaction Board



Gül Banu DUMAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Betül MUTLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Muhittin TURAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Hasan ÖZER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Osman DARICAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü

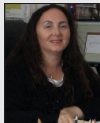


Serdar Deniz ÖZDEMİR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Nuray KARAKAYA
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü

İngilizce Redaksiyon Kurulu / English Redaction Board



Okşan DAĞLI
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Eda Baki ZENGİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Oya BARUTÇU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Ümran ÜSTÜNBAŞ
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Hazal Gül İNCE TUGAYTİMUR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



İnan TEKİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü

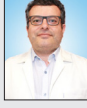


Sevilay YILDIRIM
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü

Danışma Kurulu / Advisory Board



Hakan AKBULUT
Ankara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Medikal Onkoloji BD



Volkan HANCI
Dokuz Eylül Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon AD



K. Gonca AKBULUT
Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD



Tahir Kansu BOZKURT
Greatwestern Hospital,
Birleşik Krallık



Ahmet GÜL
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Romatoloji BD



Derya KARADENİZ
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD



Güler ÖZTÜRK
Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD



Atakan SEZER
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD



Bülent Sabri CİĞALI
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Anatomi AD



Dikmen DÖKMECI
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD



Gülnur KIZILAY
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD



Nurettin AYDOĞDU
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

A. Görkem Mungan
Ahmet Bayar
Ahmet Dursun
Ahmet Eksal Kargı
Ali Borazan
Ali Uğur Emre
Aykut Barut
Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu
Ayşe Kubat Üzümlü
Ayşe Semra Demir Akca
Banu Alıncıoğlu
Banu Doğan Gün
Bekir Hakan Bakkal
Bengü Gülhan Aydın
Berrak Güven
Bilgin Kadri Arıbaş
Burak Bahadır
Burçin Acuner
Bülent Akduman
Canan Külah
Cenk Murat Özer
Duygu Erdem
Eksal Kargı
Emine Yılmaz Sipahi
Ercan Şahin
Erol Aktunç
Ertuğrul Dalgıç
Esra Acıman Demirel
Faruk Kutlutürk
Ferit Akgül
Ferruh Niyazi Ayoğlu
Figen Barut
Fürüzan Köktürk
Fusun Cömert
Gamze Küçükosman
Gamze Yurdakan
Gonca Handan Üstündağ
Görken Sel
Güleniz Karadeniz
Çakmak
Günnur Özbakış Deniz
Hale Sayan Özçamrak
Hande Aydemir
Hilal Ayoğlu
Hüseyin Engin
İnci Turan
İshak Özel Tekin

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Genetik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyokimya
İstanbul Üni, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metab. Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anatomi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Nöroloji
Tokat-Gaziosmanpaşa Üni, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metab.Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kardiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Halk Sağlığı
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyoistatistik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İmmünoloji

Kanat Güllü
Kemal Karakaya
Kerem Atalar
Levent Atık
M. Meltem Tor
Mehmet Ali Kurçer
Mehmet Araslı
Mehmet Kara
Mehmet Orçun Akdemir
Mertol Gökçe
Meryem Akpolat Ferah
Muammer Bilici
Muhammet Kamil Turan
Murat Can
Murat Kalaycı
Murat Songür
Mustafa Cömert
Mustafa Çağatay Büyükuysal
N. Aydın Mungan
Nejat Demircan
Nihal Pişkin
Önder Çınar
Özcan Pişkin
Özlem Elmas
Pınar Aslan Koşar
Rafet Koca
Raşan Dilek Okyay
Selçuk Keser
Selda Sarıkaya
Selim Aydemir
Serpil Salman
Sibel Konyalıoğlu
Suat Hayri Uğurbaş
Sultan Şevik Elicora
Şehmus Ertop
Şenay Özdoğal
Şükran Öztürk
Taner Bayraktaroğlu
Tarık Akar
Ülkü Özmen
Ümmühanı Özel Türkçü
Veysel Haktan Özçamrak
Vildan Çakır Kardeş
Yasin Öztürk
Yücel Üstündağ
Zehra Safi Öz

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anatomi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Halk Sağlığı
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İmmünoloji
Karabük Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göz Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Karabük Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyoistatistik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi
Isparta-Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
İstinye Üniversitesi, Endokrinoloji
İzmir-Ege Üniversitesi, Eczacılık
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göz Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Muğla-Sıtkı Koçman Üniversitesi, Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji



Medical Journal of Western Black Sea



Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır.
Official Journal of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.
Yılda üç kez yayınlanır / Published three times per year

eISSN: 2587-0602

Cilt/Volume 5 Sayı / Number 1 Nisan / April 2021



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Adına İmtiyaz Sahibi
Owner on behalf of Zonguldak Bülent Ecevit University
Rektör/Rector Prof. Dr. Mustafa ÇUFALI



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Owner on behalf of Faculty of Medicine Zonguldak Bülent Ecevit University
Dekan V. / Dean Prof. Dr. Murat CAN

Yönetim Yeri / Head Office

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, 67600, Zonguldak, Türkiye



Editör / Editor
Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
baytaner@beun.edu.tr
baytaner@yahoo.com
baktipd@gmail.com

Yayın Hizmetleri / Publishing Services

Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara, Tel: 0312 222 44 06
www.bulustasarim.com.tr

Yayın Türü / Publication type

Elektronik ortamda yayınlanmaktadır / Yaygın Süreli
It is published electronically / Periodical

Yılda üç kez yayınlanır (Nisan, Ağustos, Aralık)
Published three times per year (April, August, December)

Bu dergideki yazıların yayım standartlarına uygunluğu, dizimi, Türkçe ve İngilizce özetlerin ve kaynakların kontrolü ile derginin yayıma hazır hale getirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir. Makalelerin benzerlik oranları işleme alınmaktadır

Review of the articles conformity to publishing standards in this journal, typesetting, review of English and Turkish abstracts and references, and publishing process are under the responsibility of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine. The similarity rates of the articles are processed.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

“Batı Karadeniz Tıp Dergisi”, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bilimsel yayım organıdır. Ulusal ve uluslararası tüm kurum ve kişilerle elektronik olarak ücretsiz ulaşmayı hedefleyen hakemli bir dergidir. Dergi yılda üç kez olmak üzere Nisan-Ağustos ve Aralık aylarında yayımlanır. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizcedir.

Derginin amacı Türkiye’de ve yurtdışında ilgili alanlarda yapılan nitelikli araştırma çalışmalarını ulusal ve uluslararası bilim ortamına sunarak duyurmak, paylaşmak ve sürekli bir eğitim platformu oluşturarak bilimsel ve sosyal iletişimin sağlanmasına katkıda bulunmaktır.

Dergide bu amaçla doğrultusunda Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri alanında özgün araştırmalar, olgu sunumları, derlemeler, kısa bilgi makalesi, editöre mektup, biyografi yazıları ve makale biçimine getirilen toplantı bildirileri yayımlanır. Kongre, sempozyum, elektronik ortamda sunulmuş bildiriler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir.

Bu dergiye gönderilen yazılar, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması şartı ile kabul edilir.

Tüm yazılar önce editör ve yardımcı editörler tarafından ön değerlendirmeye alınır. Daha sonra değerlendirilmesi için derginin bilimsel danışma kurulu üyelerine gönderilir. Yayımlanmak üzere dergiye iletilen tüm makalelerde hakem değerlendirmesine başvurulur. Gerekli durumlarda düzeltmeler yapılabilir. Yazarlardan bazı soruların yanıtlanması ve eksiklerin tamamlanması istenebilir. Dergide yayımlanmasına karar verilen yazılar sayfa düzenlenmesi sürecine alınır. Bu aşamada yazılar tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir. Yazılar yayım öncesi son şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen makalede belirtilen yazarların çalışmaya belirli bir oranda katkısının olması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Yazarlar, yazar sıralamasını yayım hakkı devir formunda imzalı olarak belirtmek zorundadır. Yazarların tümünün ismi, yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “Teşekkür” kısmında sıralanabilir.

ETİK SORUMLULUK

- Etik kurallara uyulmamasından doğacak her türlü sorumluluk yazar(lar)a aittir.
- “İnsan” ögesini içeren tüm çalışmalarda Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (http://www.wma.net/en/30_publications/10policies/b3/index.html) ilkesi kabul edilir. Dolayısıyla yayımlanmak üzere gönderilen tüm makalelerde yukarıda belirtilen kurulun etik standartlarına uyulduğu belirtilmelidir. Bu çalışmalarda yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde çalışmanın yukarıdaki prensiplere uygun olarak yapıldığını, etik kuruldan onay ve çalışmaya katılmış bireylerden/ebeveynlerinden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını bildirmeleri gereklidir. Yerel veya uluslararası etik kurullardan alınan gerekli tüm onay belgeleri de makale ile birlikte gönderilmelidir.
- “Hayvan” ögesi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda ise yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve çalışmanın yapıldığı kurumdaki hayvan deneyleri etik kuruldan onay aldıklarını bildirmeleri gereklidir.
- Çalışma etik kurul onayı alınmasını gerektiriyor ise, alınan onay belgesi makale ile birlikte dergi yayım kuruluna gönderilmelidir.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. var ise yazarlar; yayım hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.
- Eğer makalede doğrudan ya da dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destekte bulunan kurum varsa yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkinin olmadığını ya da varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.

- Editörler ve yayımcı, reklam amacıyla dergide yayımlanan ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda sorumluluk kabul etmemektedir.

Hastalar ve çalışmaya katılanların gizlilik ve mahremiyeti:

- Özellikle hastanın adı, adının kısaltılması, hasta protokol numaraları ve kayıt numarası kullanılmamalıdır.
- Hasta onayı ve/veya gözle ilişkin özel bir bulgu olmadıkça fotoğraflarda gözler maskelenmeli ve hastanın tanınmayacağı şekilde getirilmelidir.
- Tanımlayıcı bilgiler, bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasisi) yazılı ‘Bilgilendirilmiş Onam’ vermedikçe basılmazlar. ‘Bilgilendirilmiş Onam’ alındığı makalede belirtilmelidir.

EDİTÖRLER, YAZARLAR VE HAKEMLER İLE İLİŞKİLER

Dergiye gönderilen yazıların, dergi yazım kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayım kurulu, yazım kurallarına uymayan yazıları iade etmek, düzeltilmek üzere yazara göndermek ya da şekil açısından yeniden düzeltmek yetkisine sahiptir. Yayım kurulu tarafından düzeltme istenen makalelere, yazar tarafından hakemlere verilen yanıtları içeren ayrı bir yazı eklenmelidir.

Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir.

Makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, fotoğraf vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı ilgili yayım hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen yazılar, körleme danışmanlık (peer-review) sistemine göre yazarların isimleri metinden çıkartılarak editörler kurulu tarafından hakemlere gönderilir. Yazarlara da, yazının hangi hakemlere gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Editör, makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği gözden geçirme süreci, hakemlerin eleştirileri ya da verilen sonuçlar) yazarlar ya da hakemler dışında kimseye paylaşmaz. Hakemler ve yayım kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Yazarlar altı hafta içinde makalelerinin yayımlanması konusunda bilgilendirilir.

Hakemler yazıları inceledikten sonra, değerlendirmelerini editöre gönderir. Yazının ve editörün izni olmadan hakemlerin değerlendirmeleri basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek, hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

BİLİMSEL MAKALE ÇEŞİTLERİ

Özgün Araştırma

Klinik, laboratuvar, epidemiyolojik ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilir. Özgün araştırma makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Öz (Türkçe ve İngilizce), giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, teşekkür, kaynaklar. Tartışma bölümünü takiben teşekkür bölümünde “çıkarcı tartışması” olup olmadığına dair bilgi verilmelidir.

Derleme

Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri alanındaki güncel konulardan oluşan derlemeler, doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından yazılabilir. Derleme makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Öz (Türkçe ve İngilizce), metin, kaynaklar.

Olgu Sunumu

Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri alanında nadir görülen, tanı ve tedavisinde yenilik ve farklılıklar gösteren, tedavisi tamamlanmış ve takibi yapılmış olgulara yer verilir. Olgu sunumları aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Öz (Türkçe ve İngilizce), giriş, olgu, tartışma, kaynaklar.

YAZIM KURALLARI

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, “Times New Roman” karakteri veya “Arial” yazı karakterlerinde kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

köşesine yerleştirilmelidir. Kapak sayfasına numara yazılmamalıdır. Makaleler "Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu" tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Özgün araştırma yazıları ve derlemeler çift aralıklı olarak en fazla 15 sayfa, olgu sunumları ise 5 sayfayı (öz, kaynaklar, tablo ve şekiller hariç) geçmemelidir. Yazılar "doc" veya "docx" formatında gönderilmelidir. Yazarlar düzeltme yaptıkları dosya üzerinde yapılan değişiklikleri farklı bir renk ile belirtmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

KAPAK SAYFASI

Yazının başlığını (Türkçe ve İngilizce), yazarların isimlerini ve ORCID numaralarını, yazışmaların yapılacağı yazarın adını, çalıştıkları kurumları, açık adresini, telefon ve faks numaralarını, e-posta adresini, ayrıca 40 karakteri geçmeyen bir kısa başlığı içermelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

ÖZ VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

Makalelerde Türkçe ve İngilizce öz (abstract) olmalıdır. Öz, 250 sözcüğü aşmamalı, makaleyi yansıtacak nitelikte olmalı, önemli sonuçlar vermeli ve bunların çok kısa yorumu yapılmalıdır. Özde açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Özgün araştırma makalelerinde Türkçe ve İngilizce özet bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır;

Amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç(lar).

Olgu sunumlarında ise; amaç, olgu (lar), sonuç (lar) bölümlerini içeren yapılandırılmış öz bulunmalıdır.

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler

"Index Medicus: Medical Subject Headings" (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) ile uyumlu olmalı ve en az üç en fazla beş adet olmalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

GİRİŞ

Bu bölümde, araştırmanın neden yapıldığı sorularına yanıt verilmeli, konu ile ilgili geçmiş literatür değerlendirilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılan gereç tanımlanmalı ve uygulanan yöntem ayrıntılı biçimde anlatılmalıdır. Kısaltmalar metinde, tablolarda, resim ve şekillerde ilk geçtiği yerde açıklanmalıdır. Eğer bir marka belirtiliyorsa üretici firmanın adı (şehir, ülke) verilmelidir.

BULGULAR

Elde edilen bulgular açık ve kısa bir şekilde sunulmalıdır. Bu amaçla tablo, grafik ve fotoğraflar kullanılabilir.

TARTIŞMA

Giriş bölümünün tekrarı yapılmadan, bulguların önemi belirtilmelidir. Bu bölümde çalışmanın sonuçları verilmelidir.

TEŞEKKÜR YAZISI

Makalenin sonunda ve kaynaklardan önce, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda parantez içinde belirtilmelidir ve metin içerisinde aldığı numaraya göre kaynak listesinde gösterilmelidir. Kaynak listesi ayrı bir sayfada olmalıdır. Kaynak listesinde "ve ark." (et al.) kısaltması kullanılmamalı, bütün yazarların isimleri belirtilmelidir. Metin içinde kaynak verirken, yazar sayısı iki veya daha az ise tüm yazarlar yazılmalı, ikiden fazla ise ilk yazar adı yazılarak "ve ark." (et al.) kısaltması kullanılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Kaynak bildirme "Uniform Requirements for Manus-

cripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) adlı kılavuzun en son güncellenmiş şekline (Şubat 2006) uymalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Dergi isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus'da dizinlenen dergiler listesine veya <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakınız. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz. Sadece yayımlanmış veya yayımlanmak üzere "baskıda" olan makaleler, kaynaklarda gösterilebilir.

KAYNAKLARIN YAZIMI İÇİN ÖRNEKLER

Dergiler:

Yazar ad(lar)ı, makale adı, dergi adı ("IndexMedicus" ta verilen listeye göre kısaltılmalıdır), yılı, cilt numarası, ilk ve son sayfa numarası.

Shannon KR, Nanda RS. Changes in the curve of Spee with treatment and at 2 years posttreatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004; 125: 589-596.

Çevrim-içi makaleler:

Abood S: Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet yayını]. 2002 Jun [atf 12.08.2002];102(6). Erişim: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Kitaplar:

Bölümün yazarlarının ad(lar)ı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl.

Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial orthopedics with functional appliances. 2nd ed., St. Louis, Mosby; 1997.

Kitap bölümü:

İlgili bölüm yazar ad(lar)ı, ilgili bölüm adı, editör(ler), kitabın adı, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl, ilk ve son sayfa numarası.

Marsh PD, Nyvad B. The oral microflora and biofilms on teeth. In: Fejerskov O, Kidd E, editors. Dental caries the disease and its clinical management. 2nd ed. Blackwell Munksgaard; 2004. 29-48.

TABLolar

Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, her tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Makale içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve kısa-öz bir başlık taşınmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Tablo başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır. Tablolar metin içindeki bilgileri tekrarlamaktan ziyade kendini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. Daha önce yayımlanmış olan bilgi veya tabloların kaynağı, ilgili tablonun altına iliştirilen bir dip not ile belirtilmelidir.

KISALTMALAR

Sözcüğün ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltma kullanılır.

FOTOĞRAF VE ŞEKİLLER, ALTYAZILARI

Resim, şekiller, elektronik fotoğraflar, radyograflar, görüntüleri ve taranmış görüntüleri "jpeg" ya da ".tiff" formatında, piksel boyutu en az 800x600 ve 1000 dpi çözünürlükte kaydedilmeli ve çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Histolojik kesit ve sitoloji fotoğraflarında büyütme ve boyama tekniği belirtilmelidir. Resim ve şekiller metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları makalenin sonunda ayrı bir sayfada verilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları kısa ve açıklayıcı olmalı, metni tekrar etmemelidir. Resim veya şekillerde kullanılan sayı, sembol ve harflerin anlamı açık bir şekilde belirtilmelidir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır.

BAŞVURU VE YAYIN HAKKI DEVİR YAZISI

Yazılı yalnızca derginin çevrimiçi makale değerlendirme sistemi üzerinden kabul edilmektedir (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/baktipd>). Yazı ile birlikte, tüm yazarların imzalı onayını içeren yayın hakkı devir formu dergiye gönderilmelidir (e-posta: baktipd@gmail.com). Yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı ve orijinal bir çalışma ürünü olduğu ifade edilmeli ve yazar isimlerinin yanında imzaları bulunmalıdır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

çatışması olmadığı belirtilmeli ve bunun için "International College of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflict of Interest"e göre hazırlanmış olan "Çıkar Çatışması Formu" doldurulmalı ve Yayın Hakkı Devir Formu ile gönderilmelidir (<http://dergipark.gov.tr/baktipd/page/5815>).

Kabul edilen makalenin yayın hakları "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kuruluna devredilmelidir. Yayın hakkı makalenin basım, çoğaltım ve dağıtım haklarını içermektedir. Yazarlar, "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kurulunun yayın hakkı sahibi olduğunu ve yayının kaynağını belirtmek koşuluyla bu makaleyi ücretsiz olarak internet ortamına açabilir. Bu durumda dergideki orjinal makaleye internet sitesinde çevrimiçi bir bağlantı yaratılmalı ve bağlantı noktasında şu ifade yer almalıdır: "Orijinal makale dergipark.gov.tr/baktipd adresinde yer almaktadır." Dergide basılan tüm makaleler yayın hakkı ile korunmaktadır. Basılmış olan hiç bir materyal "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kurulunun yazılı izni olmadan, herhangi bir şekilde başka bir yerde yayımlanamaz. "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kurulu bu dergide yayımlanan bilgilerden oluşabilecek yanlışlık, eksiklik ve hak iddiaları ile ilgili olarak yasal sorumluluk kabul etmez. Dergide yayımlanan makaleler için yazarlara ve hakemlere herhangi bir ücret ödenmemektedir.

YAZARLAR İÇİN SON KONTROL LİSTESİ

Makalenizi "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" ne göndermeden önce lütfen bu bölümdeki maddelerle karşılaştırarak eksik olmadığından emin olunuz.

- Editöre başvuru mektubu
- Çıkar çatışması formu
- Kapak sayfası
- Makalenin metni
- Özet (Türkçe) (İngilizce)
- Kaynaklar (Ayrı sayfada)
- Tablolara ve grafiklere
- Resimler ve şekiller

YAYIN POLİTİKASI ve ETİK KURALLAR

Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmayı halka ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Tüm dergi kâğıtları, aslına uygun şekilde atıfta bulunduğunuz sürece, herhangi bir ortam veya formatta herhangi bir ticari olmayan kullanım, paylaşım, uyarılama, dağıtım ve çoğaltmaya izin veren [Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) koşulları altında dağıtılır yazar (lar) ve kaynak.

Makale İşleme Ücretleri

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Batı Karadeniz Tıp Dergisi'nin yayın maliyetlerini desteklediği için, makale işleme ücreti ve dergideki diğer yayın ücretleri yazarlar için ücretsizdir.

Telif hakkı uyarısı

Yazarların telif hakları vardır, ancak makalelerinde yayıncıya özel lisans hakları vardır *.

Yazarlar şu haklara sahiptir:

- Son kullanıcı lisansını ve bu dergideki kaydın sürümüne DOI bağlantısını içerdiği sürece makalelerini "Kişisel Kullanım Haklarına" ** göre paylaşın.
- Fikri mülkiyet haklarını koruyun (araştırma verileri dahil).
- Yayımlanan çalışma için uygun atıf ve itibar.

* Ticari kullanım yapma ve yetkilendirme hakkını içerir.

** Kişisel kullanım hakları

Yazarlar makalelerini tamamen veya kısmen bilimsel, ticari olmayan amaçlarla kullanabilirler:

- Yazarın sınıf öğretiminde bir yazar tarafından kullanılması (kopya, kâğıt veya elektronik dağıtım dahil)
- Kopyaların (e-posta yoluyla dahil) bilinen araştırma meslektaşlarına kişisel kullanımları için dağıtılması (ancak Ticari Kullanım için değil)
- Bir tez veya teze dahil etme (ticari olarak yayınlanmaması şartıyla)
- Yazarın eserlerinin sonraki bir derlemesinde kullanımı
- Makaleyi kitap uzunluğuna genişletme
- Diğer türev çalışmaların hazırlanması (ancak Ticari Kullanım için değil)
- Başka çalışmalarda bölümlerin veya alıntılarının kullanılması veya yeniden kullanılması

Telif Hakkı Bildirimi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi yazar (lar) kısıtlama olmaksızın telif hakkını verir. Dergi ayrıca yazar (lar) ın yayın haklarını kısıtlama olmaksızın korumasına izin verir.

Gizlilik Bildirimi

Bu dergi sitesine girilen isimler ve e-posta adresleri, yalnızca bu derginin belirtilen amaçları için kullanılacaktır ve başka herhangi bir amaç için veya başka bir taraf tarafından sunulmayacaktır.

Akran Değerlendirmesi Politikası

Genel bilgi

Yazarlardan ve hakemlerden makalelerini ve raporlarını Dergipark (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/baktipd>) çevrimiçi sistemimiz aracılığıyla göndermelerini istiyoruz. Bu sistemin kullanımına yardımcı olacak çevrimiçi bir yardım kılavuzu ve herhangi bir teknik sorun için [e-posta ile iletişime](mailto:iletisim@dergipark.org.tr) geçebilirsiniz .

Editöryal kararlar

Editöryal kararlar, oyları sayma veya sayısal sıralama değerlendirmeleri meselesi değildir ve her zaman çoğunluk tavsiyesine uymayız. Her bir hakem tarafından ve yazarlar tarafından ortaya atılan argümanların gücünü değerlendirmeye çalışırız ve ayrıca her iki taraf için de mevcut olmayan diğer bilgileri de değerlendiriliriz. Başlıca sorumluluklarımız okuyucularımıza ve genel olarak bilim topluluğuna karşıdır ve onlara en iyi nasıl hizmet edeceğimize karar verirken, her bir makalenin iddialarını da dikkate alınan değerleriyle karşılaştırmalıyız.

Gözden geçirenler, belirli bir eylem planı önerebilirler, ancak belirli bir makalenin diğer gözden geçirenlerinin farklı teknik uzmanlığa ve / veya görüşlere sahip olabileceğini ve editörlerin çelişkili tavsiyeler dayanarak bir karar veremeleri gerekebileceğini unutmamalıdır. Bu nedenle en yararlı raporlar, editörlere bir kararın dayandırılması gereken bilgileri sağlar. Yayının lehinde ve aleyhindeki argümanların ortaya konması editörler için bir tavsiye niteliğindedir karar editörler kurulu tarafından verilir.

Çift kör akran incelemesi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi, çift kör bir eş inceleme seçeneği sunar. Ne hakemler ne de yazarlar birbirlerine açıklanmaz. Yazarlar makale gönderimi sırasında tercih edilen ve tercih edilmeyen hakemler önerebilirler. Ancak, hakemlerin nihai seçimi editör (ler) tarafından belirlenecektir.

Gözden geçirenlerden, makale değerlendirilirken, editörün bilgisi olmadan yazarlara kendilerini tanıtmamalarını rica ediyoruz. Bu mümkün değilse, yazarlardan, bir gözden geçiren yazara kimliğini açıkladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede editörü bilgilendirmelerini isteriz.

Akran değerlendirme süreci

Akran değerlendirme süreci, yayımlanan makalelerin kalitesinin sağlanması için ana mekanizmadır. Bu amaçla, gönderilen makaleler, yüksek kaliteli gönderilerin kabul edilmesini ve yayınlanmasını sağlamak için titizlikle hakem tarafından incelenir. Bir makaleyi kabul etme kararı, yalnızca çalışma içeriğinin bilimsel geçerliliğine ve orijinalliğine dayanmaz; İnovasyon düzeyi, yeni bilgilerin kapsamı ve önemi, dikkate alınan diğer makaleler ile karşılaştırıldığında, Derginin geniş bir konu yelpazesini temsil etme ihtiyacı ve Dergi için genel uygunluk gibi diğer faktörler de dikkate alınır. Akran değerlendirme süreci, aşağıdaki adımlardan bahsedildiği gibi takip edilir:

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

1. İlk başta, editör (ler), her bir makaleyi yenilik, okuyucularımız için ilgi ve hakem değerlendirmesinde rekabet etme şansı için değerlendirerek ilk filtre görevi görür. Yine de bu süreç, daha uzmanlaşmış bir dergi için daha uygun olan makalelerin beyhude döngülerini ortadan kaldırarak yazarlar ve hakemler için zaman tasarrufu sağlar. Hakem değerlendirmesine başlamadan önce bu aşamada yazarlardan değişiklikler / düzeltmeler talep edilebilir.
2. İkinci adımda, editörler genellikle konunun uzmanı olan iki hakem seçerler. Genellikle, istatistik veya belirli bir teknik için bir uzman dahil ederiz. Gözden geçirenler, editör (ler) e önerilerde bulunacaktır.
3. Yazarlar, profilindeki inceleme süreci boyunca makalenin ilerlemesini izleyebilirler.
4. Gönderilen makaleler aşağıdaki kararlardan biri haline getirilecektir: **Gönderiyi Kabul Et: Gönderim** revizyon yapılmadan kabul edilecektir. **Gerekli Revizyonlar:** Küçük değişiklikler yapıldıktan sonra gönderi kabul edilecektir. **İnceleme için Yeniden Gönderme :** Gönderinin yeniden üzerinde çalışılması gerekir, ancak önemli değişikliklerle kabul edilebilir. Bununla birlikte, ikinci bir inceleme turu gerekecektir. **Gönderimi Reddet: Gönderi** dergide yayımlanmayacaktır.
5. Yazar (lar) derginin makalelerini yanlışlıkla reddettiğine inanıyorlarsa, belki de hakemler bilimsel içeriğini yanlış anladıkları için, yazı işleri ofisini (baktipd@gmail.com) e-posta ile bir itiraz gönderilebilir.

Hakem raporlarının düzenlenmesi

Politika gereği, gözden geçirenlerin raporlarını gizlemiyoruz; Yazarlara yönelik herhangi bir yorum, içerik hakkında ne düşünürsek düşünelim iletilir. Nadir durumlarda, saldırgan dil veya diğer konularla ilgili gizli bilgileri açığa çıkaran yorumları kaldırmak için bir raporu düzenleyebiliriz. Gözden geçirenlerden gereksiz suçlara neden olabilecek ifadelerden kaçınmalarını istiyoruz; tersine, gözden geçirenlerin bir makale hakkındaki görüşlerini açıkça belirtmelerini şiddetle tavsiye ederiz.

Zamanlama

Batı Karadeniz Tıp Dergisi, hızlı editöryal kararlara ve yayına bağlıdır ve verimli bir editörlük sürecinin hem yazarlarımıza hem de bir bütün olarak bilim camiasına değerli bir hizmet olduğuna inanıyoruz. Bu nedenle, gözden geçirenlerden kararlaştırılan gün sayısı içinde derhal yanıt vermelerini istiyoruz. Gözden geçirenler önceden beklenenden daha uzun bir gecikme bekliyorlarsa, yazarları bilgilendirebilmemiz ve gerektiğinde alternatifler bulabilmemiz için bize bildirmelerini rica ediyoruz.

ETİK KURALLAR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesinin yayın organı olan "Batı Karadeniz Tıp Dergisi/ Medical Journal Of Western Black Sea" ulusal ve uluslararası tüm kurum ve kişilere ücretsiz olarak ulaşmayı hedefleyen hakemli bir dergidir.

Dergimize gönderilen bilimsel yazılarda, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile COPE (Committee on Publication Ethics)'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartları dikkate alınmaktadır.

Yazarlarımızın etik ihlalleri ile ilgili tüm iddia ve kesinleşmiş süreçler kendi sorumluluklarında olup, kesinleşen etik ihlalleri durumunda makale otomatik iptal edilir.

Hakemler İçin Etik Kurallar

Hakemler;

- Değerlendirdiği yazıların gizliliğine saygı gösterir ve makaleyi tartışmaz veya yazı hakkında başka herhangi bir kişiyle iletişim kurmaz.
- Olası bir çıkar çatışması olduğunda editörü konu hakkında bilgilendirir.
- Önerileri için nesnel ve yapıcı bir açıklama sağlar.
- Makaleye ilişkin kararlarının konudan veya yazarlık biçiminden etkilenmesine izin vermez.
- Güçlü bir bilimsel gerekçe olmadıkça yazarın kendi makalelerini belirtmesini istemez.

- Yazarlar tarafından yayınlanmadan önce kendi çalışmalarının hiçbirinde incelenen makalenin herhangi bir bölümünü veya bilgiyi çoğaltmaz.
 - Hakem değerlendirmelerini sadece uzmanlıkları dahilinde ve makul bir süre içinde kabul etmeyi kabul eder.
 - Yazının yayına çıkmasını geciktirecek ertelemeler yapmaz.
 - Hakaret, düşmanca veya küçük düşürücü bir dil kullanmaz.
 - Gönderilen makaleleri ve ilgili tüm materyalleri inceledikten sonra imha eder.
- https://publicationethics.org/files/Ethical_guidelines_for_peer_reviewers_0.pdf

Yazarlar için etik kurallar

Yazarlar ve yardımcı yazarlar;

- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından belirtilen yazar kriterlerine uygunluk sağlar;
- a. Eserin tasarımına veya tasarımına önemli katkılar sağlayan verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
- b. Çalışmanın hazırlanması veya literatürün içerik için eleştirel olarak gözden geçirilmesi
- c. Yayınlanacak versiyonun nihai onayı
- d. Çalışmanın herhangi bir bölümünün doğruluğu veya bütünlüğü ile ilgili soruların uygun şekilde soruşturulup çözülmesini sağlamada, çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olacak anlaşma.
- Gönderilen makaleler yazar(lar)ın özgün çalışması olmalıdır ve eşzamanlı olarak farklı yayıncılara gönderilmemelidir
- Yazar(lar) araştırma önerisinde, icrasında ya da araştırma sonuçlarını raporlarken araştırma suiistimali olarak tanımlanan uydurma, tahrifat ya da intihalden sorumludur.
- Gönderilen makalelerde çıkar çatışması varsa editöre bilgi verilmelidir
- Gönderilen makalelerde ön kontrol, değerlendirme süreci ya da yayınlanmış olan sürümünde yazar veya yardımcı yazarlar tarafından hata fark edilirse bilgi vermek, düzeltmek ya da geri çekmek için editörü bilgilendirmelidir.
- Makale gönderildikten sonra yazar sıralamaları ve yazar ekleme-çıkartmaları önerilmemelidir
- Yazar(lar), etik kurul kararı gerektiren araştırmalar için etik kurul onayı aldığını; etik kurul adı, karar tarihi ve sayısı aday makalenin ilk-son sayfasında ve yöntem bölümünde belirtmeli, etik kurul kararını gösteren belgeyi makalenin başvurusuyla birlikte sisteme yüklemelidir.
- Yazarlar olgu sunumlarında olur/onam formunun alındığına ilişkin bilgiye makalede yer verilmelidir.
- Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine riayet edilmesi gerekmektedir.
- Makale sonunda; Araştırmacıların Katkı Oranı beyanı, varsa Destek ve Teşekkür Beyanı, Çatışma Beyanı verilmelidir.

<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

https://www.ease.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/doi.10.20316.ESE_2018.44.e1.tr_0.pdf

Editörler İçin Etik

Editörler:

- Okuyucular, araştırmayı veya diğer bilimsel çalışmalarını kimin finanse ettiği ve fon verenlerin araştırmada ve yayınlanmasında herhangi bir rolü olup olmadığı ve eğer öyleyse bunun ne olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.
- Editörlerin yayın için bir makaleyi kabul etme veya reddetme kararları, makalenin önemi, özgünlüğü ve netliği ile çalışmanın geçerliliği ve derginin görev alanına uygunluğuna dayanmalıdır.
- Editörler, gönderimle ilgili ciddi sorunlar tespit edilmedikçe, gönderimleri kabul etme kararlarını tersine çevirmemelidir.
- Yeni editörler, bir önceki editör tarafından yapılan başvuruları yayınlama kararlarını bozmamalıdır ciddi sorunlar tespit edilmedikçe.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

- Hakem değerlendirmesi süreçlerinin bir açıklaması yayınlanmalı ve editörler açıklanan süreçlerden önemli sapmaları ortaya çıkarır.
- Yazarların editöryal kararlara itiraz edebilmeleri için beyan edilmiş bir mekanizmaya sahiptir.
- Editörler, kendilerinden beklenen her şey hakkında yazarlara rehberlik etmelidir. Bu rehberlik düzenli olarak güncellenmeli ve bu koda atıfta bulunulmalı veya bu koda bağlantı verilmelidir.
- Editörler International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) önerdiği yazarlık kriterlerini belirtmeli
- Editörler, hakemlere, kendilerinden beklenen her şey hakkında rehberlik sağlamalıdır. gönderilen materyalin güvenle ele alınması ihtiyacı. Bu rehber düzenli olarak güncellenmelidir ve bu koda başvurulmalı veya bu kodu bağlamalıdır
- Editörler, kabul etmeden önce gözden geçirenlerin rekabet edebilecek potansiyel çıkarları ifşa etmelerini istemelidir bir sunumu gözden geçirin.
- Editörler, hakemlerin kimliklerinin korunmasını sağlayacak sistemlere sahip olmalıdır yazarlara ve hakemlere bildirilen açık bir inceleme sistemi kullanır.
- Editörler, yeni yayın kurulu üyelerine kendilerinden beklenen her şey hakkında kılavuzlar sunmalı ve mevcut üyeleri yeni politikalar ve gelişmeler hakkında güncel tutmalıdır.
- Editörler, derginin kalitesine ve uygunluğuna göre ve dergi sahibinin / yayıncının müdahalesi olmadan hangi makalelerin yayınlanacağına karar vermelidir.
- Editörlerin derginin sahibi ve / veya yayıncı ile ilişkilerini belirleyen yazılı bir sözleşmesi olmalıdır. Bu sözleşmenin şartları Dergi Editörleri için COPE Davranış Kuralları ile uyumlu olmalıdır.
- Editörler dergilerindeki hakem değerlendirmelerinin adil, tarafsız ve zamanında yapılmasını sağlamak için çaba göstermelidir.
- Editörler, dergilerine gönderilen materyallerin incelenirken gizli kalmasını sağlayacak sistemlere sahip olmalıdır.
- Editörler, dergilerdeki bölümlerin farklı amaç ve standartlara sahip olacağını kabul ederek, yayınladıkları materyalin kalitesini sağlamak için tüm makul adımları atmalıdır.

<https://publicationethics.org/files/Code%20of%20Conduct.pdf>

Yazarlar ve yardımcı yazarların tanımları;

- Yazarlığın ICMJE'deki dört kriterine uyar:
- 1- Eserin tasarımına veya tasarımına önemli katkılar sağlayan verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
- 2- Çalışmanın hazırlanması veya literatürün içerik için eleştirel olarak gözden geçirilmesi
- 3- Yayımlanacak versiyonun nihai onayı
- 4- Çalışmanın herhangi bir bölümünün doğruluğu veya bütünlüğü ile ilgili soruların uygun şekilde oluşturulup çözülmesini sağlamada, çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olacak anlaşma.
- Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu belirleyebilmelidir. Ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir.
- Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır.
- Yazar olarak adlandırılan tüm insanların dört kriteri de karşıladığını belirlemek, çalışmanın gönderildiği derginin değil yazarların kolektif sorumluluğudur; yazarlık için kimlerin hak kazanabileceğini veya hak kazanamayacağını belirlemek veya yazar çatışmaları için hakemlik yapmak derginin editörlerinin rolü değildir.
- Kimin yazarlık hakkı kazanacağı konusunda anlaşmaya varılamazsa, dergi editörü değil, çalışmanın yapıldığı kurum (lar) dan araştırılması istenmelidir.

- Yazarların satırda listelenme sırasını belirlemek için kullanılan kriterler değişebilir ve editörler tarafından değil, yazar grubu tarafından toplu olarak kararlaştırılmalıdır.
- Yazarlar makalenin gönderilmesi veya yayınlanmasından sonra yazarın kaldırılmasını veya eklenmesini talep ederse, dergi editörleri, listelenen tüm yazarlardan ve kaldırılacak veya eklenecek yazardan istenen değişiklik için bir açıklama ve imzalanmış bir sözleşme beyanı aramalıdır.
- İlgili yazar, makalenin teslimi, akran değerlendirmesi ve yayın sürecinde dergi ile iletişim için birincil sorumluluğu üstlenen kişidir.
- İlgili yazar genellikle derginin tüm idari gereksinimlerinin, yazarlık detayları, etik komite onayı, klinik araştırma kayıt belgeleri ilgili yazar sorumluluğundadır.
- İlgili yazar, editöryal sorguları zamanında yanıtlamak için gönderim ve hakem inceleme süreci boyunca hazır bulunmalıdır ve yayından sonra çalışmanın eleştirilerine cevap vermek ve dergiden herhangi bir veri talebiyle işbirliği yapmak için hazır bulundurulmalıdır.
- Çok yazarlı büyük bir grup çalışmayı yürüttüğünde, grup ideal olarak çalışma başlamadan önce kimin yazar olacağına karar vermeli ve makaleyi yayına göndermeden önce kimin yazar olduğunu doğrulamalıdır.

Yardımcı Yazarlık İçin;

- Yukarıdaki yazarlık kriterlerinin 4'ünden daha azını karşılayan katılımcılar yazar olarak listelenmemeli, ancak beyan edilmelidir.
- Tek başına (başka katkılar olmadan) yazarlık için katkıda bulunan bir kişiyi hak etmeyen faaliyetler (Örneğin finansman sağlanması; bir araştırma grubunun genel denetimi veya genel idari destek; Yazma yardımı, teknik düzenleme, dil düzenleme ve düzeltme)
- Katkıları yazarlığı haklı göstermeyenler, bireysel olarak veya tek bir başlık altında bir grup olarak kabul edilebilir (örneğin, "Klinik Araştırmacılar" veya "Katılımcı Araştırmacılar"), ve katkıları belirtilmelidir (örneğin, "bilimsel danışman olarak hizmet", "çalışma önerisini eleştirel olarak gözden geçirir," "toplanan veriler", "çalışma hastaları için sağlar ve bakım yapar", "makalenin yazılı veya teknik düzenlemesine katılır")

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Taner BAYRAKTAROĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
67100, Zonguldak, Türkiye
Tel: +90(372) 291 24 44
E-posta: baytaner@beun.edu.tr
baytaner@yahoo.com
baktipd@gmail.com
Web adresi: <https://dergipark.org.tr/pub/baktipd>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Medical Journal of Western Black Sea is a scientific publication of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine. This is a refereed journal, which aims at achieving free knowledge to the national and international organizations and individuals related to medical sciences in published and electronic forms. This journal is published three annually in April, August and December. The publication language of the journal is Turkish and English.

The aim of the journal is to announce quality researches in medicine and respective subjects to the national and international scientific environment, sharing and creating a continuous training platform to contribute to the provision of scientific and social communication in Turkey and abroad.

In pursuit of these objectives in the journal original research, case reports, reviews, letters to the editor, biography, writings and conference proceedings brought to articles format are published. The papers presented at the symposium, congress, electronic media or preliminary studies can be published provided that this is stated.

The manuscripts will be reviewed for possible publication with the understanding that they are being submitted to one journal at a time and have not been published, simultaneously submitted or already accepted for publication elsewhere.

Editor and assistant editors review all submitted manuscripts initially. Then the manuscript is sent to the scientific advisory board member for evaluation. All the articles submitted to the journal for publication are referred to peer review. Corrections can be made in appropriate cases. Authors may answer some questions and may be asked to revise their article. Articles decided to be published in the journal would be taken in the process of page arrangement. At this stage, all the articles are checked for the accuracy of the information they give. Articles brought to the control of the authors are completed and submitted for approval prior to publication.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All manuscripts' scientific responsibility belongs to the authors. Authors specified in the article must be at a certain rate of contribution. The order of authorship should be a joint decision. Authors must indicate in the form of a signed transfer copyright of the author rankings. All of the author's name should be placed in the paper section at the bottom of the title. Contributions that need acknowledging but do not justify authorship can be listed in the section 'Acknowledgements'.

ETHICAL RESPONSIBILITY

- For any liability arising from non-compliance with the Code of Ethics belong(s) author(s).
- The "human" element in all studies involving compliance with the Principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (http://www.wma.net/en/30_publications/10_policies/b3/index.html) principle is accepted. Therefore, all articles submitted for publication must be stated that compliance with the ethical standards of the above committee. In these studies, the author of the article had been made in accordance with the above principles in the MATERIALS AND METHODS section of the study, approval from the ethics committee and the individuals involved in the work / of the parents' "Informed Consent" and acknowledgment is required. Any necessary approval from local and international ethics documents must also be sent along with the article.
- For experimental studies related "Animals" elements, author of the article are required to report in MATERIALS AND METHODS section that they received approval from the ethics committee in the institution where the study was conducted, in order to protect animal rights in accordance with the principles of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html).
- Certificates for the studies requiring the ethic committee approval must be submitted to the board of the journal with the article.
- If there are quoted article which were previously published, tables, images, etc in the article authors must obtain written permission from the copyright holder and also this must be mentioned in the article.
- If directly or indirectly trade links or financial support institution for the study; at the source page, used commercial products, pharmaceuticals, phar-

maceutical companies etc. If there is no trade or be obliged the association that kind of a relationship, it must be mentioned in the article.

- Editors and the publisher do not accept responsibility for the purpose of advertising commercial product specifications and descriptions published in the journal.

CONFIDENTIALITY AND PRIVACY OF THE PATIENTS AND THE STUDY PARTICIPANTS

- Especially patient's name, the shortening of the name, patient protocol number and registration number should not be used.
- Unless patient consent and / or there is specific evidence regarding eyes, eyes in the photo will be masked in order the patient not to be recognized.
- If descriptive information is absolutely necessary for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) in writing 'Informed Consent' give permission, cannot be published. 'Informed Consent' must be stated in the article is taken.

RELATIONS WITH EDITORS, AUTHORS AND REFEREES

Manuscripts submitted to the journal, must be prepared according to journal writing rules and brought to ready to complete the page edition. Extension board has the authority to ask the author revise the article and has also the authority to return writings which do not obey the spelling rules. An article containing answers to the referees should be added by the author with the desired corrections.

Editors and language editors are fully authorized in amendments and corrections for writing, language, spelling, spelling correction of compliance with the rules and control of references in other related topics.

Excerpts have been published previously in the article text, tables, and there are photographs, the author of the article is responsible for publication and has the right to obtain written permission from the author and must also be noted in this article.

Articles submitted to the journal will be sent to the referee by the editorial board according to blinding consultation system (peer-review) by removing author names from the text. Also, the authors do not be provided information about the referees. Editor does not share any information regarding articles (article receipt, review the contents of the review process, criticism of the referees or final results) with anyone except from the authors and referees. The referees and editorial board members cannot discuss articles publicly. The authors of the article are about to be released within six weeks.

After reviewing the article, referees send evaluation to editor. Referee's evaluation cannot be printed or disclosed without author and editor's permission. Attention is paid to the anonymity of the referees. In some cases, the decision of the editor's interpretation of the relevant article is informed to other referees to review the referee sent the same article for clarifying the process.

TYPES OF SCIENTIFIC PAPERS

Original Article

Clinical, laboratory, epidemiological and all kinds of experimental studies can be published. Original research articles should consist of the following chapters; Abstract (Turkish and English), introduction, materials and methods, findings, discussion, thanks, resources. After the discussion section, information should be given about "conflict of interest."

Review

Compilations of current topics in Basic, Internal and Surgical Medical Sciences can be written directly or by invited authors. Review articles should consist of the following sections; Review articles should consist of the following sections; Abstract (Turkish and English), Text, References.

Case Report

Patients who are rarely seen in the field of Basic, Internal and Surgical Medical Sciences, who have innovations and differences in their diagnosis and treatment, have been treated and followed up, are included. Case reports should consist of the following sections; Abstract (Turkish and English), Introduction, Case, Discussion, References.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

WRITING RULES

Articles should be written in double-spaced, 12-point and aligned right-left, "Times New Roman" or "Arial" as font. 2.5 cm space should be left in the margins and page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Number should not be written on the cover page. Articles should be appropriate to "International Committee of Medical Journal Editors," defined by: Uniform Standards Required for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (from <http://www.icmje.org>). The original research papers and review articles should not exceed 15 pages with double-spaced, and case reports up to 5 pages (extract resources, excluding tables and figures). Writings should be sent in "doc" or "docx" format. Authors must indicate the changes made on the file they edited in a different color. The article should contain the following sections:

TITLE PAGE

Title of the paper (Turkish-English), authors' names, institutions they work, correspondence author's name, full address, telephone and fax numbers, e-mail address should also include a short title not exceeding 40 characters. If the article was presented at a scientific meeting name, date and place specified to be written.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Each article should have abstracts both in Turkish and in English. The abstract should not exceed 250 words, should be capable of reflecting the article, it should give significant results and author's interpretation should be made very short. Undisclosed abbreviations should not be used in the abstract, the references should not be shown.

Original research articles should have Turkish and English abstracts segment and configured as follows:

Objective, materials and methods, results, conclusion(s).

In a case report; objective case (s), result(s) must be configured containing partitions that essence.

Turkish and English keywords should be compatible with "Index Medicus: Medical Subject Headings" (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/mbrowser.html>) and should be at least three to ten. The key words should be considered as the most important element in accessing to documents.

INTRODUCTION

This section should answer the question why the research performed and it should be considered as the historical literature on the subject.

MATERIALS AND METHODS

Means must be defined and applied methods used in the study should be discussed in detail. Abbreviations in the text, tables, images and figures should be disclosed in its first occurrence. If a brand name is cited in the manufacturer's name and address (city, country) should be given.

RESULTS

The findings should be presented in a clear and concise manner. For this purpose, tables, graphs and photos could be used.

DISCUSSION

Without repetition of introduction, the importance of the findings should be noted.

RESULT(S)

In this section, the results of the study should be given.

ACKNOWLEDGEMENTS

Before the end of the article and references, contributing to the preparation of research or article appreciation can be written. In this section, personal, technical and acknowledgments will be included for some reasons such as aid supplies.

REFERENCES

References should be numbered consecutively in an order. The article number should be mentioned in parentheses at the end of the sentence within the text. The reference list should be based on numbers that appear paranthetical documentation. Reference list must be on a separate page. Do not use "et al" in the

references. List all the authors of the reference. While sources in the text, number of authors, all authors should be written in less than two or more than two first author's name is written "et al." abbreviations should be used. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference inform must comply the updated form of "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) (February 2006). The names of journals abbreviated in the form according to Index Medicus is given. To see the names or abbreviations of journal list see. <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> journals indexed in Index Medicus. No abbreviations are made if the journal names are not in the index. Only published or to be published "in press" articles, in references.

EXAMPLES FOR THE WRITING OF REFERENCES

Journals:

Author names, article title, journal name (shortened according to the "Index-medicus" list) year, volume number, first and last page number.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-267.

On-Line Articles:

El-Hage J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists: preclinical and clinical cardiac safety considerations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2006. (Accessed May 18, 2007, at http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage_CardiacSafety.ppt.)

Books:

Authors' name of the parts, the book's name, the number of the edition, place of publication, publisher, year. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003.

Book section:

Related section, the author name (s), section names, editor (s), book title, place of publication, publisher, year, first and last page number.

Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003, p.1642-1706.

TABLES

Tables should come after the references in the main text, each table should be typed double-spaced and will be on a separate page. According to the order mentioned in the article should be numbered with Roman numerals and short extracts should carry a title. It should be noted also within the text. Table header should be on the table; included descriptions and abbreviations should be below the table. Tables should have a self-explanatory nature rather than repeating the information in the text. References of the information or statements that are published recently should be indicated in a footnote attached to the corresponding table below.

ABBREVIATIONS

Word's abbreviation is given in parenthesis where it first time passes and used the same abbreviation all through the text.

PHOTO AND FIGURES, SUBTITLES

Images, shapes, electronic photographs, radiographs, CT scans, and scanned images in .jpeg or .tiff format, 500 × 400 pixel size and 300 dpi resolution should be recorded and submitted online. In histological sections enlargement of the photo and staining technique should be stated. The figures should be numbered according to their sequence in the text. It should also be noted in the text areas. The pictures and illustrations' subtitles should be given on a separate sheet at the end of the article. Pictures and captions should be short and should be in descriptive manner, the text must not have repetition. Pictures or numbers used in the figures, the meaning of symbols and letters should be stated clearly. Writing text on the drawing should be avoided unless it is necessary.

APPLICATION AND COPYRIGHT TRANSFER PAGE

Entries are accepted only online via the journal's article assessment system (<https://dergipark.org.tr/en/login>). Along with the text, including the right to

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

broadcast all of the authors of the signed approval of the transfer form must be sent to the publishing company (e-mail: baktipd@gmail.com). Manuscripts read by all authors, approved and should be expressed as the product of an original work and must have the signature next to the author's name. Any author should be noted that there is no conflict of interest with the institution or organization and the International College of Medical Journal Editors form for the Disclosure of Conflict of which is prepared in accordance with Interest "Conflict of Interest Form" should be completed and submitted with Copyright Transfer Agreement Form (<http://dergipark.gov.tr/baktipd/page/5815>).

Accepted articles broadcasting rights should be transferred to the Editorial Board of Medical Journal of Western Black Sea Publications. The copyright of the printed article comprising the reproduction and distribution rights. Authors may open the article free at web providing that Editorial Board of the Medical Journal of Western Black Sea is the owner of the copyright and the publication of this article. In this case the following statement must contain "original article is located in the "<https://dergipark.org.tr/en/pub/baktipd>" and the port connection must be created. All the articles published in this journal are protected by copyright. Any printed material can not be published else where in any way without the written permission of the Editorial Board Medical Journal of Western Black Sea. Medical Journal of Western Black Sea Editorial Board does not accept any legal responsibility for the lacking information, rights claims and mistakes to occur via publication in this journal. Authors and referees for articles published in this journal are not paid any fees.

CHECKLIST FOR AUTHORS

Before submitting your article to Medical Journal of Western Black Sea, please make sure that you have no missing files.

- Application Letter to the Editor
- Conflict of interest form
- Cover page
- Article text
- Abstract (Turkish) (English)
- References (Separate page).
- Tables and graphs
- Pictures and figures

EDITORIAL POLICY and ETHICAL RULES

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

All journal papers are distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source.

Article Processing Charges

As Zonguldak Bülent Ecevit University is supporting publishing costs of Medical Journal of Western Black Sea, article processing charge and any other publication fees in the journal are free for authors.

Copyright notice

Authors have copyright but license exclusive rights in their article to the publisher*.

Authors have the right to:

- Share their article according to the "Personal Use rights" ** so long as it contains the end user license and the DOI link to the version of record in this journal.
- Retain intellectual property rights (including research data).
- Proper attribution and credit for the published work.

* This includes the right to make and authorize commercial use.

** Personal use rights

Authors can use their articles, in full or in part, for scholarly, non-commercial purposes such as:

- Use by an author in the author's classroom teaching (including distribution of copies, paper or electronic)
- Distribution of copies (including through e-mail) to known research colleagues for their personal use (but not for Commercial Use)
- Inclusion in a thesis or dissertation (provided that this is not to be published commercially)
- Use in a subsequent compilation of the author's works
- Extending the Article to book-length form
- Preparation of other derivative works (but not for Commercial Use)
- Otherwise using or re-using portions or excerpts in other works

Copyright Notice

The Medical Journal of Western Black Sea allow the author(s) to hold the copyright without restrictions. Also the journal allow the author(s) to retain publishing rights without restrictions.

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal site will be used exclusively for the stated purposes of this journal and will not be made available for any other purpose or to any other party.

Peer Review Policy

General information

We ask authors and referees to submit their articles and reports via our online system Dergipark (<https://dergipark.org.tr/en/pub/baktipd>). There is an online help guide to assist in using this system, and a [helpdesk email account](#) for any technical problems.

Editorial decisions

Editorial decisions are not a matter of counting votes or numerical rank assessments, and we do not always follow the majority recommendation. We try to evaluate the strength of the arguments raised by each reviewer and by the authors, and we may also consider other information not available to either party. Our primary responsibilities are to our readers and to the scientific community at large, and in deciding how best to serve them, we must weigh the claims of each paper against the many others also under consideration.

Reviewers are welcome to recommend a particular course of action, but they should bear in mind that the other reviewers of a particular paper may have different technical expertise and/or views, and the editors may have to make a decision based on conflicting advice. The most useful reports, therefore, provide the editors with the information on which a decision should be based. Setting out the arguments for and against publication is often more helpful to the editors than a direct recommendation one way or the other.

Double blind peer review

Medical Journal Of Western Black Sea offers a double-blind peer review option. Neither the peer reviewers nor the authors are revealed to each other. Authors may suggest preferred and non-preferred reviewers during manuscript submission. However, the ultimate selection of the reviewers will be determined by the editor(s).

We ask reviewers not to identify themselves to authors while the manuscript is under consideration without the editor's knowledge. If this is not practicable, we ask authors to inform the editor as soon as possible after a reviewer has revealed his or her identity to the author.

Peer review process

The peer-review process is the main mechanism for ensuring the quality of published articles. To this end, the submitted articles are rigorously peer-reviewed to ensure the high quality submissions are accepted and published. The decision to accept a manuscript is not based solely on the scientific validity and originality of the study content; other factors are considered, including the level of innovation, extent and importance of new information in the paper as compared with that in other papers being considered, the Journal's need to repre-

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

sent a wide range of topics, and the overall suitability for Journal. Peer review process is follow as below mention steps:

1. At first, editor(s) acts as a first filter by evaluating each manuscript for novelty, interest for our readers and chances to compete in peer review. Yet the process avoids futile cycles of review for manuscripts that are better suited for a more specialized journal, saving time for authors and reviewers. Modifications/corrections may be requested from the authors at this stage before starting the peer review.
2. In the second step, editors select typically two reviewers, experts in the topic. Often, we also include one expert for statistics or a particular technique. peer reviewers will make suggestions to the editor(s).
3. The authors can monitor the progress of the manuscript throughout the review process in his/her profile.
4. Submitted manuscripts will be rendered one of the following decisions:
Accept Submissin: The submission will be accepted without revisions.
Revisions Required: The submission will be accepted after minor changes have been made. **Resubmit for Review:** The submission needs to be re-worked, but with significant changes, may be accepted. It will require a second round of review, however. **Decline Submission:** The submission will not be published with the journal.
5. If the author(s) believe that the journal has rejected their article in error, perhaps because the reviewers have misunderstood its scientific content, an appeal may be submitted by e-mail to the editorial office (journal's email). However, appeals are ineffective in most cases and are discouraged.

Editing referees' reports

As a matter of policy, we do not suppress reviewers' reports; any comments that were intended for the authors are transmitted, regardless of what we may think of the content. On rare occasions, we may edit a report to remove offensive language or comments that reveal confidential information about other matters. We ask reviewers to avoid statements that may cause needless offence; conversely, we strongly encourage reviewers to state plainly their opinion of a paper.

Timing

Medical Journal Of Western Black Sea is committed to rapid editorial decisions and publication, and we believe that an efficient editorial process is a valuable service both to our authors and to the scientific community as a whole. We therefore ask reviewers to respond promptly within the number of days agreed. If reviewers anticipate a longer delay than previously expected, we ask them to let us know so that we can keep the authors informed and, where necessary, find alternatives.

ETHICAL GUIDELINES

Official journal of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Medical Journal Of Western Black Sea is a peer-reviewed journal which aims to reach all national and international institutions and individuals free of charge.

In the scientific articles sent to our journal, the recommendations of ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) and the International Standards of COPE (Committee on Publication Ethics) for Editors and Authors are taken into consideration.

All claims and finalized processes regarding violations of ethics by our authors are under their own responsibility, and in case of ethical violations, the article is automatically canceled.

Ethical Guidelines for Peer Reviewers

Peer Reviewers,

- Respect the confidentiality of the manuscript, do not discuss it and do not reveal any details of it.
- Inform the editor about any conflict of interest.
- Provide objective and constructive explanations for their suggestions.
- Do not allow the decisions related to the article to be influenced by the subject of the manuscript or the way of writing.
- Do not contact the authors directly and request their previous articles unless there is a strong scientific reason.

- Do not duplicate any part of the article or information reviewed in any of their own work before it is published by the authors.
- Agree to accept the reviews only within their expertise and finish the review process within a reasonable time.
- Do not intentionally prolong the review process which leads to a delay for the publication of the article.
- Use a language refrained from being hostile and avoids making derogatory personal comments.
- Destroy the manuscript and associated material after reviewing.

https://publicationethics.org/files/Ethical_guidelines_for_peer_reviewers_0.pdf

Ethical Guidelines for Authors

Authors and co-authors,

- Meet the following criteria for authorship defined by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE);
 - a. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work;
 - b. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
 - c. Final approval of the version to be published;
 - d. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
- Ensure that submitted articles are original and are not sent to different publishers.
- Are responsible for any falsification, alteration or plagiarism which are defined as abusing research before or during the research or while reporting the findings of it.
- Inform the editor if there is any conflict of interest in the submitted articles.
- Inform the editor for correction or withdrawal if any mistake is noticed after publication or during the process of pre-control or evaluation.
- Do not suggest reordering, adding or dropping author names after article submission.
- State, if the research requires the decision of the ethics committee, that they have the ethics committee approval with the name of the ethics committee and the date and number of the decision in the first and last page of the article and the methods section, also upload the ethics committee approval document to the system along with the application of the article.
- State in the article that they have the consent form for the case reports.
- Comply with the copyright regulations for the ideas and works of art used in the article.
- Provide statements for Author Contribution, Conflict of Interest, Disclosure and if necessary, Acknowledgements.

<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

https://www.ease.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/doi.10.20316.ESE_2018.44.e1.tr_pdf

Ethical Guidelines for Editors

Editors:

- The readers should be informed about who provides financial support to the study or other scientific studies and whether there is any role of sponsors in the study or publication, and if there is any, what the contribution is.
- Editors should base their decisions of acceptance or rejection on the importance, originality and clarity of the article, validity of study and its relevance to the remit of the journal.
- Editors should not reverse decisions to accept submissions unless serious problems are identified with the submission.
- New editors should not overturn decisions to publish submissions made by the previous editor unless serious problems are identified.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- A description of peer review processes should be published, and editors should be ready to justify any important deviation from the described processes.
- Journals should have a declared mechanism for authors to appeal against editorial decisions.
- Editors should publish guidance to authors on everything that is expected of them. This guidance should be regularly updated and should refer or link to this code.
- Editors should state the authorship criteria suggested by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).
- Editors should provide guidance to reviewers on everything that is expected of them including
- The need to handle submitted material in confidence. This guidance should be regularly updated and should refer or link to this code
- Editors should require reviewers to disclose any potential competing interests before agreeing to review a submission.
- Editors should have systems to ensure that peer reviewers' identities are protected unless they
- Use an open review system that is declared to authors and reviewers.
- Editors should provide new editorial board members with guidelines on everything that is expected of them and should keep existing members updated on new policies and developments.
- Editors should make decisions on which articles to publish based on quality and suitability for the journal and without interference from the journal owner/publisher.
- Editors should have a written contract(s) setting out their relationship with the journal's owner and/or publisher. The terms of this contract should be in line with the COPE Code of Conduct for Journal Editors.
- Editors should strive to ensure that peer review at their journal is fair, unbiased and timely.
- Editors should have systems to ensure that material submitted to their journal remains confidential while under review.
- Editors should take all reasonable steps to ensure the quality of the material they publish, recognizing that journals and sections within journals will have different aims and standards.

<https://publicationethics.org/files/Code%20of%20Conduct.pdf>

Definition of Authors and Co-authors;

The ICMJE recommends that authorship should be based on the following 4 criteria:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work;
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
- Final approval of the version to be published;
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
- In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.
- All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors.
- It is the collective responsibility of the authors, not the journal to which the work is submitted, to determine that all people named as authors meet all four criteria; it is not the role of journal editors to determine who qualifies or does not qualify for authorship or to arbitrate authorship conflicts.
- If agreement cannot be reached about who qualifies for authorship, the institution(s) where the work was performed, not the journal editor, should be asked to investigate.

- The criteria used to determine the order in which authors are listed on the byline may vary and are to be decided collectively by the author group and not by editors.
- If authors request removal or addition of an author after manuscript submission or publication, journal editors should seek an explanation and signed statement of agreement for the requested change from all listed authors and from the author to be removed or added.
- The corresponding author is the one individual who takes primary responsibility for communication with the journal during the manuscript submission, peer review, and publication process.
- The corresponding author typically ensures that all the journal's administrative requirements, such as providing details of authorship, ethics committee approval, clinical trial registration documentation, and disclosures of relationships and activities are properly completed and reported, although these duties may be delegated to one or more coauthors.
- The corresponding author should be available throughout the submission and peer review process to respond to editorial queries in a timely way, and should be available after publication to respond to critiques of the work and cooperate with any requests from the journal for data or additional information should questions about the paper arise after publication.
- When a large multi-author group has conducted the work, the group ideally should decide who will be an author before the work is started and confirm who is an author before submitting the manuscript for publication.

Non-Author Contributors

- Contributors who meet fewer than all 4 of the above criteria for authorship should not be listed as authors, but they should be acknowledged.
- Examples of activities that alone (without other contributions) do not qualify a contributor for authorship are acquisition of funding; general supervision of a research group or general administrative support; and writing assistance, technical editing, language editing, and proofreading.
- Those whose contributions do not justify authorship may be acknowledged individually or together as a group under a single heading (e.g. "Clinical Investigators" or "Participating Investigators"), and their contributions should be specified (e.g., "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," "provided and cared for study patients", "participated in writing or technical editing of the manuscript").

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

CONTACT INFORMATION

Taner BAYRAKTAROĞLU

Zonguldak Bülent Ecevit University,

Faculty of Medicine, Internal Sciences, Department of Internal Medicine,

Division of Endocrinology and Metabolism

67100, Zonguldak, Turkey

Phone: +90(372) 291 24 44

E-mail: baytaner@beun.edu.tr

baytaner@yahoo.com

baktipd@gmail.com

Web address: <https://dergipark.org.tr/en/pub/baktipd>

EDİTÖRDEN

Değerli Okuyucular,

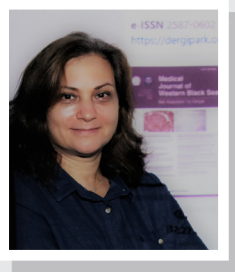
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi tarafından yayımlanan “Medical Journal of Western Black Sea – Batı Karadeniz Tıp Dergisi”nin 2021 Nisan sayısını sizlere sunuyoruz.

Pandemi koşullarında 2020 yılını geçirdik. Aşılamaya başlanmasıyla dünya genelinde COVID-19 pandemisinin etkilerinin ortadan kalkacağı günlerin arifesindeyiz.

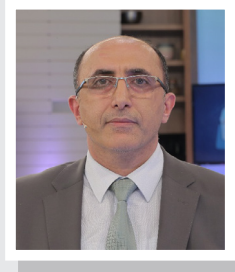
Dergimize olan ilginin artması ile yoğun bir çalışma sürecinde olduk ve devam da ediyoruz. Bu sayımızda literatüre katkıda bulunacak güncel araştırmalar, derlemeler ve olgu sunumları bulunuyor.

Başçet hastalığında IL-4 gen polimorfizmi, Tıp Fakültesi öğrencilerinde çevrimiçi oyun bağımlılığı ve duygu durumu ile başarı, prostat biyopsisi profilaksisi, diz artroplastisinde venöz sistem, Topotecan ve Folik asidin koryokarsinom kültür hücrelerine etkisi, genç meme kanserinde yaşam kalitesi, tiroid nodüllerinde sonografi ve sitopatoloji, meme ve over karsinomlarında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları, ameliyathanede cerrahi duman, epidemiyolojik çalışmaların raporlanmasında standartizasyonu, foramen intraorbitalenin üç boyutlu rekonstrüksiyonu konusunda araştırma sonuçlarını okuyucularımızla buluşturmaktayız. Özellikle olgu sunumları ve derlemeleri de dergimiz içerisinde bulacaksınız.

Dergimizin yayınlanmasında desteklerini esirgemeyen Rektörümüz Sayın Prof.Dr. Mustafa ÇUFALI'ya, Tıp Fakültesi Dekanı Prof.Dr. Murat CAN'a, yazıları için dergimizi tercih eden yazarlara, yazıları değerlendiren hakemlerimize, Danışma Kurulumuza, Türkçe ve İngilizce Dil Redaksiyon Kurulumuza, Yayın Kurulumuz ile yayınevimize Editörler Kurulumuz adına teşekkür ederim.



Prof. Dr. Hale Sayan ÖZAÇMAK
Nisan 2021 Sayı Editörü



Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Baş Editör
Nisan 2021



EDITORIAL

Dear Readers,

The April 2021 issue of the “Medical Journal of Western Black Sea – Batı Karadeniz Tıp Dergisi” published by the Faculty of Medicine of Zonguldak Bülent Ecevit University is presented to you

Under pandemic conditions, with the introduction of vaccination, we are on the eve of the days when the effects of the COVID-19 pandemic around the world will disappear

With the increasing interest in our journal by authors, we continue to work intensively. In this issue, there are up-to-date studies, reviews and case reports to be found in the literature.

IL-4 gene polymorphism in Behçet’s disease, success with online game addiction and mood in Faculty of Medicine students, prostate biopsy prophylaxis, venous system in knee arthroplasty, the effects of Topotecan and Folic acid on choriocarcinoma culture cells, quality of life in young breast cancer, sonography and cytopathology in thyroid nodules, BRCA1 and BRCA2 gene mutations in breast and ovarian carcinomas, surgical smoke in the operating room, standardization in reporting epidemiological studies, three-dimensional reconstruction of foramen intraorbital, we bring together the research results on the subject with our readers. You will also find special case reports and reviews in this issue of our journal.

On behalf of Editorial Board in the publication of our journal, we thank to Rector Prof. Dr. Mustafa ÇUFALI, to Prof. Dr. Murat CAN (Dean of Medical Faculty) with their support to us, and to authors, to our reviewers, to our Advisory Board, to our Turkish and English Language Editors, to our Biostatistics Consultants, to the department of library and communication at the Zonguldak Bülent Ecevit University.

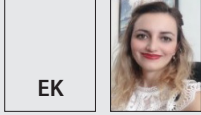
Özçmak, Hale Sayan, Prof. Dr.
The Editor of 2021 April’s Issue

Bayraktaroglu, Taner, Prof. Dr.
Chief Editor
April 2021

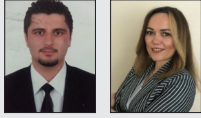
İÇİNDEKİLER

Derlemeler / Reviews

- 1 **COVID-19'lu veya COVID-19 Saptanan Gebelerde Holistik Yaklaşım**
Holistic Approach in Pregnant Women with COVID-19
Emine KINIK, Handan ÖZCAN



- 7 **Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Karşılaştırmalı Analizi (Benchmarking): Türkiye ve İspanya Örneği**
Comparative Analysis of Primary Health Care (Benchmarking): The Example of Turkey and Spain
Fırat KARA, İlkey ÖZTÜRK

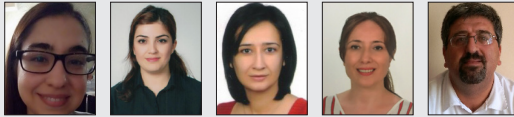


- 19 **Lezzet Algısının Oluşmasında Çevresel ve Genetik Faktörlerin Etkileri**
Effects of Environmental and Genetic Factors on the Taste Perception
Mücahit MUSLU, Gülden Fatma GÖKÇAY



Özgün Araştırmalar / Original Researchs

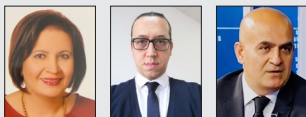
- 27 **Behçet Hastalığı ile İnterlökin-4 gen (VNTR) Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması**
Investigation of the Relationship Between Behçet's Disease and Interleukin-4gene (VNTR) Polymorphism
Ayça KOCAAĞA, Güneş ÇAKMAK GENÇ, Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Emel HAZİNEDAR, Ahmet DURSUN



- 33 **Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Çevrimiçi Oyun Bağımlılığının Stres, Anksiyete, Depresyon ve Başarı Üzerine Etkisi**
Effects of Online Game Addiction on Stress, Anxiety, Depression and Success at Students of Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine
Ezgi Hazal KAYMAK, Fatma Nur BİRGİN, Gizem TEKELİ, Gökçe Gizem KÜT, Hale Hatice AKGÜN, Hasan BAKLA, Hatice Sümeyye ÖNCEL, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAK



- 44 **Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi Profilaksisinde Çift Doz Fosfomisin ile Siprofloksasinin Karşılaştırılması**
Comparison of Double Dose Fosfomycin and Ciprofloxacin in The Prophylaxis of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy
Emine SEHMEN, Önder ÇINAR, Mustafa BOLAT



50

Total Diz Artroplastisi Uygulanan Hastalarda Turnike Kullanımının Alt Ekstremitte Venöz Sistem Üzerine Etkisi

Tourniquet Effect on the Lower Extremity Venous System in the Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty

Gökhan CANSABUNCU, Fatih GÜMÜŞ



57

Investigation of Topotecan and Folic Acid Effect in Jar Choriocarcinoma Cell Culture

JAR Koryokarsinom Hücre Kültüründe Topotekan ve Folik Asit Etkisinin İncelenmesi

Rahşan EYÜP DOĞAN, Aykut BARUT, Görker SEL, Müge HARMA, Mehmet İbrahim HARMA, İshak Özel TEKİN



63

A Comparison Between Modified Radical Mastectomy and Breast-Conserving Surgery Concerning the Quality of Life in Patients with Breast Cancer Under 50 Years of Age

Elli Yaş Altı Meme Kanseri Hastalarında Modifiye Radikal Mastektomi ve Meme Koruyucu Cerrahinin Yaşam Kalitesi Açısından Karşılaştırılması

Ozlem ELMAS, Guldeniz KARADENİZ CAKMAK, Bekir Hakan BAKKAL



68

Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules in Predicting the Malignancy and the Role of the Cytopathologist

Maligniteyi Öngörmeye Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Özellikleri ve Sitopatoloğun Rolü

Elif KILIÇ KAN

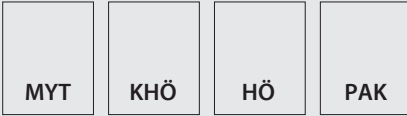


74

Determination of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients at Risk of Breast and/or Ovarian Cancer by Next Generation Sequencing in the Isparta Region

Isparta Bölgesinde Meme ve/veya Over Kanseri Riski Taşıyan Hastalarda BRCA1 ve BRCA2 Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Belirlenmesi

Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK, Halil ÖZBAŞ, Pınar ASLAN KOŞAR

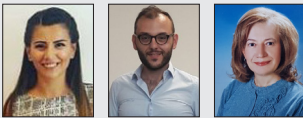


80

Cerrahi Dumanın Ameliyathane Çalışanlarına Etkisi

The Effect of Surgical Smoke on Operating Room Employees

Nida AYDIN, Ufuk KAYA, Ümran DAL YILMAZ

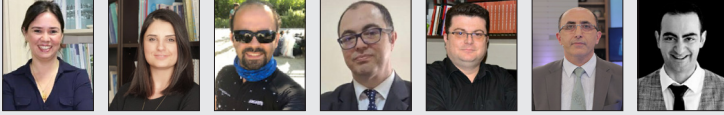


86

Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması

Reporting of Observational Studies in Epidemiology: Turkish Adaptation of STROBE Criteria

Asya Banu BABAĞLU, Melike TEKİNDAL, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL, Mustafa TÖZÜN, Ferhan ELMALI, Taner BAYRAKTAROĞLU, Mustafa Agah TEKİNDAL



94

Foramen Infraorbitale'nin Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi

Evaluation of Foramen Infraorbitale by Three Dimensional Reconstruction Method

Şengül TEKEMEN, Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN, Kerem ATALAR, Cenk Murat ÖZER



Olgu Sunumları / Case Reports

101

Predispozan bir Aspergillus Olgusunda Postoperatif Gelişen Bronkoplevral Fistül: Radyolojik Değerlendirmesi

Postoperative Developing Bronchopleural Fistula in a Patient Having A Predisposing Aspergillus: Radiological Evaluation

İshak YILDIZHAN, Bilgin KADRİ ARIBAŞ

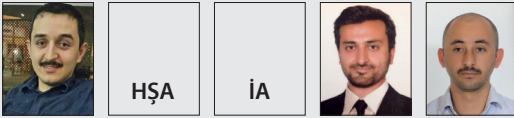


106

Rapidly Progressed SARS-CoV-2 Infection: A Case Report

Hızlı İlerleyen SARS-CoV-2 Enfeksiyonu: Olgu Sunumu

Serdar ÖZDEMİR, Hatice Şeyma AKÇA, İbrahim ALTUNOK, Abdullah ALGIN, Abuzer ÖZKAN

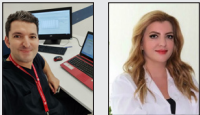


110

Prenatal Sonographic Diagnosis of Meckel-Gruber Syndrome: A Case Report

Meckel-Gruber Sendromunun Prenatal Sonografik Tanısı: Olgu Sunumu

Seyit Ahmet EROL, Ayşe KIRBAŞ





Makale Kaydı

Editör, Alan Editörü,
Yardımcı Editör,
Sekreteryaya

Değerlendirme
süreci

HAKEM A/B/C..

BİYOİSTATİSTİK

ALAN EDİTÖRÜ

EDİTÖR

TR/ENG DİL EDİTÖRLERİ + REVİZYONLAR + BENZERLİK + ALAN EDİTÖRÜ + SAYI EDİTÖRÜ
KARAR SÜRECİ

KARAR

YAZILARIN SIRALANMASI
DOI
SAYI
YAYIN

MİZANPAJ VE YAYIN
EDİTÖRLÜĞÜ

KABUL

RET

SON ÜRÜN- ÇIKIŞ

YAYIN POLİTİKASI





COVID-19'lu veya COVID-19 Saptanan Gebelerde Holistik Yaklaşım

Holistic Approach in Pregnant Women with COVID-19

Emine KINIK , Handan ÖZCAN 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Emine Kınık 0000-0002-5701-4046, Handan Özcan 0000-0002-7131-1856

Bu makaleye yapılacak atıf: Kınık E ve Özcan H. COVID-19'lu veya COVID-19 Saptanan Gebelerde Holistik Yaklaşım. Med J West Black Sea. 2021;5(1):1-6.

Sorumlu Yazar

Emine Kınık

E-posta

aminemelek93@hotmail.com

Geliş Tarihi

18.11.2020

Revizyon Tarihi

10.12.2020

Kabul Tarihi

12.12.2020

ÖZ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) yeni keşfedilen bir korona virüs türünün neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. İlk vakalar 2019'un Aralık ayında Çin'in Wuhan şehir merkezinde görülmüştür. Korona virüs salgının hızla yayılması ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'Uluslararası Öneme Sahip Acil Halk Sağlığı Durumu' olarak ilan edilmiştir. Hastalığın ciddi enfektivitesi ve gebelik üzerine olan etkilerinin büyük ölçüde bilinmemesi nedeni ile gebelik süreci ile ilgili endişeler de artmaktadır. Gebelik immün sistemin kısmi olarak baskılandığı bir durumdur ve mevcut kanıtlar COVID-19 enfeksiyonunun gebelikte Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu'na (MERS-CoV) neden olan virüslere oranla daha az agresif seyrettiğini gösterse de gebeler özel bakım gerektiren, hastalığa karşı dayanıksız bir popülasyon olarak düşünülmelidir. Pandemi sürecinde gebelerin özel bakımının ve ihtiyaçlarının karşılanmasında, holistik bakıma olan ihtiyaç artmaktadır. COVID-19 hastalığında gebelerin bakımı, modern sağlık bakım kavramlarının yanı sıra holistik (bütünsel) bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Gebelerin özel bakımının karşılanması ve hastalığın yönetiminde holistik bakım yöntemi ebelere ve hemşirelere rehberlik edebilir. Gebelerin tüm salgın sürecinde holistik bakım alması bakımın kalitesinin artması açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Ebelik, Gebelik, Holistik yaklaşım

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a newly discovered species of corona virus. The first cases were seen in Wuhan, China, in December 2019. With the rapid spread of the corona virus outbreak, it has been declared an 'Internationally Important Emergency Public Health Situation' by the World Health Organization. Concerns about the pregnancy process are also increasing since the severe infectivity of the disease and that its effects on pregnancy is largely unknown. Pregnancy is a condition which the immune system is partially suppressed, and although current evidence shows that COVID-19 infection is less aggressive in pregnancy than the Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome virus, pregnant women should be considered as an unstable population that requires special care. In the pandemic process, the need for holistic care increases in supplying with the special care and needs of pregnant women. In COVID-19 disease, the care of pregnant women should be addressed with a holistic (holistic) approach as well as modern health care concepts. Holistic care method satisfies the special care of pregnant women and guides midwives and nurses. Holistic care during the entire epidemic process of pregnant women is important for improving the quality of care.

Keywords: COVID-19, Midwifery, Pregnancy, Holistic approach



GİRİŞ

Yeni koronavirüs yüzyılın en büyük pandemidir ve hakkındaki bilimsel bilgiler sınırlıdır. Gebelik ve COVID-19 ile ilgili veriler ise daha azdır ve sınırlı sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Gebelerin bu süreçte özel bakıma ihtiyaçları artmaktadır. Bu nedenle COVID-19 sürecinde gebelere verilecek tedavi ve bakımın hızlı, kolay, pratik ve bireyi tüm yönleri ile ele alan bir şekilde olması, gebelere, ailelere ve sağlık bakım profesyonellerine yarar sağlayacaktır (1).

COVID-19 ilk olarak Aralık 2019'un sonunda Çin'in Wuhan şehir merkezinde meydana geldi (2). Pnömoniye neden olan korona virüs hastalığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oldukça bulaşıcı, küresel ve acil bir halk sağlığı sorunu olarak ilân edildi (3). 10 Aralık 2020 tarihinde ise tüm Dünya'da 68.165.877 kişiye COVID-19 tanısı konulduğu, 1.557.385 kişinin hayatını kaybettiği ve 180'den fazla ülke ve bölgeye yayıldığı bildirilmiştir (4).

Korona virüs pandemisindeki vaka sayıları ve can kayıpları hızlı bir şekilde artmakta ve ülkeler bu durumdan olumsuz etkilenmektedirler. Özellikle bu dönemde riskli grupların (yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, bağışıklık sistem problemi olanlar, gebeler ve çocuklar) izole edilmesi ve gruplara yönelik politikaların oluşturulması önemlidir. Gebe popülasyonunda da hastalığın tanısı, tedavisi, önlenmesi ve yönetiminde özel bakıma ihtiyaç duyulmaktadır (5). Planlanan bu çalışmanın amacı pandemi sürecinde gebelik hakkında bilgi vermek ve süreci profesyonel bir şekilde yürütmek için gerekli olan holistik yaklaşımı ele almaktır.

COVID-19 Pandemisi ve Gebelik

Gebelik bağışıklığın kısmi olarak baskılandığı bir dönemdir. Gebelik nedeni ile immün sistem baskılandığı için viral enfeksiyonlara karşı yatkınlık meydana gelir (6). Gebelikte solunum sistemini etkileyen viral enfeksiyonlar yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte gebe kadınlarda influenza virüsü dışında yaygın olan solunum yolu virüslerinin insidansını ve etkisini açıklayan veriler oldukça sınırlıdır (7). Gebelik sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler gebeyi şiddetli enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hâle getirir (8). Solunum sisteminde meydana gelen değişiklikler hipoksiye karşı maternal toleransı azaltır (9).

Akciğer hacminin değişmesi ve vazodilatasyon nedeni ile üst solunum yollarında mukozal ödem ve vazodilatasyon artar. Buna ek olarak hücre aracılı bağışıklıktaki (T lenfositlerdeki değişiklikler) değişiklikler, gebe kadınların virüsler gibi hücre içi organizmalar tarafından enfekte olma duyarlılığının artmasına katkıda bulunur (10). Fetüs ve yeni doğanda, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinin olgunlaşmamış olması, onları enfeksiyonlara karşı hassas hâle getirir (11). 2009 yılında influenza A virüsünün alt tipi olan H1N1 virüsü ile enfekte hastaların %1'i gebeler iken, H1N1

virüsü ile ilişkili ölümlerin %5'ini gebeler oluşturmaktadır (12). Yine koronavirüs ailesinden olan ciddi akut solunum sendromu (SARS-Cov) ve orta doğu solunum sendromuna (MERS-Cov) sebep olan virüslerin, gebeliğe olan ciddi etkilerinin (endotrakeal entübasyon, yoğun bakım ünitesine kabul, böbrek yetmezliği, ölüm) olduğu bildirilmiştir (13-14). İlginç bir şekilde COVID-19 enfeksiyonunun gebeler üzerindeki etkisi daha az şiddetli görünmektedir (15). Chen ve ark. nın yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada COVID-19'a yakalanan üçüncü trimesterdeki dokuz gebe kadının belirtileri (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı) gebe olmayan hastalar ile benzer bulunmuştur. Bu olgu serisinde dokuz gebenin sadece ikisinde fetal distres ve erken membran rüptürü meydana gelmiştir. Gebelerde ciddi COVID-19 pnömonisi ve ölüm görülmemiştir (16). Yine Zhu ve ark. nın yapmış olduğu dokuz gebenin yer aldığı bir başka olgu çalışmasında doğuma yakın günlerde koronavirüs belirtileri görülmüştür. Belirtilerin gebe olmayan hastalar ile benzer olduğu belirtilmiştir. Yeni doğanların altısında fetal distres ve preterm eylem bildirilmiş ve yedisi sezaryen doğumla dünyaya gelmiştir (17). Yapılan bu iki çalışmada yer alan 18 gebeden 10'unda erken membran rüptürü, preeklampsi ve düzensiz kasılmalar gibi obstetrik komplikasyonlardan ötürü, doğum 37. gestasyon haftasından önce gerçekleşmiştir. Bu komplikasyonların nedensel olarak COVID-19 ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (16-17).

COVID-19 hastalığının neonatal etkileri ile ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır. Zeng ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada, Wuhan Çocuk Hastanesinde COVID-19 tanılı anneden doğan 33 yeni doğan COVID-19 enfeksiyonu ve neonatal sonuçları açısından ele alınmıştır. Yenidoğanlardan yalnızca üçü COVID-19 tanısı almıştır. COVID-19 tanısı alan yenidoğanlardan ikisi term ve biri preterm olarak doğmuştur. Her üç bebek sezaryen doğum ile dünyaya gelmiş ve doğum sonu dönemde bebeklerin ikisinde ateş, letarji, kusma belirtileri gözlenmiştir. Diğer yenidoğanda ise solunum güçlüğü sendromu ve enterobakteri nedenli sepsis görülmüştür. Bebeklerin ikisinden alınan nazofarengal ve anal sürüntüler yaşamın 6. gününde negatif, diğer bebekte ise yaşamın 7. gününde negatif olarak sonuçlanmıştır. Bu vakalarda neonatal ölüm görülmemiştir (18). İngiltere Ulusal Obstetrik Sürveyans sisteminin (UKOSS) yapmış olduğu bir başka çalışmada ise gebelerin gestasyonel yaş ortalaması 38 haftadır ve bu gebelerin %27'sinde preterm eylem meydana gelmiştir. Term bebeklerin %10'u ise yenidoğan ünitesine kabul edilmiştir. Doğumu takip eden ilk 12 saat içerisinde yenidoğanların %2,5'inde COVID-19 test sonucu pozitif çıkmıştır. Bu gebelerin ikisinde perinatal ölüm meydana gelmiş ancak bu ölümlerin COVID-19 ile ilişkili olup olmadığı belirsizdir (19). Gatta ve ark. nın yapmış olduğu sistematik derlemede, 6 çalışma ile COVID-19 tanısı konulan 51 gebe ele alınmıştır. Bu gebelerden ikisi ikinci trimesterde, 49'u ise

üçüncü trimesterdedir. Gebelerin 46'sı sezaryen doğum, ikisi vajinal doğum yapmıştır, diğer üçünün gebeliği ise devam etmektedir. Yeni doğanlardan 47'si (biri ikiz) sağlıklı olarak dünyaya gelmiştir. Bebeklerden biri ölü olarak doğmuş, diğeri ise neonatal dokuzuncu günde yaşamını yitirmiştir (20). Gebeliğin ilk trimesterinde COVID-19 hastalığına yakalanan gebe bildirilmemiş, bu nedenle gebelik kayıpları (abortus) ve teratojenite hakkında bilgiler bulunmamaktadır (21). Sadece bir olguda ilk trimester döneminde MERS virüsü görüldüğü rapor edilmiş ve bu gebede herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir (14). Yine ilk trimesterde intrauterin kardiyak aktivite mevcut olan ve SARS virüsünün tespit edildiği gebelerle yapılan bir çalışmada da gebelik kaybı (abortus) ya da anomali bildirilmemiştir (13).

COVID-19 Pandemi Sürecinde Gebelerde Holistik Yaklaşım

“Holizm” ve “Holistik” terimleri, tüm, bütün, toplam anlamına gelen Yunanca bir kelime olan “holos” dan gelmektedir. Holistik (bütüncül) sağlık bakımı, insanı bir bütün olarak ele alan sağlık-hastalık sorunlarına karşı çok yönlü bir yaklaşımdır. Bütünsel yaklaşım bireyin, sosyolojik, psikolojik, zihinsel görüş ve ihtiyaçlarını dikkate alır (22). Holistik bakımda amaç; kişinin bireysel ihtiyaçlarına göre bakım sürecine dahil edilmesidir (23). Holistik bakım farklı bir tedavi ve bakım metodu değil, bireyin bakımına nasıl yaklaşılacağına ilişkin bir felsefedir (24).

Özellikle dünyada krize sebep olan pandemi süreci gebeler için bilinmezliklerle doludur. Literatürde COVID-19 enfeksiyonu ve gebeliğe olan etkileri hakkında veri eksikliği bulunmaktadır (25,26). Koronavirüsün fetal ve maternal etkilerinden dolayı gebelerin korunması, enfeksiyonun tanısı, tedavisi, önlenmesi ve yönetiminde özel kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır (27). Bu süreçte gebelerin holistik yaklaşımla ele alınması ve bakımının sürdürülmesi önemlidir. Sağlık bakım profesyonelleri, COVID-19 enfeksiyonu olması muhtemel veya kesin tanısı konulan gebeleri dikkatle takip etmelidirler. Anne ve bebeğin COVID-19 hastalığında bakımı için modern sağlık bakım kavramlarını takiben hasta merkezli bakım sağlamak için holistik (bütünsel) bir yaklaşımla ele almak gerekir. COVID-19 hastalığında, holistik yaklaşımın dört ana bileşeni bulunmaktadır. Bunlar; medikal öykü değerlendirmesi, fiziksel değerlendirme, psikolojik değerlendirme ve çevresel değerlendirmedir (28).

Sağlık bakım profesyoneli öncelikle başvuran gebenin medikal öyküsünü, salgınla temas öyküsünü ve ek hastalık varlığını değerlendirmelidir. Gebede hastalık şüphesi bulunmuyorsa korunma ve önleme yöntemleri hakkında bilgi verilmelidir. Gebeye sık sık elini yıkaması, acil durumlar dışında dışarı çıkmaması, dışarı çıkarken mutlaka cerrahi maske kullanması, kalabalık ortamlardan uzak durması, enfekte kişilerden kaçınması gerektiği açıklanmalıdır. Gebeye COVID-19 belirtileri hakkında bilgi verilmeli (ateş, öksürük,

nefes darlığı) ve vücut sıcaklığını düzenli olarak kontrol etmesi söylenmelidir. Ateş, öksürük, nefes darlığı belirtilerinden herhangi birini yaşarlarsa, maske takarak bir sağlık kuruluşuna başvuru yapmaları gerekmektedir (29).

Gebelik sürecinde rutin doğum öncesi ziyaretler önemlidir. Ancak mevcut pandemi sürecinde acil bir durum söz konusu olmadıkça hastaneye yapılacak ziyaretlerden kaçınılması gerekmektedir. Bu süreçte doğum öncesi bakımda, birinci basamak sağlık kuruluşlarının rolü çok önemlidir (30). Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists'in yayınlamış olduğu rehberde kaliteli doğum öncesi bakım hizmetlerinin sürekliliğini sağlamak için, video konferans yönteminin kullanılması başka bir seçenek olarak önerilmiştir (31). Kadın Sağlığı Hemşireleri Derneği'nin yayınlamış olduğu rehberde ise, doğum öncesi bakımda hijyen kurallarına uyularak evde takip şeklinde gerçekleştirilmesi ya da sınırlandırılması önerilmektedir. Yayımlanan son rehberlere göre düşük riskli kadınlara doğum öncesi dönemde en az altı ziyaret önerilmektedir (32). Buna göre 16. haftaya kadar bir ziyaret, 18-25. haftalar arası ikinci ziyaret, 28-31. haftalar arası üçüncü ziyaret, 32-38. haftalar arası dördüncü ziyaret, 38. haftada beşinci ziyaret ve 40. haftada ise altıncı ziyaret biçiminde antenatal ziyaretlerin gerçekleştirilmesinin yeterli olacağı bildirilmiştir (33).

Holistik bakımın bir diğer bileşeni de fiziksel değerlendirmedir. Fiziksel değerlendirmede gebenin vital, deri ve mukoza bulguları, beslenme durumu, belirti ve bulguları gözden geçirilmelidir. Gebenin vücut sıcaklığının 37,5 °C ve üzerinde, oksijen satürasyonu %93'ün altında ve solunum güçlüğünün olması durumunda, erken tanı ve tedavi için derhal izolasyon odasına alınmalıdır. Gebeye kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi yapılmalıdır. BT viral pnömoniyi dışlama ve doğrulamada kullanılan en güvenilir yöntemlerden biridir ve fetal maruziyet riski düşüktür. Yakın tarihli bir raporda, COVID-19 tanısında göğüs BT duyarlılığının RT-PCR'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%98'e karşı %71) (34). Antiviral tedavi COVID-19 hastalığında rutin olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir ve gebeler için de tavsiye edilmektedir. Antiproteazlarla kombinasyon tedavisi Lopinavir / Ritonavir, gebelikte nispeten güvenli olduğu bilindiği için tercih edilmektedir. DSÖ, gebelerde terapötik ajanları kullanmadan önce dikkatli bir şekilde risk-yarar analizinin yapılmasını önermektedir (35).

Gebenin cilt rengi ve elastikiyeti, periferik ekstremitelerde dolaşımı, mukoza ve kanama varlığı değerlendirilmelidir. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (YDP) (Disseminated Intravascular Coagulation=DIC) COVID-19 hastalarının yaygın ölüm sebepleri arasında yer almaktadır (36). Gebelik sırasında kadınlar yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ilişkili DIC'a dönüşebilecek hemorajik olaylar için risk altındadırlar (37). Buna ek olarak virüs ile enfekte olan kadınlarda DIC gelişim

riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38). COVID-19 ile enfekte olan gebelerde pıhtılaşma sürecinde değişim rapor edilmemiş olsa da sağlık bakım profesyonellerinin risk değerlendirmesi yapması ve antikoagülan tedavi hakkında hastalara bilgi verilmesi önerilmektedir (39).

Gebenin beslenme durumu ve dehidratasyon varlığı da değerlendirilmelidir. COVID-19 hastalığında beslenme ile ilgili ulaşılabilir veriler oldukça azdır. Ancak yeni korona virüsün solunum sistemi hastalığına yol açmasından dolayı solunum sistemi rahatsızlıklarında önerilen beslenme şekli tercih edilmektedir. Gebelere immün sistemi güçlendiren, bol proteinli, bol sıvılı ve kalorili diyet önerilmelidir. Bunun yanı sıra viral hastalığa karşı immün sistemi güçlendirmek için multi-vitamin ve multi-mineral desteği verilmelidir (40).

Pandemi sürecinde özellikle etkilenen ve ele alınması gereken bir diğer konuda mental sağlıktır. Pandemi genel popülasyonda kaygı düzeyinin artmasına sebep olmaktadır. Özellikle gebelik dönemi için yetersiz kanıtların varlığı, kadınlarda anksiyetenin daha da artmasına sebep olmaktadır. Pandeminin gebelerde sebep olduğu muhtemel psikolojik sorunlar, sağlık bakım profesyonelleri tarafından dikkatle değerlendirilmeli ve gerekirse psikolojik destek sağlayabilecek birimlerden ve programlardan destek alınmalıdır. Gebelikte stres ve anksiyetenin, depresyon, preeklamsi, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı (DDA) gibi maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (41-42). Ng ve ark.nın, 2003 yılında Hong Kong'da çıkan SARS salgını ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, salgınının neden olduğu kriz sırasında ve sonrasında ebelerin gebelere verdiği bakım, eğitim ve danışmanlığın mental sağlığı desteklemedeki önemi ortaya konulmuştur (43). Stres ve kaygının yeterli bir şekilde yönetilmesine ek olarak, yeterli ve dengeli beslenme, orta derecede fiziksel aktivite ve yeterli uyku içeren bir yaşam tarzı, gebelerin COVID-19 salgını sırasında sağlıklı kalmasına yardımcı olacağı bildirilmiştir (44).

Pandemi sürecinde ele alınması gereken bir diğer konu da çevredir. İnsan yaşamı boyunca çevre ile yakın temas hâlidir. İnsan çevreyi, çevre de insanı etkilemektedir. Çevrenin insan sağlığına olan etkilerinden biri de salgın hastalıklardır. Salgın hastalık sırasında çevresel risklerin olup olmadığı sağlık bakım profesyonelleri tarafından değerlendirilmelidir (45). Gebeler viral enfeksiyonlara karşı savunmasızdırlar bu nedenle buldukları çevrede risk içeren durumlar belirlenmeli ve riskli ortamlarla temasları sınırlandırılmalıdır. Gebelere gereksiz seyahatlerden kaçınmaları, kalabalıktan, toplu taşıma araçlarından, hasta kişiler ile temastan kaçınmaları, kişisel ve sosyal hijyen kurallarına uymaları tavsiye edilmelidir (6). COVID-19 şüpheli ya da tanısı almış gebeler etkili izolasyon odaları ve koruyucu ekipmanları olan pandemi hastanesi olarak belirlenmiş sağlık kuruluşlarına yönlendirilmelidir. Şüpheli ve olası vakalar ayrı ayrı tedavi edilmeli ve kesin tanı alanlar negatif basınçlı izolasyon odalarında

tedavi altına alınmalıdır (46). COVID-19 vakalarına bakım veren tüm tıbbi ekip kişisel koruyucu ekipman (önlük, maske, gözlük veya yüz koruyucu, eldiven) kullanılmalıdır. Tanı alan gebelere ziyaretçi kısıtlaması uygulanmalı, kullanılan tüm klinik alanların, kullanım sonrası temizliği sağlanmalıdır (31).

SONUÇ ve ÖNERİLER

COVID-19 hastalığına neden olan virüsün maternal ve fetal etkilerinden dolayı, tanı, tedavi ve bakım sürecinde özel bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Holistik bakım, COVID-19 pandemisinde gebelerin tercih ve ihtiyaçlarının belirlenmesi ve karşılanmasında sağlık bakım profesyonellerine rehberlik edebilir. Literatürde COVID-19 ve gebelik ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakta olup, sağlık bakım profesyonellerine bakım konusunda rehberlik edecek farklı nitelikteki çalışmaların yapılması önerilebilir.

Yazar Katkı Beyanı

Yazarların katkıları eşittir.

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansal bir destek yoktur.

Etik Kurul Onayı

Deney ürünü ve insan örneği kullanılmadığından etik kurul oluru gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(7):823-829.
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020; 76: 71-76.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
4. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int>. Erişim tarihi: 10 Aralık 2020.

5. Abdollahpour S, Khadivzadeh T. Improving the quality of care in pregnancy and childbirth with coronavirus (COVID-19): A systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 1-9.
6. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 439-444.
7. Englund JA, Chu HY. Respiratory virus infection during pregnancy: Does it matter? *J Infect Dis* 2018; 218: 512-515.
8. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33:390-397.
9. O'Day MP. Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21:268-275.
10. Nelson-Piercy C. Respiratory disease. In: *Handbook of Obstetric Medicine*. Boca Raton: CRC Press; 2015:371.
11. van Well GTJ, Daalderop LA, Wolfs T, Kramer BW. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr* 2017;4:4.
12. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ, Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA* 2010;303(15):1517-1525.
13. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, Ng PC, Lam PWY, Ho LC, To WWK, Lai ST, Yan WW, Tan PYH. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:292-297.
14. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52: 501-503.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
16. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395:809-815.
17. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9:51-60.
18. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA* 2020;323(18):1848-1849.
19. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women hospitalised with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk>. Erişim tarihi: 11 Mayıs 2020.
20. Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: A systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:36-41.
21. Sarah K, Katz D, Hughes BL. Considerations for obstetric care during the COVID-19 pandemic. *Am J Perinatol* 2020; 37(8): 773-779.
22. Papatheanasiou I, Sklavou M, Kourkouta L. Holistic nursing care: Theories and perspectives. *Am J Nurs Sci* 2013;2(1): 1-5.
23. Demirsoy N. Eski uygarlıklardan günümüze yansıyan holistik tıp uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics* 2014;22(3):106-119.
24. Erickson HL. Philosophy and theory of holism. *Nurs Clin North Am* 2007; 42:139-63.
25. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D, Prefumo F. ISUOG interim guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: Information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55(5):700-708.
26. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:288.
27. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55(4):435-437.
28. Wang H, Zeng T, Wu X, Sun H. Holistic care for patients with severe coronavirus disease 2019: An expert consensus. *Int J Nurs* 2020; 55(3): 337-342.
29. Centers for disease control and prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation summary. Available from: <https://www.cdc.gov>, Erişim Tarihi: 20 Mayıs 2020.
30. Ranganathan R, Khan AM, Chhabra P. Antenatal care, care at birth, and breastfeeding during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Indian Journal of Community Health* 2020;32(1):17-20.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2020. Royal College of Midwives. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 9. Published May 13 th. Available from: <https://www.rcog.org.uk>, Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020.
32. Kadın Sağlığı Hemşireleri ve Ebelere Yönelik Gebelik ve Doğum Sonrası Dönem COVID-19 Yönetimi. Kadın Sağlığı Hemşireliği Derneği. COVID-19 (SARS-Cov-2 Enfeksiyonu) Özel Bülteni, 7 Nisan 2020.
33. Richens Y, Wilkinson M, Connor D. Guidance for the provision of antenatal services during the COVID-19 pandemic. *Br J Midwifery* 2020; 28(5): 324-327.
34. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 296(2): 32-40.
35. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269-271.
36. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-847.
37. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J: Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: Insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4): 452-463.
38. Lam CM, Wong SF, Leung TN, Chow KM, Yu WC, Wong TY, Lai ST, Ho LC. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 2004; 111(8): 771-774.

39. Bouaziz J, Even M, Isnard-Bogillot F, Vesale E, Nikpayam M, Mihalache A, et al. COVID-19 in pregnancy: What do we really know? [version 1;peer review: Awaiting peer review]. F1000Research, 2020;9(362):1-16.
40. Eskici G. COVID-19 Pandemisi: Karantina için beslenme önerileri. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi 2020; 25(1): 124-129.
41. Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösli I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: A risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med 2007; 20(3): 189-209.
42. Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2007; 196(5): 424-432.
43. Ng J, Sham A, Tang PL, et al. SARS: Pregnant women' s fears and perceptions. Br J Midwifery 2004; 12(11): 698-702.
44. The American Collage of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19), Pregnancy, and Breastfeeding: A Message for Patients. Availablefrom:https:// www.acog.org, Erişim tarihi: 17 Mayıs 2020.
45. Hammond A, Foureur M, Homer CSE, Davis D. Space, place and the midwife: Exploring the relationship between the birth enviroment, neurobiology and midwifery practice. Women Birth 2013;26(4):277-81.
46. The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV. Lancet 2020; 395: 311.





Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Karşılaştırmalı Analizi (Benchmarking): Türkiye ve İspanya Örneği

Comparative Analysis of Primary Health Care (Benchmarking): The Example of Turkey and Spain

Fırat KARA , İlky ÖZTÜRK 

Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Fırat Kara 0000-0002-5195-4387, İlky Öztürk 0000-0002-9867-9108

Bu makaleye yapılacak atf: Kara F ve Öztürk İ. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Karşılaştırmalı Analizi (Benchmarking): Türkiye ve İspanya Örneği. Med J West Black Sea. 2021;5(1):7-18.

Sorumlu Yazar

Fırat Kara

E-posta

firat.kara@vsh.bau.edu.tr

Geliş Tarihi

18.07.2020

Revizyon Tarihi

08.12.2020

Kabul Tarihi

10.12.2020

ÖZ

Amaç: Bu araştırmanın amacı karşılaştırmalı sağlık sistemi yönteminden yararlanarak Türkiye ve İspanya'nın birinci basamak sağlık hizmetlerinin kıyaslanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma yöntemi olarak betimsel kıyaslamalara dayalı karşılaştırmalı analiz yapılmıştır. Gösterge olarak seçilen Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlediği gösterge kriterlerine göre yıllar bazında kıyaslama yapılmıştır.

Bulgular: Araştırma sonuçları İspanya'nın ulusal sağlık sistemine sahip olduğu ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin finansmanının vergilerle sağlandığı, birinci basamak sağlık harcamalarının toplam sağlık harcamaları içinde yüksek bir paya sahip olduğu, uzman hekimlere ulaşabilmek için aile hekimi tarafından sevk zincirinin etkin olduğu, Türkiye'nin ise sağlık hizmetlerinin finansmanının primlerle sağlandığı, uzman hekimlere ulaşabilmek için aile hekimi tarafından sevk zincirinin zorunlu olmadığı görülmüştür. WHO'nun sağlık göstergelerine göre ise İspanya'nın temel sağlık hizmet çıktılarının çoğunlukla ülkemizden daha olumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç: İnsan sağlığını etkileyen binlerce faktör olduğunu göz önüne aldığımızda, toplumların sağlık düzeyini yükseltebilmek için sadece sağlık hizmetlerine odaklanılıp sağlıklı yaşam koşullarını yaratan sağlığın sosyal determinantlarına yeterince eğilmemek istenilen gayeye ulaşamamasına neden olmaktadır. Temel sağlık hizmetlerinin çıktılarının geliştirilebilmesi için sektörler arası işbirliği, sağlık çalışanlarının performans kriterlerinin İspanya gibi gelişmiş sağlık sistemi bulunan ülkelerden esinlenerek güncellenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda sağlık sisteminin etkili, verimli ve etkin hizmet sunabilmesi için sevk zincirinin sağlanması yanı sıra ülke içerisinde hizmetlerin hakkaniyetli dağılmasına özen gösterilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Aile hekimliği, Birinci basamak sağlık hizmetleri, Kıyaslama, Karşılaştırmalı analiz

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to compare between Turkey and Spain's primary healthcare (PHC) systems by using comparative healthcare system (HCS) method.

Material and Methods: As a research method, comparative analysis based on descriptive comparisons was made according to the indicator criteria determined by World Health Organization (WHO), which was selected as an indicator.

Results: The results of our study showed that Spain has a national health system (HS) that provided PHC system by financing tax which have a high share of total health expenditure on PHC spending, the specialist referral by the family physician to reach physicians to be effective, Turkey's HCS provided by



financing of premiums and the referral chain is not compulsory by the family physician to reach the specialists. According to the WHO criteria, it is seen that the primary health outcomes of Spain are mostly more positive than our country.

Conclusions: Considering that there are thousands of factors affecting human health, it is not possible to reach the desired goal by not focusing on the social determinants of health, which focuses only on health services and creates healthy living conditions in order to increase the health level of the societies. In order to improve the outcomes of PHC services, cross-sectoral cooperation and performance criteria of health care workers should be updated inspired by countries with advanced health systems such as Spain. Also, care should be taken to ensure that the HCS is able to provide effective, efficient and effective services, as well as the equitable distribution of services with in the country.

Keywords: Family practice, Primary healthcare system, Comparison, Comparative analysis

GİRİŞ

Benchmarking kavramı, benchmark kelimesinden gelmektedir ve Türkçe karşılığı kıyaslama olarak kullanılır. Bunun dışında referans noktası, kilometre taşı, aşama/evre, bir karşılaştırma ve örnek alma anlamına gelmektedir (1). Küresel rekabetin arttığı son yıllarda kurumlar, kendi uygulamalarını “en iyi” uygulamalarla karşılaştırarak rekabet üstünlüğü elde etmeye çalışırlar. Kıyaslama tekniği, yalnızca “Rakiplerle Karşılaştırma Yapma” anlamına gelmemekte; örgüt içi, sektörel ve genel anlamda çok yönlü araştırma ve karşılaştırmalara olanak tanımaktadır (2). Karşılaştırmalı sağlık sistemleri yaklaşımı ile sağlık hakkının toplum tarafından etkin olarak kullanılabilmesi için ülkeler arasındaki sistemler kıyaslanabilir.

Karşılaştırmalı Sağlık Sistemleri Yaklaşımı; belirlenen hedefleri başarabilmek için gerekli olan bilgilerin, en az iki ülke sağlık sistemlerinin, istenilen alanlarının karşılaştırılması suretiyle elde etmesinin hedeflendiği bir bilimsel araştırma yöntemidir (3). Toplumların gün geçtikçe sağlık konusunda bilinçlenerek daha nitelikli hizmet talep etmeye başlamaları, bilgi teknolojilerinin gelişmesiyle diğer ülke sağlık sistemlerinden haberdar olmaları, sağlığın temel bir insan hakkı olarak kamuoyunda kabul görerek hukuki metinlerde yer almasının artması, hızla kullanımı artan teknolojinin hizmet maliyetlerini de artırması gibi gelişmeler karşılaştırmalı sağlık sistemleri yaklaşımının öneminin artmasında itici gücü sağlamıştır (3, 4). Sistem karşılaştırılmasının ana amacı; çalışmayı gerçekleştirenler çeşitli ülke deneyimlerinden istifade ederek yeniliklerin ve metotların öğrenilmek suretiyle mevcuttaki sisteme uyarlanarak entegre edilmesi düşüncesidir (5). Bununla birlikte mevcut problemleri çözmeye farklı bakış açıları yakalamak, olası sorunlara karşı proaktif eylem tarzına sahip olabilmek ve hâli hazırdaki sistemin daha etkin, verimli ve etkili çalıştırılabilmesi amacını taşımaktadır (6).

Sağlık sistemlerinin karşılaştırılması ve sınıflandırılması ile ilgili yapılan araştırmalarda sağlık sistemleri belli kategorilere ayrılmıştır; Terris, ülkeleri; Kamuya Dayalı, Sigortaya Dayalı ve Ulusal Sağlık Sistemine sahip olan ülkeler olarak 3 kategoriye ayırmıştır (7). Field ve Mark, ülkeleri az gelişmiş, serbest piyasa tipi, sigorta ve sosyal güvenlik rejimi-

minin etkili olduğu, ulusal sağlık sistemine sahip olanlar ile sosyalist sisteme sahip olanlar olarak beş tipe ayırmıştır (8). Elling ülke sağlık sistemlerini tümüyle kapitalist sistem, sosyal yönelimli kapitalist sistem, endüstrileşmiş sosyalist sistem, kapitalizme bağımlı sistem ve diğerleri şeklinde beş kategoriye sınıflandırmıştır (9). Roemer ülkeleri girişimci ve serbest, refah yönelimli, bütüncül ve sosyalist (merkezden planlanan) sağlık sistemleri olarak dört grup ayırmasına gitmiş ve grupta yer alan ülkeleri de ekonomik gelişmişlik seviyelerine göre ayrıntılı incelemiştir (10, 11). Kullanım kolaylığı ve basit uygulama olanağı sağladığı için ülkelerin finansman yöntemlerine göre sınıflandırılması en sık kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Bu yönetime göre ülkeler hizmetlerin finansmanının Beveridge Modeli, Bismark Modeli, Karma Model ile Özel Sigorta aracılığıyla sağlanmasına göre dört temel kategoriye ayrılabilir. Beveridge Modelinde finansmanın temeli vergiler aracılığıyla, Bismark Modelinde ise kamu sigorta sistemi aracılığıyla sağlanmaktadır (12).

TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİ VE BİRİNCİ BASAMAK HİZMETLERİN GENEL ÇERÇEVESİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2008 yılı raporunda Primary Health Care (PHC)'i bir reformlar paketi olarak tanımlamış ve bu reformları 4 başlık altında açıklamıştır. Evrensel kapsama reformları ile sağlık hizmetlerinde eşitliği, sosyal adaleti ve dışlanmanın sona erdirilmesi amaçlanmıştır. Bu hedeflere ulaşabilmek için sorunun temeline inilmesi gerektiği görüşü özellikle belirtilmiş; siyasi ve teknik tercihlerle toplumsal tepki verilmesi vurgulanmıştır. Bu nedenle herkesin ihtiyaç duyduğu tüm hizmetlere sigorta rejimi aracılığıyla ekstra bir ücret ödemeksizin ulaşmasının sağlanması gerekmektedir.

İkinci başlık olarak, hizmet sunum reformları aracılığıyla bireylerin artan beklentilerini ve ihtiyaçlarını karşılamak üzere sistemin re-organize edilmesi gerektiği aktarılmış ve bundan dolayı insanların tüm yaşam dönemleri boyunca multidisipliner ekipler eliyle sürekli ve bütüncül olarak diğer sektörlerle işbirliğiyle birlikte sosyal hizmetlerin eklenmesiyle hedeflerin gerçekleştirilebileceği belirtilmiştir. Bireylerin sağlık sorunlarıyla başa çıkarak sağlıklı yaşama kavuşabilmesi, hükümetlerin şehirleşme, iklim değişikliği, cinsiyet ayrımcılığı ve sınıfsal koşullarından dolayı ortaya çıkabile-

cek sorunlara bağlı olduğu vurgulanmış ve üçüncü başlık olarak kamu politika reformları anlatılmıştır. Bu politikalarla öncelikli sağlık sorunları ele alınmakla birlikte sağlığı koruma, geliştirme ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gibi halk sağlığı hizmetlerinin de önemi vurgulanmıştır. Kamusal reformlar bununla sınırlı kalmayarak sağlık sisteminin geliştirilmesi için ilaç, teknoloji, insan kaynağı ve finansman gibi sistemin geneliyle ilgili atılacak adımları da kapsamaktadır. Ayrıca sağlık dışındaki sektörler tarafından geliştirilen politikalar ile toplum sağlığının yükseltilebileceği gerçeğinden hareketle, sektörler arası işbirliğine yönelik bilinçli çabaların artırılması hedeflenmiştir (13).

Birinci basamak sağlık hizmeti (BBSH), halkın sağlığının yararına koordine edilmiş hizmetlerin erişiminin ve kullanımının kolaylaştırılmasına özel olarak odaklanan genel sağlık bakım sisteminin bir alt sistemi olarak düşünülebilir (14). Türkiye Cumhuriyeti'nde BBSH, Aile Sağlığı Merkezleri, Toplum Sağlığı Merkezleri ve Verem Savaş Dispanserleri (VSD), Çocuk, Ergen, Kadın ve Üreme Sağlığı (ÇEKÜS) ve Kansere Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) aracılığıyla yürütülen ve Genel Sağlık Sigortası kapsamında olan tüm ülke vatandaşlarının hizmet alımı sırasında muayene katılım ücreti ödemediği ücretsiz verilen bir hizmet türüdür.

TÜRKİYE VE İSPANYA GENEL ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK SİSTEMLERİ

Türkiye Cumhuriyeti Genel Özellikleri

Politik ve Siyasi Yapı

Türkiye Cumhuriyeti, Anayasasında sosyal bir hukuk devleti olarak tanımlanmaktadır. Dili Türkçe, para birimi Türk Lirası ve başkenti Ankara'dır. Ülkede yasama, yürütme ve yargı şeklinde kuvvetler ayrımı uygulanır. Yasama yetkisi Türkiye Büyük Millet Meclisi'nindir. Yürütme yetkisi ve görevi, Cumhurbaşkanı tarafından kullanılır. Yargı ise bağımsız ve tarafsız mahkemeler tarafından sağlanır (15).

Yüzölçümü 814.578 km²'dir. Türkiye'nin en büyük idari birimleri illerdir. Toplam 81 il, 922 ilçe, 32044 mahalle ve 18335 köy mevcuttur (16).

Demografik Yapı

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) Şubat 2018 tarihinde yayınladığı 27587 sayılı bültenine göre; ülke nüfusu 80 milyon 810 bin 525'dir. Nüfusun %50,2'si erkektir. Ortanca yaş önceki yıla göre yükselerek 31,7 olmuştur. Belde ve köylerde hayatlarını sürdürenlerin oranı yalnızca %7,5'tir (17). TÜİK 30567 sayılı haber bültenine göre 2040 senesine gelindiğinde ülke nüfusunun 100 milyondan fazla olması öngörülmektedir. Ayrıca nüfus yaşlanmasının devam edeceği ve yaşlı nüfus oranının 2023'te %10,2'ye 2040'da ise %16,3'e yükseleceği beklenmektedir (18,19).

Ekonomi

Türkiye'nin gayrisafi yurt içi hasılası (GSYH) cari olarak 850,7 milyar dolardır. TÜİK'in 33671 sayılı bültenine göre kişi başına GSYH 2019 senesinde cari fiyatlarla 52 bin 316 TL, ABD doları cinsinden 9 bin 213 dolardır. Gini katsayısı Türkiye'de aynı yıl için 0,395'tir ve ülke içerisinde (0,281-0,428) değişmektedir. P80/P20 oranı ise 7,4'tür. Bölgeler arasında farklılaşmaktadır (7,8 ile 4,2). Bu veriler ülke içerisindeki eşitsizliği yansıtmaları açısından dikkate değerdir (20, 21).

TÜİK Eylül 2020 tarihinde yayınladığı 33790 sayılı bültenine göre ise ülkemizdeki işsizlik oranı %13,4 seviyesinde gerçekleşmiştir. Genç işsizlik oranı %26,1, İstihdam oranı %42,4 olarak saptanırken kayıt dışı çalışanların oranı %31,3 olarak ölçülmüştür. İşgücüne katılma oranı erkeklerde %67,6, kadınlarda ise % 30,8 olarak gerçekleştiği belirtilmektedir. Gençler arasında ne eğitimde ne de istihdamda olanların oranı ise % 29,3'tür (21).

Eğitim

Türkiye'de tüm vatandaşlar için zorunlu olan 12 yıllık eğitim, üç kademeli olarak sunulmaktadır. Birinci kademe dört yıl süreli ilköğretim (1. 2. 3. ve 4. sınıf), ikinci kademe dört yıl süreli ortaokul (5. 6. 7. ve 8. sınıf) ve üçüncü kademe dört yıl süreli lise (9. 10. 11. ve 12. sınıf) olarak düzenlenmiştir (22).

The Organisation For Economic Co-Operation And Development (OECD) 2019 Türkiye raporuna göre; Genç yetişkinlerin büyük bir kısmı ortaöğretim seviyesinin altındadır (%43). Türkiye'de üç yaş altındaki her 1000 çocuktan sadece üçü (%0,3) erken çocukluk eğitimi ve bakım hizmetlerinden faydalanmaktadır. 2017 yılında Türkiye, tam zamanlı öğrenci başına toplam 5.586 ABD Doları harcama yapmıştır. Türkiye'de eğitime GSYH'nin %5'i ayrılmaktadır (23).

Türkiye Sağlık Sisteminin Evrimsel Süreci ve Genel Görünüşü

TC Sağlık Bakanlığı, 3 Mayıs 1920'de TBMM'nin açılışının hemen ardından 3 sayılı Kanun ile kurulmuştur. Öncelikli hedef savaş sonrası sorunların çözülmesi ve mevzuat çalışmaları ile koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlanması olmuştur. Koruyucu sağlık hizmetleri devlet sorumluluğunda sunulmuş, tedavi edici hizmetler ise yerel yönetimlere bırakılmıştır. 1923 verilerine göz attığımızda sağlık hizmet altyapısının ve insan kaynaklarının yetersizliği açıkça fark edilmektedir (24-26).

Sosyal Sigortalar Kurumunun (SSK) çekirdeği olarak adlandırılacak İşçi Sigortaları Kurumu 1945 yılında kurulmuştur. 1950 yılında Emekli Sandığı Kanununun çıkarılması, 1952 senesinde ise anne ve çocukların sağlığı için uzmanlaşmış kurumların oluşturulması ve bazı sağlık meslek birliklerinin faaliyetlerine başlamaları bu yılların dikkate değer gelişmelerindendir (24,26).

1961 Anayasası ile sağlık temel bir insan hakkı olarak görülmüştür. Sağlık hakkı başlığı taşıyan 49. maddede devlet bu hakkın sağlanmasından sorumlu tutulmuştur (27, 28). Anayasanın 129. maddesi ile planlı ekonomi modeli için hukuki zemin oluşturulmuş ve sağlık hizmetleri başlatılan kalkınma planları içerisinde yer almıştır. İlk kalkınma planında sağlık konusu ile ilgili ana hedef olarak vatandaşların sağlık seviyesinin artırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle halk sağlığı hizmetlerinin ön plana alınması kararlaştırılmıştır. Belirlenen gayenin başarılması için 224 sayılı Kanun çıkarılmış ve bu kanun ile koruyucu hizmetlerin ön plana alındığı, ülkenin en ücra köşelerine değin ulaşabilecek bir hizmet ağının inşa edilmesi amaçlanmıştır (27, 28).

İlgili süreç devam ederken kapitalist dünyada 20. yy'ın son çeyreğinde yaşanan ekonomik kriz tüm ülkeleri olduğu gibi Türkiye'yi de derinden etkilemiştir. Krizden çıkış yolu olarak görülen neoliberal ekonomi-politik zaman içerisinde egemen dünya görüşü hâline gelmiştir. Sosyal devlet paradigmasının etkisini yitirmeye başlaması ile birlikte neoliberalizmin baskın etkisi sağlık sektöründe de kendisini göstermiş, değişim rüzgarının esmesinde asıl itici gücü oluşturmuştur. Bununla birlikte sağlıkta reform gerekçeleri olarak hizmetlerde gün geçtikçe yoğun olarak kullanılan teknolojinin maliyetleri yükseldiği dolayısıyla finansman kaynaklarının yetersiz kaldığı ayrıca hizmetlerin verimsiz ve etkisiz sunulması gösterilmiştir.

1980'li yıllarda başlayan mevcut süreçte birçok kez reform çabaları gündeme gelmiş fakat istenilen sonuçlara ulaşılamamıştır. Son reform paketi 2003 yılı Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) adı ile başlatılmış ve tam manasıyla uygulanmaya konulabilmiştir. SDP, 8 ana başlıkla başlayıp, günümüzde 2007 yılında 3 yeni başlığın ilave edilmesiyle devam edilmektedir. Bu dönemde farklı sigorta rejimleri olan SSK, Bağ-Kur ve Emekli Sandığı Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) çatısı altında birleştirilmiş, Genel Sağlık Sigortası (GSS) kurularak tüm vatandaşlar kapsama dahil edilerek, temel teminat paketiyle tek tip hizmet verilmeye başlanmıştır. Sağlık Ocakları temelinde sürdürülen BBSH, Aile Hekimliği Modeli merkeze alınarak dönüşüme uğramıştır. Bölge temelli, sevk zinciri esasına dayalı entegre hizmetlerin sunulduğu Sağlık Ocakları yapılanmasından, her ailenin bir bütün olduğu, aile bireylerinin yaş ve hastalık gözetmeksizinde birlikte incelenmesine odaklanan Aile Hekimi ve Aile Sağlığı Çalışanı olarak iki kişilik bir ekiple hizmet sunulan Aile Hekimliği Modeline geçilmiştir. Bu modelde hekimlere girişimci ve yönetici rolleri yüklenmiştir. Ekip üyelerinin sözleşme esaslı çalıştığı ve performansla dayalı ücretlendirildiği Aile Hekimliği Modelinde kişilere hekim seçme hakkı da tanınmıştır.

SB'da Anayasa'da çizilen çerçevede içerisinde hizmet standartlarının belirlenip denetlenmesi ile sınırlandırılmaya çalışılmıştır (29-33).

Ülkemizde birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinin ana sağlayıcısı Sağlık Bakanlığı'dır. Merkezi düzeyde birinci basamak sağlık hizmetleri ile halk sağlığı hizmetleri 2003 senesinde başlatılan SDP çerçevesinde şekillenmiştir. Sağlık hizmetlerinin sunumu kamu ve özel sektör ile vakıf, dernek ve üniversiteler tarafından sağlanmaktadır. Ülkemizde birinci basamak hizmetler, Aile Hekimlikleri (AHM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) ile TSM'lerinin ilgili birimleri aracılığıyla sunulmaktadır (34, 35).

Sınıflandırma kriteri olarak finansman kaynaklarının kullanımını dikkate alındığında SDP öncesinde Beveridge Modeli çerçevesinde değerlendirilen ülkemiz, günümüzde Bismark Modeli içerisinde yer almaktadır. Sağlık hizmetlerinin finansmanının sağlanmasında SGK ile birlikte, Hazine ve Maliye Bakanlığı, özel ve tamamlayıcı sağlık sigorta kuruluşları ile kişilerin hizmet kullarımlarında yaptıkları kişisel ödemelerin olduğu görülmektedir. 2015 yılı toplam sağlık harcamalarının ağırlıklı hangi kaynaklardan sağlandığını incelediğimizde (%53.4) SGK'nın önce geldiği sonrasında sırasıyla genel vergi kaynakları ile kişisel harcamaların olduğu görülmektedir. (%25.1) ile (%16.5). SDP öncesinde ana finansman kaynağının sigorta primlerinin olduğu görülmektedir (%30.1 ile vergiler, %40.6 ile Sosyal Güvenlik Kurumları Toplamı) (29, 32). Sevk zincirinin yasal zorunluluk olmamasıyla birlikte ekonomik araçlar kullanılarak vatandaşların sevk zincirine dahil olması sağlanmaya çalışılmaktadır. Vatandaşlara istedikleri sağlık kuruluşunu seçme hakkı verilmekle birlikte bu hakkı kullanmaları basamaklara göre belirlenmiş muayene katılım paylarını ödemeleriyle mümkündür. Sevk zinciri içerisinde üst kategorideki kurumlara gittiklerinde ise bahsedilen ücretlerden muaf olacaklardır.

İspanya Genel Özellikleri

Politik ve Siyasi Yapı

İspanya'nın resmi adı İspanya Krallığı'dır. Ülke Avrupa'nın güneybatısında, İber Yarımadası'nda yer almaktadır. 505 955 km² ile dünyanın 52. Avrupa'nın ise 4. büyük ülkesidir. 1978 Anayasası, İspanya'nın kurumsal örgütlenmesini belirlemektedir. Ülke demokratik, hukukun üstünlüğünü savunan bir refah devletidir. Sosyal pazar ekonomisi hâkimdir. Başkenti ise Madrid' tir (36).

Nüfusunun büyük çoğunluğu (%80) İspanyolca konuşmaktadır. Ayrıca (%15-18) Katalanca ve Galik dili, Baskça ile Aranca' da konuşulmaktadır. Para Birimi Euro (€)'dur. Ülke Parlamenter monarşi ile yönetilir. Kral devletin başı ve silahlı kuvvetlerin başkomutanıdır. Yürütme yetkisi, hükümet tarafından uygulanır. Yürütme gücünün başında Başbakan bulunur. Başbakan, çoğunluğu sağlayan partinin önerisiyle Kral tarafından atanır. Yasama yetkisi, Temsilciler Meclisi ve Senato tarafından oluşturulan iki meclisli bir organ olan Cortes Generales tarafından yürütülür. Yargı, yürütme ve yasama organından bağımsız olarak Kral adına mahke-

mercerce sağlanır. Benzer bir örgütlenme sistemini izleyen özerk bölgelerdeki yargı organları da ülkenin en üst yargı mercii olan Yüksek Mahkeme'nin denetimine bağlıdır. İspanya idari olarak genişletilmiş güçlere sahip 17 Özerk Topluluk (bölge) ile iki özerk şehirden oluşmaktadır. Ayrıca 52 il ve 8000'den fazla belediye bulunmaktadır. Her bir özerk topluluğun ve özerk kentin hükümet biçimi de, parlamenter sisteme dayanmaktadır (3, 37).

Demografik Yapı

İspanya nüfusu 2018 yılı itibarıyla 46.733.038 kişidir. Erkek/Kadın oranında baktığımızda yaklaşık %51 ile kadın nüfusunun üstünlüğü bulunmaktadır. 2018 yılında ülkede toplam doğum rakamı 410,583 iken ölümler 410.611 olduğu görülmektedir. Ülkedeki yabancıların nüfusa oranı yaklaşık %10'dur (4.663.726 kişi). Yabancı göçmenler nüfus hareketliliği üzerinde önemli etkisi bulunun bir unsur olarak dikkat çekicidir (38). Gelecekteki nüfus projeksiyonu toplam nüfusun 2032/2033 senesinde 49 milyona yükseleceğinin, 2067/2068 yıllarında ise 48,5 milyon kişiye düşeceği beklenmektedir. Demografik verilerinin ayrıntılarına baktığımızda evlilik oranının, doğurganlığın ve kadın başına düşen çocuk sayısının düştüğünü fakat ölüm oranının arttığını dolayısıyla nüfus artış hızının azaldığı gözlenmektedir (39).

Ekonomi

Çeşitli müdahaleci politikalar uygulayan devletin ekonomi üzerinde önemli bir ağırlığı vardır. Kişi başına GSYİH 2017 Yılı 39627 ABD Dolarıdır. Reel GSYİH büyümesinin % 3,0 olduğu İspanya' da Kamu Yönetiminin ülke ekonomisine katkısı % 18 ile ağırlıklı olarak savunma, eğitim, sağlık ve sosyal hizmetler alanlarındadır. Devlet 2017 yılı verilerine göre sağlıkla ilgili GSYİH'nin %6,3 oranında harcama yapmaktadır. Ülkede işsizlik oranı (2017 yılı) % 17,2 olarak ölçülmüştür. İspanya'nın sanayi sektörleri ülkenin GSMH'sinin yaklaşık % 23,6'sine katkıda bulunurken, hizmet sektörü İspanya'nın toplam üretiminin % 73,8'ini oluşturmakta tarım ise yaklaşık % 2,6 oranında katkıda bulunmaktadır (40). Ülke %15 dolaylarındaki sendikalaşma oranıyla Avrupa'daki en düşük düzeyli ülkeleri arasında yer almaktadır (41).

Yoksulluk oranı 2016 Yılı verilerine göre (Yoksulluk veya sosyal dışlanma riski taşıyan insanlar, toplam nüfusun % 'si olarak yaş ve cinsiyete göre) % 27,9, (37) göreceli (2015 Yılı) yoksulluk oranı ise % 15,9 olarak bulunmuştur (40). Ülkenin Gini Katsayısı 0,345; P80/P20 oranı ise 6.5'tir (42, 43).

İspanya 1986'da AB'ye katılmıştır ve uzun bir süre büyüme trendi içerisinde olmuştur. Aynı zamanda Birleşmiş Milletler, OECD, Avrupa Ekonomik Anlaşması (EEA), Dünya Ticaret Örgütü (DTÖ), Kuzey Atlantik Antlaşması Örgütü (NATO) ve Avrupa Konseyi gibi diğer uluslararası kuruluşlara da üyedir. Sağlık sektörü ile doğrudan ilgili GATT, Çocuk Haklarına Dair Sözleşme, Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi ve

Uluslararası İnsan Hakları Sözleşmesi gibi sözleşmelere de imza atmıştır.

Eğitim

Eğitim, 6 ila 16 yaş arasındaki tüm çocuklar için zorunlu ve ücretsiz olup; ülkenin 17 özerk toplumunun hükümetleri ile birlikte Ulusal hükümet tarafından desteklenmektedir. Orta öğretim aşamasında bir sınıftaki ortalama öğrenci sayısı İspanyol okullarında yaklaşık 30'dur. Ülkede okur-yazarlık oranı %98 civarındadır. 5 Yaş çocuklarının 2015 yılı verilerine göre okullaşma oranı %98,1 'tir (44). Eğitim sisteminin kalitesi açısından değerlendirildiğinde, AÇILIMI (PISA) okuma yazma, matematik ve fen bilimlerinde ortalama 491 Puan alınarak 486 olan OECD ortalamasından yüksektir. İspanya'da, 25-64 yaş grubundaki yetişkinlerin% 58'i, ortaöğretimi tamamlamıştır. OECD ortalaması ise % 74'dür. Yükseköğretime girenler arasında kadınların payı %52.7 iken Yükseköğrenim gören kadınlar %38.2 olarak saptanmıştır. İspanya okul öncesi eğitime öğrenci başına 6977 ABD Doları harcamaktadır. GSYİH'nin %1.3'ü primer eğitime ayrılmaktadır (23).

İspanya Sağlık Sisteminin Evrimsel Süreci ve Genel Görünüşü

Ülkenin diktatörlük döneminde sosyal güvenlik programına dayalı olan merkezileşmiş sağlık sistemi söz konusuken 1978 senesinde kabul edilen yeni Anayasa bütün vatandaşların sağlığının korunması hakkına kavuşmasını sağlamış ve genel vergilerle finanse edilen evrensel kapsama sağlayan bir modele geçiş yapmıştır. Bununla birlikte bölgesel organizasyona dayalı yeni bir örgütsel çerçeve oluşturulmuştur. 1978 ve 1981 senelerinde sırasıyla Ulusal Sağlık Enstitüsü ile Sağlık Bakanlığı yapılandırılmıştır. Sistem 1986 yılında çıkarılan Genel Sağlık Kanunu çerçevesinde tasarlanmıştır. Bu yasa ile ücretsiz erişim ile evrensel kapsamının sağlanması hedeflenmiştir. İspanya Anayasasının kabulünden itibaren sağlık sistemi önemli değişimler geçirmiştir. En önemli gelişme sistemin 1986 yılından başlamak üzere sosyal güvenlik rejiminden (Bismark Modeli) ulusal sağlık hizmetlerine (Beveridge Modeli) evrilmesi ve bölgele- re desantralizasyon sürecinin yaşanmasıdır (45).

Günümüzde İspanya ulusal koordinasyon altında ama merkezi olmayan bir sağlık sistemine sahiptir. İspanyol Ulusal Sağlık Sistemi vergilerle finanse edilir ve ağırlıklı olarak kamu sağlayıcıları ağı aracılığıyla sunulur. Merkezileştirilmiş bir mevzuat modelinden 25 yıllık bir geçiş sürecinden sonra sağlık yetkileri 2002 yılı sonundan itibaren bölgesel seviyeye devredilmiştir. Bu yetki devri ile bölgelerindeki sağlık hizmetlerinin organizasyonu ve dağıtımına ilgili temel yargı yetkisi olan 17 bölgesel Sağlık Bakanlığı oluşturulmuştur. Sağlık hizmetlerinin planlanması, sunulması ve harcamaları esas olarak bölgesel yönetimler tarafından belirlenmeye başlanmıştır. Bu gelişme ülke içerisinde farklı

modellerin oluşmasına neden olmuştur. Bundan dolayı sistemdeki iki ana aktör olan İspanya Sağlık ve Sosyal Politikalar Bakanlığı ile 17 Bölgesel Sağlık Bakanlığı'nın eşgüdümünü sağlamak üzere Ulusal Koordinasyon Kurulu (CISNS) kurulmuştur. CISNS en yüksek hiyerarşi seviyesindeki idari organdır (45). 2003'ten itibaren CISNS merkezi Sağlık Bakanı ve bölgesel düzeyde sağlık sorunlarından sorumlu 17 bakan ile iki daimi gözlemciden oluşmaktadır. Bu koordinasyon kurulunda sistemin planlanması, değerlendirilmesi ve koordinasyonu ile ilgili önemli konularda tavsiye niteliğinde kararlar alınmaktadır. İspanya Sağlık ve Sosyal Politikalar Bakanlığı (MSSI) temel olarak sistem için Bölge-lerarası Konseyi'nin yardımıyla yönetim ve koordinasyon işlevini yerine getirmektedir. Bunun yanı sıra yasal altyapının oluşturulmasında kilit roledir. Bakanlık yakın zamanda sosyal hizmetler ve bağımlılık bakımı alanında ulusal otorite olmuştur. Sorumlulukları; temel olarak sosyal dayanışma, toplumsal kapsayıcılık, aile ve çocuk koruma politikaları çerçevesine denk düşmektedir (fiili yönetim yetkinlikleri ve bu hizmetlerin sağlanması bölgesel ve bazen yerel düzeylere aktarılmaktadır). Bakanlık ayrıca Ceuta ve Melilla Özerk Şehirlerinin sağlık bakımını, Sağlık Yönetimi Enstitüsü olarak adlandırılan merkezi olarak yönetilen bir kurum aracılığıyla finanse eder ve yönetir (37). Merkezi hükümetin çeşitli organları sisteme katkı sağlayan diğer kurumlardır. 2004'den 2010'a kadar sistem ademi-merkeziyet süreci, çeşitli kanunlarda ile derinleşmiştir. Böylece Özerk Bölgelerin refah hizmetlerine daha fazla kaynak ayırmalarına ve gelirleri artırmalarına izin verilmiş, kısmi olarak vergilendirme konusundaki düzenleme kapasitelerini ve bir dereceye kadar dolaylı vergilerin bir kısmını devralmıştır. Sonuç olarak Özerk Bölgeler, sağlık bakım ağını, hizmet tedarikini ve işgücü kapasitesini genişletebilmiştir. Bunların yanı sıra merkezi planlama yetkililerinin yetki alanlarını daraltma gerçekleştirilmiştir. Yeni mevzuat bu tarihten itibaren sağlık sisteminin sürdürülebilirliğine eğilmiştir. Özerk Bölgelerde ana aktörler, genellikle Sağlık Hizmetleri sunumunu yönetmeyi amaçlayan uzmanlaşmış kurumlar tarafından desteklenen Sağlık Bakanlığı'dır. Bazı Özerk Bölgeler, ulusal bir aşda organize edilen bir sağlık teknolojisi değerlendirme kuruluşunun varlığından da yararlanır (37, 45).

Özel sektör ise İspanyol sağlık sisteminde önemli bir oyuncudur ve bireylere gönüllü sağlık sigortası düzenlemektedir. Beş İspanyol vatandaşından biri, evrensel zorunlu devlet sigortasına ek olarak gönüllü bir sağlık sigortası planına sahiptir. İspanya'da gönüllü sağlık sigortası kanuni sistemden bağımsızdır ve (ek) tamamlayıcıdır. Gönüllü Sağlık Sigorta planı Özerk Bölgelerde çok sayıda değişiklik ve farklılıklar olsa da yıllardır satın alanlar için mali avantajları vardır. Son yıllarda İspanya'daki sigorta pazarı artış eğilimi göstermektedir. Ulusal sağlık sisteminin kapsamadığı dış bakımı ve optik bakımı sağlamaktadır ve özellikle hastane ve ilaç bakım hizmetlerinde kamu sektörü ile yakından ilişkilidir (37).

Ulusal sağlık hizmetinin sağlanmasında ana finansman kaynağı genel vergilerdir. Bu yol ile kamu kaynaklarının %94,5'i finanse edilmektedir. Buna karşılık, memurlar, Silahlı Kuvvetler ve yargı (MUFACE, MUGEJU ve ISFAS) için hizmet veren sigorta rejimi, bordro katkıları ve vergilendirmenin bir karışımından finanse edilir ve kaynakların %3,4'ünü oluşturmaktadır. Öte yandan bordro ve işverenlerin katkıları ile oluşturulan sağlık fonlarının sistemin finansmanına katkısı % 2,1'e karşılık gelmektedir. Sistemin nüfus kapsamı ise %99,5'tir ve sistem tüm vatandaşlar için kapsamlı bir temel teminat paketini garanti etmektedir. Hizmetler herkes için ücretsizdir. Çeşitli harcamalar için örneğin ilaç katılım payı gibi cepten ödeme yapmak gerekebilir. İspanya'da sağlık harcamaları 2009 yılına kadar uluslararası artış eğilimini sürdürmüştür. O zamandan bu yana, hem kişi başına harcamaya hem de GSYİH payı olarak eğilim tersine dönmüştür. 2017 yılında, kişi başına ABD doları cinsinden satın alma gücü paritesi baz alınarak yapılan cari harcamalara baktığımızda 3248 Dolar ile 4003 Dolar olan OECD ortalamasının altında olduğu görülmektedir. İspanya'da sağlık harcaması, 2017 yılında GSYİH'nın % 8,8'sini oluştururken, OECD ortalamasının (%8,9)' çok az altındadır. İspanya'daki sağlık harcamalarının yaklaşık % 70,8'i (OECD ortalaması %73,5) kamu tarafından finanse edilmektedir (3, 8).

TÜRKİYE VE İSPANYA BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Araştırmanın Kısıtları

Ülke karşılaştırması yapılan araştırmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Ülkelerin sağlık çıktılarının ölçülmesindeki çeşitli zorluklar, elde edilen verilerin yetersizliği ile farklı metotlarla toplanmış olma olasılığı en önemli kısıttır (6, 10). Ayrıca her ülkenin kendi özelliklerine göre şekillendirildiği bir sisteminin var olması ve ülke içerisinde yer alan özerk yönetimler aracılığıyla farklı organizasyon ile gelir sağlama yöntemlerinin mevcut olması da ikinci bir kısıttır (10). Bunun yanı sıra bu çalışmada WHO'nun kullandığı gösterge kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterler sadece BBSH ile ilgili değildir. Genel sağlık sistemlerinin performans karşılaştırmasında kullanılması daha yararlı olacaktır (46).

Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin finansman kaynaklarını incelediğimizde büyük bir oranla kamunun ağırlığının olduğunu görmemize rağmen bu hizmet türü içerisinde yer alan Aile Hekimliği ve kamu/özel/cepten finansman oranı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Ayrıca Aile Hekimi temelinde şekillenen birinci basamak hizmetlerinin tüm birimlerinde koruyucu /tedavi edici hizmetlere ne kadar kaynak ayrıldığı ile ilgili veri de bulunmamaktadır.

Araştırma Yöntemi

Araştırma yöntemi olarak betimsel kıyaslamalara dayalı karşılaştırmalı analiz yapılmıştır. Türkiye ve İspanya, yöne-

tişim, sağlık ekonomisi, sağlık hizmetlerinin kullanımı ve insan kaynakları bakımından kıyaslanmıştır. Ayrıca gösterge olarak seçilen WHO'nun Global Reference List of 100 Core Health Indicators kriterlerine göre yıllar bazında kıyaslama yapılmıştır (46).

Kriterler kıyaslandığında, İspanya'nın ulusal sağlık sistemine sahip olduğu ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin finansmanının vergilerle sağlandığı, birinci basamak sağlık harcamalarının toplam sağlık harcamaları içinde yüksek bir paya sahip olduğu, uzman hekimlere ulaşabilmek için aile hekimi tarafından sevk zincirinin etkin olduğu, Türkiye'nin ise sağlık hizmetlerinin finansmanının primlerle sağlandığı, uzman hekimlere ulaşabilmek için aile hekimi tarafından sevk zincirinin zorunlu olmadığı görülmüştür.

Tablo 1'deki verilere göre sağlıklı bir hayat için üzerinde çalılışılması gereken yaşam koşullarının olduğu görülmektedir. Bunlar arasında ülkemizde hava kalitesinin ve kanalizasyon şebeke yeterliliğinin İspanya'nın gerisinde olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, koruyucu sağlık hizmetlerinin etkinliğini gösteren en önemli kriterlerden biri olan anne ve beş yaş altı ölüm oranları ile ilgili veriler incelendiğinde ise ülkemizin İspanya'dan yaklaşık üç kat daha yüksek oranlara sahip olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli göstergelerinden olan bağışıklama oranlarına bakıldığında, ülkemiz ile İspanya'ya ait verilerin birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Son olarak profesyonel sağlık personelleri ile ilgili veriler incelendiğinde ise İspanya'nın ülkemizden yaklaşık olarak iki kat daha iyi durumda olduğu saptanmıştır.

Tablo 1: Türkiye ile İspanya'nın Sağlık Göstergelerinin Karşılaştırılması (46)

Gösterge*	Yıl	Türkiye	İspanya
Trafik kazası nedeniyle ölüm oranı (100 000 kişi başına)	2013	8.9	3.7
Anne ölümleri oranı (100.000 canlı doğumda)	2015	16	5
Güvenli şekilde yönetilen içme suyu servislerini kullanan nüfusun oranı (%)	2015	Veri Yok	98
Doğuştan beklenen yaşam süresi	2016	79.4	83.1
Doğumda sağlıklı yaşam beklentisi	2016	66,0	73,8
Beş yaş altı ölüm oranı (1000 canlı doğumda)	2016	12,7	3.3
Yenidoğan ölüm oranı (1000 canlı doğumda)	2016	6.5	2.0
Tüberküloz insidansı (100.000 nüfusta)	2016	18	10
Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölüm (%)	2016	16.1	9.9
İntihar ölüm oranı (100 000 kişi için)	2016	7.3	8.7
Kişi başına toplam alkol (> = 15 yaş) tüketim (litre saf alkol) (%)	2016	2.0	10.0
Ergen doğum oranı (15-19 yaş arası 1000 kadın için)	2016	26.9	7.7
İstenmeyen zehirlenmelerden ölüm oranı (100.000 nüfus başına)	2016	0.3	0.2
15 yaş ve üstü kişilerde yaşa göre standartlaştırılmış tütün kullanımı yaygınlığı (%)Erkek - Kadın	2016	41.1 - 14.1	31.4 - 27.4
(Difteri, Tetanoz Boğmaca) DTP3 1 yaş arasındaki bağışıklama kapsamı (%)	2016	98	97
İkinci dozunu içeren Kızamık aşısı (MCV2) (%)	2016	85	95
Konjuge pnömokok (PCV3)1 yaş arasındaki bağışıklama kapsamı (%)	2016	98	Veri Yok
1000 kişi başına düşen hekim sayısı	2016	1.7	3.9
1000 kişi başına düşen hemşire ve ebe sayısı	2016	2.6	5.3
1000 kişi başına düşen diş hekimi sayısı	2016	0.3	0.7
1000 kişi başına düşen eczacı sayısı	2016	0.3	1.2
5 yaşın altındaki çocuklarda kısa boy sıklığı (%)	2016	9.5	Veri Yok
5 yaşın altındaki çocuklarda aşırı zayıflık sıklığı (%)	2016	1.7	Veri Yok
5 yaşın altındaki çocuklarda aşırı kilo prevalansı (%)	2016	10.9	Veri Yok
Nitelikli sağlık personelinin katıldığı doğumların oranı (%)	2017	97	Veri Yok
Güvenli şekilde yönetilen kanalizasyon servislerini kullanan nüfusun oranı (%)	2017	44	97
Kentsel alanlarda (µg / m3) yıllık ortalama ince partikül madde konsantrasyonları (PM2.5)	2017	41.2	9.8
Ölüm nedeni verilerinin eksiksizliği (%)	2017	89	100

SONUÇ ve TARTIŞMA

Günümüzde bireylerin en fazla ilgi gösterdikleri konulardan biri sağlıktır. Sağlık yaşamın hemen her alanından doğrudan veya dolaylı olarak etkilenen ve tüm sektörel faaliyetlere olumlu/olumsuz tesir eden, ölçümü ve değerlendirilmesi zor bir olgudur. İnsan sağlığını etkileyen binlerce faktör olduğunu göz önüne aldığımızda, toplumların sağlık düzeyini yükseltebilmek için sadece sağlık hizmetlerine odaklanılıp sağlıklı yaşam koşullarını yaratan sağlığın sosyal determinantlarına yeterince eğilmemek istenilen gayeye ulaşamamasına neden olmaktadır. Örneğin eğitim süreçlerinin çıktıları, bireylerin ve dolayısıyla toplumların yaşam standartları ile refahlarına etki etmektedir. Literatürde eğitimin bireylerin/toplumların sağlıklılık düzeyine olan etkileri üzerine yapılan çalışmalara sıkça rastlanmaktadır (51-53). Ülkemizde eğitim alanında çeşitli reformlar gerçekleştirilmiş ve sistem değişikliğine gidilmiştir. Ülke insanının eğitim seviyesinin yükseltilmesi ve eğitime ayrılan finansmanın kendi gelişmişlik düzeyindeki ülkelerin seviyesine çıkarılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra eğitimde kalitenin artırılması, bilim temeline dayanan müfredatın hazırlanması, fırsat eşitliğinin sağlanması, toplumun tüm kesimlerine eşit şekilde ulaştırılması gibi kriterler referans alınarak sunulması, sosyo-ekonomik çıktılarını etkileyecek ve dolayısıyla birey ve toplumun sağlık durumuna olumlu yansıyacaktır. Ayrıca eğitim ile sağlık hizmetlerinin kullanımı ve özellikle koruyucu sağlık hizmetlerine olan talep ile doğrudan ilişkisinin olduğunu gösteren akademik çalışmalar göz önüne alındığında (54) eğitim faktörünün önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Ülkenin artan eğitim seviyesi ile koruyucu sağlık hizmetleri daha etkili sunulabilecek ayrıca gereksiz hizmet kullanımı azalacaktır. Ülkemizde zorunlu sevk zinciri uygulamasının olmaması, BBSH'nin kapı tutucu işlevi tam anlamıyla yerine getirmesini engellemektedir. Tablo 2'deki verilere göre ülkemizde bölgeler arası önemli farklılıklar olmasına rağmen (1.7-3.3) BBSH'ne kişi başına 2,7 başvuru gerçekleşmiştir. Sevk zinciri zorunluluğu olmamasına rağmen BBSH'ne olan talebin yıllar içerisinde artması kuşkusuz önemli olmakla birlikte ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerine olan yoğun başvuru halen sürmektedir. Bu durumda Aile Hekimliği Modelinin temel amacı olan hastalıkların birinci basamakta tespit edilmesi ve üst basamaklarda gereksiz yığılmaların önlenmesi hedefinin gerçekleştirilemediğini göstermektedir. İspanya'da ise ülkemizde olduğu gibi bölgesel farklılıklar olmasına rağmen kişi başına BBSH'ne 5.7 başvuru gerçekleştirilmiştir. Bu yüksek başvurunun temel sebebinin zorunlu sevk zinciri uygulamasına bağlayabiliriz. Ayrıca İspanya'da BBSH'de ekip anlayışı ülkemizdeki ekip anlayışından daha geniş ölçekli olarak organize edilmiş ve çeşitli sağlık meslek profesyonelleri ekip içerisine dahil edilmiştir. Bu olgu da kişilerin BBSH'ne olan güvenini yükselttiğini ve dolayısıyla bu basamağa olan talebi de artırdığını düşündürmektedir.

Toplumun sağlığına etki eden bir diğer parametre çevrenin düzenlenmesidir (55, 56). Sosyal devlet ilkesinin gereği olarak çevrenin düzenlenmesi, kamu kaynaklarının kullanımıyla gerçekleştirilir. Ülkemizde bu görevin gerçekleştirilmesinde Aile Hekimlerine de görev düşmektedir. Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği'nde 'Hekimlik uygulaması sırasında karşılaştığı toplum ve çevre sağlığını ilgilendiren durumları bölgesinde bulunduğu toplum sağlığı merkezine bildirmek' ile Aile Hekimlerinin sorumlu tutulduğu görülmektedir (57). Aile hekimlerinin içerisinde yaşadığı toplumun sorunlarına duyarlı olması adına önemli bir adım olarak değerlendirilebilecek bu görevin uygulamada ne kadar gerçekleştirildiği başka bir araştırma konusudur. Sonuç olarak ülkemizde kanalizasyon sistemlerinin, hava kalitesinin ve içme suyu şebekelerinin insan onuruna yakışır bir şekilde gelişmiş ülkelerin seviyesine çıkarılması için gerekli tedbirlerin alınması toplum sağlığı açısından gereklidir.

Etkin bir sağlık sisteminin sahip olması gereken en önemli özelliklerinden biri toplumun geçirdiği demografik değişimlere uyum gösterebilme yeteneğidir. Ülkemizde demografik değişimi yaşayan çok sayıda ülkeden biridir. Örneğin doğumda beklenen yaşam süresi yıllar itibarıyla yükselmekte ve kronik hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle sağlık sisteminin önceliklerinden biri artan kronik hastalıkların risk faktörlerinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması olmalıdır (57, 58). SB'da bu nedenle Aile Hekimlerinin, kendisine kayıtlı kişilerin kronik hastalıklarının izlem ve tarama faaliyetlerini gerçekleştirmekle yükümlü tutulmuştur (57). Bununla birlikte yaşanan demografik değişim evde bakım hizmetleri gibi hizmet türlerinde de talep artışına neden olacaktır. Dolayısıyla ülkemizde sunulan sağlık hizmetlerinde çeşitliliğe gidilmesi gerekecektir. Ayrıca mevcut sağlık kurumlarının ve görev yapan sağlık profesyonellerinin sayılarının yükseltilmesi gerekmektedir. Böylece hekim başına düşen kişi sayısı azaltılabilecek ve verilecek hizmetlerin nicelik ve nitelik olarak daha iyi bir noktaya ulaşması sağlanabilecektir. Hâli hazırda Aile Hekimi ve Aile Sağlığı Çalışanı sayısı yetersizdir.

Ülkemizdeki sağlık hizmetlerinin finansmanı noktasında önemli sorunların olduğu görülmektedir. Yüksek işsiz olgusu ile kayıt dışı çalışan sayısının toplam istihdamın yaklaşık üçte birini geçmesi önemli sorunlardan birkaçıdır. Bu sorunlar çözülemediği takdirde ülkemiz için sağlık hizmetlerinin ana finansman kaynağı olan sigorta primlerinin eksik toplanmasına veya hiç toplanamamasına, dolayısıyla hizmet finansmanı açısından büyük bir açığın ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu nedenle prim oranlarının belirlenmesi noktasında yoksulluk sınırının insan haysiyetine yakışır düzeyde belirlenip bu sınırın altında olan bireylerin primleri devlet tarafından karşılanması gerekmektedir. Bu noktada yoksulluk ölçeği ülkemiz için yeniden gözden geçirilmelidir. Ayrıca etkin bir maliye politikası oluşturularak kayıt dışı ekonominin

Tablo 2: Türkiye ile İspanya'nın Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Karşılaştırılması (47-50)

Kriterler	İspanya	Türkiye
Sağlık Yönetişimi	<ul style="list-style-type: none"> * Ulusal Sağlık Sistemine sahiptir. * BBSH için özel bir bütçe bulunur. * BB yönetimi ile ilgili sorumluluklar Özerk Bölgelere devredilmeye devam etmektedir. Özerk Bölgeler BB için politika geliştirmek, tedarik planlaması yapmak, finansmanın sağlanması ve hizmetin sunumu ile ilgili konularda yetki sahibidir. * Uyulması gereken klinik kılavuzlar mesleki kuruluşlar ve tıp eğitimi veren eğitim kuruluşları tarafından geliştirilir. * Sistem ile ilgili kararlar alınırken paydaşların katılımı sağlanır. * BB hizmetlerinin çok disiplinli bakış açısıyla sağlanması, sağlık eğitimi, temel sağlığın geliştirilmesi ve önleyici bakım ile ilgili gelecekte ulaşılmaması gereken hedefler arasındadır. 	<ul style="list-style-type: none"> * Bismarck Modeli Sağlık Sigortası Sistemi (Genel Sağlık Sigortası) sistemine sahiptir. * BBSH için özel bir bütçe bulunur * Yönetim ile ilgili sorumluluklar kısmen devredilmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın (SB) taşıdığı teşkilatı olan İl Sağlık Müdürlükleri hizmet sunumu ve tedarik planlaması konularında kimi yetkilere sahiptir. * Uyulması gereken klinik kılavuzlar SB tarafından yayınlanmıştır. * Sistem ile ilgili kararlara paydaş katılımı vardır. * Tüm vatandaşların hizmetlere erişiminin sağlanması, toplum sağlığının yükseltilmesi, hizmet kalitesinin izlenmesi, çalışanların görev tanımlarının yapılması, akreditasyon çalışmalarının artırılması, işgücü kapasitelerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar vardır.
Sağlık Ekonomisi	<ul style="list-style-type: none"> * Toplam sağlık harcaması (TSH) 3371 ABD (\$) (2017) * Sağlık Harcamalarının GSYİH Payı %8,8 (2017) * TSH Finansman Kaynakları Devlet %66,5 - Sosyal Sigorta Primleri %4,8 - Gönüllü Ön Ödeme %4,6 - Cepten Ödemeler %24,1 * TSH içindeki Birincil Bakım harcamalarındaki Payı %17,1 (İspanya Sağlık Bakanlığının veri sisteminde ise 2016 Yılı %13,67) * Tıbbi harcamalar için sigortasız nüfus yoktur. * Aile Hekimlerinin %80'i özerk bölgeler tarafından istihdam edilmektedir. 	<ul style="list-style-type: none"> * Toplam sağlık harcaması (TSH) 1194 ABD (\$) (2017) * Sağlık harcamalarının GSYİH payı %4,2 (2017) * TSH Finansman Kaynakları Devlet %35,7 - Sosyal Sigorta Primleri %42,5 - Cepten Ödemeler %21,9 * TSH içindeki BBSH harcamalarındaki pPayı ile ilgili bir veri yok * Tıbbi harcamalar için sigortasız nüfus %12,7 * Aile hekimleri Sağlık Bakanlığı ile sözleşme yaparak çalışmakta, ücretlerini de kendisine kayıtlı kişi sayısına ve performans kriterlerine göre almaktadır.
Sağlık Hizmetlerinin Kullanımı ve İnsan Kaynakları	<ul style="list-style-type: none"> * Birincil Bakım Hizmetleri multidisipliner ekipler ile Temel Sağlık Merkezlerinde verilmektedir. Planlama kriterlerine bağlı olarak, çocuk doktorları ve uzman pediatri hemşireleri, fizyoterapistler, diş hekimleri, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanlarıyla tamamlanabilirler. * Uzman Aile Hekimi tarafından sevk sistemi zorunludur. Kapı tutucu işlevi görür. * Klinik hasta kayıtları rutin olarak tutulur. * 13.000 Birincil Bakım Merkezi ve 2.000 hastane dışı acil bakım noktası vardır. * 233 milyon tıbbi konsültasyon, 132 milyon hemşirelik konsültasyonu, 13 milyon ev ziyareti gerçekleştirilmiştir. Birey başına 5,7 (Bölgeler arası 3,77- 6,82) ziyaret, Çocuk hekimlerine kayıtlı çocuk başına ortalama 4,9 (Bölgeler 3,78 - 5,97) ziyaret gerçekleşmiştir. Ülke içerisinde bölgeler arasında fark göze çarpmaktadır. * Halk sağlığı sisteminin işleyişinde vatandaşların memnuniyet derecesi 6,68/10 * OECD'nin yaptığı araştırmalarda sağlığının iyi veya çok iyi olarak bildiren kişiler %72,4 	<ul style="list-style-type: none"> * BBSH Aile Sağlığı Merkezlerinde Aile Hekimi ile Aile Sağlığı Elemanı tarafından verilmektedir. * Sevk zinciri zorunlu değildir. * Klinik hasta kayıtları rutin olarak tutulur. * 7980 Aile Sağlığı Merkezi, 971 Toplum Sağlığı Merkezi, 2548 Acil Sağlık İstasyonu vardır. * Birinci Basamakta 215 milyon tıbbi konsültasyon yapılmış ve kişi başı 2,7 başvuru gerçekleşmiştir. Ülke içerisinde (1,7 - 3,3) fark vardır. * OECD'nin yaptığı araştırmalarda sağlığının iyi veya çok iyi olarak bildiren kişiler %66,4

ortadan kaldırılmasına odaklanması gerekmektedir. İşsiz bireylerin sağlık sigorta primleri de devlet tarafından sisteme aktarılmalıdır. Finansmanla ilgili verilerden İspanya ve Türkiye'nin sağlık hizmetlerinin geneli için bütçelerinden ayırdıkları payları karşılaştırdığımızda İspanya'nın ülkemizden yaklaşık iki kat daha fazla GSYİH'dan sisteme pay ayırdığı görülmektedir. Ayrıca İspanya'nın sağlık hizmetleri için yaptığı kamu harcamalarının ülkemizden daha yüksek olduğu görülmektedir. Son olarak BBSH'de kullanılan bütçe ile ilgili ülkemize ait bir verinin olmaması önemli bir eksikliklerdir.

BBSH'de görev yapan sağlık çalışanlarının çalışma koşullarını incelediğimizde çeşitli sorunların olduğu görülmektedir. Aile Hekimlerinin ve Aile Sağlığı Çalışanlarının hukuki statüsünde var olan muğlaklık (memur/işletmeci/sözleşmeli çalışan vb.) kısa sürede çözümlenmeli, performans kriterlerinin hizmetlerinin niceliğinin yanı sıra niteliğine de önem verilerek revize edilmesi gerekmektedir. Performans sisteminde en önemli kriterlerin koruyucu hizmetlere verilmesi sistemin başarısı için hayati önemdedir. Hekimlerin girişimci ve yönetici rollerinden arındırılarak asıl görevlerine odaklanmalarının sağlanması, ekip anlayışının geliştirilmesi ve ekip üyelerinin sayısının artırılması hizmet çıktılarına olumlu şekilde yansımaya sahiptir.

Son olarak hizmet çıktılarının değerlendirmeye alınması noktasında sistem sınırlarının belirlenmesi aşamasındaki belirsizlik kendini göstermiştir. Sağlık çıktıları, eğitim, gelir seviyesi, gelir adaleti, hayvancılık ve tarım gibi alanlardaki gelişmelerden doğrudan/dolaylı olarak etkilenmektedir. Örneğin gelir; temiz içme suyuna erişememe, insan onuruna yakışır konutlarda yaşamını sürdürmemeye gibi maddi kaynaklara ulaşabilmesini etkilediği gibi eğitim olanakları ve sağlık hizmetleri gibi kamu hizmetlerinden yararlanmasına da etki etmektedir. Annenin gelir yetersizliğinden dolayı yeterli beslenememesi bebeklerin gelişimini olumsuz olarak etkilemektedir (59). Yeterli gelire sahip olamayan bireyler toplumsal tabakaların içinde altlarda yer alırlar ve alt sosyoekonomik tabakada yer alan bireyler daha fazla işsizlik, iş kazası, ve diğer sosyal ve çevresel stresleri yaşarlar ve daha sinik olarak düşmanca veya kaderci bir görünüme sahiptirler. Dolayısıyla bu durumda sağlıksız deneyimler, sosyal dışlanma ve stresi daha çok tecrübe ederler ve sonuç olarak daha sağlıksız bir yaşam sürdürürler (60).

Gelir eşitsizliği toplumsal tabakalaşma açısından bireylerin statüsünü düşürerek çeşitli ruhsal rahatsızlıklarında oluşmasına etki eden bir faktör olarak kabul edilmektedir. Nüfus düzeyinde, daha az eşit gelir dağılımına sahip olan toplumlar, daha eşit bir gelir dağılımına sahip olanlardan daha kötü sağlık durumlarına sahip olabilirler. Dolayısıyla gelir yetersizliğinden dolayı oluşan yoksulluk, bireylerin yaşam süresini ve kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenden dolayı bu zorluklarla yüzyüze kalan bireyler daha fazla hastalanmakta ve ortalamaya göre daha erken yaşta ölmektedir (61,

62). Adil gelir dağılımının olduğu topluluklarda sosyal uyum seviyesinin yüksek olduğu ve sosyal uyumun düştüğü anlarda ise sağlık risklerinin yükseldiği görülmektedir (60).

Eğitim bireylerin sosyoekonomik seviyelerini belirleyebildiği gibi eğitim sayesinde yükselen bilinçlilik düzeyi sağlık hizmetlerini kullanma durumunu da etkileyebilmektedir (63). Bireylerin eğitim düzeyi yükseldikçe gelir seviyelerinde, çalışma koşullarında ve nitelikli işlerde istihdam edilme olanakları artacağından dolayı yüksek standartlı iyi yaşam koşullarında hayatlarını sürdürme olanakları artacak olmasından dolayı eğitimin ile sağlık arasında ilişkinin olduğu kabul edilmektedir (64). Eğitim düzeyi ile birçok hastalığın ortaya çıkması arasında doğrudan ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin öğrenim düzeyi azaldıkça hipertansiyon görülme sıklığı artmakta (65), gebelik sürecinde ve çocukların gerekli aşıları yaptırmada annenin eğitim düzeyinin anlamlı bir fark yarattığını ortaya çıkmaktadır (66). Bebek ölüm hızının eğitim seviyesinin daha düşük olduğu yerlerde daha yüksek olduğu da yapılan araştırmalar ile saptanmıştır. Gelir kriterinde olduğu gibi bireylerin statüsünü belirleyen en önemli etkenlerden biri de eğitimidir. Eğitimin asıl amacı bilgi ve becerilerin bireyler tarafından kazanılmasını sağlamak ve böylece insanların eğitim seviyesi arttıkça mevcut sorunlar ile daha kolay baş etmelerini sağlamaktadır.

Sağlık ve çevre ilişkisinde yaşamış olduğumuz çevrenin getirdiği çeşitli risklerin; insanları doğrudan veya dolaylı olarak ekosistemleri etkileyerek sağlığı etki ettiği kanıtlanmıştır. Endüstriyel tarımın yoğunlaşması, sanayileşme ve artan enerji kullanımı çevre sağlığı sorunlarının en şiddetli itici güçleridir (55). DSÖ raporlarına göre hava, su ve toprak kirliliği, çeşitli kimyasallara temas etme, iklim değişikliği ve ultraviyole radyasyon gibi risk faktörleri, çok sayıda hastalık ve sakatlığa neden olmaktadır (67).

Yazar Katkı Beyanı

Makalenin planlanması, verilerin elde edilmesi, istatistiksel analizlerin yapılması, yorumlanması, makalenin yazılması, son gözden geçirme: **Fırat Kara**, Makalenin dizaynı, istatistiksel analizlerin yorumlanması, makalenin yazılması: **İlkay Öztürk**.

Çıkar Çatışması

Yazarların çıkar çatışması durumu yoktur.

Finansal Destek

Yapılan araştırma konusu ile ilgili herhangi bir kurumdan finansal kaynak alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

İnsan örneği ve deneysel çalışma içermediğinden etik kurul onuru gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Keehley P, Macbridge SA. Can benchmarking for best practices work for government? *Quality Progress* 1997;30(3):75.
2. Seymen OA, Bolat T. Örgütsel öğrenme ve kıyaslama (Benchmarking) tekniğinin bir örgütsel öğrenme aracı olarak kullanılması. 1. baskı. Bursa: Ezgi Kitabevi, 2002;1-100.
3. Sargutan AE. Sağlık sektörü ve sağlık sistemlerinin yapısı. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi* 2005;8(3):400-428.
4. Çelebi KA, Cura S. Etkinlik göstergeleri açısından sağlık sistemleri: Karşılaştırmalı bir analiz. *Maliye Dergisi* 2013;164:47-67.
5. Kırılmaz H, Amarat M, Ünal Ö. Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri sağlık sistemlerinin karşılaştırmalı analizi. *Strategic Public Management Journal* 2017;3(6):78-104.
6. Camillo CA. Comparative healthcare systems. In *Global Encyclopedia of Public Administration, Public Policy, and Governance* 2017.
7. Terris M. Commentaries the three world systems of medical care: Trends and prospects. *American Public Health Association* 1978;68(11):1125-1131.
8. Field MG, Mark G. Success and crisis in national health systems: A comparative approach. Routledge Kegan & Paul, 1989.
9. Elling RH. Theory and method for the cross-national study of health systems. *International Journal of Health Services* 1994;24(2):285-309.
10. Kılıç B, Aksakoğlu G. Sağlık sistemlerinin sınıflandırılmasına ilişkin Kuramsal Yaklaşımlar. *Toplum ve Hekim* 1994;9(64-65):4-13.
11. Roemer MI. *National health systems of the world volume I: The countries*, New York. Oxford University Press, 1991.
12. Özmen Z. Avrupa'da sosyal güvenlik sisteminin finansmanı: Farklı refah devletleri üzerine bir inceleme. *Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2017;7(2):600-620.
13. World Health Organization (WHO): The world health report 2008 - primary health care (Now More Than Ever). In WHO. [İnternet yayını]. 2008 [Atıf 01.12.2019]. Erişim:https://www.who.int/whr/2008/en/
14. Kringos DS, Boerma WGW, Hutchinson A, Saltman RD, Saltman RB. Building primary care in a changing Europe. [İnternet yayını]. 2015 [Atıf 01.12.2019] Erişim: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/271170/BuildingPrimaryCareChangingEurope.pdf
15. TBMM. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, Pub. L. No. 2709, 1, 2017.
16. T.C. İçişleri Bakanlığı. e-İÇİŞLERİ PROJESİ. [İnternet yayını]. 2018. [Atıf: 10.12.2019] Erişim: https://www.e-icisleri.gov.tr/Anasayfa/MulkildariBolumleri.aspx
17. Türkiye İstatistik Kurumu. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2017. [İnternet yayını]. 2018a. [Atıf: 10.12.2019] Erişim:http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27587
18. TÜİK Nüfus projeksiyonları <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30567>
19. TÜİK Gelir ve Yaşam Koşulları <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33821>
20. Türkiye İstatistik Kurumu. Nüfus Projeksiyonları, 2018-2080. [İnternet yayını]. 2018c. [Atıf: 10.12.2019] Erişim:http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30567
21. Türkiye İstatistik Kurumu. (2018d). Yıllık Gayrisafi Yurt İçi Hasıla, 2017. [İnternet yayını]. 2018d. [Atıf: 10.12.2019] Erişim: http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27844
22. Resmî Gazete Sayı: 28261 İlköğretim ve Eğitim Kanunu İle Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun, Kanun No. 6287 Kabul Tarihi: 30/3/2012
23. OECD. Education at a Glance 2020: OECD Indicators. [İnternet yayını]. 2018. [Atıf: 19.09.2020] Erişim:https://doi.org/10.1787/69096873-en
24. Akdur R. Cumhuriyet'ten günümüze Türkiye'de sağlık politikaları. Rona Z. *Bilanço*, 1998;10-12. [İnternet yayını]. [Atıf: 10.04.2019] Erişim: http://www.recepakdur.com/upload/CUMHURİYETTEN_GÜNÜMÜZE__TÜRKİYE.pdf
25. Özkaya H. Cumhuriyet döneminde bulaşıcı hastalıklarla mücadele. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2016;20(2):77-84.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı İlerleme Raporu. [İnternet yayını]. 2008. [Atıf: 10.05.2019] Erişim: https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/turkiyeSDP.pdf
27. TBMM. 1961 Anayasası, Pub. L. No. 10816, 1, 1961a.
28. TBMM. Sağlık hizmetlerinin sosyalleştirilmesi hakkında kanun, Pub. L. No. 224, 1, 1961b.
29. Cansever İH. Devlet anlayışları ekseninde sağlık politikalarının değişimi ve analizi: Türkiye incelemesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2018;(2):105-120.
30. Elbek O, Adaş BE. Sağlıkta dönüşüm: Eleştirel bir değerlendirme. *Türkiye Psikiyatri Derneği Bülteni* 2009;12(1):33-44.
31. Kasapoğlu A. Türkiye'de sağlık hizmetlerinin dönüşümü. *Journal of Sociological Research* 2016;19(2):131-174.
32. OECD, Dünya Bankası. OECD Sağlık Sistemi İncelemeleri Türkiye. [İnternet yayını]. 2009. [Atıf: 21.05.2020] Erişim: www.sourceoecd.org/socialissues/9789264051089.
33. Yenimahalleli YG. Türkiye'de 1980 sonrası sağlık politikalarında gözlenen neoliberal dönüşüm ve sonuçları üzerine değerlendirmeler. *Mülkiye Dergisi*. 2008;XXXII(260):157-192.
34. T.C. Cumhurbaşkanlığı. Cumhurbaşkanlığı teşkilatı hakkında cumhurbaşkanlığı kararnamesi, Pub. L. No. 30474, 1, 2018.
35. T.C. Sağlık Bakanlığı. Toplum sağlığı merkezi ve bağlı birimler yönetmeliği, Pub. L. No. 29258, 1, 2015.
36. OECD, European observatory on health systems and policies. State of health in the EU Spain country health profile 2017. [İnternet yayını]. 2017. [Atıf: 09.12.2019] Erişim: https://doi.org/10.1787/888933593836
37. Bernal E, Sandra D, Juan GA, Fernando O, Sánchez Martínez I, Ramón J, ve ark. Spain Health system review. In: *Health systems in Transition* (Vol. 20). [İnternet yayını]. 2018. [Atıf: 02.02.2020] Erişim: www.healthobservatory.eu
38. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Sanidad en datos. (n.d.). [İnternet yayını]. 2019. [Atıf: 05.07.2019] Erişim: https://www.msccbs.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/home.htm

39. INEbase/ Demografía y población. (n.d.). Fenómenos demográficos. [Internet yayını]. 2019. [Atıf: 05.07.2019] Erişim: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573002
40. OECD Economic surveys Spain. [Internet yayını]. 2017. [Atıf: 05.05.2019] Erişim: <https://doi.org/10.1787/888933458795>
41. Sargutan AE. Sağlık sektörü ve sağlık sistemlerinin yapısı. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2005;8(3):400-428.
42. Gasparini L, Tornarolli L. A review of the OECD income distribution database. The Journal of Economic Inequality 2015;13(4):579-602.
43. OECD Income distribution data review- Spain. [Internet yayını]. 2012. [Atıf: 05.07.2019] Erişim: www.oecd.org/social/inequality.htm
44. Instituto Nacional de Estadística. Productos y Servicios / Publicaciones / Productos y Servicios / Publicaciones / Publicaciones de descargagratis. [Internet yayını]. 2018. [Atıf: 05.06.2019] Erişim: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_-ES&c=INESeccion_C&cid=1259925953043&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888.
45. García-Santesmases P, Monteagudo JL. Final report on the KISA and innovation health care study in Spain personal care services for the elderly and chronic patients using information and communication technologies. [Internet yayını]. 2004. [Atıf: 13.04.2019] Erişim: <http://www.isciii.es/publico/>
46. 2018 Global Reference List of 100 Core Health Indicators (plus health-related SDGs). Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
47. OECD stats. [Internet yayını]. 2019. [Atıf: 03.07.2019] Erişim: https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SHA&_ga=2.205218518.710736184.1546017739-1683871365.1545324550#;
48. Indicadores Clave Sistema Nacional de Salud [Internet yayını]. 2019. [Atıf: 02.08.2019] Erişim: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/home.htm>.
49. World health statistics 2020: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
50. WHO. European health report; Building primary care in a changing Europe No:38 Spain Health Systems in Transition 2018;20.
51. Mirowsky J, Ross C. Education, personal control, lifestyle and health - A human capital hypothesis. Research on Aging 1998;20(4):415-449.
52. Nesanır N, Düzkalır H, Göktolga G, Ekin F, Ersin C, Eser E. Manisa ilinde bir sağlık ocağı bölgesinde sağlıkta eşitsizlikler. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2005;14(10):221-228.
53. Belek İ. Algılanan sağlıkta sınıfsal ve sosyoekonomik eşitsizlikler: Antalya'da bir alan çalışması. Toplum ve Hekim 1998;13(4):292-299.
54. Ergin I, Hassoy H. Bebek ölümlülüğünde eşitsizlikler: Dünya ve Türkiye'deki duruma dair bir değerlendirme. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi 2011;1(3):98-104.
55. Kyriaki R, Phoebe K. Environmental effects on public health: An economic perspective. International Journal Environ Research Public Health 2009;6(8):2160-2178.
56. Whitehead M, Dahlgren G. What can be done about inequalities in health? Lancet 1991;338:1059-1063.
57. TC Resmî Gazete Tarihi: 25.01.2013 Resmî Gazete Sayısı: 28539.
58. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı Eylem Planı (2015-2020), ISBN:978-975-590-553-2 TC Sağlık Bakanlığı Yayın No: 988 Ankara, 2015.
59. WHO. Social Determinants Of Health The Solid Facts. World Health Organization Second Edition. Ed. Winkinson R, Marmot M., Danimarka, 2003.
60. Marmot M. Social determinants of health inequalities. Lancet 2005;365:1099-104.
61. Şantaş F. Yoksulluğun sağlık statüsü ve sağlık hizmetleri kullanımı ile ilişkisi. İğd Üniv Sos Bil Der 2017;13:545-591.
62. Polat G, İçağasıoğlu Çoban A. 21. yy'da sağlıkta eşitsizlikler ve eşitsizliğin aşılmasında sosyal hizmetin rolü. Toplum ve Sosyal Hizmet 2015;26(1):177-189.
63. Tekingündüz S, Kurtuldu A, Işık Erer T. Sağlık hizmetlerinde eşitsizlik ve etik. Aksaray Üniversitesi İİBF Dergisi 2016;8(4):32-43.
64. Mirowsky J, Ross C. Education, personal control, lifestyle and health - A human capital hypothesis. Research on Aging 1998;20(4):415-449.
65. Hacıoğlu N, Güraksın A, İnandı T. Gümüşhane ili Torul Merkez Sağlık Ocağı Bölgesi 30 yaş ve üzeri nüfusta hipertansiyon prevalansı ve ilgili etmenler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1999;19(4):200-208.
66. Ergin I, Hassoy H. Bebek Ölümlülüğünde eşitsizlikler: Dünya ve Türkiye'deki duruma dair bir değerlendirme. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi 2011;1(3):98-104.
67. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Nei M. Preventing disease through healthy environments a global assessment of the burden of disease from environmental risks. World Health Organization, 2016.



Lezzet Algısının Oluşmasında Çevresel ve Genetik Faktörlerin Etkileri

Effects of Environmental and Genetic Factors on the Taste Perception

Mücahit MUSLU¹ , Gülden Fatma GÖKÇAY² 

¹ Kastamonu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Mücahit Muslu 0000-0002-8761-5061, Gülden Fatma Gökçay 0000-0003-3726-5726

Bu makaleye yapılacak atıf: Muslu M ve Gökçay GF. Lezzet Algısının Oluşmasında Çevresel ve Genetik Faktörlerin Etkileri. Med J West Black Sea. 2021;5(1):19-26.

Sorumlu Yazar
Mücahit Muslu

E-posta
dymuslu@gmail.com

Geliş Tarihi
04.08.2020
Revizyon Tarihi
10.12.2020
Kabul Tarihi
11.12.2020

ÖZ

Lezzet algısı kimyasal, hormonal ve sinirsel uyarılarla oluşan, birçok organ ve hormonun etkili olduğu karmaşık bir sistemdir. Lezzet algısı genel olarak hissedilen tat, koku, doku ve görsel uyarıların bir bütünü olarak değerlendirilmektedir. Yaş, cinsiyet, hastalıklar, psikolojik durum, gebelik, obezite varlığı, sigara kullanımı, sosyokültürel etmenler, beslenme ve besin öğeleri gibi birçok çevresel ve genetik faktöre göre değişiklik göstermektedir. Bu algı besin tercihleri ve besin tüketimini etkileyen önemli bir faktördür. Acı, tatlı, ekşi, tuzlu ve umami tatları dışında yağ, nişasta ve metalik tatlar lezzet algısını etkilemektedir. Lezzet algısı, tat algılamada görevli reseptörleri üreten genlerde bulunan genetik polimorfizmlerle kısmen açıklanabilmekte ve bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu tatların algılanmasında TAS1R, TAS2R, CA6, TRPV, SCNN, PKD1 gibi gen aileleri ve reseptörler etkili olmaktadır. Bu nedenle lezzet algısının genetik ve çevresel faktörlerinin daha iyi anlaşılması için kaliteli çalışmaların artması gerekirken, bu konu besin tercihlerinin anlaşılması ve çağımızın sorunu beslenme kökenli hastalıklarla mücadele konusunda büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tat, Lezzet, Tat algısı, Lezzet algısı, Beslenme

ABSTRACT

Taste perception is a complex system consisting of chemical, hormonal and neural stimuli involving many organs and hormones. Taste perception is generally evaluated not only as the taste felt, but also as a combination of smell, texture and visual stimuli. It varies according to many environmental and genetic factors such as age, gender, diseases, psychological status, pregnancy, presence of obesity, smoking, sociocultural factors, nutrition and nutrients. This perception is an important factor affecting food preferences and food consumption. Apart from bitter, sweet, sour, salty and umami flavors, oil, starch and metallic flavors affect the perception of taste. Taste perception can be partially explained by genetic polymorphisms found in genes that produce receptors involved in taste perception and show great differences between individuals. Gene families and receptors such as TAS1R, TAS2R, CA6, TRPV, SCNN, PKD1 are effective in the detection of these flavors. For this reason, increasing the qualified studies in order to understand the genetic and environmental factors of taste perception that is of great importance in understanding nutritional preferences and fight against nutritional diseases of our age.

Keywords: Taste, Flavor, Taste perception, Flavor perception, Nutrition



GİRİŞ

Küreselleşmeyle birlikte beslenme davranışları üzerinde büyük değişiklikler meydana gelmiş ve sağlıksız beslenme davranışları dünya genelinde mortalite ve morbidite oranlarını artırmıştır. Yüksek tuz, yağ ve şeker içeriğine sahip endüstriyel besinlerin tüketiminin olumsuz beslenme davranışları ile beraber artması önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir (1). Besin alımı, bireysel besin tercihleri ile yakından ilişkili olup lezzet algısından etkilenmektedir. Bu nedenle besin tercihlerinin nedenlerini anlamak, beslenme davranışını değiştirmeyi hedefleyen halk sağlığı programlarının tasarlanması ve uygulanması için gerekmektedir (2). Lezzet algısı kimyasal, hormonal ve sinirsel uyarılarla oluşur. Yaş, cinsiyet, hastalıklar, psikolojik durum, gebelik, obezite, sigara kullanımı, sosyokültürel etmenler, beslenme ve besin öğeleri gibi birçok çevresel ve genetik faktöre göre değişiklikler göstermektedir (3).

Lezzet denilince tatlı, acı, ekşi, tuzlu, umami gibi temel tatlar ve son zamanlarda çalışılan yağ tatları akla gelmektedir. Bununla birlikte tat ve lezzet kavramları konusunda net bir tanım yapılamamaktadır. Lezzet algısı genel olarak sadece hissedilen tat değil koku, doku ve görsel uyarıları da kapsayan bir bütün olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle birçok duyu organı lezzet algısında etkilidir (4,5). Özellikle koku duyusu lezzet konusunda tat duyusundan sonra en fazla etkili olan duyudur. Örneğin soğuk algınlığı döneminde tatların algılanmasında azalma burundaki kimyasal sürecin engellenmesine bağlı olarak koku duyusunun tam çalışmaması ile açıklanmaktadır (6,7). Lezzet algısı birkaç işlevsel nedenden dolayı büyük önem taşımaktadır. Lezzet hissi vücudun besin gereksinimlerine göre zamanla değişebilmekte böylece eksikliği olan besin öğesinin tüketilmesi desteklemektedir. Aynı zamanda acı tatlar zehirli olabilecek besinler için uyarı niteliği taşımakta olup evrimsel süreçte zararlı besinlerden koruyucu etki sağlamıştır (7). Bu derlemede lezzet algısını etkileyen çevresel ve genetik faktörler ve beslenme üzerine etkilerinin güncel çalışmalar ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

LEZZET ALGILAMA FİZYOLOJİSİ

Dilimizde tadın algılanmasında önemli rolü olan, sayıları yaşa göre değişmekle birlikte 4000 ile 9000 arasında değişen tat tomurcuğu (papilla) bulunmaktadır. Bu tomurcukların sayısı çocukluk döneminde çok yüksek olup yaş ilerledikçe azalmaktadır (8). Tat tomurcukları ağız boşluğuna yayılmış olarak bulunur ve her birinde farklı tatları algılamak için özelleşmiş 50 ile 100 nöroepitelyal hücre vardır. Tat tomurcukları içerdikleri reseptörlere göre dilin farklı bölgelerinde yoğunlaşmıştır (9). Nöroepitel hücreler dört gruba ayrılmaktadır. Tip 1 tat hücreleri en fazla oranda olup tuzlu tatların algılanmasından sorumludur. Tip 2 tat hücreleri yüzeylerinde spesifik reseptör proteinleri bulundurarak tatlı,

acı ve umami tatlarının algılanmasından sorumludur. Tip 3 tat hücreleri ekşi tadı algılamakta, tip 4 tat hücrelerinin işlevi tam olarak bilinmemektedir (10). Lezzet algısında önemli bir diğer organ koku algılamasını sağlayan burundur. Nazal boşluğun en üst bölgesinde koku reseptörlerinin bulunduğu olfaktör bölge bulunur ve fizyolojik olarak burundan alınan havanın %15'i bu bölgeden geçerek koku reseptörlerini uyarır. Bu uyarının olabilmesi için olfaktör bölgedeki mukusta kimyasal çözünme gerçekleşmelidir. Kimyasal çözünme sonrası algılanan maddeler elektriksel uyarılmayı sağlayarak sinirsel iletimi başlatır (11). Uçucu veya çözünen bileşenler arasındaki fiziksel ve kimyasal etkileşimler hem dil hem de burundaki reseptörler ile tat-koku maddelerinin yoğunluğunun algılanması ve birlikte değerlendirilmesi ile lezzet algısının oluşmasını etkilemektedir (12).

Lezzeti algılama fizyolojisi ağıza alınan besinlerin tükürük salgısında bulunan enzimler ile sindirilmesi veya çözünmesi ile başlar. Bu nedenle lezzet algısının oluşabilmesi için ilk başta kimyasal çözünme gerekmektedir. Sindirilen veya çözünen kimyasallar tat tomurcuklarındaki tat reseptörlerine ulaşır. Acı ve tatlı tatlar G-proteine bağlı reseptörlerle algılanır. Ekşi ve tuzlu tatlar sinir sinyalinin doğrudan yayılmasına neden olan iyon kanallarını aktive eder. Umami tat ise hem G-protein bağlı reseptörler hem de iyon kanallarını uyarak algılanır. Tat tomurcuklarında işlenen bilgiler üç kranial sinirden (fasiyal, glossofaringeal ve vagus) afferent liflere iletilir. Tat uyarılarının kimyasal kimliğine ilişkin sinyaller, talamusa çıkmadan ve kortekse ulaşmadan önce beyin sapı çekirdeği 'tractus solitarius' tarafından işlenir. Oradan, talamusun ventral posteromedial çekirdeğine devam eder ve daha sonra üçüncü dereceden nöronlar tarafından daha yüksek seviyeli kortikal tat merkezlerine aktarılır. Bazı bilgiler, lateral ve dorsomedial çekirdeklerin yeme davranışlarını düzenlemede önemli rol oynayan hipotalamusa iletilir. Bu çekirdekler esas olarak tokluk ve açlık arasındaki dengeye aracılık eden leptin ve ghrelin hormonlarından etkilenir. Lezzetin algılanma süreci kimyasal çözünme ve elektriksel iletim ile devam eden farklı organlar ve hormonlardan etkilenen kompleks bir sistemdir (7,9,13).

LEZZET ALGISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Beslenme ve Besin Çeşitliliği

Tat tomurcuklarının aktivasyonu, hamileliğin otuzuncu haftasında başlamaktadır. Bu süreçte maternal diyet amniyotik sıvı içeriğini etkileyerek fetal tat reseptörlerini ilk defa uyarılmaktadır. Bu erken aktivasyon, bebeğin tat tercihini etkileyerek gelecekte besin seçiminde etkin olan tat duyusal hafızasının geliştirilmesinde ilk adımı oluşturmaktadır. Aynı süreç doğum sonrasında anne sütü alımı ile devam etmektedir (14). Anne sütündeki önemli bileşikler tatlı tadı için laktoz, umami tadı için glutamat, tuzlu tadı için sodyum, acı tadı için üre ve yağlı tadı için uzun zincirli yağ asitleri gibi spesifik tatlar sağlamaktadır (15,16). Anne sütü almadan formül süt ile

beslenen çocuklar, anne sütünün zengin lezzet profilinden faydalanamamaktadır. Annenin diyetindeki çeşitli maddelerin tatlarını deneyimledikleri için lezzet deneyimleri daha zayıf olmaktadır (17). İngiltere, Yunanistan, Fransa ve Portekiz'de yapılan dört kohortu kapsayan bir çalışmada anne sütü alım süresinin artmasının okul öncesi dönemde sebze ve meyve tüketimini artırdığı bulunmuştur. Anne sütü alım süresinin okul öncesi dönemde besin tercihlerini etkileyebileceği vurgulanmıştır (18).

Tamamlayıcı beslenme dönemi lezzet algısını etkileyen bir diğer önemli dönemdir. Bu dönemde bebeğin tüketimine uygun ve çeşitli besinler içeren bir beslenme önerilmektedir. Bu dönemde çeşitli besinlerin sunulması farklı besin öğelerinin eksikliğini önlemesi dışında bebekte tat algısının da gelişimini destekler. Anne sütü dışında ilk defa farklı besinlerle tanışan bebek ne kadar çok çeşit besinle beslenirse o kadar yüksek lezzet hafızası oluşacak ve ilerleyen dönemlerde farklı besinleri tüketimi kolaylaşacaktır (19). Genel olarak bakıldığında prenatal ve postnatal dönemde annenin besin çeşitliliği fazla olan bir beslenme planı uygulaması, bebeğin iki yaşına kadar anne sütü alması ve tamamlayıcı beslenme döneminde besin çeşitliliğinin sağlanması bebeğin lezzet hafızasını güçlendirerek farklı besinleri kabulünü artırmaktadır. Bu dönemde kazanılmış davranışların tat algısı üzerinden besin seçeneklerine etkileri yaşamın ilerleyen evrelerine olumlu davranışlar olarak taşınmaktadır (20).

Tat reseptörleri sadece ağız boşluğunda değil gastrointestinal sistemde ve diğer dokularda da bulunmaktadır. Bu nedenle lezzet algısı ve besin seçimi arasındaki ilişki karşılıklıdır (21). Tat algısındaki farklılıklar sadece besin seçimi ile sınırlı değil, aynı zamanda besin öğelerinin gastrointestinal sistemde fizyolojik yanıtı ve metabolizmasındaki farklılıklarına da dayanmaktadır. Reseptörlere bağlı olarak besin seçimi yapıldığı gibi besin tüketimine bağlı olarak reseptör yanıtı da değişebilmektedir (22).

Yaş ve Cinsiyet

Lezzet algısı çocukluk döneminde en yüksek düzeyde olup yaşın ilerlemesiyle dilde bulunan tat tomurcuklarının hasar görmesi sonucunda azalmaktadır (8). Aynı zamanda yaşlanmayla birlikte artan hastalıkların etkisi, çiğneme fonksiyonundaki azalmalar, sinirsel iletim sorunları, kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle beş tat duyusunda da gençlere göre kademeli olarak azalma görülmektedir. Bu azalmaların seviyesi kişilere göre değişmektedir (23,24). Yaşlanmaya bağlı olarak gerçekleşen tat bozuklukları %21,7 ilaç kullanımı, %14,5 çinko eksikliği, %7,4 oral hastalıklar ve %6,4 sistemik hastalıklar nedeniyle oluşmaktadır (25). Aynı zamanda 60 yaş üzerinde besinlerin dokusunu hissetmede kayıplar yaşandığı ve %50'sinden fazlasında koku algılayıcı kaybı olduğu bilinmektedir (23). Finlandiya'da tat algısı üzerine yapılan bir çalışmada 50 yaş üzeri kişilerin genel popülasyona göre tat algısının daha düşük olduğu ve özellikle umami tadı

duyarlılığının ileri yaşla ters ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Farklı bir çalışmada da artan yaşın tuzlu tada yanıt vermede ve koku algısında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (27)

Lezzet algısının cinsiyete göre değerlendirmesinde net bir değerlendirme yapılamamaktadır. Ancak genelde genetik olarak kadınların daha iyi tat ve koku algıladığı düşünülmektedir (3). Cinsiyetin lezzet algısı üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada kadınların koku ve tat algı düzeyinin, erkeklerin ise besin tüketim düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (28). Beş tat duyusunun da değerlendirildiği bir çalışmada kadınların lezzet algısının erkeklere göre önemli ölçüde fazla olduğu bildirilmiştir (25). Finlandiya'da yapılan çalışmada da erkeklerin lezzet algısının daha düşük olduğu görülmüştür (26). Farklı bir çalışmada ise lezzet ve koku algısı cinsiyet ile ilişkili bulunmamıştır (27). Aynı zamanda kadınlarda besinlerden öğrenme duyarlılığının erkeklere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (29). Sükroz algısı üzerine 7-14 yaş çocuklarla yapılan bir çalışmada kızların erkeklerden daha duyarlı olduğu ve büyük çocukların küçüklere göre daha fazla duyarlı olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda acı tat reseptörlerindeki varyantların bu algıyı etkileyebileceği belirtilmiştir (30).

Hastalıklar ve Tedavileri

Hastalıklar ve hastalıklara bağlı ilaç kullanımı nedeniyle tat ve koku kayıpları oluşmakta ve lezzet algısı olumsuz yönde etkilenmektedir (25). Özellikle oral alımın engellendiği ve tüple beslenme uygulanan hastalıklar tat ve koku duyusunun uzun süre baskılanmasına ve lezzet algısında azalmaya neden olmaktadır. Disfajili amiotrofik lateral skleroz hastalarında yapılan çalışmada hastalığa bağlı olarak lezzet algısındaki değişikliklerin hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve özellikle enteral tüple beslenen hastalarda bunun daha fazla olduğu bulunmuştur (31). İnflamatuvar sürecin artması tat bozuklukları için kilit rol oynamaktadır. Kanseri hastalarında kemoterapiden bağımsız olarak tatlı, tuzlu ve umami tadı algılayıcı eşiklerinin arttığı belirtilmiştir. Kansere bağlı inflamasyonun, tat algısı üzerinde akut inflamatuvar süreçten daha büyük bir etkisi olduğu bildirilmiştir (32). Tatlar kan basıncındaki değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyonun lezzet algısı kaybı ile ilişkisi, anti-hipertansif ilaçların kullanımıyla maskelenebilmektedir. Çünkü bu ilaçlar hipojezi ve tat kaybına neden olmaktadır (33). Pediatri hastaları üzerinde lezzet algısının incelendiği bir derlemede anoreksiya nervoza hastalarında, kemoterapi ve kemik iliği nakli yapılan kanser hastalarında, kronik böbrek hastalarında ve diş çürüğü olan hastalarda dört temel tatta genel bir azalma görüldüğü bildirilmiştir (34).

Obezite gelişimi tat tomurcuklarında önemli bir azalma ile ilişkilidir. Bozulmuş tat tomurcuğu duyarlılığı, çocuklarda ve ergenlerde obezitenin patofizyolojisinde nedensel bir rol oynamaktadır (35). Obez bireylerde lezzet algısının farklı tatlara göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Obezitenin

neden olduğu tat değişiklikleri veya tat değişikliklerine bağlı obezite durumu olabilmektedir. Obezitenin özellikle umami ve tatlı tatlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (26,27,34). Ayrıca oral mikrobiyotanın lezzet algısı üzerinde etkili olabileceği ve buna bağlı olarak besin tüketimi ve obezite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (36).

Gebelik ve Laktasyon

Gebelik ve laktasyon sürecinde çeşitli hormonların etkisiyle tat algısında azalma veya bozulma görülebilmektedir. Bu nedenle hamilelerin belli tatlara ve bu tatların bulunduğu besinlere karşı ilgileri değişebilmektedir (37). Gebelik dönemi ve lezzet algısı ile ilgili 14 çalışmanın incelendiği bir derlemede hamile kadınların ilk trimesterde acı tat eşiklerinin daha yüksek olduğu, hamilelik süresince tuzlu tatlara ilgi artarken tatlı tatlara karşı azaldığı, acı ve ekşi tatlarda ise bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (38).

Diğer Faktörler

Vücutta inflamasyonun artmasının lezzet algısı üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (32). Tütün ürünleri lezzet algısı için risk oluşturan ürünlerdir. Sigara içen bireylerin içmeyenlere göre lezzet algıları azalmakta ve lezzetleri algılama süreleri uzamaktadır (39). Alkol tadı özellikle acı tat reseptörleri ile ilişkilidir. Bu nedenle genetik olarak acı tat eşiği yüksek olan kişilerde alkol tüketimi daha fazla olabilmekte ve alkolizm riskleri artmaktadır. Bu nedenle tüketime bağlı olarak lezzet algısı değişebileceği gibi genetiğe bağlı tat reseptörlerinin varlığı bağımlılık durumunu etkileyebilmektedir (40).

Etnik kökenler arasındaki genetik veya kültürel farklılıklar besin tüketimini ve tercihlerini etkilemektedir. Etnik köken ve tat algısındaki farklılıkların incelendiği bir çalışmada Hispanik ve Afrikalı Amerikalılar lezzet algı düzeylerini Hispanik olmayan beyaz Amerikalılardan daha fazla olduğunu be-

lirtmiştir. Bu oranın erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda aynı besinlere farklı etnik kökenlere sahip kişilerin farklı derecede tepki verebileceği belirtilmiştir (41).

GENETİK FAKTÖRLER VE LEZZET ALGISI

Lezzet algısı, tat algılamada görevli reseptörleri üreten genlerde bulunan polimorfizmlerle kısmen açıklanabilmekte ve bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bazı tatlarla ilgili reseptör aileleri ve bu reseptörleri uyaran besin maddeleri geniş farklılıklar göstermektedir. Aynı zamanda reseptörlerden bazılarının farklı tatlar için ortak uyarıcıları olabilmektedir. Genel olarak bilinen tatlar ve hislerin reseptör ve etkileyen bileşikleri Tablo 1'de verilmiştir (4,42).

Tüm tat duyuları arasında acı tat reseptörlerini kodlayan genler en geniş sınıfı oluşturmaktadır. Acı tat reseptör ailesi (TAS2R'ler) en az 25 bilinen gen içerir ve bu genlerde birbirleriyle yakından ilişkilidir. Ayrıca bu genlerde meydana gelen tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) de farklılığa neden olmaktadır (43). Diğer tatlarla göre daha yüksek oranda acı tat reseptörünün bulunması aynı zamanda otçul hayvanlarda bu oranın yüksek olması evrimsel süreçte çok çeşitli bitkisel türün besin maddesi olarak tüketildiğinin göstergesi olarak yorumlanmaktadır (44). Acı tatların algılanmasının bitkilerde bulunan zehirli maddelerin fark edilmesi için evrimsel süreçte gelişim gösterdiğine inanılmaktadır (7). Acı reseptörü ile ilgili ilk çalışma Blakeslee (1932) tarafından yapılmıştır. Feniltiyokarbamid (PTC) ve 6-n-propiltiorasil'in (PROP veya PTU) farklı kişilerde algılanma düzeyinin değiştiği gözlemlenmiştir. Beyaz bireylerin yaklaşık% 25'inin PTC/PROP'u çok acı algıladığını, %25'inin çok az ya da hiç acı hissetmediğini, kalan %50'lik kısmın ise aralarda bir yerde bulunan daha ılımlı bir yanıtı sahip olduğu belirtilmiştir. Daha sonra bu yanıtın tat alıcı gen TAS2R38'deki bir gen varyantının sorumlu olduğu anlaşılmıştır (45,46). Bugüne

Tablo 1: Tatlar ve hislerin algılanmasında ilgili gen-reseptör-kanal ve bileşikler (4,42)

Duyular	Gen - Reseptör - Kanal	Örnek Bileşikler
Tatlar		
Acı	TAS2R*, CA6	PROP, Kinin, Kafein, Piperin, Kapsaisin, Alkol
Tatlı	TAS1R2, TAS1R3, TAS2R38	Sükroz, Sükraloz
Umami	TAS1R1, TAS1R3, GRM1, GNAT3	Monosodyum glutamat(MSG), İnosin monofosfat(IM), Guanozin monofosfat(GM)
Tuzlu	ENaC, TRPV1, SCNN1*, CA6, TAS2R38	NaCl, KCl
Ekşi	PKD2L1, PKD1L3, Kir2.1	Sitrik asit, Laktik asit, Asetik asit, Malik asit, Tartarik asit
Yağlı (Oleogustus)	CD36, GPR120, IZUMO1	Linoleik asit, Oleik asit
Kemestez/Hisler		
Yanma/Isınma	TRPV1	Kapsaisin, Ethanol
Soğuma	TRPM8	Mentol, Nane

*Birçok alt türü bulunmaktadır.

kadar tat ile ilgili genotip-fenotip çalışmalarının çoğu en yaygın TAS2R tat reseptör varyantlarını barındıran TAS2R38'e odaklanmıştır. Bununla birlikte, geri kalan yaklaşık 24 acı tat reseptörünün en az 10'u yiyecek ve içeceklerde bulunan çok çeşitli kimyasallar için ekspresyon seviyesi ve/veya tat fonksiyonu üzerinde etkisi olabilecek SNPs içermektedir. Acı reseptörleri ile yapılmış olan çalışmalarda genler, genlerdeki SNP sayıları, reseptördeki ligand numaraları, besinlerle ilişkili bulunan ligandlar, tat reseptörleri ile ilişkili besinler ve tat algısını etkileyen beslenme davranışları Tablo 2'de verilmiştir (46).

Tatlı tatlar TAS1R reseptör ailesine bağlı TAS1R1, TAS1R2, ve TAS1R3 reseptör genleri tarafından algılanmaktadır. Acı reseptörleri tek başına hareket ederken tatlı (TAS1R1, TAS1R3) ve umami (TAS1R2, TAS1R3) reseptörleri çiftler halinde hareket eden alt birimleri kodlamaktadır. Doğal şekerler, besin değeri olmayan tatlandırıcılar, amino asitler ve proteinler tatlı tat tepkisini uyarmaktadır. Bunlar tatlı tat reseptörü içindeki farklı yerlere bağlanarak tatlı tat algısında farklılıklara neden olabilmektedir (47). Tat algısı konusunda

sadece genlere bakmak yanlış yorumlamalara neden olabilmektedir. Acı tattan sorumlu olan TAS2R38 aynı zamanda tatlı ve umami içinde etkileşim doğurabilmektedir. Bu nedenle farklı tatlar arasında algılamayı etkileyecek etkileşimler mevcuttur (48).

Dilde en fazla miktarda bulunan Tip 1 tat hücreleri tuzlu tadın algılanmasından sorumludur. (10). Tuzlu tat genellikle tuz içeren besinlerin alınması ile sinir sinyalinin doğrudan yayılmasına neden olan iyon kanallarını aktive olmasıyla algılanır (7,13). Tuzlu tada yanıt verme yeteneğinin moleküler mekanizması net değildir. Tat tomurcuklarında bulunan amiloride duyarlı vanilloid reseptörler (TRPV1) ile tat hücresi zarlarında bulunan epitelyal sodyum kanallarının (ENaC) tutulumu tuzlu tat algısıyla ilişkilendirilmiştir (13,49). Tuz reseptörlerinde bulunan polimorfizmler de lezzet algısını değiştirebilmektedir. Yapılan bir çalışmada TRPV1 rs8065080 (CC genotipi), SCNN1B rs239345 (AA genotipi) ve rs3737665 (TT genotipi) homozigotlarının tuz çözeltilerini heterozigotlardan veya diğer homozigotlardan önemli ölçüde daha zayıf algıladığı bildirilmiştir (50).

Tablo 2: Acı tat algısı (TAS2R) ile yapılmış çalışmaların özeti (46)

TAS2R	Ligand Sayısı	Besin ile ilgili ligandlar	SNP Sayısı	Lezzet algısı ile ilişkili besinler	Beslenme davranışı ile ilişki
TAS2R1	39	-	2	-	-
TAS2R3	1	-	1	Espresso kahve	-
TAS2R4	33	Steviosid, Reb A-C, Kinin	3	Espresso kahve, Steviosid	Pirinç şarabı tüketimi
TAS2R5	6	Denatonyum, EGCG, Sükraloz, Prosiyanidin C2	2	Espresso kahve	Pirinç şarabı tüketimi
TAS2R7	12	Kafein, Sukraloz	2	-	-
TAS2R9	3	Besin dışı ligandlar	1	Asesulfam K	-
TAS2R10	45	Kafein, Kumarin	1	-	-
TAS2R13	2	Denatonyum benzoat	1	Etanol	Alkol tüketimi
TAS2R14	151	Kinin, Kafein, Kumarin	1	Steviosid	-
TAS2R16	13	Sodyum benzoat, Arbutin, Sinigrin, Gentiobioz	2	-	Alkol tüketimi
TAS2R19	0	-	1	Kinin	-
TAS2R20	3	Besin dışı ligandlar	7	-	-
TAS2R30	10	Denatonium benzoat, D-Kafur	2	-	-
TAS2R31	10	Asesulfam K, Sakarin	6	Asesulfam K, Kinin	-
TAS2R38	23	Sodyum siklamat, Sinigrin, Alil İzotiyosiyanat, Limonin	3	Etanol	Alkol, Sebze, Kahve tüketimi
TAS2R40	13	Kinin, Cohumulone	1	-	-
TAS2R41	2	Sükraloz	1	-	-
TAS2R42	0	-	7	-	-
TAS2R43	19	Kinin	2	Aloin, Sakarin	Kahve tüketimi
TAS2R45	0	-	2	-	-
TAS2R46	68	Kafein, Kinin, Taurin	1	Kafein, Kinin	-

Ekşi tat, sinir sinyalinin doğrudan yayılmasına neden olan iyon kanallarının aktivasyonu ile hissedilir (13). Ekşi tatlar asitli besinler tarafından oluşmaktadır. İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada ekşi tadın hoş algılanması %14, his yoğunluğu %31 ve besinlerin kullanım sıklığı %34-50 oranında genetik varyasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma ekşi tadın genetik altyapısının lezzet algısını güçlü oranda etkilediğini göstermektedir (51). Üç potasyum kanalının (PKD2L1, PKD1L3 ve Kir2.1) ekşi tat iletilmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu kanallar ekşi tatlara tepkilerin oluşmasını sağlamaktadır (52,53).

Umami tadı genel olarak et tadı olarak algılsa da proteini yüksek gıdalarda özellikle tuzlu tada benzer olarak hissedilmektedir. En belirgin tat unsuru monosodyum glutamat (MSG) tuzudur. Normal sofraya tuzu 1/400 oranında su çözeltilisinde hissedilirken MSG 1/3000 oranında bile hissedilebilmektedir. Aynı zamanda bitki ve mantarlarda bulunan guanilat ve hayvansal kaynaklı inosinatta umami tadını oluşturmaktadır (54). TAS1R1 / TAS1R3 genleri umami tadın algılanmasından sorumlu olsa da SNP'ler lezzet algısı ve besin tüketimini değiştirebilmektedir. TAS1R3 rs307355 ve rs35744813'ün CC alelleri bulunan kişiler daha fazla protein, TAS1R1 rs34160967'nin GG genotipine sahip kişiler daha fazla yağ ve kalori tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (55).

Beş temel tat unsuru dışında yakın zamanda yağların farklı lezzet algısına neden olabileceği ve bunun altıncı bir tat (oleogustus tat) olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu tat algısının yağ asitlerinin uzunluklarına göre değişebileceği bildirilmiştir. Kısa zincirli yağ asitlerinde ekşiye benzer uzun zincirli ise umamiyi andırır bir tat olduğu ama bu tadın farklı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (56). Karbonhidratlarla ilgili farklı tat unsurları da belirlenmiştir. Özellikle karbonhidratlarla sıklıkla ilişkilendirilen tatlı tadın dışında nişastanın farklı bir lezzet algısı oluşturabileceği ve bunun tatlı tattan ayrı değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (57). Aynı zamanda bazı metal tuzlarının metalik tat olarak bilinen lezzet algısına neden olduğu bilinmektedir. TAS2R7'nin çinko, kalsiyum, magnezyum, bakır, manganez ve alüminyum dahil olmak üzere çok çeşitli iki ve üç değerlikli tuzlara yanıt verdiği bildirilmiştir. TAS2R7'nin çeşitli mineral tuzlarına karşı duyarlılığı, hem oral hem de diğer dokulardaki metal katyonları için kalsiyum algılayıcı reseptöre benzer geniş bir algılayıcı olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (58).

Kemestez, dokunma ve ağrı gibi algılara dayanan duyguları tanımlamaktadır. Besinlerin oral yolla alınması ile ağızda oluşan yanma, soğuma veya tahriş hislerinin genelini kapsamaktadır. Bu hisler sadece dil epitelinde değil vücudun farklı birçok bölgesinde de hissedilmektedir. Kemestezin mekanizması lezzet algısının oluşum mekanizmasından farklıdır. Bu nedenle bir tat olarak değil bir his veya duygu olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (59). Oral kemes-

tez, gıdalarda yaygın olarak bulunan tahriş edici bileşikler tarafından ortaya çıkarılır ve trigeminal sinir tarafından oral mukozadan taşınır. Bu maddeleri içeren besinler sık olarak tüketilmesine rağmen bu alanda çok fazla çalışma yapılmamıştır. Mentol, alkol, nane, biber gibi maddelerde bu etki gözlenmektedir (59,60).

Lezzet algısı bireylerin besin tercihleri ve tüketimini etkileyen önemli bir unsurdur. Anne karnında başlayan ve küçük yaşlarda şekillenen lezzet algısı, yaşamın ilerleyen dönemlerinde beslenme davranışlarını, besin tercihlerini ve tüketimini etkilemektedir. İnsanlar hoşlarına giden lezzetleri barındıran besinleri daha sık tüketirken beğenmedikleri veya rahatsız oldukları besinleri tüketmekten kaçınmaktadır. Aynı zamanda gebelik veya hastalık dönemleri gibi bazı durumlarda lezzet algılarında değişikliklerle birlikte beslenme durumu etkilenmektedir. Lezzet algısının oluşmasında çevresel faktörlerin yanında genetik farklılıklar ve genlerde meydana gelen polimorfizmler de etkilidir. Bu farklılıklar besin tercihlerinde etkili olduğu gibi hastalıklara temel oluşturabilir veya hastalıklardan koruyabilir. Bu nedenle sürdürülebilir sağlığın desteklenmesi için bu alanda çalışmalar son yıllarda artmış, bilinen beş tat duyusu dışında yağ, nişasta ve metalik tatlar gibi farklı konular da çalışılmıştır. Lezzet algısının altında yatan genetik ve çevresel mekanizmaların daha detaylı anlaşılması için kaliteli çalışmaların artması gerekirken, bu konu besin tercihlerinin anlaşılması ve çağımızın sorunu beslenme kökenli hastalıklarla mücadele konusunda büyük önem taşımaktadır.

Teşekkür

Derlemenin planlanmasındaki değerli yorumları için İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme Doktora Programı hekimlerine ve diyetisyenlerine teşekkür ediyoruz.

Yazar Katkı Beyanı

Derlemenin planlanması, tasarımı, yazılması: **Mücahit Muslu**, derlemenin planlanması ve son gözden geçirmesi: **Gülden Fatma Gökçay**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Bu çalışma için hiçbir kurum veya firmadan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme için etik kurul onayı gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018 [İnternet Yayını]. 2018 [atıf 25.07.2020].Erişim: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514620>.
2. Kourouniotis S, Keast RSJ, Riddell LJ, Lacy K, Thorpe MG, Cicerale S. The importance of taste on dietary choice, behaviour and intake in a group of young adults. *Appet* 2016;103:1-7.
3. Karakuş SŞ. Tat algılamayı etkileyen faktörler. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies* 2013;26:34.
4. Diószegi J, Llanaj E, Ádány R. Genetic background of taste perception, taste preferences, and its nutritional implications: A systematic review. *Front Genet* 2019;10:1272.
5. Beauchamp GK. Basic taste: A perceptual concept. *J Agric Food Chem* 2019;67(50):13860-13869.
6. Kakutani Y, Narumi T, Kobayakawa T, Kawai T, Kusakabe Y, Kunieda S, Wada Y. Taste of breath: The temporal order of taste and smell synchronized with breathing as a determinant for taste and olfactory integration. *Sci Rep* 2017;7(1):1-9.
7. Shaikh FH, Soni A. Physiology, Taste. *StatPearls* [İnternet Yayını]. 2020 April 29 [atıf 25.07.2020].Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557768/>
8. Batu A. Moleküler gastronomi bakış açısıyla gıdaların tat ve aroma algıları. *Aydın Gastronomy* 2017;1(1):25-36.
9. Witt M. Anatomy and development of the human taste system. *Handb Clin Neurol* 2019;164:147-171.
10. Janssen S, Depoortere I. Nutrient sensing in the gut: New roads to therapeutics? *Trends Endocrin Met* 2013;24(2):92-100.
11. Kandemir S, Muluk NB. Koku fizyolojisi ve koku testleri: Derleme. *Turk J Clin Lab* 2016;7(2):48-53.
12. Yaparel C, Elmacı Y. Tat-koku interaksiyonları. *Akademik Gıda* 2016;14(2).
13. Vincis R, Fontanini A. Central taste anatomy and physiology. *Handb Clin Neurol* 2019;164:187-204.
14. Paglia L. Taste development and prenatal prevention. *Eur J Paediatr Dent* 2019;20(4):257-257.
15. Schwartz C, Chabanet C, Laval C, Issanchou S, Nicklaus S. Breast-feeding duration: Influence on taste acceptance over the first year of life. *Br J Nutr* 2013;109:1154-1161.
16. Andreas NJ, Kampmann B, Le-Doare KM. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev* 2015;91:629-635.
17. Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum Dev* 2002;68:71-82.
18. Lauzon-Guillain B, Jones L, Oliveira A, Moschonis G, Betoko A, Lopes C, Moreira P, Manios Y, Papadopoulou NG, Emmett P, Charles MA. The influence of early feeding practices on fruit and vegetable intake among preschool children in 4 European birth cohorts. *Am J Clin Nutr* 2013;98(3):804-812.
19. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Mis NF, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastr Nutr* 2017;64(1):119-132.
20. Kabarın S. Yaşamanın erken dönemlerinde yaşanan lezzet deneyimleri besin tercihlerini nasıl etkiliyor? *Güncel Pediatri* 2017;15(1).
21. Steensels S, Depoortere I. Chemoreceptors in the gut. *Annu Rev Physiol* 2018;80:117-141.
22. Shahbandi A, Choo E, Dando R. Receptor regulation in taste: Can diet influence how we perceive foods? *J Multidiscip Sci J* 2018;1:106-115.
23. Song X, Giacalone D, Johansen SMB, Frøst MB, Bredie WL. Changes in orosensory perception related to aging and strategies for counteracting its influence on food preferences among older adults. *Trends Food Sci Technol* 2016;53:49-59.
24. Barragán R, Coltell O, Portolés O, Asensio EM, Sorlí JV, Ortega-Azorín C, González JI, Sáiz C, Fernández-Carrión R, Ordovas JM, Corella D. Bitter, sweet, salty, sour and umami taste perception decreases with age: Sex-specific analysis, modulation by genetic variants and taste-preference associations in 18 to 80 year-old subjects. *Nutr* 2018;10(10):1539.
25. Imoscopi A, Inelmen EM, Sergi G, Miotto F, Manzato E. Taste loss in the elderly: Epidemiology, causes and consequences. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(6):570-579.
26. Puputti S, Aisala H, Hoppu U, Sandell M. Factors explaining individual differences in taste sensitivity and taste modality recognition among Finnish adults. *J Sens Stud* 2019;34(4):e12506.
27. Guido D, Perna S, Carrai M, Barale R, Grassi M, Rondanelli M. Multidimensional evaluation of endogenous and health factors affecting food preferences, taste and smell perception. *J Nutr Health Aging* 2016;20(10):971-981.
28. Koubaa Y, Eleuch A. Gender effects on odor-induced taste enhancement and subsequent food consumption. *J Consum Mark* 2020.
29. Ammann J, Hartmann C, Siegrist M. A bitter taste in the mouth: The role of 6-n-propylthiouracil taster status and sex in food disgust sensitivity. *Physiol Behav* 2019;204:219-223.
30. Joseph PV, Reed DR, Mennella JA. Individual differences among children in sucrose detection thresholds: Relationship with age, gender, and bitter taste genotype. *Nurs Res* 2016;65(1):3.
31. Tarlarini C, Greco LC, Lizio A, Gerardi F, Sansone VA, Lunetta C. Taste changes in amyotrophic lateral sclerosis and effects on quality of life. *Neurol Sci* 2019;40(2):399-404.
32. Schalk P, Kohl M, Herrmann HJ, Schwappacher R, Rimmel ME, Buettner A, Siebler J, Neurath MF, Zopf Y. Influence of cancer and acute inflammatory disease on taste perception: A clinical pilot study. *Suppor Care Cancer* 2018;26(3):843-851.
33. Roura E, Foster S, Winklebach A, Navarro M, Thomas W, Campbell K, Stowasser M. Taste and hypertension in humans: Targeting cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2016;22(15):2290-2305.
34. Kubota M, Nagai A, Higashiyama Y. Taste perception in pediatric clinical settings: A review. *Open J Nutr Food Sci* 2019;1(1):1006.
35. Rohde K, Schamarek I, Blüher M. Consequences of obesity on the sense of taste: Taste buds as treatment targets? *Diabetes Metab J* 2020;44:e19.
36. Cattaneo C, Riso P, Laureati M, Gargari G, Pagliarini E. Exploring associations between interindividual differences in taste perception, oral microbiota composition, and reported food intake. *Nutr* 2019;11(5):1167.

37. Fasanla AJ, Nwankwo U, Onakoya PA, Oladokun A, Nwaorgu OG. Gustatory function of pregnant and nonpregnant women in a Tertiary Health Institution. *Ear Nose Throat J* 2019;98(3):143-148.
38. Weenen H, Olsen A, Nanou E, Moreau E, Nambiar S, Vereijken C. Changes in taste threshold, perceived intensity, liking, and preference in pregnant women: A literature review. *Chemosens Percep* 2019;12(1):1-17.
39. Kale YS, Vibhute N, Belgaumi U, Kadashetti V, Bommanavar S, Kamate W. Effect of using tobacco on taste perception. *Fam Med Prim Care Rev* 2019;8(8):2699.
40. Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Ramos-Lopez O, Roman S. Genes and alcoholism: Taste, addiction, and metabolism. *Neuroscience of Alcohol* 2019:483-491.
41. Williams JA, Bartoshuk LM, Fillingim RB, Dotson CD. Exploring ethnic differences in taste perception. *Chem Sense* 2016;41(5):449-456.
42. Roper SD, Chaudhari N. Taste buds: Cells, signals and synapses. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(8):485-497.
43. Behrens M, Gunn HC, Ramos P, Meyerhof W, Wooding SP. Genetic, functional, and phenotypic diversity in TAS2R38-mediated bitter taste perception. *Chem Senses* 2013;38(6):475-484.
44. Li D, Zhang J. Diet shapes the evolution of the vertebrate bitter taste receptor gene repertoire. *Mol Biol Evol* 2014;31(2):303-309.
45. Blakeslee AF. Genetics of sensory thresholds: Taste for phenyl thio carbamide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1932;18(1):120.
46. Nolden AA, Feeney EL. Genetic differences in taste receptors: Implications for the food industry. *Annu Rev Food Sci Technol* 2020;11:183-204.
47. Cui M, Jiang P, Maillet E, Max M, Margolskee RF, Osman R. The heterodimeric sweet taste receptor has multiple potential ligand binding sites. *Curr Pharm Des* 2006;12(35):4591-4600.
48. Zhao GQ, Zang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell* 2003;115(3):255-266.
49. Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Sci* 1984;223:403-405.
50. Dias AG, Rousseau D, Duizer L, Cockburn M, Chiu W, Nielsen D, El-Sohemy A. Genetic variation in putative salt taste receptors and salt taste perception in humans. *Chem Senses* 2013;38(2):137-145.
51. Törnwall O, Silventoinen K, Keskitalo-Vuokko K, Perola M, Kaprio J, Tuorila H. Genetic contribution to sour taste preference. *Appet* 2012;58:687-694.
52. Challis RC, Ma M. Sour taste finds closure in a potassium channel. *PNAS* 2016;113:246-47.
53. Ye W, Chang RB, Bushman JD, Tu YH, Mulhall EM, Wilson CE, Cooper AJ, Chick WS, Hill-Eubanks DC, Nelson MT, Kinnamon SC, Liman ER. The K⁺ channel KIR2.1 functions in tandem with proton influx to mediate sour taste transduction. *PNAS* 2016;113:229-238.
54. Mouritsen OG, Styrbak K, editors. Umami: unlocking the secrets of the fifth taste. New York: Columbia University Press; 2014.
55. Han P, Keast R, Roura E. TAS1R1 and TAS1R3 polymorphisms relate to energy and protein-rich food choices from a buffet meal respectively. *Nutr* 2018;10(12):1906.
56. Running CA, Craig BA, Mattes RD. Oleogustus: The unique taste of fat. *Chem Senses* 2015;40(7):507-516.
57. Lim J, Pullicin AJ. Oral carbohydrate sensing: Beyond sweet taste. *Physiol Behav* 2019;202:14-25.
58. Wang Y, Zajac AL, Lei W, Christensen CM, Margolskee RF, Bouysset C, Golebiowski J, Zhao H, Fiorucci S, Jiang P. Metal ions activate the human taste receptor TAS2R7. *Chem Sense* 2019;44(5):339-347.
59. McDonald ST, Bolliet DA, Hayes JE, editors. Chemesthesis: chemical touch in food and eating. West Sussex: John Wiley & Sons; 2016.
60. Simons CT, Carstens E. Oral chemesthesis and taste. The senses: A comprehensive reference. 2008;4:345-369.

Behçet Hastalığı ile İnterlökin-4 gen (VNTR) Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Behçet's Disease and Interleukin-4gene (VNTR) Polymorphism

Ayça KOCAAĞA¹ , Güneş ÇAKMAK GENÇ¹ , Sevim KARAKAŞ ÇELİK¹ , Emel HAZİNEDAR² , Ahmet DURSUN¹ 

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

² Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Ayça Kocaağa 0000-0003-0434-8445, Güneş Çakmak Genç 0000-0001-7222-0377, Sevim Karakaş Çelik 0000-0003-0505-7850, Emel Hazinedar 0000-0003-3327-0747, Ahmet Dursun 0000-0002-7625-837X

Bu makaleye yapılacak atf: Kocaağa A, Çakmak Genç G, Karakaş Çelik S, Hazinedar E, Dursun A. Behçet Hastalığı ile İnterlökin-4 Gen (VNTR) Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması. 2021;5(1):27-32.

Sorumlu Yazar

Ayça Kocaağa

E-posta

dr.aycacecikmakas@hotmail.com

Geliş Tarihi

03.07.2020

Revizyon Tarihi

24.08.2020

Kabul Tarihi

14.09.2020

ÖZ

Amaç: Behçet hastalığı (BH); mukokutanöz bulguların ön planda olduğu deri, göz, eklemler, gastrointestinal ve merkezi sinir sisteminin çeşitli inflamatuvar lezyonları ile karakterize sistemik bir vaskülitir. Sitokinlerin BH patogeneğinde önemli rolleri olduğu ve sitokin üretiminin genetik polimorfizmlerden etkilenebileceği bilindiğinden bu çalışmada IL-4gen (değişken sayılı ardışık tekrarlar-VNTR) polimorfizmi ile BH arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 'Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu' tanı kriterlerine göre tanı almış 74 Behçet hastası ve 100 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. IL-4 geni VNTR (rs79071878) polimorfizmi spesifik primerler kullanılarak PZR-RFLP (polimeraz zincir reaksiyonu sınırlama fragman uzunluğu polimorfizmi) yöntemi ile genotiplenmiştir. Behçet hastaları ve kontrol grupları IL-4 gen VNTR polimorfizmi açısından genotip ve alel dağılımlarına göre analiz edilmiştir. Ayrıca hastalar bazı klinik bulgularına göre genotip ve alel dağılımlarına göre karşılaştırılmıştır.

Bulgular: IL-4 geni VNTR (rs79071878) polimorfizmi genotip ve alel dağılımları açısından Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla p=0.332 ve p=0.445). Hastalar bazı klinik özelliklerine göre gruplandırıldığında da IL-4 geni VNTR polimorfizmi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu olan hastalarda P2P2 genotip frekansının GİS tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (%90,0 ve %68,8; p=0.052).

Sonuç: Bulgularımız IL-4 geni VNTR polimorfizminin BH gelişimi ve klinik bulguları ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Behçet hastalığı ve IL-4 geni ile ilgili sınırlı araştırmalar olması nedeniyle bu çalışma literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, IL-4 geni, Polimeraz zincir reaksiyonu, Polimorfizm, Değişken sayılı ardışık tekrarlar

ABSTRACT

Aim: Behçet's disease (BD); is a systemic vasculitis characterized by various inflammatory lesions of the mucocutaneous, skin, eyes, joints, gastrointestinal and central nervous system.



Since cytokines were known to play an important role in the pathogenesis of the BD and cytokine production might be affected by gene polymorphisms, this study was aimed to investigate the relationship between IL-4 gene (variable number tandem repeats-VNTR) polymorphism and pathogenesis of BD.

Material and Methods: This study included 74 Behçet patients diagnosed according to the 'International Behçet's Disease Study Group' criteria and 100 healthy controls. Genomic DNA was isolated from peripheral venous blood. IL-4 gene VNTR polymorphism was genotyped by the PCR-RFLP (polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism) method using specific primers. Behçet's patients and control groups were analyzed for IL-4 gene VNTR (variable number tandem repeats-) polymorphism according to their genotype and allele distributions. In addition, with regard to some clinical findings, patients were compared according to their genotype and allele distribution.

Results: The distribution of genotype and allele frequencies were not statistically different between BD patients and healthy controls ($p>0.05$). When we examined genotype and allele frequencies of IL-4 gene VNTR polymorphism according to some clinical characteristics, we did not observe a statistically significant association between the BD patients. It was found that the P2P2 genotype frequency was higher in patients with positive gastrointestinal system (GIS) involvement compared to GIS negative patients, but this difference was not statistically significant (90.0% vs 68.8%; $p = 0.052$).

Conclusion: Our findings showed that IL-4 gene VNTR polymorphism was not related to the development and clinical manifestations of BD. The present study is expected to make an important contribution to the literature since there are limited researches on BD and IL-4 gene.

Key Words: Behçet's disease, IL-4 gene, Polymerase chain reaction, Polymorphism, Variable number of tandem repeats

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH); tekrarlayan ataklar halinde seyreden ve mukokutanöz lezyonlarla karakterize, oküler, vasküler, gastrointestinal, kas-iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemi tutulumu gösterebilen sistemik otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalık tüm dünyada görülmekte olup Japonya, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde daha yaygındır. Türkiye'de BH prevalansı 80-420/100.000 olup Türkiye en yüksek prevalansa sahip ülkedir (2). BH, kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmekte ve özellikle 20-40 yaş arası bireyleri etkilemektedir (3). BH etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte immün disregülasyonun patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir(4).BH immünopatogeneizde Th1/Th2 oranının T helper 1 lenfositleri lehine arttığı ve Th1 tipi sitokin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Th1 ve Th2 lenfosit komponentleri arasında dengesizlik yaratabilecek çeşitli genetik değişikliklerin inflamatuvar reaksiyonları ve hastalık aktivitesini etkilediği düşünülmektedir (5). Th1 lenfositleri başlıca interlökin (IL)-2, interferon (IFN) γ , tümör nekrozis faktör (TNF)ve Th2 lenfositleri ise IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 olmak üzere çeşitli sitokinleri sentezlemektedir (6-7). IL-4 sitokini makrofaj, B-hücresi ve T-hücresi kemotaksisi, endotelial hücre adezyon moleküllerinin oluşumu ve hematopoez fonksiyonunda görev almaktadır. IL-4 ayrıca Th0 lenfositlerinin Th1 yönüne değişimini baskılayarak Th2 yönüne farklılaşmasına katkıdabulunmaktadır (8-9). IL-4'ü kodlayan gen 5q31.1 kromozomu üzerinde yer almaktadır. Genin 3. intronunda *IL-4* geninin ekspresyonunu değiştirebilecek bir 70 bp VNTR (rs79071878) varyantı tanımlanmıştır. *IL-4* geni (VNTR) polimorfizminde P1 aleli (iki tekrar), P2 aleli (üç tekrar) ve P3 aleli (dört tekrar) olmak üzere üç alel bildirilmiştir. P1 aleli, P2 alelinden daha sık; P3 ise az sayıda popülasyonda ve en nadir alel olarak gözlenmektedir. Bu

70bp VNTR polimorfizminin genin ekspresyon seviyesini değiştirdiği ve P1 alelinin P2 aleli ile karşılaştırıldığında IL-4 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (10). Daha önce yapılan çalışmalarda *IL-4* geni (VNTR) polimorfizminin Graves hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, osteoartrit, idiyo-patik trombositopenik purpura vebirçok kanser türü olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır(11-16). *IL-4* gen (VNTR) polimorfizmine bağlı olarak IL-4 ekspresyonunun değişmesi bu gen polimorfizminin BH duyarlılığını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle çalışmamızda patogeneizde Th1 ve Th2 sitokin dengelerinin önemi göz önüne alınarak Behçet hastalarında *IL-4*(VNTR) polimorfizminin BH patogenezine ve klinik bulgularına olası etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta ve Kontrol

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve "Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterleri"ne göre Behçet hastalığı tanısı konulan yaşları 15-72 arasında değişen 43 kadın ve 31 erkek olmak üzere toplam 74 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise yaşları 17-70 arasında değişen Behçet hastalığı veya herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığı olmadığı bilinen sağlıklı 55'i kadın, 45'i erkek üzere toplam 100 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm çalışma grubuna araştırmanın amacı ve içeriği ile ilgili bilgilendirme yapıp onam formu okutulup imzalatılmış ve çalışmanın etik kurul onayı Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Protokol tarih ve no: 24/06/2020 ve 2020/13-04).Behçet hastaları ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

IL-4geni VNTR (rs79071878) polimorfizminin genotiplendirilmesi

Hasta ve kontrollerden tam kan tüpüne alınan 2 cc venöz kandan E.Z.N.A® Blood DNA İzolasyon Kiti kullanılarak kit protokolüne uygun şekilde DNA izolasyonu yapılmıştır. *IL-4* geninin 3. intronundaki 70 bazlık VNTR polimorfizmini saptamak için ilgili gen bölgesi; 5'-AGGCTGAAAGGGGA-AAGC-3' (F) ve 5'-CTGTTACCTCAACTGC TCC-3' (R) primer çifti kullanılarak çoğaltılmıştır. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 10 pmol, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 2.0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no:103001), her bir dNTP'den 0.2 mmol/µL, 4 unit Taq DNA polimeraz (cat no:101005) ve 5 µL DNA eklenerek amplifikasyon gerçekleştirilmiştir. PCR programı; 3 dakikalık ilk denatürasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 30 saniye denatürasyon, 58°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 1 dakika uzama ısı olacak şekilde ayarlanmıştır. Ürünler %3'lük agaroz jel kullanılarak görüntülenip 83 baz çifti boyunda görülen bant P1 ve 253 baz çifti boyunda görülen bant P2 olarak genotiplenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 19.0 paket programında değerlendirilmiş olup grupların cinsiyet, genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Odds oranı ile %95 güven aralığının hesaplanmasında ise binary lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında ise gruplar normal dağılım göstermediğinden parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p \leq 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 74 Behçet tanılı hasta (31 erkek, 43 kadın; ortalama yaş: $35,98 \pm 10,362$) ve 100 sağlıklı kontrol (45 erkek, 55 kadın; ortalama yaş $39,67 \pm 13,081$) dahil edilmiştir. İki grup arasında cinsiyet dağılımı ($p=0.563$) ve ortalama yaşlar ($p=0.053$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. *IL-4* geni VNTR (rs79071878) polimorfizmi genotip ve allel dağılımları açısından incelendiğinde Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.332$; $p=0.445$, Tablo 2). Hasta ve kontroller arasında hem dominant hem de resesif modeller kullanılarak da istatistiksel analizler yapılmış olup dominant modelde P2P2 için homozigot bireyler; P2P1 ve P1P1 taşıyan bireyler ile karşılaştırılmış resesif modelde ise P1P1 genotipi için homozigot bireyler; P2P2 ve P2P1 genotipi taşıyan bireyler ile karşılaştırılmıştır. Ancak gruplar dominant ve resesif modellere göre karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0.528$; $p=0.880$, Tablo 3). Behçet hastalığının major tanı kriterlerini oluşturan oral aft, genital ülser dışındaki bulgulara göre hastalar; bulguları taşıyanlar (pozitif) ve taşımayanlar (negatif) olmak üzere iki gruba ayrılıp istatistiksel analizler yapıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4). Ancak GİS tutulumu olan hastalarda P2P2 genotipinin GİS tutulumu olmayan hastalara oranla daha yüksek olduğu görülmüş ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0.052$, Tablo 4). Hasta grupları arasında allel dağılımları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.310$, Tablo 5).

Tablo 1. Behçet hasta ve kontrol grubu özellikleri.

Klinik özellikler	Behçet hastaları (n=74,%)	Kontrol (n=100,%)
Kadın	43 (%58)	55 (%55)
Erkek	31 (%42)	45 (%45)
Yaş medyan (min-maks)	35 (15-72)	39 (17-70)
Oral Aft	72 (%97,2)	-
Genital Ülser	67 (%90,5)	-
Eklemler Tutulumu	41 (%55,4)	-
Paterji Pozitifliği	38 (%51,3)	-
Oküler Lezyon	19 (%25,6)	-
GİS Tutulumu	10 (%13,5)	-
SSS Tutulumu	3 (%4,05)	-
Superfisiyal Tromboflebit	9 (%12,1)	-

Tablo 2. Behçet hastaları ve kontrollerde IL-4 VNTR (rs79071878) polimorfizminin genotip ve alel dağılımları.

SNP	Genotip	Kontrol n=100	Behçet hastaları n=74	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven aralığı)
IL-4	P2P2	77 (%77)	53 (%71,6)	0.332	Referans
	P1P2	23 (%23)	20 (%27,0)		1,263 (0,773-2,063)
	P1P1	0 (%0)	1 (%1,4)		N/A
SNP	Alel	Kontrol n=100	Behçet hastaları n=74	p-değeri	OR (%95 CI)
IL-4	P2	177 (%88,5)	126 (%85,1)	0.445	7,696 (0,465-127,269)
	P1	23 (%11,5)	22 (%14,9)		

N/A: Odds Oranı Hesaplanamadı.

Tablo 3. Behçet hastaları ve kontrollerde IL-4 VNTR (rs79071878) polimorfizminin Dominant ve Resesif modellere göre genotip dağılımları.

SNP	Genotip	Kontrol n=100	Behçet hastaları n=74	p-değeri Dominant model
IL-4	P2P2	77 (%77,0)	53 (%71,6)	p=0.528
	P1P2+P1P1	23 (%23,0)	21 (%28,4)	
SNP	Genotip	Kontrol n=100	Behçet hastaları n=74	Resesif model
IL-4	P2P2+P1P2	100 (%100)	73 (%98,6)	p=0.880
	P1P1	0 (%0)	1 (%1,4)	

TARTIŞMA

Behçet hastalığının etiyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığın ve immün yanıt düzensizliğinin patogeneze kritik faktörler olduğu düşünülmektedir. Önceki çalışmalar immün sistemde rol oynayan çeşitli sitokin, kemokin ve reseptörlerin BH patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir(17). Behçet hastalarında IL-4 geni VNTR (rs79071878) polimorfizminin hastalık patogenezinde olası rolü araştırılmak istendiğinde; çalışmamızda gruplar arasında genotip ve alel dağılımları açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Buna ek olarak Behçet hastaları bazı klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında da genotip ve alel dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. GİS tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara kıyasla P2P2 genotipinin daha fazla olduğu görülmekle birlikte bu fark istatistiksel açıdan bir anlam yakalayamamıştır (%90,0 vs %68,8; p=0.052).

Çeşitli hastalıklar ile IL-4 geni (VNTR) polimorfizmi ilişkisi araştırılmış ve birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genevay ve ark. yaptıkları çalışmada IL-4 geni (VNTR) polimorfizminin romatoid artrit ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (18). Türkiye’de primer dismenore hastaları ve kontroller arasında yapılmış bir çalışmada IL-4 geni (VNTR) polimorfizminde genotip ve alel dağılımları bakımından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (19). Yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada IL-4 geni (VNTR) polimorfizmi ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (20). Bunlara ek olarak sistemik lupus eritematozus hastaları ile yapılmış bir çalışmada da IL-4 geni (VNTR) polimorfizmi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (21). Bu çalışmaların yanı sıra bazı çalışmalarda da IL-4 geni (VNTR) polimorfizminin çeşitli hastalıkların patogenezinde rolü olduğu ile ilgili çalışmalarda mevcuttur. Malezya popülasyonunda yapılan bir çalışmada IL-4 VNTR polimorfizminde P2P2 genotipinin son dönem, böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilirken. Tunuslu Hashimoto tiroiditli hastalarda ise P2P2 genotip frekansının kont-

Tablo 4. Klinik özellikler bakımından hastalar arasında IL-4 VNTR (rs79071878) polimorfizminin genotip dağılımları.

Klinik Bulgular	Pozitif Behçet hastaları n (%)			Negatif Behçet hastaları n (%)			p-değeri	
	Genotip	P2P2	P2P1	P1P1	P2P2	P2P1		P1P1
Paterji Pozitifliği		60 (78,9)	14 (18,4)	2 (2,6)	46 (63,9)	26 (36,1)	0 (0)	0.121
Eklem Tutulumu		56 (68,3)	26 (31,7)	0 (0)	50 (75,8)	14 (21,2)	2 (3,0)	0.582
Oküler Lezyon		30 (78,9)	8 (21,1)	0 (0)	76 (69,1)	32 (29,1)	2 (1,8)	0.203
GİS Tutulumu		18 (90,0)	2 (10,0)	0 (0)	88 (68,8)	38 (29,7)	2 (1,6)	0.052
SSS Tutulumu		2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0)	104 (73,2)	36 (25,4)	2 (1,4)	0.058
Superfisiyal Tromboflebit		14 (77,8)	4 (22,2)	0 (0)	92 (70,8)	36 (27,7)	2 (1,5)	0.486

Tablo 5. Klinik özellikler bakımından hastalar arasında IL-4 VNTR (rs79071878) polimorfizminin alel dağılımları.

Klinik Bulgular	Alel	Pozitif Behçet hastaları n (%)		Negatif Behçet hastaları n (%)		p-değeri
		P2	P1	P2	P1	
Paterji Pozitifliği		67 (88,2)	9 (11,8)	59 (81,9)	13 (18,1)	0.406
Eklem Tutulumu		69 (84,1)	13 (15,9)	57 (86,4)	9 (13,6)	0.885
Oküler Lezyon		34 (89,5)	4 (10,5)	92 (83,6)	18 (16,4)	0.442
GİS Tutulumu		19 (95,0)	1 (5,0)	107 (83,6)	21 (16,4)	0.310
SSS Tutulumu		4 (66,7)	2 (33,3)	122 (85,9)	20 (14,1)	0.218
Superfisiyal Tromboflebit		16 (88,9)	2 (11,1)	110 (84,6)	20 (15,4)	1.000

rol grubuna göre daha düşük olduğu ve hastalığa yatkınlıkta koruyucu bir faktör olabileceği bildirilmiştir (11, 22). Bununla birlikte Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) tanılı hastalar ile *IL-4* geni VNTR polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise hasta ve kontrol grubu arasında genotip ve dağılımları yönünden anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir (23). Türkiye’de Behçet hastalarında yapılmış bir çalışmada ise P2P2 genotipinin derin ven trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Hasta grubumuzda ise GİS tutulumu pozitif hastalarda negatif hastalara kıyasla P2P2 genotipinin daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.052$). Çalışmamızda GİS tutulumu pozitif hastaların örneklem büyüklüğünün sınırlı olması göz önüne alındığında daha büyük hasta gruplarında ileri çalışmalar yapılması *IL-4* geni (VNTR) polimorfizmi ile hastalığın klinik bulguları arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecektir. Çeşitli Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) farklı gen mutasyonlarının BH etiolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Behçet hastalığı ve *IL-4* geni ile ilgili sınırlı araştırmaların olması nedeniyle bu çalışma literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Teşekkür

Çalışmada yer almayı kabul eden tüm Behçet hastaları ve kontrol grubuna teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Hiçbir kurum veya firmadan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulundan etik onay alındı (Protokol tarih ve numarası: 24/06/2020 ve 2020/13-04).

Yazar Katkısı

Makalenin planlanması, makalenin yazımı ve dizaynı, laboratuvar çalışmalarının yapılması ve son gözden geçirme: **Ayça Kocağa**, Makalenin planlanması, makalenin yazımı ve dizaynı, verilerin yorumlanması, eleştirel gözden geçirme ve son gözden geçirme: **Güneş Çakmak Genç**, Makalenin planlanması, makalenin yazımı ve dizaynı, istatistiksel analizlerin yapılması, verilerin yorumlanması, eleştirel gözden geçirme ve son gözden geçirme: **Sevim Karakaş Çelik**, Hasta ve kontrol gruplarının sağlanması, verilerin yorumlanması ve son gözden geçirme: **Emel Hazinedar**, Makalenin planlanması, eleştirel gözden geçirme ve son değerlendirme: **Ahmet Dursun**

KAYNAKLAR

1. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behcet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 137-148.
2. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunc R, Urgancioglu M, Dişçi R. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42: 803-806.
3. Gül A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4(1): 81-83.
4. Dilek K, Ozcimen AA, Saricaoglu H et al. Cytokine gene polymorphisms in Behcet's disease and their association with clinical and laboratory findings. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 73-78.
5. Park H, Li Z, Yang XO et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141.
6. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132.
7. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31:205-210.
8. Kubo M, Yamashita M, Abe R et al. CD28 costimulation accelerates IL-4 receptor sensitivity and IL-4-mediated Th2 differentiation. *J Immunol* 1999; 163: 2432-2442.
9. Ozçimen AA, Dilek K, Bingöl U, et al. IL-1 cluster gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet* 2011; 38(4): 295-301.
10. Pérez-Suárez TG, Gutiérrez-Robledo LM, Ávila-Funes JA, Acosta JL, EscamillaTilch M, Padilla-Gutiérrez JR, et al. VNTR polymorphisms of the IL-4 and IL-1RN genes and their relationship with frailty syndrome in Mexican communitydwelling elderly. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 823-832.
11. Zaaber I, Mestiri S, Hammedi H, et al. Association of Interleukin-1B and Interleukin-4 gene variants with autoimmune thyroid diseases in tunisian population. *Immunol Invest* 2016; 45(4): 284-297.
12. Inoue T, Kira R, Nakao F, et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 2002; 59(5): 822-827.
13. Vargiolu M, Silvestri T, Bonora E, et al. Interleukin-4/interleukin-4 receptor gene polymorphisms in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18(6): 810-816.
14. Wu KH, Peng CT, Li TC, et al. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 128(6): 849-852.
15. Rong H, He X, Wang L, He Y, Kang L, Jin T. Associations between polymorphisms in the IL-4 gene and renal cell carcinoma in Chinese Han population. *Oncotarget* 2017; 8(47): 82078-82084.
16. Wang Y, Li H, Wang X, Gao F, Yu L, Chen X. Association between four SNPs in IL-4 and the risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2017; 8(4): 45-52.
17. Sadeghi A, Davatchi F, Shahram F, et al. Serum profiles of cytokines in Behcet's disease. *J Clin Med* 2017; 6(5): 49.
18. Genevay S, Di Giovine FS, Perneger TV, et al. Association of interleukin-4 and interleukin-1B gene variants with Larsen score progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47(3): 303-309.
19. Ozsoy AZ, Cakmak B, Nacar MC, Cetin A, Demirturk F, Dogru YH, Karakus N, Yigit S. MTHFR and IL-4 gene polymorphisms are not associated with primary dysmenorrhea in young adults. *International Journal of Human Genetics* 2015; 15(2): 73-79.
20. Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA, Khasawneh RH. The influence of an IL-4 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism on breast cancer susceptibility. *Pharmgenomics Pers Med* 2019; 12: 201-207.
21. Chua KH, Kee BP, Tan SY, Lian LH. Genetic polymorphisms of interleukin-4 third intron region in the malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Medical Sciences* 2008; 8: 437-442.
22. Vasudevan R, Norhasniza MN, Patimah I. Association of variable number of tandem repeats polymorphism in the IL-4 gene with end-stage renal disease in Malaysian patients. *Genet Mol Res* 2011;10(2): 943-947.
23. Nursal AF, Tekcan A, Kaya SU, Sezer O, Yigit S. Interleukin-1Ra rs2234663 and Interleukin-4 rs79071878 polymorphisms in familial mediterranean fever. *Gene*. 2016; 582(2): 173-177.
24. Inanir A, Tural S, Yigit S, et al. Association of IL-4 gene VNTR variant with deep venous thrombosis in Behçet's disease and its effect on ocular involvement. *Mol Vis* 2013; 19: 675-683.



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Çevrimiçi Oyun Bağımlılığının Stres, Anksiyete, Depresyon ve Başarı Üzerine Etkisi

Effects of Online Game Addiction on Stress, Anxiety, Depression and Success at Students of Zonguldak Bulent Ecevit University School of Medicine

Ezgi Hazal KAYMAK¹ , Fatma Nur BİRGİN¹ , Gizem TEKELİ¹ , Gökçe Gizem KÜT¹ ,
Hale Hatice AKGÜN¹ , Hasan BAKLA¹ , Hatice Sümeyye ÖNCEL¹ , Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL² 

¹ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Öğrencisi, Zonguldak, Türkiye

² Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Ezgi Hazal Kaymak 0000-0002-7946-1023, Fatma Nur Birgin 0000-0002-0013-5920, Gizem Tekeli 0000-0002-5729-3102, Gökçe Gizem KÜT 0000-0002-0654-1102, Hale Hatice Akgün 0000-0001-6163454X, Hasan Bakla 0000-0003-2186-9525, Hatice Sümeyye Öncel 0000-0002-4235-7898, Mustafa Çağatay Büyükuysal 0000-0001-9810-5633

Bu makaleye yapılacak atf: Kaymak EH, Birgin FN, Tekeli G, Küt GG, Akgün HH, Bakla H, Öncel HS, Büyükuysal MÇ. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Çevrimiçi Oyun Bağımlılığının Stres, Anksiyete, Depresyon ve Başarı Üzerine Etkisi. Med J West Black Sea. 2021;5(1):33-43.

Sorumlu Yazar

Mustafa Çağatay Büyükuysal

E-posta

cbuyukuysal@gmail.com

Geliş Tarihi

02.12.2020

Revizyon Tarihi

28.01.2021

Kabul Tarihi

29.01.2021

ÖZ

Amaç: Oyun bağımlılığı, bilgisayar ve video oyunlarının sosyal ve/veya duygusal problemler doğuran aşırı ve problemlili kullanımı olarak tanımlanmaktadır. Bağımlılar bilgisayar ve video oyunları için daha fazla zaman yaratmak adına derslerini, uykularını, beslenmelerini, hobilerini ve sosyal hayatlarını ihmal etmektedir. ICD-11 listesinde de giren bu hastalık, teknolojinin de ilerlemesiyle çağın en yaygın hastalıklarından biri hâline gelmektedir. Bu çalışmada çevrimiçi oyun oynamanın tıp fakültesi öğrencilerinde stres, anksiyete, depresyon ve başarı puanlarının nasıl etkilendiği incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1, 2 ve 3 öğrencilerinden toplam 234 kişiye depresyon anksiyete stres ölçeği, internet bağımlılığı ölçeği ve oyun motivasyon ölçekleri uygulanmıştır. Ölçek puanlarının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Bağımsız grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Öğrencilerin demografik özellikleri ve günlük alışkanlıklarının; ölçeklerden elde edilen puanlarla ve başarılarıyla ilişkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Erkek ve kadın öğrenciler arasında anksiyete, stres ve depresyon ve internet bağımlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken oyun bağımlılığı erkeklerde daha fazla bulunmuştur. Oyun bağımlılığı ile beraber oyun bağımlılığını alt boyutları içsel motivasyon, bütünleşme, kimlik katma, içe yansıtma, dışsal düzenleme ve motivasyonsuzluk da erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Sonuç: Çalışma sonuçlarına göre çevrimiçi oyun bağımlılığının kadın öğrencilere oranla erkeklerde daha fazla olduğu ve söz konusu bağımlılığın başarıyı olumsuz etkilediği görülmüştür. Bununla beraber hem kadın hem erkek öğrencilerde oyun bağımlılığı arttıkça beraberinde öğrencilerin depresyon, stres ve anksiyete puanlarının da arttığı görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çevrimiçi oyun bağımlılığı, Stres, Anksiyete, Depresyon, Başarı durumu



ABSTRACT

Aim: Game addiction is defined as the excessive and problematic use of computer and video games that cause social and emotional problems. Addicts neglect their lessons, sleep, nutrition, hobbies and social lives to create more time for computer and video games. This disease, which is also on the ICD-11 list, is becoming one of the most common diseases of the age with the advancement of technology. The aim of this study is to investigate the effects of online play on stress, anxiety, depression and achievement scores in medical students.

Materials and Methods: Depression Anxiety Stress Scale, Internet Addiction Scale and Game Motivation Scales were applied to 234 students of Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, 1st, 2nd and 3rd grade. Shapiro Wilk test used for test of normality. Mann Whitney U and Kruskal Wallis tests used for independent group comparisons. Spearman correlation coefficient used to evaluate the relationship between continuous variables. Relationship between demographic characteristics and daily habits with term success of the students and scores from each scale are evaluated.

Results: While there was no statistically significant difference between male and female students in terms of anxiety, stress and depression, and internet addiction, game addiction was higher in male students. Along with the game addiction, the sub-factors of game addiction as motivation, integration, identification, external regulation and lack of motivation are also found statistically high in males than in female students.

Conclusion: According to the results of the study, it was seen that online game addiction was higher in males than in female students and this addiction had a negative effect on success. However, as the game addiction increases in both male and female students, it is seen that the depression, stress and anxiety scores of the students increase.

Keywords: Online game addictive, Stress, Anxiety, Depression, Success

GİRİŞ

Bilişim teknolojisinde son 30 yılda yaşanan hızlı gelişmeler bilgisayar, cep telefonu ve internet kullanımında ciddi bir artışa sebep olmuş ve günlük hayatın olmazsa olmazları arasına girmiştir. Teknolojideki gelişimin her alanda hayatımıza girmesi her ne kadar kullanıcılara pratiklik ve zaman tasarrufu sağlasa da, doğru kullanılmaması bir takım davranışların değişimine, yeni alışkanlıklar edinilmesine ve beraberinde yeni bağımlılıkların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Günlük internet kullanım süresinin gün geçtikçe artması, kişilerin sosyal ilişkilerine ayırdıkları zamanı kısaltarak sosyal yaşamlarını olumsuz etkilemeye başlamıştır. Bunun neticesinde insanın en doğal gereksinimlerinden olan sosyalleşme ihtiyacı internet, sosyal medya veya online oyunlar üzerinden karşılanmaya başlanmıştır. Bu sosyalleşme ihtiyacı her yaş grubunda farklı davranışlar göstermekle beraber genç kesimde daha çok online oyun ile karşılanmıştır.

Oyun tarihinin neredeyse insanlık tarihi kadar eski olduğu bilinmektedir. Günümüzde bilinen çoğu oyunun ilk çağlarda da bulunduğu arkeologlar tarafından yapılan çalışmalarla bilinmektedir. İlk çağlardan günümüze dek pek çok unsur oyunlara ilham kaynağı olmuştur. Bu çağlardaki oyunlar daha çok taş, sopa, kemik gibi nesnelere birden çok kişi ile oynanan hem eğitici hem de sosyalliği artıran oyunlar olmuştur. Modern çağda ise bilinen geleneksel oyunlar yavaş yavaş yerini, teknolojinin de gelişmesiyle, dijital oyunlara bırakmıştır. Dijital oyunlar ise, geleneksel oyunların aksine daha bireysel oynanmasından dolayı sosyalliği azaltan, kişiyi yalnızlığa iten ve beraberinde bağımlılığı artırır niteliktedirler.

Bağımlılık; bir maddenin veya bir davranışın ruhsal, fiziksel ya da sosyal sorunlara yol açmasına rağmen, alımına devam edilmesi, bırakma isteğine karşılık bırakılmaması ve maddeyi alma veya davranışı sürdürme isteğinin durdurulmamasıdır. Bağımlılık kronik bir beyin hastalığı olarak

görülmektedir (1). Oyun bağımlılığı literatürde, oyun oynama süresini kontrol edememe, sosyal çevreye karşı ilgi kaybı, yarattığı negatif sonuçlara rağmen devam etme ve oynamadığı zamanlarda psikolojik-yoksunluk hissetme gibi belirtilerle görülen bir davranış bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (2). Bağımlılar oyun için daha fazla zaman yaratmak adına derslerini, uykularını, beslenmelerini, hobilerini ve sosyal hayatlarını ihmal etmektedir. Online oyun başında daha fazla zaman geçirdikçe; sosyal hayattan uzaklaşan, uyku düzeni ve beslenmesi bozulan, derslerinde başarısız olmaya başlayan kişi, yaşadığı tatminsizliği online oyun oynayarak kapatmaya çalışmakta ve oluşan bu kısır döngüden çıkmakta zorlanmaktadır. Bağımlı kişi, oyun oynamadığı dönemde düşen dopamin seviyesiyle birlikte yoksunluk sendromu yaşamakta ve sadece oyun oynayarak dopamin seviyesini yükselterek bu sendromdan çıkabilmektedir.

Bu çalışmada üniversite öğrencilerinde, çevrimiçi oyun oynamanın; stres, anksiyete, depresyon, başarı ve sosyal yaşam gibi fizyolojik ve psikolojik değişkenlere etkisinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Zonguldak Bulent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1, Dönem 2 ve Dönem 3 öğrencileri üzerinde yapılan analitik araştırmada toplam 559 öğrenciye ulaşılması hedeflenmiş olup 234 kişi ile çalışma tamamlanmıştır. Öğrencilere depresyon anksiyete stres ölçeği, internet bağımlılığı ölçeği ve oyun motivasyon ölçekleri uygulanmıştır.

Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS-21)

Ölçeğin Lovibond (1995) tarafından geliştirilen Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS) 42 maddeden oluşmaktadır. "0 - bana hiç uygun değil", "1 - bana biraz uygun", "2 - bana genellikle uygun", "3 - bana tamamen uygun" şekline 4'lü likert tipi bir derecelendirmeye sahiptir. Brown ve ark. (1997)

bu ölçeğin daha kısa formlarının da aynı ölçümü gerçekleştirebilecek geçerliliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada depresyon anksiyete ölçeğinin 21 soruluk Türkçe güvenilirliği geçerliliği yapılmış kısa formu (DASS-21) kullanılmıştır (3, 4).

İnternet Bağımlılığı Ölçeği

Hahn ve Jerusalem (2001) tarafından tasarlanan internet bağımlılık ölçeği Cengiz Sahin ve Özgen Korkmaz tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Çalışma 19 sorudan oluşmakta olup, 1 “Katılmıyorum”, 2 “Kararsızım”, 3 “Katılıyorum” şeklinde 3’lü likert tipi bir derecelendirmeye sahiptir. Kişi ne kadar yüksek puan alırsa internet bağımlılığının o kadar yüksek olduğu sonucuna varılır (5, 6).

Oyun Motivasyonu Ölçeği

Lafrenière, Verner-Filion ve Vallerand tarafından (2012) öz-belirleme kuramı çerçevesinde hiyerarşik motivasyon kuramına göre geliştirilmiş bir ölçektir.

Ölçeğin toplam madde sayısı 18 olup ölçek;

1: Hiç Katılmıyorum

7: Tamamen Katılıyorum şeklinde 7’li likert tipi bir derecelendirmeye sahiptir.

Ölçeğin alt ölçekleri olan içsel motivasyon, bütünleşme, kimliğe katma, içe yansıtma, dışsal düzenleme, motivasyonsuzluk alt boyutlarının her biri 3’er maddeden oluşmaktadır (7).

Çalışmaya katılan öğrencilerden yazılı onam formları alınmış ve çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ndan 29.07.2020 tarihinde 853 protokol numarası ile izin alınmıştır.

Çalışmanın istatistiksel analizleri Jamovi 1.2.27 ve Excel 2013 paket programlarında yapılmıştır. Çalışmada yer alan nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; 3 ve daha fazla grup karşı-

laştırmalarında Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05’in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya ait demografik özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmada yer alan 234 öğrencinin 144’ü (%61,5) kadın, 90’ı (%38,5) erkektir. Bununla beraber öğrencilerin 88’i (%37,6) dönem-1, 43’ü (%18,4) dönem-2 ve 103’ü (%44) dönem-3 öğrencisidir.

Tablo 1: Demografik Özellikler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	144	61,5
	Erkek	90	38,5
Dönem	Dönem-1	88	37,6
	Dönem-2	43	18,4
	Dönem-3	103	44,0
İkâmet	Ailesiyle	88	37,6
	Yurt / Apartta Tek	43	18,4
	Yurt / Apartta Arkadaşlarıyla	103	44,0
Gelir	0-500 ₺	34	14,6
	501-1000 ₺	81	34,8
	1001-1500 ₺	56	24,0
	1501-2000 ₺	29	12,4
	2001 ₺ ve üzeri	33	12,4
Aylık oyunlara ayrılan pay	%0-10	217	93,1
	%11-20	7	3,0
	%21-40	5	2,1
	%41-60	4	1,7
Aylık Harcama	0-500 ₺	50	21,4
	501-1000 ₺	83	35,5
	1001-1500 ₺	63	26,9
	1501-2000 ₺	26	11,1
	2001 ₺ ve üzeri	12	5,1

Tablo 2: Cinsiyete göre anksiyete, stres, depresyon ve internet bağımlılığı karşılaştırması

	Erkek	Kadın	p
Anksiyete	0,72 ± 0,62 0,6 (0 – 2,4)	0,72 ± 0,62 0,7 (0 – 3,0)	0,971
Stres	0,88 ± 0,79 0,7 (0 – 3,0)	0,89 ± 0,75 0,7 (0 – 3,0)	0,828
Depresyon	0,78 ± 0,86 0,4 (0 – 3,0)	0,72 ± 0,72 0,6 (0 – 3,0)	0,903
İnt. Bağ. Puanı	29,9 ± 9,3 27,0 (19,0 – 57,0)	30,6 ± 8,5 29,0 (19,0 – 56,0)	0,331

#Mann Whitney U testi

Tablo 2 incelendiğinde, erkeklerle kadınlar arasında anksiyete, stres, depresyon ve internet bağımlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,971; 0,828; 0,903 ve 0,331).

Tablo 3'de oyun motivasyon ölçeği ile elde edilen oyun bağımlılık puanı ve buna ait alt boyutların cinsiyete göre karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Buna göre oyun bağımlılığı ölçeği ve tüm alt boyutları kadın ve erkek öğrenciler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Bakıldığında oyun bağımlılığı ölçeğinin tüm alt boyutlarında erkekler daha yüksek puanlar almışlardır. Başka bir ifade ile erkek öğrencilerin oyun bağımlılığına yatkınlıkları kadın öğrencilerden daha fazladır.

Stres, anksiyete, depresyon ve internet bağımlılığının dönemler arası karşılaştırma sonuçları incelendiğinde dönemler arasında sadece anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p = 0,019$). Anksiyetede farklılık incelendiğinde, dönem-1 ve dönem-2 öğrencilerinin anksiyetelerin benzer olduğu, dönem-3 öğrencilerinin anksiyete seviyesinin dönem-1 ve 2'deki öğrencilerden daha

Tablo 3: Oyun bağımlılığı alt boyutlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	p
İçsel Motivasyon	3,16 ± 1,60 3,00 (1,0-7,0)	2,29 ± 1,45 2,00 (1,0-7,0)	0,001
Bütünleşme	2,53 ± 1,54 2,00 (1,0-7,0)	1,67 ± 1,17 1,00 (1,0-7,0)	0,001
Kimlik Katma	2,63 ± 1,74 2,00 (1,0-7,0)	1,91 ± 1,33 1,00 (1,0-7,0)	0,001
İçe Yansıtma	2,11 ± 1,35 1,7 (1,0-7,0)	1,53 ± 1,05 1,00 (1,0-7,0)	0,001
Dışsal Düzenleme	2,68 ± 1,72 2,3 (1,0-7,0)	1,79 ± 1,33 1,00 (1,0-7,0)	0,001
Motivasyonsuzluk	2,75 ± 1,75 2,3 (1,0-7,0)	1,96 ± 1,32 1,3 (1,0-6,3)	0,001

#Mann Whitney U testi

Tablo 4: Dönemlere göre anksiyete, stres, depresyon ve internet bağımlılığı karşılaştırması

	Dönem 1	Dönem 2	Dönem 3	p
Anksiyete	0,83 ± 0,69 0,7 (0 - 3,0)	0,78 ± 0,58 0,7 (0 - 2,43)	0,58 ± 0,54 0,4 (0 - 2,29)	0,019
Stres	0,94 ± 0,79 0,7 (0 - 3,0)	0,93 ± 0,76 0,9 (0 - 2,43)	0,82 ± 0,75 0,6 (0 - 3,0)	0,441
Depresyon	0,80 ± 0,77 0,6 (0 - 3,0)	0,78 ± 0,77 0,7 (0 - 3,0)	0,68 ± 0,78 0,3 (0 - 3,0)	0,210
İnt. Bağ. Puanı	30,4 ± 9,3 28,0 (19,0 - 57,0)	31,7 ± 9,9 32,0 (19,0 - 55,0)	29,8 ± 7,9 28,0 (19,0 - 51,0)	0,634

Kruskal Wallis testi

düşük olduğu görüşmüştür. Bununla beraber dönemler arasında stres, depresyon ve internet bağımlılığı puanları bakımından anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5'de oyun motivasyon ölçeği ile elde edilen oyun bağımlılık puanı ve buna ait alt boyutların dönemlere göre karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Buna göre oyun bağımlılığı ölçeği ve tüm alt boyutları kadın ve erkek öğrenciler arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Kişilerin yaşadıkları yere göre anksiyete, stres, depresyon ve internet bağımlılık puanları anlamlı derecede farklılık göstermemektedir (p değerleri sırasıyla 0,857; 0,489; 0,182 ve 0,638). (Tablo 6).

Tablo 7'de oyun motivasyon ölçeği ile elde edilen oyun bağımlılık ölçeği ait alt boyutların yaşadıkları yere göre karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Buna göre oyun bağımlılığı ölçeğinin tüm alt boyutları kadın ve erkek öğrenciler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Hobi varlığının anksiyete, stres ve internet bağımlılığına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. (p değerleri sırasıyla 0,267; 0,441 ve 0,161). Ancak hobisi olan öğrencilerin depresyon puanlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0,023$). (Tablo 8).

İnternet bağımlılığının anksiyete, stres, depresyon ve öğrencinin başarısına etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği Şekil 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Şekil 1 - 4 incelendiğinde; internet bağımlılığı arttıkça öğrencilerde anksiyete, stres ve depresyon da artış göstermektedir. İnternet bağımlılığının anksiyete etkisi %21,9 iken, strese etkisi %13,1 ve depresyona etkisi %14,8 bulunmuştur. Bu sonuçlara paralel bir şekilde internet bağımlılığı ile başarı puanı arasında zayıf da olsa anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r = -0,162$; $p = 0,001$).

Online oyun bağımlılığının anksiyete, stres, depresyona ve öğrencinin başarısına etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği Şekil 5 - 8'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Oyun bağımlılığı alt boyutlarının dönemlere göre karşılaştırılması

	Dönem 1	Dönem 2	Dönem 3	p
İçsel Motivasyon	2,74 ± 1,56 2,3 (1,0 – 7,0)	2,25 ± 1,35 2,0 (1,0 – 5,3)	2,70 ± 1,64 2,3 (1,0 – 7,0)	0,176
Bütünleşme	2,05 ± 1,42 1,5 (1,0 – 7,0)	2,02 ± 1,32 1,3 (1,0 – 6,3)	1,96 ± 1,41 1,3 (1,0 – 7,0)	0,885
Kimlik Katma	2,31 ± 1,42 1,8 (1,0 – 6,0)	2,33 ± 1,62 1,3 (1,0 – 7,0)	2,03 ± 1,61 1,0 (1,0 – 7,0)	0,126
İçe Yansıtma	1,95 ± 1,41 1,3 (1,0 – 7,0)	1,67 ± 0,96 1,0 (1,0 – 5,0)	1,63 ± 1,10 1,0 (1,0 – 5,0)	0,372
Dışsal Düzenleme	2,40 ± 1,67 1,7 (1,0 – 6,3)	1,86 ± 1,21 1,0 (1,0 – 5,7)	2,04 ± 1,56 1,0 (1,0 – 7,0)	0,116
Motivasyonsuzluk	2,26 ± 1,54 1,7 (1,0 – 6,3)	2,23 ± 1,60 1,3 (1,0 – 7,0)	2,28 ± 1,60 1,7 (1,0 – 7,0)	0,865

#Kruskal Wallis testi

Tablo 6: Yaşadığı yere göre anksiyete, stres, depresyon ve internet bağımlılığı karşılaştırması

	Ailesiyle	Yurt / Apart Tek	Yurt / Apart Arkadaşla	p
Anksiyete	0,71 ± 0,58 0,6 (0 – 2,4)	0,74 ± 0,62 0,6 (0 – 2,9)	0,70 ± 0,63 0,57 (0 – 3)	0,857
Stres	0,97 ± 0,76 0,9 (0 – 3)	0,93 ± 0,79 0,8 (0 – 3)	0,83 ± 0,76 0,57 (0 – 3)	0,489
Depresyon	0,95 ± 0,85 0,9 (0 – 3)	0,78 ± 0,82 0,5 (0 – 3)	0,65 ± 0,71 0,42 (0 – 3)	0,182
İnt. Bağ. Puanı	30,2 ± 8,6 28 (19 – 55)	31,0 ± 8,8 29 (19 – 55)	30,0 ± 8,9 28 (19 – 57)	0,638

#Kruskal Wallis testi

Tablo 7: Oyun bağımlılığı alt boyutlarının ikâmet yerine göre karşılaştırılması

	Ailesiyle	Yurt / Apart Tek	Yurt / Apart Arkadaşlarıyla	p
İçsel Motivasyon	3,00 ± 1,56 2,8 (1 – 6,3)	2,67 ± 1,71 2,2 (1 – 7)	2,49 ± 1,43 2,3 (1 – 7)	0,205
Bütünleşme	2,10 ± 1,26 1,7 (1 – 5,3)	2,22 ± 1,64 1,5 (1 – 7)	1,82 ± 1,19 1,3 (1 – 7)	0,242
Kimlik Katma	2,27 ± 1,58 1,7 (1 – 7)	2,29 ± 1,78 1,5 (1 – 7)	2,09 ± 1,33 1,5 (1 – 6)	0,789
İçe Yansıtma	1,94 ± 1,23 1,3 (1 – 5,3)	1,81 ± 1,27 1 (1 – 7)	1,67 ± 1,16 1 (1 – 7)	0,417
Dışsal Düzenleme	2,56 ± 1,92 1,5 (1 – 6,3)	2,18 ± 1,57 1,3 (1 – 7)	1,98 ± 1,40 1,3 (1 – 6,3)	0,470
Motivasyonsuzluk	2,29 ± 1,44 1,7 (1 – 6)	2,24 ± 1,63 1,7 (1 – 7)	2,28 ± 1,52 1,7 (1 – 6,3)	0,767

#Kruskal Wallis testi

Buna göre, online oyun bağımlılığı arttıkça öğrencilerde az da olsa anksiyete, stres ve depresyonda artış göstermektedir (r değerleri sırasıyla 0,247; 0,166 ve 0,196 ; p<0,05).

İnternet bağımlılığı gibi online oyun bağımlılığı ile başarı puanı arasında zayıf da olsa anlamlı negatif ilişki bulunmuştur (r= -0,170; p=0,016).

Tablo 8: Hobiye göre anksiyete, stres, depresyon ve internet bağımlılığı karşılaştırması

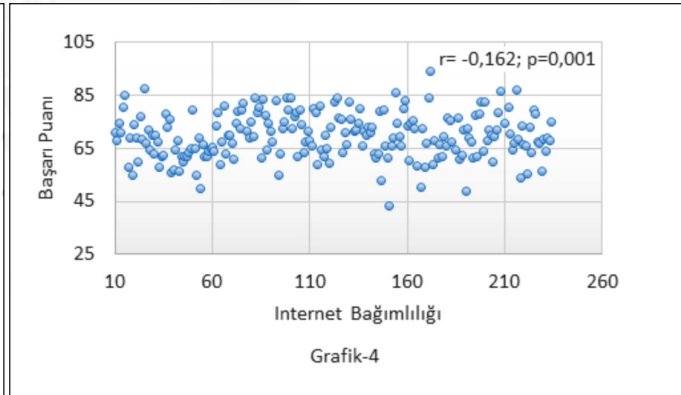
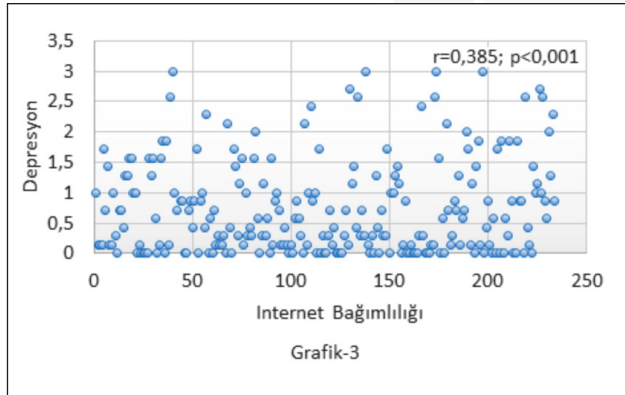
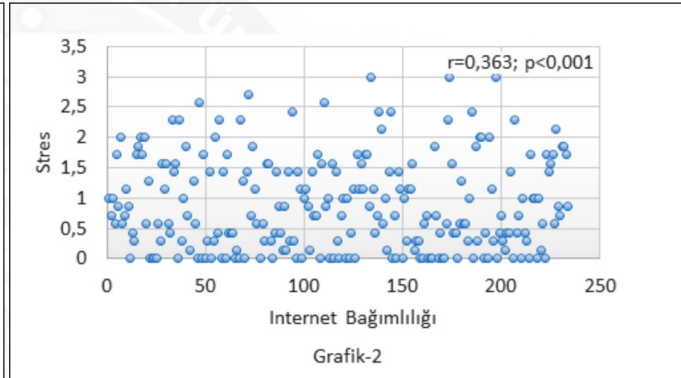
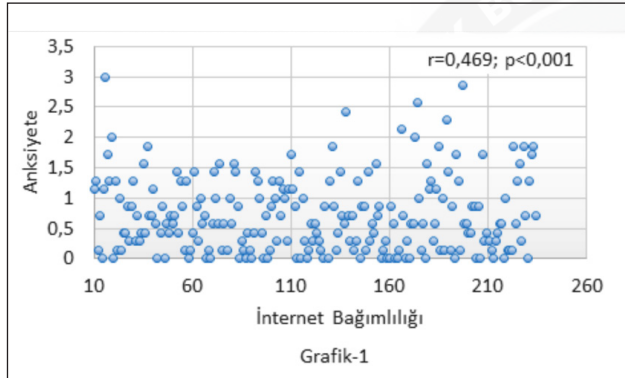
	Hobi var	Hobi yok	p
Anksiyete	0,67 ± 0,57 0,6 (0 – 3)	0,83 ± 0,73 0,6 (0 – 2,9)	0,267
Stres	0,86 ± 0,76 0,7 (0 – 3)	0,95 ± 0,82 0,7 (0 – 3)	0,441
Depresyon	0,66 ± 0,72 0,4 (0 – 3)	0,97 ± 0,89 0,9 (0 – 3)	0,023
İnt. Bağ. Puanı	29,7 ± 8,4 28 (19 – 55)	31,8 ± 9,9 30 (19 – 57)	0,161

#Mann Whitney U testi

Tablo 9: Oyun bağımlılığı alt boyutlarının hobi varlığına göre karşılaştırılması

	Hobi var	Hobi yok	p
İçsel Motivasyon	2,68 ± 1,58 2,3 (1-7)	2,47 ± 1,53 2,3 (1-6,33)	0,320
Bütünleşme	2,03 ± 1,40 1,3 (1-7)	1,92 ± 1,41 1,3 (1-7)	0,534
Kimlik Katma	2,33 ± 1,59 1,7 (1-7)	1,87 ± 1,44 1,0 (1-7)	0,023
İçe Yansıtma	1,76 ± 1,16 1,0 (1-7)	1,68 ± 1,18 1,0 (1-7)	0,599
Dışsal Düzenleme	2,21 ± 1,60 1,3 (1-7)	1,96 ± 1,96 1,0 (1-7)	0,209
Motivasyonsuzluk	2,34 ± 1,56 1,7 (1-7)	1,97 ± 1,97 1,0 (1-5,67)	0,076

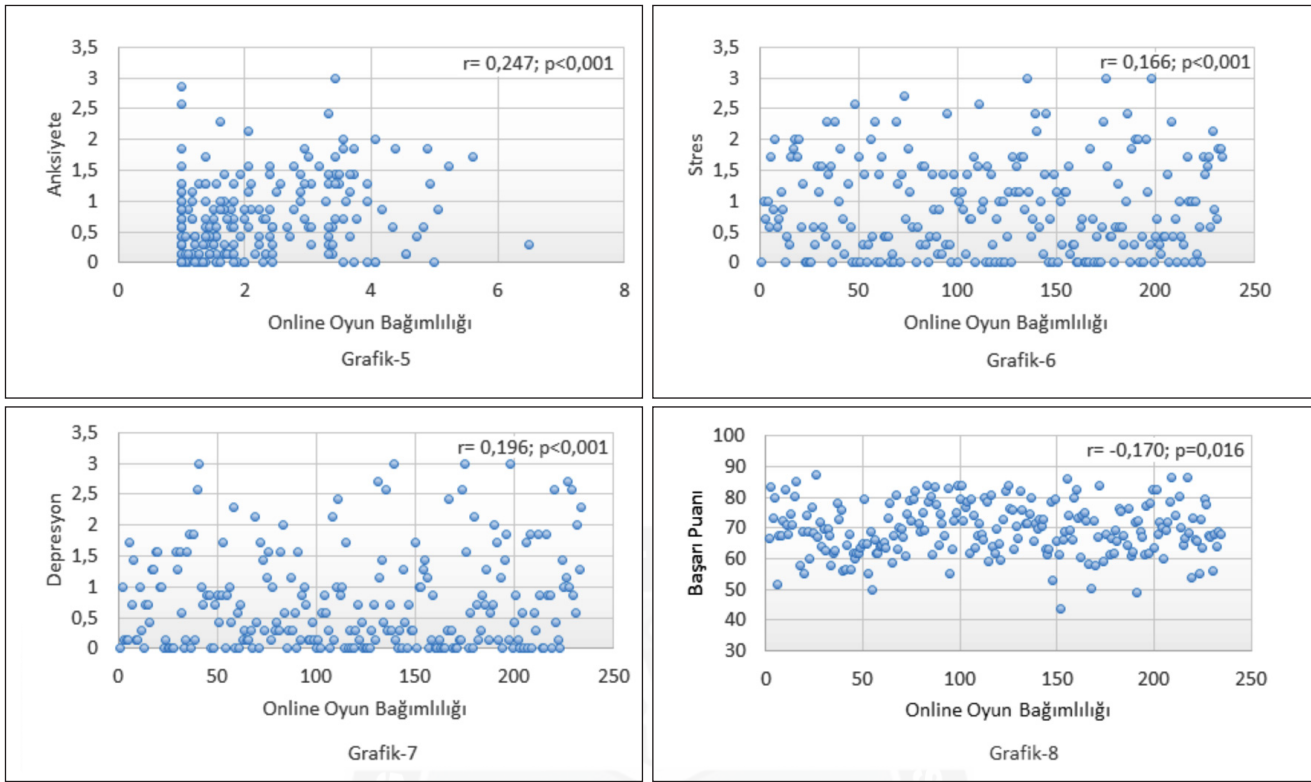
#Mann Whitney U testi

**Şekil 1-4:** Öğrencilerde internet bağımlılığının anksiyete, stres, depresyon ve başarı puanlarına etkileri.

TARTIŞMA

Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinde online oyun bağımlılığının; anksiyete, stres, depresyon ve başarı arasındaki ilişki incelenmiş olup elde edilen sonuçlara göre, erkeklerle kadınlar arasında anksiyete, stres, depresyon ve internet bağımlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 2). Öğrencilerin internet ba-

ğımlılığı puanları kadın ve erkek öğrenciler arasında farklılık göstermemekle beraber, öğrencilerin internet bağımlılığı puan ortalamalarına bakıldığında erkeklerin $29,9 \pm 9,3$ ve kadınların ise $30,6 \pm 8,5$ bulunmuştur. Öğrencilerin alabileceği maksimum bağımlılık puanının 57 olduğu göz önüne alındığında aslında hem kadın hem erkek öğrencilerde orta derecede bir internet bağımlılığı varlığından söz edilebilir Pektaş ve Mayda (2018) yaptıkları çalışmada, çalışmaya



Şekil 5-8: Öğrencilerde online oyun bağımlılığının anksiyete, stres, depresyon ve başarı puanlarına etkileri.

alınan öğrencilerin %56,9'unda internet bağımlılığının olduğu bulunmuş olup, bu çalışmadan farklı olarak erkek öğrencilerin internet bağımlılığının kadın öğrencilerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (8). Durmuş ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada da erkekle kadınlar arasında internet bağımlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (9).

Oyun bağımlılığının ölçeğinin tüm alt boyutlarında erkek öğrencilerin puanları kadın öğrencilerden anlamlı derecede yüksek bulunduğu erkek öğrencilerin oyun bağımlılığına kadınlardan daha yatkın olduğu söylenebilir. Yavuz (2018) çalışmasında da erkek öğrencilerin kadın öğrencilerden anlamlı derecede daha yüksek bir oyun bağımlılığına sahip olduğunu bulmuştur (10).

Ancak öğrencilerin okuduğu döneme göre, stres, depresyon, internet bağımlılığı ve online oyun bağımlılıklarının değişmediği, sadece anksiyetenin dönemlere göre değiştiği görülmektedir (Tablo 4, 5). Literatürde yaşa göre söz konusu ölçeklerin değişkenlik gösterdiği gösterilmiş olsa da, dönem-1 ile dönem-3 arasında sadece 2 yaş ortalama fark olması yaşa göre olası bir değişkenliği bulamamızın en önemli sebebi olmaktadır. Tablo 4 incelendiğinde öğrencilerin anksiyete düzeylerinin dönem-1'den dönem-3'e doğru gittikçe azaldığı görülmektedir. Dönem-1'de öğrencilerin anksiyetelerinin yüksek olmasında en temel sebebi olarak Tıp Fakültesi'ne yeni başlamış olmalarının getirdiği bir du-

rum olduğunu düşünmekteyiz. Zaten söz konusu durum dönem geçtikçe azalma eğilimi göstermiştir. Benzer şekilde öğrencinin kiminle yaşadığı da, internet veya online oyun bağımlılığı ve anksiyete, stres, depresyon üzerinde bir etki göstermemektedir (Tablo 6, 7). Başpınar ve ark. (2016)'da tıpta uzmanlık öğrencisi hekimlerde yaptıkları çalışmada da kişilerin kiminle yaşadıklarına göre depresyon seviyelerinde anlamlı bir değişim bulunmamıştır (11).

Herhangi bir hobi alışkanlığı olanların depresyon puanlarının hobi alışkanlığı olmayanlardan anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir (Tablo 8). Herhangi bir boş zaman aktivitesi alışkanlığı olan birey hem daha düşük bir depresyon seviyesine sahip olmakta hem de internet ve online oyuna daha az zaman ayırmaktadır. Şekil 1-4 incelendiğinde, öğrencilerin internet bağımlılığı arttıkça anksiyetelerinin, stres ve depresyon düzeylerinin arttığı, bununla beraber başarı puanlarının düştüğü görülmektedir. Benzer şekilde Şekil 5-8'i incelendiğinde, öğrencilerin online oyun bağımlılığı arttıkça anksiyetelerinin stres ve depresyon düzeylerinin arttığı, yine başarı puanlarının internet bağımlılığında olduğu gibi azaldığı görülmektedir. Tablolarda elde edilen sonuçlara paralel olarak kişinin internet ve online oyun bağımlılığı arttıkça başarısı düşmekte; stres, anksiyete ve depresyon seviyeleri artış göstermektedir. Başarısı düşen öğrenci, daha fazla stres ve anksiyete yaşamakta, depresyon seviyesi artmakta ve kendini daha iyi hissetmek adına internet

ve online oyunlara daha fazla yönelmekte, bu kısır döngüden çıkamayan öğrenci tam anlamıyla bağımlılığın etkisi altına girmektedir.

Yazar Katkı Beyanı

Veri toplama: **Ezgi Hazal Kaymak, Fatma Nur Birgin, Gizem Tekeli, Hale Hatice Akgün, Hasan Bakla, Hatice Sümeyye Öncel**, İstatistiksel analiz ve yorumlama: **M. Çağatay Büyükuysal**, Tablo ve Grafikler: **M. Çağatay Büyükuysal**, Makalenin yazımı: **Ezgi Hazal Kaymak, Fatma Nur Birgin, Gizem Tekeli, Hale Hatice Akgün, Hasan Bakla, Hatice Sümeyye Öncel, M. Çağatay Büyükuysal**, Yazının son düzenlemeleri: **M. Çağatay Büyükuysal**.

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansal destek yoktur.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 29.07.2020 tarihinde 853 protokol numarası ile izin alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bağımlılık nedir? (<https://sagligim.gov.tr/bagimlilik-liste/1067-bagimlilik-nedir.html>) Erişim: 17.01.2021)
2. Irmak AY, Erdoğan S. Ergen ve genç erişkinlerde dijital oyun bağımlılığı: Güncel bir bakış. Türk Psikiyatri Dergisi 2016; 27(2):128-137.
3. Akın A, Çetin B. The depression anxiety and stress scale (DASS): The study of validity and reliability. Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri 2007;7(1):260-268.
4. Yılmaz Ç, Boz H, Arslan A. Depresyon anksiyete stres ölçeğinin (DASS 21) Türkçe kısa formunun geçerlilik-güvenirlilik çalışması. Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi 2017; 2(2):78-91.
5. Şahin C, Korkmaz Ö. İnternet bağımlılığı ölçeğinin Türkçeye uyarlaması. Ahmed Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi 2011;(32):101-115.
6. Can HC, Tozoğlu E. Üniversite öğrencilerinin internet bağımlılık düzeylerinin spor ve farklı değişkenler açısından incelenmesi. Spor Eğitim Dergisi 2019;3(3):102-118.
7. Akın A, Kaya Ç, Demirci İ. Oyun motivasyonu ölçeğinin geçerliği ve güvenirliliği. Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 2015;11(1):18-31.
8. Pektaş İ, Mayda AS. Tıp fakültesi öğrencilerinde internet bağımlılığı düzeyi ve etkileyen etmenler. Sakarya Tıp Dergisi 2018;8(1):52-62.
9. Durmuş H, Günay O, Yıldız S, Timur A, Balcı E. Üniversite öğrencilerinde internet bağımlılığı ve üniversite yaşamı boyunca değişimi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2018;19(4):383-389.
10. Yavuz O. Özel yetenekli öğrencilerde internet ve oyun bağımlılığı ile algılanan sosyal destek düzeylerinin incelenmesi. Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi 2018;2(4):281-296.
11. Başpınar R, Cihan FG, Kutlu R. Tıpta uzmanlık öğrencisi hekimlerde depresyon sıklığı ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi 2016;7(25):1-9.

EKLER

Ek-1 Çalışmada kullanılan anket formu örneği

1) Cinsiyetiniz? () Erkek () Kadın

2) Kaç yaşındasınız?

3) 2018-2019 Eğitim Öğretim yılında eğitim gördüğünüz sınıfı işaretleyiniz?
() Dönem 1 () Dönem 2 () Dönem 3

4) Konaklama durumunuzu işaretleyiniz?
() Ailesiyle () Ev veya apartta tek () Ev veya apartta arkadaşlarıyla
() Devlet yurdunda () Özel yurttaki () Özel yurttaki arkadaşlarıyla

5) Annenizin mesleğini işaretleyiniz?
() Çalışmıyor () Memur () Akademisyen () Özel sektörde çalışan
() Özel sektörde işveren () Esnaf () Emekli

6) Babanızın mesleğini işaretleyiniz?
() Çalışmıyor () Memur () Akademisyen () Özel sektörde çalışan
() Özel sektörde işveren () Esnaf () Emekli

7) Aylık gelir durumunuzu işaretleyiniz (öğrencinin)?
() 0-500 () 501-1000 () 1001-1500 () 1501-2000 () 2001+

8) Aylık harcadığınız para miktarını işaretleyiniz?
() 0-500 () 501-1000 () 1001-1500 () 1501-2000 () 2001+

9) Harcadığınız miktarın yüzde kaçını online oyun için harcıyorsunuz?
() %0-%10 () %11-%20 () %21-%40 () %41-%60

10) Beslenme alışkanlığınız nasıldır?
() Öğün atlamam.
() Çoğu zaman kahvaltı yapmadan çıkarım.
() Öğlen ve akşam öğünlerinde atıştırma bir şeyler tüketirim.
() Bilgisayar, tablet, telefon vb. araçlar karşısında yiyorum fakat öğün atlamam.
() Bilgisayar, tablet, telefon vb. araçlar karşısında yiyorum öğünlerim düzensiz.

11) Uyku düzeniniz nasıl?
() Geceleri oyun/dizi karşısında vakit geçirir, geç yatarım.
() Geceleri uyumam, gündüz uyurum.
() Geceleri yatar, sabah kalkarım.

12) Hobiniz ve/veya hobileriniz var mı? () Var () Yok

Varsa Belirtiniz

13) Girmiş olduğunuz kurul sınavlarının notu yazınız.
Kurul-1 Kurul-2 Kurul-3 Kurul-4 Kurul-5 Kurul-6 Kurul-7
Puan:

Ek-2 Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS)

	0	1	2	3
1. Ağzımda kuruluk olduğunu fark ettim.				
2. Soluk almada zorluk çektim (örneğin fizik egzersiz yapmadığım halde aşırı hızlı nefes alma, nefessiz kalma gibi).				
3. Geçerli bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim.				
4. Panik haline yakın olduğumu hissettim.				
5. Panikleyip kendimi aptal durumuna düşüreceğim durumlar nedeniyle endişelendim.				
6. Vücudumda (örneğin ellerimde) titremeler oldu.				
7. Fiziksel egzersiz söz konusu olmadığı halde kalbimin hareketlerini hissettim.				
8. Hiç olumlu duygu yaşamadığımı fark ettim.				
9. Hiçbir beklentimin olmadığı hissine kapıldım.				
10. Birey olarak değersiz olduğumu hissettim.				
11. Hayatın değersiz olduğunu hissettim.				
12. Kendimi perişan ve hüzünlü hissettim.				
13. Hiçbir şey bende heyecan uyandırmıyordu.				
14. Bir iş yapmak için gerekli olan ilk adımı atmada zorlandım.				
15. Olaylara aşırı tepki vermeye meyilliyim.				
16. Kendimi gevşetip salıvermek zor geldi.				
17. Sinirsel enerjimi çok fazla kullandığımı hissettim.				
18. Alıngan olduğumu hissettim.				
19. Gevşeyip rahatlamakta zorluk çektim.				
20. Beni yaptığım işten alıkoyan şeylere dayanamıyordum.				
21. Kışkırtılmakta olduğumu hissettim.				

Ek 3 İnternet Bağımlılığı Ölçeği

	1	2	3
1. İnternete uzun süreli bağlanmadığımda aklım internetle meşguldür.			
2. İnternete bağlı olup online olmadığımda aklım sürekli olarak internete takılıp kalıyor.			
3. Çok uzun süre internetten uzak kalmışsam, huzursuz ve sinirli oluyorum.			
4. İnternette önceden planladığımdan daha çok zaman harcıyorum.			
5. İnternette birkaç dakikalığına sörf yapmayı girip, bir türlü bırakamıyorum.			
6. İnternette geçirdiğim zamanı azaltmayı denedim ama sonuç alamadım.			
7. İnternet için harcaabileceğim paradan çok daha fazlasını harcıyorum.			
8. İnternette geçirdiğim zaman, başlangıçtaki dönemle karşılaştırılınca gitgide artıyor.			
9. İnternete daha fazla zaman ayırma isteğim, geçmişe göre sürekli artıyor.			
10. Başlangıçta sadece yapmam gereken işler için online etkinliklere vakit ayırırken, şimdi internete daha fazla zaman ayırıyorum.			
11. İnternet etkinlikleri günlük yaşamımı giderek daha fazla yönlendiriyor.			
12. İnternet kullanmaya başladığımdan beri, bazı arkadaşlarım benden uzaklaştı.			
13. Çok değer verdiğim kişiler, internette çok fazla zaman harcadığımdan benden şikâyetçi oluyorlar.			
14. Okul/meslek/aile ve benzeri yaşamımdaki verimliliğim internet kullanmam yüzünden azalıyor.			
15. Çok değer verdiğim kişiler bende, internet kullanmaya başladığımdan beri olumsuz yönde değişiklikler olduğunu söylüyorlar.			
16. İnternette daha fazla zaman geçirebilmek için sık sık sorumluluklarımı aksatıyorum.			
17. İnternet yüzünden bazen randevularımı kaçırıyorum.			
18. Online dünyasını keşfettiğim andan itibaren başkalarıyla daha az zaman geçiriyorum.			
19. İnternetle öylesine sık ve yoğun meşgul oluyorum ki bazen işverenlerimle /okulla /aile bireyleri ve benzeri ile sorunlarım oluyor.			

1:katılıyorum; 2:kararsızım; 3:katılmıyorum

Ek 4 Oyun Motivasyonu Ölçeği

Neden oyun oynuyorsunuz?	1	2	3	4	5	6	7
1. Oynamak heyecan verici olduğu için							
2. Yeni oyun seçeneklerini (sınıflar, karakterler, takımlar, yarışlar, ekipman) denemenin zevki için							
3. Oynarken yaşadığım yeterlik duygusu için							
4. Kişiliğime uygun olduğu için							
5. Hayatımın ayrılmaz bir parçası olduğu için							
6. Kişisel değerlerimle uyumlu olduğu için							
7. Önemli yönlerimi geliştirmeme katkı sağladığı için							
8. Bana yararlı olan toplumsal ve düşünsel yeteneklerimi geliştirmeme katkı sağladığı için							
9. Kişisel açıdan bir öneme sahip olduğu için							
10. Kendimi düzenli olarak oynamak zorunda hissettiğim için							
11. Kendimi iyi hissetmek için oynamak zorunda olduğumdan							
12. Yapmazsam kendimi kötü hissedeceğim için							
13. Güçlü ve az bulunan eşyalar (zırh, silah) ve sanal para birimleri (altın parçaları, mücevherler) elde etmek için, ya da oyunun gizli/kısıtlanmış öğelerini (yeni karakterler ekipman, haritalar) açmak için							
14. İyi bir oyuncu olmanın saygınlığı için							
15. Oyun içi ödül ve kupaları kazanmak veya karakter/avatarların seviyelerini ve deneyim puanlarını arttırmak için							
16. Benim için artık açık değil; bazen bunun benim için iyi olup olmadığını kendime soruyorum							
17. Önceleri iyi nedenlerim vardı; ama şimdi devam edip etmeyeceğimi kendime soruyorum							
18. Dürüst olmak gerekirse, bilmiyorum; zamanımı boşa harcadığımı düşünüyorum.							

1: Hiç Katılmıyorum; 7: Tamamen Katılıyorum

Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi Profilaksisinde Çift Doz Fosfomisin ile Siprofloksasinin Karşılaştırılması

Comparison of Double Dose Fosfomycin and Ciprofloxacin in The Prophylaxis of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy

Emine SEHMEN¹ , Önder ÇINAR² , Mustafa BOLAT³ 

¹ Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

² Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

³ Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

ORCID ID: Emine Sehmen 0000-0002-4267-9889, Önder Çınar 0000-0002-0107-5843, Mustafa Bolat 0000-0002-4650-2271

Bu makaleye yapılacak atf: Sehmen E, Çınar Ö, Bolat M. Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi Profilaksisinde Çift Doz Fosfomisin ile Siprofloksasinin Karşılaştırılması. Med J West Black Sea. 2021;5(1):44-49.

Sorumlu Yazar

Önder Çınar

E-posta

drondrcinar@gmail.com

Geliş Tarihi

06.11.2020

Revizyon Tarihi

17.12.2020

Kabul Tarihi

10.01.2021

ÖZ

Amaç: Transrektal ultrason eşliğinde yapılan prostat biyopsisi (TRİB) profilaksisinde fosfomisin ve siprofloksasin kullanımı sonrasında gelişen enfeksiyöz komplikasyonların ve bu komplikasyonları kolaylaştıracak risk faktörlerini ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ekim 2018 ve Ekim 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilen toplam 281 TRİB olgunun tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olgular profilaktik antibiyotik kullanımına göre Grup 1 (siprofloksasin grubu, n=216) ve Grup 2 (fosfomisin grubu, n=65) olmak üzere ikiye ayrıldı. Ortalama yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, prostat hacmi (PV), histopatolojik tanı ve sistemik enfeksiyona neden olabilecek risk faktörleri incelendi. Hastaların enfeksiyöz komplikasyonları epididimit, prostatit, pyelonefrit ya da ürosepsis kategorilerinde değerlendirildi.

Bulgular: Hastalardan Grup 1 ve Grup 2'ye ayrılanların sırasıyla; ortalama yaşı 64,9±10,8 ve 64,3±7,3 yıl, VKİ 26,6±4,6 ve 27,3±3,8; total PSA düzeyleri 12,3±26,2 ve 11,9±18,4 ng/mL; PV 62,6±80,6 ve 58,9±35,4 cc idi. Grup 1'de 171 (%79,2) hastada, Grup 2'de ise 60 (%92,3) hastada komorbidite saptanmadı. Grup 1'de 5 olguda (%2,3), Grup 2'de bir olguda (%1,5) olmak üzere toplam 6 olguda enfeksiyöz komplikasyon gelişti (%2,1) ve enfeksiyon oranı bakımından gruplar arasında fark gözlenmedi (p=0,21). İki grupta da yaş, VKİ, PV, PSA düzeyi gibi parametrelerle diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi komorbiditeler febril komplikasyonları predispoze etmedi (R²=0,085 (Cox-Snell), R²=0,486 (Nagelkerke), p=0,051).

Sonuç: TRİB profilaksisinde oral siprofloksasin ve fosfomisin uygulaması benzer enfeksiyöz komplikasyon oranlarına sahiptir. Siprofloksasine karşı antibiyotik direncinin artışı da dikkate alındığında, fosfomisin kabul edilebilir enfeksiyöz komplikasyon oranlarıyla tercih edilebilir bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Fosfomisin, Komplikasyon, Prostat biyopsisi, Siprofloksasin

ABSTRACT

Aim: To evaluate the infectious complications that develop after the use of fosfomycin and ciprofloxacin in the prophylaxis of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRIB) and the risk factors that will facilitate these complications.

Materials and Methods: The medical records of 281 TRIB cases conducted between October 2018 and October 2020 were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups according to the use of prophylactic antibiotics as Group 1 (ciprofloxacin group, n = 216) and Group 2 (fosfomycin group,



n = 65). Mean age, body mass index (BMI), prostate specific antigen (PSA) level, prostate volume (PV), histopathological diagnosis and risk factors that could cause systemic infection were examined. The infectious complications of the patients were evaluated in the categories of epididymitis, prostatitis, pyelonephritis or urosepsis.

Results: Of the patients divided into Group 1 and Group 2; mean age was 64.9 ± 10.8 and 64.3 ± 7.3 years, BMI was 26.6 ± 4.6 and 27.3 ± 3.8 ; total PSA levels were 12.3 ± 26.2 and 11.9 ± 18.4 ng / mL; and PV was 62.6 ± 80.6 and 58.9 ± 35.4 cc., respectively.

Conclusion: Oral ciprofloxacin and fosfomycin administration in TRİB prophylaxis has similar infectious complication rates. Considering the increased antibiotic resistance to ciprofloxacin, fosfomycin stands out as a preferable agent with acceptable infectious complication rates.

Keywords: Fosfomycin, Complication, Prostate biyopsi, Ciprofloxacin

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde bütün kanserler arasında ikinci sıklıkta görülür (1). Prostat kanserlerinin %20'si klinik olarak önemsiz kabul edilse de klinik önemli prostat kanserlerinin erken tanı ve tedavisinin en önemli basamağı prostat biyopsisidir (2). Prostat biyopsisinin ilk olarak tanımlandığı 1926 yılından günümüze farklı teknikler tanımlanmıştır (3-7). Ancak prostat kanserinden şüphelenilen durumlarda Üroloji kılavuzları transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRİB) önermektedir (8). Prostat biyopsisi, hastaların rahatsızlık korkusu yaşadığı; ağrı, kanama ve sistemik enfeksiyon gibi morbiditeleri olan ancak çok yaygın uygulanan tanı prosedürüdür. Özellikle yeniden biyopsi alınması gerektiğinde ağrı ve rahatsızlık hissi hastaların kararını olumsuz etkilemektedir (9). Sadece hasta perspektifinden değil, aynı zamanda klinisyen bakımından da biyopsi sonrasında ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunların başında zaman zaman hayatı tehdit edebilecek düzeye ulaşan ve biyopsi tekniğine bağlı olarak gelişebilen sistemik enfeksiyonlar gelmektedir. Prostat biyopsisine bağlı sistemik enfeksiyöz komplikasyonların insidansı çalışmalar arasında farklılık gösterse de literatürde ortalama %2 olarak bildirilmiştir (10). Tıptaki son gelişmelerle birlikte tanı ve tedavi olanaklarının gelişmesi hastalara daha invaziv işlemlerin yapılmasına ve hastane enfeksiyonu riskinin artmasına neden olmaktadır. Cerrahi işlemden sonra, cerrahi insizyonun herhangi bir bölümünde ortaya çıkan enfeksiyonlara cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) denilmektedir. CAE üriner sistem enfeksiyonlarından sonra en sık karşılaşılan hastane kökenli enfeksiyonlardır. Enfeksiyon gelişimi cerrahi girişim uygulanan hastalarda hâlen en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hastane enfeksiyonlarının en önemlilerinden CAE hem hastanede yatış süresini hem de tedavi maliyetini de artırmaktadır (11) Enfeksiyöz komplikasyon gelişen olguların büyük bir kısmı hospitalizasyon gerektirmektedir (12). Bu enfeksiyonların nedeni son yıllarda giderek artan florokinolona dirençli enterik bakterilerdir (13). Florokinolonlara karşı artan bakteri direnci, son yıllarda farklı antibiyotiklerin TRİB profilaksisinde araştırılmasına zemin hazırlamıştır. Fosfomisin, komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan çok çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara etkili, kullanımı kolay olan ve iyi

tolere edilen geniş spektrumlu oral antibiyotiktir. Fosfomisin erkeklerde prostat dokusunda terapötik konsantrasyona ulaşması nedeniyle prostat biyopsisine bağlı enfeksiyonların önlenmesinde kullanılabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (14).

Bu konuda literatürde yapılan çalışmaların sayısı kısıtlı olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızda, TRİB yapılan olgularda profilaktik oral fosfomisin ve siprofloksasine rağmen gelişen enfeksiyöz komplikasyonların ve bu komplikasyonları kolaylaştıracak risk faktörlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (04/11/2020, 2020/21) onayı alındı. Ekim 2018 ve Ekim 2020 tarihleri arasında iki merkezde, iki deneyimli cerrah tarafından TRİB gerçekleştirilen toplam 281 olgunun tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bütün hastalara TRİB öncesinde intrarektal 60 mg lidokain içeren jel (Cathagel®) uygulamayı takiben 5 mL % 2 prilokain ve 5 mL % 0,25 bupivakain karışımı transrektal yoldan her iki periprostatik alana (prostat-seminal vezikül bileşkesine) ve apikal bölgeye infiltre edildi. Prostat hacmi (PV) "yükseklik x genişlik x derinlik x $\pi/6$ " formülü ile hesaplandı. Otomatik biyopsi tabancası kullanılarak (18 G, 25 cm, Bard Max-Core, Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, USA), standart 10-12 kor sistematik prostat biyopsisi alındı. Hastalar sistemik enfeksiyon semptomlarına yönelik ayrıntılı bilgilendirme yapılarak ateş, terleme, titreme gibi semptom varlığında kliniğe başvurmaları konusunda uyarıldı. Enfeksiyöz komplikasyonlar epididimit, prostatit, pyelonefrit ya da ürosepsis kategorilerinde değerlendirildi. Sistemik enfeksiyon bulguları olanlar idrar ve kan kültürleri alınarak hospitalize edildi ve kültür sonuçları çıkıncaya kadar ertapenem tedavisi başlandı. Olgulara klinik çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı. Olgular profilaktik antibiyotik kullanımına göre iki gruba ayrıldı: Grup 1 (siprofloksasin grubu, n=216) ve Grup 2 (fosfomisin grubu, n=65). Siprofloksasin, işlem öncesi en az 6 saat önce tek doz ve işlemden sonra iki gün toplamda 5 doz 500 mg oral; fosfomisin ise işlemden 24 saat önce tek doz ve üçüncü günde oral 3 g verildi. Grupların ortalama yaş, v-

cut kitle indeksi (VKİ), prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, PV, histopatolojik tanıları kaydedildi. Sistemik enfeksiyona neden olabilecek risk faktörleri incelendi. Her iki grupta da enfeksiyona neden olan bakteriyel ajanların siprofloksasin ve fosfomisine olan direnç ve duyarlılık durumları mikrobiyolojik incelemelerinden ortaya çıkarıldı.

Kontrol altına alınmamış kanama diyatezi ve aktif enfeksiyonu olanlar, siprofloksasine ve fosfomisine dirençli geçirilmiş semptomatik üriner enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analiz için SPSS programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences v.16.0 SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Çalışmada sayısal veriler normal dağılım gösterdiği için ortalama±standart sapma (ort±ss), kategorik veriler ise yüzde olarak hesaplandı. Kategorik gruplar arasındaki anlamlılık, ki-kare testi ile incelendi. Sayısal veriler arasındaki fark, dağılım normal olduğu için Student-t testi ile değerlendirildi. Gözlenen olgu sayısının 5'den az olduğu durumlarda Fischer exact testi uygulandı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Febril komplikasyonlara risk faktörü olabilecek parametreler için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı Grup 1 ve 2'de sırasıyla 64,9±10,8 ve 64,3±7,3 yıl idi ($p=0,64$); VKİ 26,6±4,6 ve 27,3±3,8 ($p=0,25$); total PSA düzeyi 12,3±26,2 ve 11,9±18,4 ng/

mL ($p=0,95$); PV 62,6±80,6 ve 58,9±35,4 cc idi ($p=0,78$). Katılımcıların hiçbirinde üretral kateter yoktu. Grup 1'de 171 (%79,2) hastada, Grup 2'de ise 60 (%92,3) hastada komorbidite yoktu. Grup 1'de 17 olguda diabetes mellitus (%7,9), 18'inde kanser öyküsü (%8,3) ve 16'sında hipertansiyon vardı (%7,4). Grup 2'de birer olguda diabetes mellitus (%1,5) ve kanser öyküsü, iki olguda ise hipertansiyon (%3,0) vardı. Grupların nonenfeksiyöz nedenlere bağlı komplikasyon oranları benzer bulundu ($p=0,39$). Tekrarlayan biyopsi oranları Grup 2 olgularda Grup 1 olgulara göre daha yüksek bulundu ($p=0,02$) (Tablo 1). Grup 1'de 5 olguda (%2,3), Grup 2'de bir olguda (%1,5) olmak üzere toplam 6 olguda enfeksiyöz komplikasyon gelişti (%2,1) ve enfeksiyon oranı bakımından gruplar arasında fark gözlenmedi ($p=0,21$). Grup 1 ve 2'de sadece birer olguda epididimoorşit gelişti. Grup 1'de üç olguda sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS) gelişirken bir olgu ürosepsis sonucu eksitus oldu (Tablo 2). Grup 1 ve grup 2'de enfeksiyon gelişen olguların kan kültürleri bulguları ve izole edilen mikroorganizmaların siprofloksasin ve fosfomisine duyarlılık ve direnç durumları Tablo 2'de verilmiştir. İki grupta da yaş, VKİ, PV, PSA düzeyi gibi parametrelerle diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi komorbiditeler febril komplikasyonları predispoze etmedi ($R^2=0,085$ (Cox-Snell), $R^2=0,486$ (Nagelkerke), $p=0,051$).

Tablo 1: Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=216)	Grup 2 (n=65)	p
Yaş (ort.±ss)	64,9±10,8	64,3±7,3	0,64
Vücut kitle indeksi (Kg/m ²) (ort.±ss)	26,6±4,6	27,3±3,8	0,25
Total PSA ⁺ (ng/mL) (ort.±ss)	12,3±26,2	11,9±18,4	0,95
Prostat hacmi (mL) (ort.±ss)	62,6±80,6	58,9±35,4	0,78
Komorbidite n (%)			
Yok	171 (79,2)	60 (92,3)	
Diabetes mellitus	17 (7,9)	1 (1,5)	0,07
Ürogenital sistem dışı kanser öyküsü	18 (8,3)	1 (1,5)	0,06
Hipertansiyon	16 (7,4)	2 (3,0)	0,21
Komplikasyon n (%)			
Enfeksiyöz nedenler (hastaneye yatış gerektiren)	5 (2,3)	1 (1,5)	0,70
Epididimoorşit	1	1	
SIRS*	3	-	
Ürosepsis/eksitus	1	-	
Nonenfeksiyöz nedenler n (%)			
Hematüri	138 (63,9)	39 (65,0)	0,39
Hematospermi	26	8	
Rektal kanama	11	4	
İdrar retansiyonu	1	-	

*SIRS: Sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu, vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$ olması, kalp hızının >90 atım/dk, solunum sayısı >20 /dk ve lökosit sayısı >12.000 ya da <4.000 olması durumu. PSA⁺:Prostat spesifik antijen. Ort.±ss, ortalama±standart sapma.

TARTIŞMA

Florokinolonlar, üriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaşma üstünlüğü nedeniyle TRİB öncesi antibiyotik profilaksisinde önerilmektedir (15). Ancak biyopsi işlemi sırasında gram-negatif enterik bakterilerin yoğun olduğu rektal yolun kullanılması, siprofloksasinin yoğun olarak kullanılması, biyopsi yapılan hastaların ileri yaş grubunda olması ve immunosupresyona neden kronik hastalıklar (16) antibiyotiğe direncin artmasına ve dolayısıyla da enfeksiyöz komplikasyon gelişme riskinin artmasına neden olur (17).

Florokinolonlara karşı gelişen küresel antibiyotik direncinin alarm verici düzeylere yükselmesi, alternatif ajan arayışına yol açmıştır. Florokinolon direncinin nedenlerinden biri de bu antibiyotiklerin yaygın kullanımı olabilir. Florokinolonlara karşı gelişen hızlı direnç artışının gösterildiği çok sayıda klinik çalışma rapor edilmiştir (18). Ülkemizde yapılan çalışmalarda üriner enfeksiyon etkeni olan Gram negatif mikroorganizmalarda kinolon direncinin giderek artmasına karşın fosfomisin ve nitrofurantoin direncinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (19-21). Ülkemizden Gözüküçük ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada TRİB sonrası gelişen kinolon dirençli Escherichia coli (E.coli) sepsisi rapor etmişler ve antibiyotik direncine dikkat çekerek bu hastalarda biyopsi öncesi rektal tarama kültürü alınmasının önemini bildirmişlerdir (22). Dede ve ark. TRİB sonrası gelişen üriner sistem enfeksiyonları etkeni olan 21 Gram negatif (20 E.coli, 1 Klebsiella spp.) suşun hepsinin de siprofloksasine dirençli olduğunu bildirmişlerdir (23). Buna karşın az sayıda klinik çalışmada florokinolon direncinin %20'nin altında olduğu

ve bu seviyede plato gösterdiği bildirilmiştir (24). Buradan yola çıkılarak fosfomisinin prostat biyopsisi öncesi profilaktik ajan olarak etkinliğini ve bu olgularda gelişen enfeksiyöz komplikasyonları siprofloksasin ile TRİB profilaksisi yapılan olguların sonuçlarıyla karşılaştırmak istedik.

Fosfomisin uzun yıllardan beri üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı etkili bir pirüvil transferaz inhibitörü olup etki mekanizması ve kolay penetrasyon nedenleriyle minimal direnç rapor edilen bir ajandır (25).

Çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2 olgularda yatış gerektiren febril enfeksiyon oranları sırasıyla %2,3 ve %1,5 olup istatistiksel bakımdan benzer bulunmuştur (p=0,21). Bu oranlar literatürde fosfomisin için %1,6-4,8 olarak verilmiş olup çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Siprofloksasin için bu oran %7,3-12,9 olarak rapor edilmiş ancak çalışmamızda daha düşük bulunmuştur (%2,3) (25-28). Bunun başlıca nedenleri arasında ülkeler arasında, aynı ülkede farklı coğrafik bölgelerde hatta aynı bölgede farklı sağlık kuruluşlarında uygulanan farklı antibiyotik kullanım protokolleri sayılabilir (29). Çalışmamızda Grup 1 ve 2 arasında febril komplikasyon oranları oldukça düşük çıkmış olsa da, siprofloksasine karşı artan küresel direnç riski göz önüne alındığında, fosfomisinin TRİB profilaksisinde güvenle kullanılabileceğini düşündürülebilir (30).

Grup 1'de febril komplikasyon görülen beş hastadan epididimoorşit gelişen birinde kan ve idrar kültürlerinde bakteri izole edilemezken sistemik enfeksiyon gelişen 4 olgunun sadece kan kültürlerinde siprofloksasine dirençli E. coli ve Kleb-

Tablo 2: Semptomatik enfeksiyöz komplikasyonlar ve mikrobiyolojik bulgular

	Grup 1 (n=216)	Grup (n=65)
Enfeksiyöz nedenler (hastaneye yatış gerektiren) (n, %)		
Epididimoorşit	1 (0,5)	1 (1,5)
SIRS*	3 (1,3)	-
Ürosepsis/eksitus	1 (0,5)	-
Kan kültürü n (%)		
Siprofloksasine dirençli Escherichia coli (Bir olguda ESBL** (+)	3 (1,3)	1*** (1,5)
Siprofloksasine dirençli Klebsiella	1 (0,5)	-

*SIRS: Sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu, **ESBL: extended-spektrum beta laktamaz, *** Grup 2'de SIRS gelişen bir hastada hem siprofloksasine hem de fosfomisine dirençli Escherichia coli izole edildi.

Tablo 3: Lojistik regresyon analizine göre febril komplikasyon gelişimi ile demografik ve klinik bulgular arasındaki ilişki.

Değişken	B	SE	CI	OR	p
Yaş	-0,05	0,082	0,84-1,16	0,99	0,94
VKİ*	0,265	0,153	0,96-1,77	1,03	0,083
Total PSA ⁺	0,004	0,041	0,92-1,08	1,00	0,91
Prostat Hacmi	-0,035	0,031	0,90-1,02	0,96	0,26

*VKİ: Vücut kitle indeksi, PSA⁺: Prostat spesifik antijen

siella üredi. Bunlardan ürosepsis gelişen bir olguya ampirik imipenem başlanmasına rağmen klinik durumu kötüleşti ve kan kültürü sonucuna göre meropenem tedavisi başlandı. Ancak hasta 30 saat içinde septik şok ve multiorgan yetmezliğine girerek eksitus oldu. Literatür incelendiğinde özellikle sağlık çalışanlarında ya da daha önce siprofloksasin tedavisi öyküsü olan hastalarda siprofloksasine dirençli E. coli nedenli ürosepsisin daha sık görüldüğü bildirilmişse de bu raporlar genellikle olgu sunumları şeklindedir. Ena ve ark. 1995'te, siprofloksasine dirençli E. coli nedenli enfeksiyonların gelişiminde mesane çıkım obstrüksiyonu, taş hastalığı, tümör varlığı ve tekrarlayan üriner enfeksiyonların kolaylaştırıcı faktörler olduğunu bildirmiştir (31). Özellikle geçmişte hastaneye yatış, geçmişte antibiyotiklere maruz kalma, geçmişte kateterizasyon uygulaması ve ürogenital cerrahi öyküsünün varlığı, geniş spektrumlu beta laktamaz üreten (ESBL) bakterilerin gelişmesinde önemli olabilir (32). Bizim çalışmamızda septik komplikasyon görülen olgulardan sadece birinde ESBL (+) E. coli üredi. Olguların hiçbirinde daha önceden siprofloksasin ya da fosfomisin kullanımı öyküsü ve bunlarda yukarıda verilen kolaylaştırıcı faktörler mevcut değildi. Grup 1'de septik komplikasyon gelişen ancak kültüründe mikroorganizma üremeyen ve dört ay sonra tekrarlayan biyopsi alınmış bir olguda ikinci TRİB sonrası septik komplikasyon gözlenmedi. Wu ve ark., 1.203 olgunun sonuçlarını sunduğu çalışmada 99 septik komplikasyon bildirmiş ve VKİ, diyabet öyküsü ve TRİB öncesi üretral kateterizasyonun enfeksiyon için bağımsız risk faktörleri olduğunu bildirilmiştir (33). Her iki grupta da sık görülen komorbiditelerin septik komplikasyonlar üzerindeki etkisinin incelendiği lojistik regresyon analizi sonuçlarımız, diabetes mellitus, hipertansiyonun, hasta yaşı ve VKİ'nin TRİB sonrası septik komplikasyon gelişiminde kolaylaştırıcı faktörler olmadığını göstermiştir (Tablo 3). Septik komplikasyonlara yönelik sonuçlarımızın literatürle uyumsuz olmasının nedeni çalışmamızda sadece beş olguda septik komplikasyon görülmesi olabilir.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif dizayn edilmiş olması ve TRİB profilaksisinde fosfomisin kullanan olgu sayısının nispeten az oluşudur.

Transrektal prostat biyopsisi antibiyotik profilaksisinde oral siprofloksasin ve fosfomisin uygulaması benzer enfeksiyöz komplikasyon oranlarına sahiptir. Siprofloksasine karşı antibiyotik direncinin artışı ve daha fazla doz antibiyotik alınması gerekliliği dikkate alındığında, fosfomisin kullanım kolaylığı ve kabul edilebilir enfeksiyöz komplikasyon oranlarıyla tercih edilebilir bir ajan olabilir. Ancak fosfomisin TRİB profilaksisinde kullanımına yönelik kapsamlı, karşılaştırmalı prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Yazar Katkı Beyanı

Yazarların katkıları eşit düzeydedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çalışmada çıkar çatışması olmadığını bildirmektedirler.

Finansal Destek

Yazarlar çalışma için herhangi bir fon veya destek almadıklarını beyan etmektedirler.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (04/11/2020, 2020/21) onayı alındı.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-1953.
2. Park B, Jeon SS, Ju SH, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY. Detection rate of clinically insignificant prostate cancer increases with repeat prostate biopsies. *Asian J Androl* 2013;15(2):236-240.
3. Young HH, Davis DM, Johnson FP (1926). *Young's practice of urology, based on a study of 12,500 cases.* Philadelphia: W.B. Saunders Company.
4. Barringer B. Prostatic carcinoma. *Journal of Urology* 1942; 47(3): 306-310.
5. Astraldi, A. Diagnosis of cancer of the prostate: Biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937;41:421-427.
6. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996;155(2):607-609.
7. Takahashi, H, Ouchi T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. *Proc Jpn Soc Ultrasonics Med* 1963; 3: 7.
8. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: A prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002;41(5):508-14; discussion 514.
9. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol* 2001;166(4):1343-1345.
10. Akdeniz E, Bolat MS, Akdeniz S. A Comparison of prilocaine vs prilocaine+bupivacaine in periprostatic block in ambulatory prostate biopsies: A single-blind randomized controlled study. *Pain Med* 2018;19(10):2069-2076.

11. Ok E, Cerrahi Alan Enfeksiyonları. *J Turk Soc Intens Care* 2007;5.
12. Anastasiadis E, van der Meulen J, Emberton M. Hospital admissions after transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate in men diagnosed with prostate cancer: A database analysis in England. *Int J Uro.* 2015;22(2):181-6.
13. Minamida S, Satoh T, Tabata K, Kimura M, Tsumura H, Kurosaka S, Matsumoto K, Fujita T, Iwamura M, Baba S. Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* before and incidence of acute bacterial prostatitis after prostate biopsy. *Urology* 2011;78(6):1235-9.
14. Van Besien J, Uvin P, Weyne E, Van Praet C, Merckx L, De Graeve N, Van Renterghem K, Cartuyvels R, Van den Abeele AM. Use of fosfomycin as targeted antibiotic prophylaxis before prostate biopsy: A prospective randomized study. *Int J Urol* 2019;26(3):391-397.
15. Pilatz A, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Omar MI, Pradere B, Yuan Y, Cai T, Mezei T, Devlies W, Bruyère F, Bartoletti R, Köves B, Geerlings S, Schubert S, Grummet J, Mottet N, Wagenlehner F, Bonkat G. European Association of Urology position paper on the prevention of infectious complications following prostate biopsy. *Eur Urol* 2021;79(1):11-15.
16. Freitas DMO, Moreira DM. Fosfomycin trometamol vs ciprofloxacin for antibiotic prophylaxis before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: A meta-analysis of clinical studies. *Arab J Urol* 2019;17(2):114-119.
17. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, Loblaw DA, Trachtenberg J, Stanimirovic A, Simor AE, Seth A, Urbach DR, Narod SA. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S12-7; discussion S17-8.
18. Cai T, Verze P, Bartoletti R, Mirone V, Johansen TEB. Infectious complications after prostate biopsy: Time to rethink our clinical practice. *World J Clin Urol* 2015;4(2):78-82.
19. Denk A, Tartar AS. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *FÜ. Sağ Bil Tıp Derg* 2015;29(2):51-55.
20. Coşkun Ö, Erdem H, Avcı A. Management of community-acquired acute bacterial cystitis in Turkey. *Turk J Med Sci* 2011;41(1):149-157.
21. Aytaç Ö, Mumcuoğlu İ, Çetin F, Aksoy A, Aksu N. Erişkin hastalarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre değişimi (2010-2014). *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2015;72:273-280.
22. Gözüküçük R, Çakıroğlu, Özasan H. Prostat biyopsisi sonrası gelişen kinolon dirençli *Escherichia coli* sepsisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011;2.
23. Dede G, Şencan İ, Dede O, Şentürk G, Haykır A. Transrektal prostat iğne biyopsisi sonrası gelişen üriner sistem enfeksiyonları deneyimlerimiz. *Dicle Tıp Dergisi* 2014;41(1):108-112.
24. Buck B, Fumo D, Arora K, Jain S, Sindhwani P. Ciprofloxacin-resistant bacteria on pre-prostate biopsy rectal swab culture: A Northwest Ohio study. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19(6):614-617.
25. Cai T, Gallelli L, Cocci A, Tiscione D, Verze P, Lanciotti M, Vanacore D, Rizzo M, Gacci M, Saleh O, Malossini G, Liguori G, Trombetta C, Rocco D, Palmieri A, Bartoletti R, Carini M, Wagenlehner FM, Naber K, Mirone V, Bjerklund Johansen TE. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomycin trometamol, an attractive alternative. *World J Urol* 2017;35(2):221-228.
26. Fahmy AM, Kotb A, Youssif TA, Abdeldiam H, Algebaly O, Elabbady A. Fosfomycin antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A prospective randomized study. *Arab J Urol* 2016;14:228-233.
27. Ongun S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urol Int* 2012;89:439-444.
28. Sen V, Aydogdu O, Bozkurt IH, Yonguc T, Sen P, Polat S, Degirmenci T, Bolat D. The use of prophylactic single-dose fosfomycin in patients who undergo transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective, randomized, and controlled clinical study. *Can Urol Assoc J* 2015;9(11-12):E863-867.
29. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global contributors to antibiotic resistance [published correction appears in *J Glob Infect Dis*. 2019 Jul-Sep;11(3):131]. *J Glob Infect Dis* 2019;11(1):36-42.
30. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N, Chadwick D, Somani BK, Rai BP. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(2):153-160.
31. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol* 1995;153(1):117-120.
32. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(2):147-151.
33. Wu YP, Li XD, Ke ZB, Chen SH, Chen PZ, Wei Y, Huang JB, Sun XL, Xue XY, Zheng QS, Xu N. Risk factors for infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Infect Drug Resist* 2018;11:1491-1497.

Total Diz Artroplastisi Uygulanan Hastalarda Turnike Kullanımının Alt Ekstremitte Venöz Sistem Üzerine Etkisi

Tourniquet Effect on the Lower Extremity Venous System in the Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty

Gökhan CANSABUNCU¹ , Fatih GÜMÜŞ² 

¹ Bartın Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Bartın, Türkiye

² Bartın Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bartın, Türkiye

ORCID ID: Gökhan Cansabuncu 0000-0002-0036-6382, Fatih Gümüş 0000-0001-6687-2731

Bu makaleye yapılacak atf: Cansabuncu G, Gümüş F. Total Diz Artroplastisi Uygulanan Hastalarda Turnike Kullanımının Alt Ekstremitte Venöz Sistem Üzerine Etkisi. Med J West Black Sea. 2021;5(1):50-56.

Sorumlu Yazar

Gökhan Cansabuncu

E-posta

cansabuncu@gmail.com

Geliş Tarihi

16.08.2020

Revizyon Tarihi

03.12.2020

Kabul Tarihi

10.12.2020

ÖZ

Amaç: Total diz artroplastisi (TDA) sonrasında meydana gelen alt ekstremitte venöz sistem kaynaklı patolojileri incelemek ve cerrahisi sırasında uygulanan pnömatik turnikenin venöz damarların üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Primer diz osteoartriti nedeni ile turnike kullanılarak TDA uygulanan 42 (Grup 1), turnike kullanılmadan TDA uygulanan 40 (Grup 2) olmak üzere toplam 82 hasta retrospektif olarak değerlendirilip çalışmaya alındı. İki grup arasında preoperatif vena sefana magna (VSM) çapı, klinik venöz yetmezlik derecesi ve intraoperatif operasyon süresi, turnike uygulama zamanı, uygulanan turnike basıncı, ortalama sistolik kan basıncı, uygulanan anestezi yöntemi parametreleri kıyaslandı.

Bulgular: İki grup arasında venöz tromboembolik hastalık (VTEH) açısından fark bulunmadı. Grup 1'de postoperatif bacak ödemi anlamlı derecede yüksekti ($p=0.02$). Çok değişkenli regresyon analizine göre; turnike kullanılan hasta grubunda, turnike süresi >49.5 dk [odds değeri (OD) 2.48, 95% güven aralığı (GA) 0.48–0.91], turnike basıncı (mmHg) >275 mmHg [OD 1.98, 95% GA 0.23–0.84], preoperatif VSM reflü >1 sn [OD 1.23, 95% GA 0.32–0.93], ameliyat süresi >65 dk [OD 1.13, 95% GA 0.11–0.58] bacak ödemi gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak belirlendi.

Sonuç: TDA gibi alt ekstremitteyi ilgilendiren ortopedik girişimlerde turnike kullanımının hastaya göre bireyselleştirilmesinin; turnike süresi, turnike basıncı ve preoperatif venöz vasküler sistemin detaylı değerlendirilmesinin, postoperatif bacak ödemi ve diğer komplikasyonlardan kaçınma açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Total diz artroplastisi, Turnike kullanımı, Tromboemboli, Venöz yetmezlik, Bacak ödemi

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to investigate the pathologies related with lower extremity venous system following total knee arthroplasty (TKA) and to evaluate the effect of tourniquet usage on the venous vascular system.

Materials and Methods: The study cohort comprised 82 patients who underwent TKA due to primary knee osteoarthritis and was divided into the patients performed TKA with using tourniquet (Group 1, n=42 patients) and without using tourniquet (Group 2, n=40 patients). Two groups were compared in the respect of parameters including preoperative great saphenous vein (GSV) diameter, clinical venous insufficiency level, operation time, tourniquet application time, tourniquet pressure, mean systolic blood pressure and performed type of anesthesia.



Results: No significant difference was determined between the groups in respect of venous thromboembolic disease (VTED). Postoperative leg swelling was found to be significantly higher in the group 1 ($p=0.02$). Tourniquet application time >49.5 min [odds ratio (OR) 2.48, 95% confidence interval (CI) 0.48–0.91], tourniquet pressure > 275 mmHg [OR 1.98, 95% CI 0.23–0.84], preoperative GSV reflux > 1 sec [OR 1.23, 95% CI 0.32–0.93], operation time > 65 min [OR 1.13, 95% CI 0.11–0.58] were identified as independent risk factors for leg swelling following TKA

Conclusion: We think that it is very important to individualize the tourniquet application in the orthopedic interventions involving lower extremity such as TKA and to evaluate tourniquet time, tourniquet pressure and preoperative venous vascular system for avoiding postoperative leg swelling and other related complications.

Keywords: Total Knee Arthroplasty, Tourniquet application, Thromboemboli, Venous insufficiency, Leg swelling

GİRİŞ

Günümüzde pnömatik turnike Total Diz Artroplastisi (TDA) sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Turnike ile çalışmak cerraha kansız bir cerrahi alan yaratarak daha iyi bir görüş alanı ve ayrıca daha iyi bir çimento-kemik yüzey ilişkisi sunar. Ancak turnikenin sinir hasarı (1), damar yaralanması (2), kas hasarı (3), postoperatif şişlik ve sertlik (4) ve venöz tromboembolik hastalıklar (VTEH) (5) gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı günümüzde hâlen tartışmalıdır. Bundan dolayı dikkatli bir hasta muayenesi ile birlikte turnikenin kullanım prensiplerini anlayarak uygulanması turnikeye bağlı komplikasyonları en aza indirmek için önemlidir. Pnömatik turnikenin basıncı ve süresi hastanın yaşına, kan basıncına ve ekstremitenin boyutuna göre değişmektedir (6).

TDA sonrası derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) gibi VTEH'in insidansının %25 civarı olduğu tahmin edilmektedir (7-8). Semptomatik DVT ve PE'nin ise hastalarının % 0.8 ila 1.8'inde görüldüğü bildirilmiştir (9-10). Ancak pnömatik turnikenin venöz yetmezlik üzerine etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmadaki amacımız TDA sonrasında meydana gelen alt ekstremitte venöz sistem kaynaklı patolojileri incelemek ve cerrahi sırasında uygulanan pnömatik turnikenin venöz damarlarının üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Bartın Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde 2 yıllık bir dönemde (Ocak 2018 ve Aralık 2019) diz osteoartriti nedeni ile TDA yapılan 117 hasta üzerinde uygulanan retroprospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı (2020/16-12) alınarak başlanmıştır.

Unilateral TDA uygulanıp ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde bacak çapı ölçülmüş olan ve yine ameliyat öncesi duplex ultrasonography (SonoSite S-Nerve, Bothell, WA) ile vena sifena magna çapı (VSM), derin ve perforan ven yetmezlik dereceleri değerlendirilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bilateral TDA uygulanan (25 hasta), periferik vasküler hastalığı (2 hasta), geçirilmiş venöz yetmezlik cerrahisi (7 has-

ta) ve venöz trombo embolik (1 hasta) hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Buna göre turnike kullanılarak TDA uygulanan 42 (Grup 1), turnike kullanılmadan TDA uygulanan 40 (Grup 2) olmak üzere toplam 82 hasta çalışmaya alındı.

Hastalara ait operasyon süresi, turnike uygulama zamanı, uygulanan turnike basıncı, intraoperatif ortalama sistolik kan basıncı, uygulanan anestezi yöntemi ve komorbid hastalıklar dosyalar retrospektif olarak incelenerek değerlendirildi (Tablo 1).

DVT profilaksisi için tüm hastalara enoksaparin sodyum 4000 IU (Oksapar 4000 anti-Xa IU/0.4 ml[®], Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) ameliyat öncesi 12. saatte başlanıp ameliyat sonrası 35 güne tamamlanacak şekilde günde tek doz olarak uzatılmış profilaksi şeklinde uygulandı. Postoperatif 1. günde hemovak dren çekildi. 18 mmHg basınçlı diz üstü anti embolik çorap giydirilerek hastalar mobilize edildi.

Hastaların postoperatif 3. ayda yapılan kontrollerinde kayıt altına alınan alt ekstremitte venöz yetmezlik dereceleri, CEAP sınıflandırmaları, ayrıca patella üst polünün 10 cm proksimalinden ve patella alt polünün 10 cm distalinden ölçülmüş olan uyluk ve kruris çapları değerlendirildi. Bacak çapı ölçümleri arasında 2 cm üzerindeki farklar şişlik ve ödem açısından klinik olarak anlamlı kabul edildi (11-13). Elde edilen veriler preoperatif değerlendirmeler ile kıyaslandı. Ayrıca VTEH açısından hastaların hastaneye başvuru-ru retrospektif olarak tarandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) yazılım programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterildi ve kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun tespitinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson χ^2 veya Fisher' Exact test kullanıldı. Sürekli değişkenler ise Student's t test veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucu turnike kullanan hastalarda postoperatif bacak ödemi gelişimine katkıda bulunabilecek tekli değişkenlerden anlamlı seviyeye ulaşanlar çoklu

lojistik regresyon analizine sokuldu. Regresyon analizi sonucu da anlamlılığı devam eden prediktif değerler için Receiver-operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi gibi demografik veriler açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmaya alınan hastalara eşlik eden hipertansiyon, diyabet, obezite, hiperlipidemi ve vasküler olmayan AF gibi komorbid hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Preoperatif değerlendirmelerde çalışmaya alınan hastalarda grupları arası vena sefana magna (VSM) çapları, yetmezlik dereceleri ve CEAP sınıflamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

İntraoperatif veriler incelendiğinde, hastalara uygulanan anestezi türü ve ameliyat süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Postoperatif dönemde hastalar VTEH ve alt ekstremitte venöz sistem açısından değerlendirildiğinde Grup 1'de 1 hastada PE, 3 hastada ise DVT'ye rastlanmış iken Grup 2'de yalnızca 1 hastada DVT saptanmış olup PE'ye rastlanmamıştır. Hastalar bacak çapları açısından değerlendirildiğinde 2 cm ve üzerindeki çap farkı bacak ödem olarak kabul edildi ve iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0.02$) (Tablo 2).

Postoperatif dönemde bacak ödeminin anlamlı olarak yüksek bulunduğu Grup 1 grubunda bacak ödemi olan ve olmayan hastalar alt grup olarak ayrıca değerlendirildiğinde turnike süresi, turnike basıncı, intraoperatif ortalama sistolik

Tablo 1: Hastalara ait demografik veriler

	Tüm hastalar n=82 (%)	Grup 1 Turnike (+) n=42 (%)	Grup 2 Turnike (-) n= 40 (%)	P değeri
Yaş (yıl)	67.1 ± 5.8	67.9 ± 6.2	66.2 ± 5.2	0.41
Cinsiyet(Erkek)	38 (46.3)	20 (47.6)	18 (45.0)	0.33
VKI (kg/m²)	29.2 ± 4.1	29.5 ± 4.2	28.8 ± 5.2	0.36
Preoperatif VSM çapı (cm)	3.47 ± 0.83	3.42 ± 0.26	3.55 ± 0.18	0.24
Preoperatif VSM yetmezlik derecesi				
• Reflü süresi <0.5 sn	41 (50.0)	22 (52.3)	19 (47.5)	0.27
• Reflü süresi 0.5-1 sn	21 (25.6)	11 (26.1)	10 (25.0)	0.55
• Reflü süresi > 1 sn	20 (24.3)	9 (21.4)	11 (27.5)	0.39
Preoperatif CEAP sınıflaması				
• C0	10 (12.1)	4 (9.5)	6 (15.5)	0.11
• C1-2	15 (18.2)	8 (19.04)	7 (17.5)	0.19
• C3	40 (48.7)	21 (50.0)	19 (47.5)	0.28
• C4-6	17 (20.7)	9 (21.4)	8 (20.0)	0.56
Etiyoloji				
• Primer	82 (100.0)	42 (100.0)	40 (100.0)	0.77
Anatomi				
• Yüzeysel/derin VY	60 (73.1)	33 (78.5)	27 (67.5)	0.23
• Derin	22 (26.8)	9 (21.4)	13 (32.5)	0.31
Patofizyoloji				
• Yalnız reflü	82 (100.0)	42 (100.0)	40 (100.0)	0.77
Ek hastalıkları				
• DM	23 (28.04)	13 (30.9)	10 (25.0)	0.21
• Hipertansiyon	51 (62.1)	21 (50.0)	30 (75.0)	0.65
• Hiperlipidemi	38 (46.3)	17 (40.4)	21 (52.5)	0.54
• Obezite	41 (50.0)	18 (42.8)	23 (57.5)	0.19
• Valvuler olmayan AF	21 (25.6)	9 (21.4)	12 (30.0)	0.14

VKI: Vücut kitle indeksi, **VSM:** Vena sefana magna, **CEAP:** Klinik, etyolojik, anatomik, patofizyolojik

Tablo 2: Gruplar arası değerlendirmeler

	Grup 1 Turnike (+) n = 42 (%)	Grup 2 Turnike (-) n = 40 (%)	P değeri
Derin ven trombozu	3 (7.1)	1 (2.5)	-
Pulmoner emboli	1 (2.3)	0 (0.0)	-
Postoperatif bacak ödemi	26 (61.9)	12 (30.0)	c 0.02 Δ *
Ameliyat süresi (dk)	68.2 ± 14.9	74.2 ± 16.2	0.14
Anestezi tipi			
• Rejyonel	40 (95.2)	37 (92.5)	0.27
• Genel	2 (4.7)	3 (7.5)	0.53

dk: dakika, ^Δ Student t Testi; ^ψ Man Whitney U Testi; *p<0,05, **p<0,01

Tablo 3: Turnike kullanılan hastalarda bacak ödemeine etki eden faktörler

Değişkenler	Bacak ödemi (+) n=26 (%)	Bacak ödemi (-) n=16 (%)	P değeri
Turnike süresi (dk)	53.4 ± 6.3	47.3 ± 2.16	0.041 Δ *
Turnike basıncı (mmHg)	294.6 ± 26.8	273.2 ± 31.3	0.018 Δ *
İntraoperatif OSKB (mmHg)	154.8 ± 16.3	136.2 ± 21.8	0.032 Δ *
Ameliyat süresi (dk)	72.6 ± 12.1	63.2 ± 18.3	0.023 Δ *
Preoperatif VSM reflü > 1 sn	20 (76.9)	4 (25.0)	0.013 Δ *

Dk: Dakika, sn: Saniye, VSM: Vena sefana magna, ^Δ Student t Testi, ^ψ Man Whitney U Testi, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 4: Postoperatif bacak ödemi için bağımsız belirteçler

	P değeri	Odds değeri	%95 GA
Turnike süresi >49.5 dk	0.033 Δ *	2.48	0.48-0.91
Turnike basıncı (mmHg) >275 mmHg	0.011 Δ *	1.98	0.23-0.84
Preoperatif VSM reflü >1 sn	0.024 Δ *	1.23	0.32-0.93
Ameliyat süresi >65 dk	0.046 Δ *	1.13	0.11-0.58

Dk: Dakika, VSM: Vena sefana magna, sn: Saniye, ^Δ Student t Testi, ^ψ Man Whitney U Testi, *p<0,05, **p<0,01

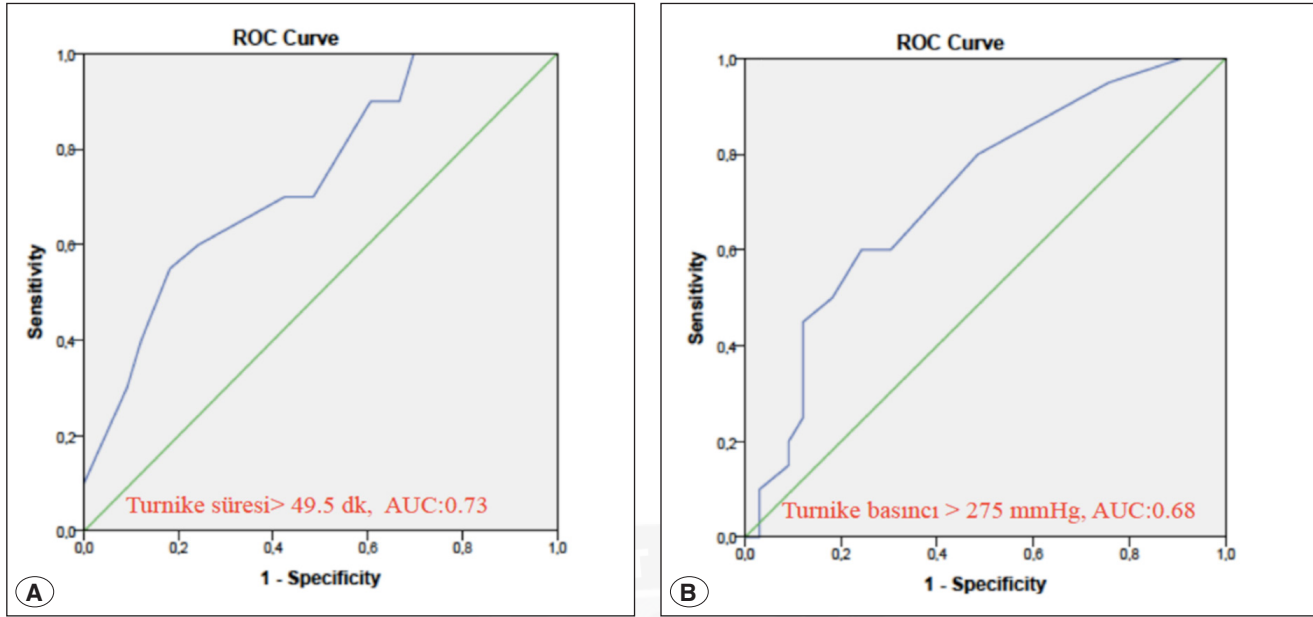
kan basıncı (OSKB), ameliyat süresi ve preoperatif VSM yetmezlikleri açısından anlamlı fark bulundu (Tablo 3).

P değeri 0,05'ten küçük olan tüm parametreleri çok değişkenli regresyon analizine koyduğumuzda; turnike süresi >49.5 dk [odds değeri (OD) 2.48, %95 güven aralığı (GA) 0.48–0.91], turnike basıncı (mmHg) >275 mmHg [OD 1.98, %95 GA 0.23–0.84], preoperatif VSM reflü >1 sn [OD 1.23, %95 GA 0.32–0.93], ameliyat süresi >65 dk [OD 1.13, %95 GA 0.11–0.58] turnike kullanımı sonrası bacak ödemi açısından bağımsız prediktif risk faktörü olarak bulundu (Tablo 4).

Bu bağımsız risk faktörleri için ROC eğrisi çizildi. Turnike süresi ve turnike basıncı parametreleri, turnike kullanılan hastalarda TDA sonrası bacak ödemi predikte etme açısından; sırayla kesim noktaları 49.5 dk ve 275 mmHg, olmak üzere en yüksek ROC eğrisinin altında kalan alana (AUC, turnike süresi için AUC: 0.73 ve turnike basıncı için AUC: 0.68) ulaştı (Şekil 1A,B).

TARTIŞMA

Çalışmamız bilinen literatürde primer diz osteoartrit nedeni ile TDA uygulanan hastalarda turnike kullanımının postoperatif dönemde meydana gelen venöz tromboembolik hastalıkların yanı sıra alt ekstremitte venöz sistem üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Yapmış olduğumuz çalışmamızda DVT ve PE turnike kullanılan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla görüldü. Yine turnike kullanılan grupta postoperatif bacak ödemi anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca turnike kullanılan grupta turnike süresinin 49.5 dakika üzerinde olması, turnike basıncının 275 mmHg üzerinde kullanılması, ameliyat süresinin 65 dakikadan fazla sürmesi ve preoperatif VSM reflü süresinin 1 saniyeden fazla olması postoperatif dönemde bacak ödemi oluşturmaya açısından daha riskli olarak bulunmuştur.



Şekil 1: A) Turnike süresi, B) Turnike basıncı için ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri

VTEH total diz artroplastisinin ciddi bir komplikasyonudur. Son yıllarda, profilaksinin yaygın kullanımı ile birlikte VTEH görülme oranlarında ciddi düşüşler saptanmıştır. Profilaksinin amacı, olguları VTEH'in ciddi ve ölümcül bir klinik tablosu olan PE gelişiminden korumaktır.

1884'de tanımlanmış olan Virchow'un triadındaki vasküler endotelial hasar, staz ve hiperkoagülabilité gibi patofizyolojik süreçlerin yokluğunda VTEH genellikle gelişmez. Alt ekstremité patolojileri nedeni ile ameliyat edilen ortopedi hastalarının neredeyse tamamında ise bu patofizyolojik olayların hepsi mevcuttur.

Turnike kullanımı, immobilizasyon ve yatak istirahati ile staza neden olurken ekstremitenin cerrahi olarak manipülasyonu vasküler endotelial hasara neden olur. TDA gibi kemik çimentosu kullanılan ameliyatlarda polimetilmetakrilat (PMMA) hiperkoagülabiteyi artırır. Bu nedenle, ortopedik cerrahi geçiren ve ortopedik travmalı hastalarda, risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesi ve VTEH profilaksisi ile ilgili kılavuzlara uyulması çok önemlidir (14).

TDA sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) uygulanan hastalarda DVT oranları %50 oranında azalmaktadır; 10–14 günlük kısa süreli ya da 27–35 günlük uzatılmış profilaksiyle kanama riskinde belirgin artış gözlenmemektedir (15). Kliniğimizde TDA uygulanan hastalara DVT profilaksisi için enoksaparin sodyum 4000 IU (Oksapar 4000 anti-Xa IU/0.4 ml[®], Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) ameliyat öncesi 12. saatte başlanıp ameliyat sonrası 35 güne tamamlanacak şekilde günde tek doz olarak uzatılmış profilaksi şeklinde uygulanmaktadır. Ayrıca hastaların tamamı postoperatif 1. gün 18 mmHg basınçlı diz üstü anti embolik çorap

giydirilerek hastalar mobilize edilmektedir. Bu prosedürlerin uygulandığı hastaların değerlendirildiği çalışmamızda 3'ü turnike kullanılan grupta olmak üzere toplam 4 hastada DVT saptanmışken, yalnızca 1 hastada PE tespit edildi.

TDA uygulanan hastalarda, anestezi tipinin VTE gelişimi üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda genel anesteziye oranla rejyonel anestezinin DVT riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (16). DVT riskindeki bu azalmanın olası mekanizması; epidural anestezi sonrası oluşan sempatik blokajın alt ekstremitéde vazodilastasyona, artmış arteriyel akıma ve venöz boşalmaya neden olarak venöz göllenmeyi azaltmasıdır (17). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, kullanılan antikoagülan profilaksisinden bağımsız olarak spinal ya da epidural anestezinin genel anesteziye oranla DVT insidansını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (18). Çalışmamızda turnike kullanılan grupta 40 (%95.2) hastada, turnike kullanılmayan grupta ise 37 (%92.5) hastada rejyonel anestezi kullanılmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen VTEH sayısı turnike kullanılan grupta daha fazla saptanmıştır.

Turnike kansız bir cerrahi alan yaratarak cerraha daha iyi bir görüş alanı sağlar ve intraoperatif kanama miktarını azaltır. Bu gibi etkilerine rağmen erken dönemde diz eklem hareketlerini azaltması (19), venöz tromboemboli (20) ve hipoksiye bağlı yara problemleri (21) gibi komplikasyonlardan dolayı literatür turnike kullanımı konusunda tartışmalıdır. Aglietti ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, turnike kullanımının venöz göllenmeye yol açmasının yanı sıra fibrinolizisi de artırdığı, sonuç olarak turnike kullanılmayan hastalara göre daha az tromboz geliştiği gösterilmiştir (22).

Yapmış olduğumuz çalışmada da turnike kullanılmayan grupta VTEH sayısının daha az görülmesi turnikenin tromboemboli üzerine risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde turnike kullanımının DVT insidansını artırmadığı bildiren çalışmalar da mevcuttur (23).

Turnike kullanımı ameliyat edilen bacakta kan akımını keserek kuru bir cerrahi alan dolayısıyla daha iyi bir görüş sağladığından çoğu cerrah tarafından tercih edilmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada turnike uygulanan grupta ortalama ameliyat süresi 68.2 ± 14.9 dakika iken turnike kullanılmayan hasta grubunda bu değer 74.2 ± 16.2 dakika bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Turnike uygulanan gruptaki daha kısa olan ameliyat sürelerinin turnikenin cerraha sağladığı daha iyi görüşten kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Turnike şişirilirken uygulanacak basınç hastanın yaşına, kan basıncına, uygulanacak ekstremiteye ve uygulanan ekstremitenin çapına göre değişmektedir (6). Uygulanacak basınç konusunda farklı metodlar tanımlanmıştır. Bunlardan biri üst ekstremitte için sistolik kan basıncına 50-75 mmHg, alt ekstremitte ise 100-150 mmHg eklenmesidir (24). Yaptığımız çalışmada turnike kullanılan gruptaki hastalarda cerrahiye başlamadan önce ölçülen sistolik kan basıncı ortalama 154.8 ± 16.3 mmHg olup intraoperatif ortalama turnike basıncı 294.6 ± 26.8 mmHg olarak bulunmuştur. Mevcut değerlerimizin literatür doğrultusunda turnikeye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar açısından güvenli sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür.

Literatürde turnike kullanımının VTEH'a predispozan olması konusunda farklı sonuçlar bildiren çalışmalar olup turnikenin uygulandığı basınç miktarının ve basınç süresinin alt ekstremitte venöz damarlarında yetmezliğe bir etki yaratıp yaratmadığı konusunda bir bilgi yoktur. Bu amaçla çalışmamızda venöz yetmezlik – bacak ödemi ilişkisi ayrıca incelendi. İki grup arasında preoperatif değerlendirmelerde çalışmaya alınan hastalarda grupları arası VSM çapları, yetmezlik dereceleri ve CEAP sınıflamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ameliyat sonrası dönemde turnike uygulanan grupta 26 (%61.9), turnike uygulanmayan grupta 12 (30.0%) hastada bacak ödemi tespit edildi ($p=0.02$). Bu sonuçlar doğrultusunda turnikenin venöz yetmezliğe ve dolayısıyla bacak ödeme etki edebilecek bir risk faktörü olacağı düşünülebilir.

Bu doğrultuda turnike kullanılan grupta bacak ödemi gelişmiş 26 (%61.9) ve ödem gelişmemiş 16 (%38.1) hasta alt grup olarak tekrar değerlendirildi. Sonuç olarak yapılan değişkenli regresyon analizinde turnike süresinin 49.5 dakikadan uzun olması, turnike basıncının 275 mmHg'dan yüksek olması, ameliyat süresinin 65 dakikadan fazla sürmesi ve ayrıca preoperatif VSM reflü süresinin 1 saniye üzerinde olması olarak turnike kullanımı sonrası bacak ödemi açısından bağımsız prediktif değer olarak bulundu.

Yapmış olduğumuz çalışmamızın başlıca kısıtlaması çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması söylenebilir. Daha geniş serilerle yapılacak prospektif çalışmalarda VTEH konusunda farklı sonuçlara ulaşılabilir. Çalışmamızın retrospektif doğasından dolayı postoperatif dönemde hastaların VSM çaplarının ve yetmezlik derecesinin USG aracılığıyla ölçülmemiş olması da bir diğer kısıtlama olabilir.

Sonuç olarak turnike kullanımının avantajlarının ve dezavantajlarının daha iyi ortaya konulması için yeni çalışmalar ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca sunduğumuz çalışmanın turnikenin venöz yetmezlik ve bacak ödemi ile ilişkisini araştırarak yeni çalışmalara da ışık tutacağına inanılmaktadır.

Teşekkür

Çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Bartın Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği doktorları Op. Dr. Ömer Tansel ALIŞ'a, Op. Dr. Orhan YILDIZ'a, Op. Dr. Fethi BİLGİN'e ve Op. Dr. Volkan Tolga TEKBAŞ'a teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Makalenin tasarlanması, yazılması: **Gökhan Cansabuncu**, Verilerin elde edilmesi, istatistiksel analiz, son gözden geçirme: **Fatih Gümüş**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Hiçbir kurum veya firmadan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurulundan 2020/16-12 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Yazı hakemlerin değerlendirmeleri sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Guanche CA, Rorabeck CH, Kennedy JC. Tourniquet-induced tibial nerve palsy complicating anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1995;11:620-622.
2. Hagan PF, Kaufman EE. Vascular complication of knee arthroplasty under tourniquet. A case report. *Clin Orthop* 1990; 257:159-161.
3. Shenton DW, Spitzer SA, Mulrennan BM. Tourniquet-induced rhabdomyolysis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:1405-1406.

4. Klenerman L. Is a tourniquet really necessary for knee replacement? *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:174-175.
5. Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk? [published online ahead of print, 2019 May 24]. *J Knee Surg*. 2019;10.1055/s-0039-1688962. doi:10.1055/s-0039-1688962
6. Murphy C, Winter D, Bouchier-Hayes D. Tourniquet injuries: Pathogenesis and modalities for attenuation. *Acta Orthopaedica Belgica* 2005;71(6):635.
7. Deitelzweig S. Preventing venous thromboembolic events after total hip arthroplasty: New developments in clinical practice. *Hosp Pract* 2012;40(02):79-87.
8. O'Reilly RF, Burgess IA, Zicat B. The prevalence of venous thromboembolism after hip and knee replacement surgery. *Med J Aust* 2005;182(04):154-159
9. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell Jr CW. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2, Suppl):e278S–e325S
10. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: A systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16(1):24.
11. Munk S, Jensen NJ, Andersen I, Kehlet H, Hansen TB. Effect of compression therapy on knee swelling and pain after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;21(2):388-392.
12. Pinsornsak P, Chumchuen S. Can a modified Robert Jones bandage after knee arthroplasty reduce blood loss? A prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(5):1677-1681.
13. Matthews CN, Chen AF, Daryoush T, Rothman RH, Maltenfort MG, Hozack WJ. Does an elastic compression bandage provide any benefit after primary TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2019;477(1):134-144.
14. Koçyiğit A, Atilla B. Venöz tromboembolizm risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *TOTBİD Dergisi* 2019;18:473-481.
15. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA, Landon GC, Jové M. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(3):336-345.
16. Nielsen PT, Jorgensen LN, Albrecht-Beste, Leffers AM, Rasmussen LS. Lower thrombosis risk with epidural blockade in kneearthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1990;61(1):29-31.
17. Lieberman JR, Huo MM, Hanway J, Salvati EA, Sculco TP, Sharrock NE. The prevalence of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty with hypotensive epidural anesthesia. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(3):341-348.
18. Modig J, Malmberg P., Karlström G. Effect of epidural versus general anesthesia on calf blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24(4):305-309.
19. Zhang W, Li N, Chen S, Tan Y, Al-Aidaros M, Chen L. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2014;9(1):13.
20. Cai DF, Fan QH, Zhong HH, Peng S, Song H. The effects of tourniquet use on blood loss in primary total knee arthroplasty for patients with osteoarthritis: A meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2019;14(1):348.
21. Clarke MT, Longstaff L, Edwards D, Rushton N. Tourniquet-induced wound hypoxia after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(1):40-44.
22. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, Abbate R, Fedi S, Falciani M. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2000;371:169-177.
23. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, Shi D, Sudo A, Uchida A. Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127(8):671-675.
24. Crenshaw A. *Surgical Techniques and Approaches*. DK Canale S, Jones L, editor. St 9th ed. Louis, Mosby;1998, pp. 129-142.



Investigation of Topotecan and Folic Acid Effect in Jar Choriocarcinoma Cell Culture

JAR Koryokarsinom Hücre Kültüründe Topotekan ve Folik Asit Etkisinin İncelenmesi

Rahşan EYÜP DOĞAN¹ , Aykut BARUT² , Görker SEL² , Müge HARMA³ ,
Mehmet İbrahim HARMA³ , İshak Özel TEKİN⁴ 

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Alanya Aladdin Keykubat University Alanya Education and Research Hospital, Antalya, Turkey

² Department of Obstetrics and Gynaecology Faculty of Medicine, University of Bulent Ecevit, Zonguldak, Turkey

³ Department of Gynecologic Oncology, Faculty of Medicine, University of Bulent Ecevit, Zonguldak, Turkey

⁴ Department of Immunology, Faculty of Medicine, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: Rahşan Eyüp Doğan 0000-0003-0299-3133, Aykut Barut 0000-0002-6454-6120, Görker Sel 0000-0001-8653-5687, Müge Harma 0000-0002-4327-674X, Mehmet İ. Harma 0000-0002-6454-6120, İshak Özel Tekin 0000-0002-9969-4254

Cite this article as: Eyüp Doğan R, et al. Investigation of Topotecan and Folic Acid Effect in Jar Choriocarcinoma Cell Culture. Med J West Black Sea. 2021;5(1):57-62.

Corresponding Author

Rahsan Eyüp Doğan

E-mail

dr_rahsaneyuboglu@hotmail.com

Received

08.09.2020

Revision

23.11.2020

Accepted

03.12.2020

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to search the effects and treatment efficacies of topotecan and folic acid on the choriocarcinoma cultures generated in JAR cell culture.

Material and Methods: Human choriocarcinoma-like JAR cell is augmented in the 10% fetal bovis serum and RPMI-1640 media, 95% air at 37°C with the existence of penicillin and streptomycin. Groups to apply topotecan or folic acid are identified as below: Topotecan dissolved in dimethyl sulphoxide (DMSO) and prepared as separate doses of 1, 5, 10 and 50 µg/ml. Substances are given to cells simultaneously.

Results: In this study, the apoptotic effect of the use of topotecan only, in residual doses on JAR cell series is statistically significant. The use of folic acid only, in residual doses has found to decrease the apoptosis. In the combination of these two drugs in residual doses, the apoptotic effect of this drug is even more increased, and statistically significant.

Conclusion: This is the first study which use the topotecan and folic acid separately and combined on JAR, a human choriocarcinoma cell line model, and evaluation of β-hCG and h-hCG by the means of immunoenzymatic method on the both two cell lines. Synergistic and apoptotic data gathered indicates that topotecan and folic acid can be one of the treatment options in order to struggle multi-drug resistance which is an enormous obstacle on treatment. However, the efficacy of drugs and effects of combination therapies might be disparate in vivo; therefore data must be supported by animal experiments and after that by clinical evaluations.

Keywords: Topotecan, Folic acid, Choriocarcinoma

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, koryokarsinom tedavisine yeni bir bakış açısı sunarak daha efektif tedavi yöntemleri geliştirebilmek amacıyla topotekan ve folik asitin, JAR hücre kültüründe geliştirilen koryokarsinom modelleri oluşturulmuş hücre kültürleri üzerindeki etkilerini ve tedavi etkinliklerini araştırmaktır.



Gereç ve Yöntemler: İnsan koryokarsinom benzeri JAR hücrelerin RPMI-1640 ortamında % 10 fetal dana serumu, penisilin-streptomisin varlığında 37°C, % 95 hava, % 5 CO₂ içeren atmosferde çoğaltıldı. Topotekan ve folik asitin uygulama grupları şu şekilde belirlendi: Topotekan, Dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülerek 1, 5, 10, ve 50 µg/ml'lik dozlar halinde hazırlanmıştır. Folik asit, DMSO içerisinde çözülerek 1, 5 ve 10 µg/ml'lik dozlar halinde hazırlanmıştır. Maddeler hücrelere aynı anda verilmiştir.

Bulgular: Yaptığımız çalışmada topotekanın tek başına artan dozlarda kullanıldığında JAR hücre serileri üzerindeki apoptotik etkilerinin istatistiksel olarak arttığı görülmüştür. Folik asitin tek başına artan dozda apoptozisi azalttığı, bu iki ilacın kombine edilip artan dozlarda kullanıldıklarında JAR hücre serisi üzerinde apoptotik etkilerinin istatistiksel olarak daha da arttığı görülmüştür.

Sonuç: İnsan Koryokarsinom hücre hattı modellerinden biri olan JAR üzerinde topotekanın folik asit ile tek ajan ve kombine kullanımları ayrıca immünoenzimatik yöntemle β-hCG ve h-hCG ölçümü, literatürde ilk kez her iki hücre hattında birden yapılmıştır. Elde edilen sinerjistik apoptotik veriler topotekan ve folik asitin Koryokarsinom tedavisinde karşılaşılan çoklu ilaç direnciyle mücadelede kullanılabilecek seçeneklerden biri olabileceğini göstermektedir. Ancak ilaçların etkileri ve kombinasyonlarındaki etkilerin in vivo sistemlerde farklı olabileceğinden, veriler ilk olarak hayvan deneyleri ve sonra klinik araştırmalarla da desteklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel trofoblastik hastalık, folik asit, topotekan, koryokarsinom.

INTRODUCTION

Gestational trophoblastic diseases, which are of the trophoblastic origin of placenta, are a group of disease which characterized by the abnormal proliferation of the trophoblast. The etiology of GTD is multifactorial and the pathogenesis is not fully known (1). GTD are divided histopathologically into four groups. These are hydatiform (complete and partial), invasive mole, choriocarcinoma, and trophoblastic tumors originating from the placental site (2). Choriocarcinoma is the most malignant type of these diseases. Various hormones are secreted from the placenta, one of these hormones is human chorionic gonadotropin (hCG), which begins to be secreted after fertilization. The most widely used biochemical parameter in the diagnosis and follow-up of this disease is β-hCG. β-hCG values should be made serially during the diagnosis, treatment and post-treatment process of the disease. The hCG produced in choriocarcinoma is called hyperglycosylated hCG (H-hCG). It has a much larger oligosaccharide side chain than hCG synthesized during pregnancy (2).

Folate is a B-9 vitamin. Folate; It takes part in nucleotide biosynthesis, DNA replication, methyl group supply, cell growth and repair (3). Experimental studies so far have shown that folate deficiency affects the first stage of carcinogenesis. High dose FA level induces the growth of cancer cells (4-6).

FA has an important role in the preservation of body homeostasis and is involved in the remethylation step with vitamin B12 in the conversion of homocysteine to methionine (7).

Topotecan (Topo) is an inhibitor of topoisomerase I, a chemotherapeutic drug used to treat ovarian and small cell lung cancer. Topo hydrochloride, which has topoisomerase I inhibitory activity, is an antitumoral drug. Topoisomerase I induces the single-strand breakings in DNA to bind to the DNA complex by eliminating the tension around the axis of the DNA and inhibits single-strand breaks (8-11).

The purpose of this study is to search the effects and treatment efficacies of Topo and FA on choriocarcinoma cultures generated in JAR cell culture.

MATERIALS and METHODS

JAR Cell Culture Line

JAR cell culture line was obtained from the American Tissue Type Culture Collection. All cell cultures were maintained and cultured in RPMI-1640 medium (Interlab) supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum, penicillin streptomycin, and L-glutamine in a 98% humidified, 5% CO₂ atmosphere at 37°C in a Nuve CO₂ incubator in 75-cm² flasks.

Topotekan Preparation

Topotecan was dissolved in Dimethyl sulfoxide (DMSO) and prepared in 1, 5, 10 and 50 µM doses. At the highest concentration, the dilution was made with RPMI 1640 with a DMSO ratio of less than 1%.

FA Preparation

Folic acid was dissolved in DMSO and prepared in 1, 5 and 10 µM doses. At the highest concentration, the dilution was made with RPMI 1640 with a DMSO ratio of less than 1%.

Preparation of Drugs for Test, β-hCG and H-hCG Measurement

TOPO and FA were prepared as the following doses;

Single drug trial: Topo 1 µM, 5 µM, 10 µM and 50 µM; FA 1 µM, 5 µM, and 10 µM.

Combined Topo and FA drug trial: Topo 1 µM, 5 µM, 10 µM and 50 µM; and FA 10 µM.

Jar cell cultures were cultured 6 times separately, each for all doses of drug, including the control group. Cells were removed with trypsin-EDTA solution at the 48th hour follow-

ing drug administration and taken into apoptosis study. All experiment sets were collected before trypsin supernatant and stored in freezer for β -hCG and H-hCG measurement. β -hCG and H-hCG levels (Sunred Elisa Kit) were studied in DXI 600 device (Beckman Coulter, CA, USA) by immunoenzymatic method.

Apoptosis Detection

Annexin V is a protein that can bind to phosphatidylserine that migrates towards the outer surface of the cell, and due to this feature, we can make the apoptotic cell visible by labeling it with a fluorescent substance (FITC) (12). The rate of binding of the FITC-Annexin-V complex to phosphatidylserine on the cell surface can be measured by flow cytometry.

Statistical Analysis

The statistical analysis of the study was done in SPSS 19.0 package program. Descriptive statistics of the continuous variables in the study are given with median, minimum and maximum values. Kruskal-Wallis test was used for comparisons of doses in groups of 3 or more, and Mann Whitney U tests with Bonferonni correction were used for subgroup comparisons of 2 between doses. Box-line graph was used in the graphical representation of the comparison results. In all statistical analyzes in the study, comparisons with a p value below 0.05 were considered statistically significant.

Table 1: The Rates of Apoptosis Caused by Topo Given in Increasing Doses in JAR Cell Cultures

	Median (Min-Max)
JAR Control	17.7 (17.5-18.2)
JAR Topo_1 μ g/ml	26.4 (26.0-27.1)
JAR Topo_5 μ g/ml	29.0 (27.6-31.0)
JAR Topo_10 μ g/ml	38.7 (38.0-39.4)
JAR Topo_50 μ g/ml	60.5 (58.6-65.0)

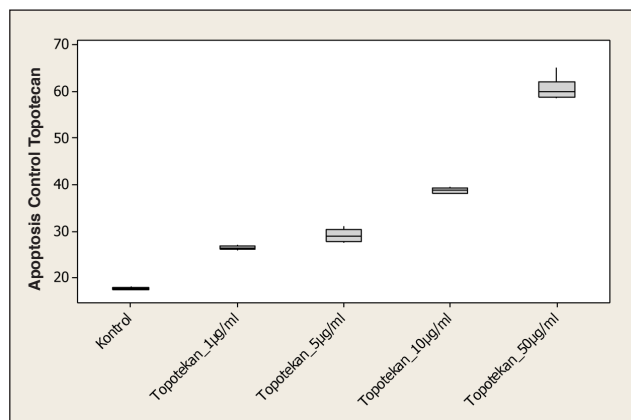


Figure 1: Evaluation of the Effect of Topo in JAR Cell Cultures.

RESULTS

After 48 hours, β -hCG and h-hCG levels were respectively, 128 and 70 mIU/ml in the JAR cell cultures. The median rate of apoptosis in the control group using only DMSO was 17.7% in JAR cell line. In JAR cell lines; Median apoptosis rates after 1, 5, 10 and 50 μ M TOPO application were found as 26.4%, 29.0, 38.7 and 60.5%, respectively. The rate of apoptosis was found to be statistically significant ($p < 0.05$) (Table 1, Figure 1). After the application of 1, 5, 10 and 50 μ M TOPO to JAR cell lines, β -hCG levels were decreased to 124, 120, 118 and 98 mIU/ml, respectively; H-hCG levels were decreased to 64, 58, 57 and 54 mIU/ml, respectively (Table 2). Decrease in β -hCG and h-hCG levels were found to be statistically significant by increasing Topo dose. ($p < 0.05$).

However, increasing the dosage of FA (1, 5, and 10 μ M) in JAR cell cultures was not found to affect apoptotic ratios positively, even inversely affected in FA 1 μ M application group in comparison with the control group significantly (17.7% versus 16.2%) ($p: 0.002$). FA 5 and 10 μ M doses were ineffective in comparison with the control group's apoptotic ratios (17.7 vs 17.5 and 17.9; $p: 0.394$ and $p: 0.485$; control group, FA 5 and 10 μ M respectively) (Table 3, Figure 2).

Table 2: H-hCG and β -hCG Levels in JAR Cell Cultures When Topo is Used.

	H-hCG mIU/ml	β -hCG mIU/ml
JAR Control	70	128
JAR Topo_1 μ g/ml	64	124
JAR Topo_5 μ g/ml	58	120
JAR Topo_10 μ g/ml	57	118
JAR Topo_50 μ g/ml	54	98

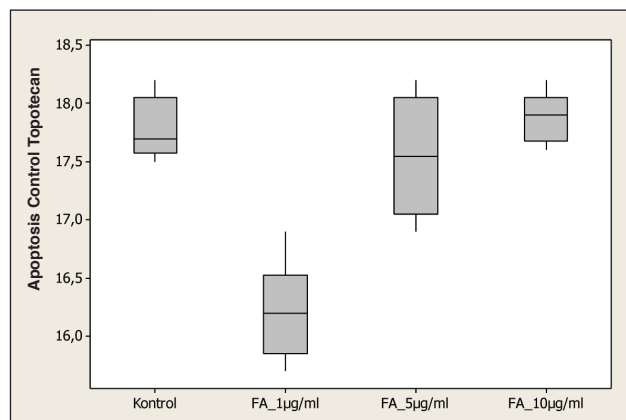


Figure 2: Evaluation of the Effect of Folic Acid in JAR Cell Cultures

According to the control group; it was observed that FA administration did not statistically affect β -hCG and hCG levels (Table 4) ($p > 0.05$).

The median ratios of apoptosis were 26.4, 29.0, 38.7, and 60.5% after application of 1 μ M, 5 μ M, 10 μ M and 50 μ M Topo, respectively; as mentioned above. This time 10 μ M FA was added to those TOPO doses, and after application of 10 μ M FA combined with 1 μ M, 5 μ M, 10 μ M or 50 μ M TOPO, the apoptotic ratios were 33.1%, 33.8%, 44.9% and 72.4%, respectively. This incremental increase was statistically significant in comparison when TOPO used alone ($p < 0.05$) (Table 5, Figure 3). However combination of TOPO and FA did not affect on β -hCG and H-hCG levels

Table 3: The Rates of Apoptosis Caused by Folic Acid Given in Increasing Doses in JAR Cell Cultures.

	Median (Min-Max)
JAR Control	17.7 (18.2-17.5)
JAR FA_1 μ g/ml	16.2 (15.7-16.9)
JAR FA_5 μ g/ml	17.5 (16.9-18.2)
JAR FA_10 μ g/ml	17.9 (17.6-18.2)

Table 4: H-hCG and β -hCG Levels in JAR Cell Cultures When Folic Acid is Used

	H-hCG mIU/ml	β -hCG mIU/ml
JAR Control	70	128
JAR FA_1 μ g/ml	65	123
JAR FA_5 μ g/ml	67	125
JAR FA_10 μ g/ml	68	124

Table 5: The Apoptosis Rates of Folic Acid and Topotecan Combination in JAR Cell Line Cultures

	Median (Min-Max)
JAR Control	17.7 (17.5-18.2)
JAR Topo_1 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	33.1 (30.3-35.0)
JAR Topo_5 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	33.8 (32.5-35.0)
JAR Topo_10 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	44.9 (42.0-46.1)
JAR Topo_50 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	72.4 (67.2-81.0)

Table 6: H-hcg and β -hcg Levels in Jar Cell Cultures of Folic Acid and Topotecan Combination

	H-hCG mIU/ml	β -hCG mIU/ml
JAR Control	70	128
JAR Topo_1 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	60	123
JAR Topo_5 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	58	119
JAR Topo_10 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	54	111
JAR Topo_50 μ g/ml+ FA_10 μ g/ml	49	112

were between 49-60 IU/mL for H-hCG and 112-123 IU/mL for β -hCG ($p > 0.05$) (Table 6).

DISCUSSION

The combination of Topo and FA on JAR, which is a human choriocarcinoma cell line model, and the measurement of β -hCG and H-hCG by immunoenzymatic method were performed for the first time in the literature.

Gestational tissue is responsible for the pathogenesis of all forms of GTH and β -hCG levels are increased in all forms. The h-HCG level is also increased in choriocarcinoma. Because of these reasons, the effects of FA and Topo on cell culture lines were measured by using β -hCG and H-hCG parameters and ratio of apoptosis.

Topotecan is one of the first topoisomerase I enzyme inhibitors to be approved in clinical use. Topoisomerase is present in all eukaryotic cells. They take part in DNA replication and repair. Topoisomerase reversibly binds to the DNA strand and resolves the double stranded DNA (13). Topo, topoisomerase I enzyme blocker, especially for the treatment of refractory ovarian cancer and refractory small cell lung cancer (14). In our study, TOPO was shown to decrease H-hCG and β -hCG levels while increasing apoptosis. There is no study in the literature on Topo-related choriocarcinoma, in this sense our study is a first.

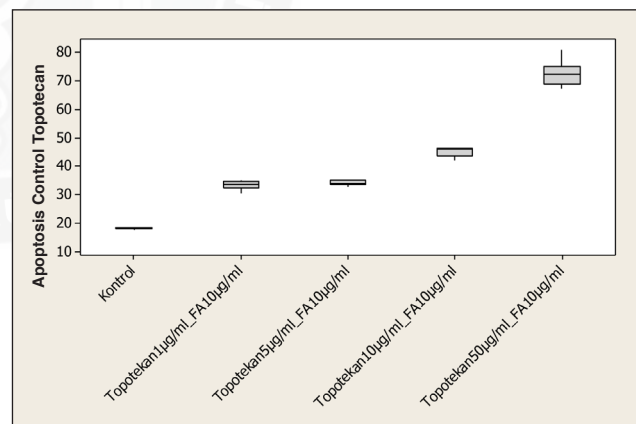


Figure 3: Evaluation of the effect of folic acid and topotecan combination in JAR cell cultures.

FA, which is used as a tumor-specific specific drug delivery agent in the treatment of cancer; connects to the folate receptor on the surface of tumor cells. This complex is taken into the cell by endocytosis and works as a cancer drug. FA, an exogenous antioxidant, plays a role in preventing damage caused by free radicals by keeping oxidants in metabolism.

Physiologically, the antioxidant system and radicals are in equilibrium. As a result of the shift of this balance to the free radicals, the organelles and the lipid and protein structure in the membrane are disrupted, the intracellular enzymes are inactivated, DNA damage occurs, the aerobic respiration in the mitochondria is disrupted, lytic enzymes are activated, platelet aggregation and the migration of phagocytes into the tissues increases. This phenomenon, called oxidative stress, forms the basis for many diseases from hypertension to osteoporosis and is mainly cancer and atherosclerosis. In recent studies, oxidative stress has been reported to increase in physiological conditions such as pregnancy. In our study, while FA did not increase apoptosis alone, it showed a synergistic effect when used with TOPO and increased the effect of TOPO.

Di Simone et al. (2004) found that homocysteine targeted human placenta and caused a series of events in trophoblasts. Homocysteine causes apoptosis in trophoblastic cells. FA has been found useful in preventing trophoblastic damage caused by homocysteine. The same researchers, in a different study, FA; They found that it reduced DNA fragmentation and hHcg secretion (15). Aytan et al. reported that maternal FA usage and β -hCG levels were correlated as well (16).

In our study only FA addition to the cell culture line did not found to be effective on cancer apoptosis nor β -hCG and H-hCG levels.

Although the effects of FA on oxidative stress have been extensively studied, it is not known whether it has an effect on GTD. Previously Sel et al. reported that, all Trans retinoic acid (ATRA) was an effective drug on choriocarcinoma cell line because of decreasing oxidative stress (17). Since FA is also has a positive effect on oxidative stress, it could be used in these kinds of oxidant situations such as GTD. However, probably we could not find the right dose to be effective on JAR cell lines, so FA alone in our study did not work.

In a similar study by Erol et al., They found that beta-carotene and PLD could be an option for choriocarcinoma treatment. And in the same study, they suggested that vitamin A supplementation could prevent the formation of choriocarcinoma (18).

Topo is used in lung tumors in the literature, but its effect on choriocarcinoma is unknown (14). In our study, apoptotic effects on JAR cell lines were found to be statistically

increased when Topo was used alone. However FA was not found to be effective on choriocarcinoma cell culture lines when used alone, in comparison with the control group. Nonetheless, when FA was kept constant and the dose of Topo was increased, the apoptotic effect was found to be further increased statistically in the JAR cell line. According to this data, it could be postulated that, when FA and TOPO were combined together, they had a synergistic affect on choriocarcinoma. Therefore, TOPO and FA could be used as a synergistic drug and an option to combat the multi-drug resistance often encountered in the treatment of choriocarcinoma. However, the effects of topotecan, folic acid, and combinations of these two drugs in vivo systems may differ, such that they must be tested initially using animal experiments and later in clinical trials.

Author Contributions

Surgical and Medical Practices: **İshak Özel Tekin**, Concept: **Aykut Barut, Müge Harma, Mehmet İbrahim Harma, İshak Özel Tekin**, Design: **Aykut Barut, Mehmet İbrahim Harma, Müge Harma**, Data Collection or Processing: **Rahşan Eyüp Doğan, Aykut Barut, Mehmet İbrahim Harma, Müge Harma, İshak Özel Tekin**, Analysis or Interpretation: **Rahşan Eyüp Doğan, Görker Sel, Aykut Barut, Mehmet İbrahim Harma, Müge Harma**, Literature Search: **Rahşan Eyüp Doğan, Görker Sel, Aykut Barut, Mehmet İbrahim Harma, Müge Harma**, Writing: **Rahşan Eyüp Doğan, Görker Sel, Aykut Barut, Mehmet İbrahim Harma, Müge Harma**.

Informed Consent

No informed consent was obtained due to cell culture study.

Conflicts of Interest

No conflict of interest is declared by the authors.

Financial Disclosure

Funding by the Project of Bülent Ecevit University. BAP 2015-80216657-01, the cell culture lines (JAR and JEG-3) and chemotherapeutics for our research were obtained, no funding further more.

Ethical Approval

Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Bülent Ecevit University School of Medicine (No: 2014/14 Date: 15.07.2014).

REFERENCES

1. Berkowitz RS, Donald PG. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;112 (3):654-662.
2. Cole LA. Hyperglycosylated hCG. *Placenta* 2007;28(10): 977-986.
3. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):517-533.

4. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Egil Arnesen, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, Njølstad I, Refsum H, Nilsen DW, Tverdal A, Meyer K, Vollset SE. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302(19):2119-2126.
5. Kim YI. Folate and colorectal cancer: An evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(3):267-292.
6. Ulrich CM, Potter JD. Folate and cancer: Timing is everything. *JAMA* 2007;297(21):2408-2409.
7. Moll R, Bernard D. Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine* 2017; 45(4):198-203.
8. Ormrod D, Caroline MS. Topotecan. *Drugs* 1999; 58(3): 533-551.
9. Huang CH, Joseph T. New advances in lung cancer chemotherapy: Topotecan and the role of topoisomerase I inhibitors. *Oncology* 2001;61 Suppl 1:14-24.
10. Chan, BA, Jermaine IGC. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl 5(Suppl 5):S565-578.
11. Martino E, Della Volpe S, Terribile E, Benetti E, Sakaj M, Centamore A, Sala A, Collina S. The long story of camptothecin: From traditional medicine to drugs. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27(4): 701-707.
12. Morrone S, Annexin V. *Purdue Cytometry CD-ROM Series*, 2007. (SOR)
13. Jonsson E, Fridborg H, Csóka K, Dhar S, Sundström C, Nygren P, Larsson R. Cytotoxic activity of topotecan in human tumour cell lines and primary cultures of human tumour cells from patients. *Br J Cancer* 1997; 76(2):211-219.
14. Gray JE, Heist RS, Starodub AN, Camidge DR, Kio E, Masters G, Purcell WT, Guarino MJ, Misleh J, Schneider CJ, Schneider BJ, Ocean A, Johnson T, Gandhi L, Kalinsky K, Scheff R, Messersmith WA, Govindan SV, Maliakal PP, Mudenda B, Wegener WA, Sharkey RM, Goldenberg DM. Therapy of small-cell lung cancer (SCLC) with a topoisomerase-I-inhibiting antibody–drug conjugate (ADC) targeting Trop-2, sacituzumab govitecan. *Clin Cancer Res* 2017;23:5711-5719.
15. Di Simone N, Riccardi P, Maggiano N, Piacentani A, D’Asta M, Capelli A, Caruso A. Effect of folic acid on homocysteine-induced trophoblast apoptosis. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(9): 665-669.
16. Aytan H, Çaliskan AÇ, Demirtürk A, Aysal T, Hisim Y. The relation between first trimester screening markers and maternal folic acid and vitamin B12 levels. *Nobel Med* 2011; 7(2): 55-60.
17. Sel G, Harma M, Harma MI, Tekin O. Comparison of the effects of all-trans retinoic acid, methotrexate, actinomycin D, and combined chemotherapy on different choriocarcinoma cell culture models. *Medical Science* 2019; 23(95): 19-23.
18. Erol SA, Sel G, Harma M, Harma MI, Tekin O. The comparison of pegylated liposomal doxorubicin and beta-carotene effect Jar and JEG-3 choriocarcinoma human cell culture models. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2020;21:171-179.



A Comparison Between Modified Radical Mastectomy and Breast-Conserving Surgery Concerning the Quality of Life in Patients with Breast Cancer Under 50 Years of Age

Elli Yaş Altı Meme Kanseri Hastalarında Modifiye Radikal Mastektomi ve Meme Koruyucu Cerrahinin Yaşam Kalitesi Açısından Karşılaştırılması

Ozlem ELMAS¹ , Guldeniz KARADENİZ CAKMAK² , Bekir Hakan BAKKAL¹ 

¹ Zonguldak Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Zonguldak, Turkey

² Zonguldak Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: Ozlem Elmas 0000-0001-8039-9610, Guldeniz Karadeniz Cakmak 0000-0001-5802-4441 Bekir Hakan Bakkal: 0000-0003-1799-5377

Cite this article as: Elmas O, Karadeniz Cakmak G, Bakkal BH. A Comparison Between Modified Radical Mastectomy and Breast-Conserving Surgery Concerning the Quality of Life in Patients with Breast Cancer Under 50 Years of Age. Med J West Black Sea. 2021;5(1):63-67.

Corresponding Author

Bekir Hakan Bakkal

E-mail

bhbakkal@yahoo.com

Received

05.10.2020

Revision

23.01.2021

Accepted

29.01.2021

ABSTRACT

Aim: To compare the quality of life in breast cancer patients, who have undergone breast-conserving surgery (BCS) to those having undergone modified radical mastectomy (MRM).

Material and Methods: Forty-four BCS and 27 MRM patients have been included in this retrospective study. All patients have completed adjuvant chemotherapies and radiation therapies. MRM patients who received breast reconstruction surgery afterwards, patients who experienced local or distant organ relapse, or patients over fifty years old have been excluded. Each patient's quality of life has been evaluated using the Short Form 36 (SF-36), 6 months after the completion of their treatment.

Results: Between BCS and MRM groups, no significant difference of age, height, weight and body mass index was observed. While the BCS group yielded better results from the SF-36 subscales, i.e. physical functioning, physical role functioning, emotional role functioning, social role functioning, bodily pain, and general health perceptions, the only measures illustrating a significant difference were vitality and mental health, in comparison of BCS with MRM group ($p= 0.043$ and $p= 0.023$, respectively).

Conclusion: In the treatment of breast cancer, enhancing patients' quality of life is just as essential as improving survivals. Our research demonstrates higher quality of life in BCS patients, highlighting the statistical difference of the vitality and mental health subscales of the SF-36, compared with the MRM group.

Keywords: Breast cancer, Quality of life, Mastectomy, Breast-conserving surgery

ÖZ

Amaç: Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanmış meme kanserli hastaların yaşam kalitelerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Kırk dört adet MKC ve 27 adet MRM uygulanmış meme kanserli kadın hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalar adjuvan kemoterapi ve radyoterapilerini tamamlamıştır. MRM sonrası meme rekonstrüksiyonu yapılanlar, lokal ya da uzak organda tekrarlama gelişenler ve elli yaşın üstünde olanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Tüm tedavilerin tamamlanmasından 6 ay sonra hastaların yaşam kalitesi Kısa Form 36 (SF-36) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: MKC ve MRM grupları arasında yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu. SF-36 ölçeklerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, sosyal rol



güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı ölçeklerinde MKC grubunda MRM grubuna oranla daha iyi sonuçlar çıkmasına rağmen anlamlı fark bulunmazken, sadece vitalite ve ruhsal sağlık ölçeklerinde MKC grubunun değerleri MRM grubunun değerlerinden istatistiksel anlamda daha iyi bulundu (sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.023$).

Sonuç: Meme kanseri tedavisinde hastaların yaşam kalitesinin artırılması sağkalımı uzatmak kadar önemlidir. Çalışmamızda MKC hastalarında daha yüksek yaşam kalitesi olduğu gösterilmiştir, özellikle SF-36 ölçeklerinden vitalite ve ruhsal sağlık, MRM grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha iyi bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Yaşam kalitesi, Mastektomi, Meme koruyucu cerrahi

INTRODUCTION

Breast cancer is not only the most frequently occurring type, but also the second most lethal cancer in women (1). The diagnosis alone has the ability to increase levels of psychological stress in patients to as high as 75%, which, in turn, leads to a decrease in quality of life (2). Consequently, utilizing the post-surgery summative assessment reported by patients in modern-day clinical research, is of the utmost importance.

Breast cancer surgery is applied in two ways, one is modified radical mastectomy (MRM), the other way is breast-conserving surgery (BCS). Quality of life of the patients is affected after both methods of surgery. Especially, BCS is the first choice of surgical treatment, however for a number of reasons, e.g. if the breast/tumor ratio is not suitable for performing BCS, if diseases like scleroderma disqualifies the patient for radiation therapy (RT), due to the occurrence of multicentric mass, if a negative surgical margin cannot be provided through BCS or due to patient preference, etc., performing MRM may be required.

As time goes by, certain progresses and strides in the field of breast cancer treatment allowed for a longer survey in patients, for this reason improving their quality of life has become more important. The "Medical Outcomes Study (MOS): The Short Form 36" is a survey including 36 questions, which enables researchers to evaluate patients' quality of life based on physical and psychological aspects and, as a tool of measurement, its validity has been scientifically proven in our country (3). The SF-36 is being used to assess quality of life in cancer patients all around the world. Literature on quality of life in patients of certain age groups of breast cancer patients is limited. Our study aims to compare the differences in quality of life of patients with breast cancer treated with MRM/BCS followed by adjuvant treatments, chemotherapy (CT) or RT, by bringing the SF-36 survey into service especially in younger breast cancer patients.

MATERIAL and METHODS

The study was carried out within our Radiation Oncology Clinic retrospectively, between June 2016 and November 2018, including patients with breast cancer post-surgery,

who received adequate CT and RT treatments. Among the patients, whom have accepted to take part in the study, 44 have undergone BCS and 27 have undergone MRM. Exclusion criteria were patients who had breast reconstruction after MRM, developed local recurrence/distant organ metastases, had ECOG performance status ≥ 2 and over 50 years of age. During the selection process of MRM, factors like patients' decision, tumor to breast ratio unsuitable for BCS or the existence of multicentric tumors were determinant. Sentinel lymph node biopsy was performed during surgery to all of the patients in the survey.

All the patients were treated with CT followed by RT after surgery. MRM patients received 50 Gy in 25 fractions RT to chest wall whereas BCS patients received 50 Gy in 25 Gy to the whole breast followed by a 10 Gy boost in 5 fractions to the tumor bed (Varian IX, Varian Medical Systems, USA). Supraclavicular and axillary RT (50 Gy in 25 fractions) were administered if the patient had any involved lymph node.

The quality of life in the 71 patients included in the study, has been evaluated using the SF-36 roughly 12 months post-surgery, and at least 2 months after completion of CT and RT. The forms have been filled out during patients' routine control sessions and under the supervision of their physicians. Subsequently, they have been passed on to researchers. The results have been assessed according to the surgery type, in order to show the differences in quality of life.

Our research has been approved by the ethics committee and all participants of the study included have been properly informed and asked to sign a consent form.

Statistical Analysis

All statistics have been generated using the SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) software. The numeric variables' suitability for normal distribution has been analyzed using the Shapiro-Wilk test. The statistics illustrating the numeric variables are the arithmetic mean \pm standard deviation, results in the verbal form have been expressed by numeric values and percentages. In terms of numeric variables, when comparing the two groups, a Student's t-test has been conducted – if a parametric test hypothesis was suggested – to analyze the differences between two averages. If no hypothesis was suggested, the

Mann-Whitney U test has been used. Verbally expressed variables have been analyzed further by using the chi-square and Fisher's exact chi-square test, accepting the value of $p < 0.05$.

RESULTS

All 71 participants of the study were female. 44 of them (62%) have undergone BCS and 27 (38%) MRM. The median participants' age was 43 (range, 27-50). The median age was 44 (range, 31-50) in BCS group, however was 41 (range, 27-49) in MRM group. Stages of patients are summarized in Table 1. Out of 71 patients, 65 (91.5%) were unemployed, 50 (70.4%) were non-smokers. None of the patients have practiced alcohol. The difference in height, age, weight and body mass index between two groups was not significant (Table 2).

None of the patients had surgical complication after surgery. Grade 1 complications of radiotherapy were seen in 28 (63.6%) and 16 (59.3%), and chemotherapy in 13 (27.7%) and 6 (22.2%) of patients of BCS and MRM, respectively. Twelve (25.5%) and 6 (22.2%) patients experienced grade ≥ 2 toxicities due to RT ($p = 0.156$), and 6 (13.6%) and 4 (14.8%) patients experienced grade ≥ 2 toxicities due to CT ($p = 0.192$) in BCS and MRM groups, respectively. During the survey none of the patients had a symptom or complaint due to surgery, CT or RT.

Table 1: Stages of the patients

	BCS group	MRM group	P
IA	3 (6.8%)	1 (3.7%)	0.088
IB	1 (2.3%)	1 (3.7%)	0.682
IIA	19 (43.1%)	10 (37.1%)	0.463
IIB	16 (36.4%)	12 (44.4%)	0.127
IIIA	5 (11.4%)	3 (11.1%)	0.896

BCS: Breast-conserving surgery, **MRM:** Modified radical mastectomy

Table 2: Patients' attributes

	BCS group	MRM group	P
Median age	44 (31-50)	41 (27-49)	0.07
Employment status			
employed	4 (9.1%)	2 (7.4%)	1.000
unemployed	40 (90.9%)	25 (92.6%)	
Smoking			
never	30 (68.2%)	20 (74.1%)	0.795
quit	14 (31.8%)	7 (25.9%)	
Median weight	71.5 (50-107)	75 (55-114)	0.500
Median height	165 (153-172)	165 (150-175)	0.419
Median BMI	27.18 (19.72-39.9)	27.55 (20.44-41.02)	0.629

BCS: Breast-conserving surgery, **MRM:** Modified radical mastectomy, **BMI:** Body mass index

The SF-36 entails questions concerning physical functioning, physical role functioning, emotional role functioning, social role functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality and mental health well-being, which have been addressed directly to the patients. Even though, with regards to the entirety of parameters, the BCS group yielded better results than the MRM group, only two conveyed significant differences. The following subscales in BCS group have shown no significant difference compared with MRM group: physical functioning (67.16 vs 62.59), physical role functioning (55.56 vs 47.73), emotional role functioning (46.91 vs 43.18), social role functioning (67.59 vs 67.11), bodily pain (66.67 vs 65.91) and general health perceptions (69.07 vs 62.84). However, in terms of vitality (63.33 vs 54.89) and mental health (71.70 vs 63.18), the BCS group's scores have been significantly higher than the MRM group's ($p = 0.043$ and $p = 0.023$, respectively) (Table 3).

DISCUSSION

Breast cancer surgery have begun in the 1890s with radical mastectomy, then evolved to MRM in the 1960s and continued on, through the advantages provided by radiation therapy, to the BCS after the 1970s (4). As radical mastectomy has been rendered an outdated surgical technique today, BCS and MRM are the two prevailing choices of breast cancer surgery. Due to conservative surgery being performed in BCS, shape of breast can be substantially maintained. Many issues related to surgery type have been evaluated in literature, including sexual function, quality of life, etc (5,6). Side effects resulting from extensive surgery may not be an issue anymore in BCS, whereas with the addition of RT, patients may experience radiation induced side effects.

Destroyed body image, problems occurring due to surgery/ adjuvant treatments, patients' irritability and fear of death are all factors affecting quality of life in cancer patients. During breast cancer treatment it is aimed to improve the survival rates with maintaining the quality of life of patients,

Table 3: Comparison of the groups' average SF-36 scores

Subscale	BCS group	MRM group	P
Physical functioning	67,16 ± 17,23	62,59 ± 18,83	0,299
Physical role functioning	55,56 ± 35,58	47,73 ± 39,92	0,363
Emotional role functioning	46,91 ± 28,13	43,18 ± 30,99	0,527
Vitality	63,33 ± 19,27	54,89 ± 19,90	0,043
Mental health	71,70 ± 12,60	63,18 ± 18,13	0,023
Social role functioning	67,59 ± 19,38	67,11 ± 28,12	0,881
Bodily pain	66,67 ± 21,87	65,91 ± 26,01	0,780
General health perceptions	69,07 ± 23,45	62,84 ± 20,07	0,168

BCS: Breast-conserving surgery, **MRM:** Modified radical mastectomy

as it is the case with all oncologic approaches. Body mass index, age, adjuvant RT and CT are all factors, that have been widely researched as affecting quality of life (6-8). Our research, however, found no statistically noteworthy difference of these factors and simply has, as its focal point, the comparison of what effects have the two different surgery types on quality of life.

In one of the earliest studies comparing the quality of life between BCS and MRM published by Ganz et al., found no significant differences between those two groups, when it comes to psychological reconciliation and quality of life (9). The authors have largely attributed this surprising outcome to RT performed after BCS. Since then, as research on the matter progressed, several studies have been published, stating that with presumably evolving surgical and RT techniques playing an important role, BCS patients' quality of life is much higher, than the ones who underwent MRM. Engel et al.'s work underlined BCS' superiority to MRM, concerning quality of life in all age groups and concluded that BCS should be ordered to any patient, regardless of age (10). A different study, conducted in Germany, found that the more time passed after the operation, the more apparent became the superior quality of life following BCS, as opposed to MRM (11). Notwithstanding the aforementioned research, a Japanese study reports the possibility of BCS patients, especially in the first few months post-surgery, suffering from higher levels of mental disturbances, linked to fear of relapse (12). Our research shows that quality of life scores in BCS patients are generally higher than MRM patients' scores, as similar with the literature, although the only metrics reflecting significant difference, as previously mentioned, are vitality and mental health.

A publication from Turkey, Kement et al., also compared the quality of life in BCS with MRM patients as well, stating that the values for all SF-36 subscales were higher in BCS patients, as opposed to MRM ones. However, their research showed all value differences to be statistically significant,

except for the vitality and social role functioning aspects (13). Although utilizing a different survey in their research, Zanapalioglu et al.'s work underlines the argument, that BCS patients' quality of life is superior than MRM patients', by comparing general well-being, physical symptoms, role performance, emotional, cognitive and social role functioning, symptom control and body image in the aftermath of the two different surgery types (14).

Even though surveys specific to breast cancer patients like BR-23 survey are available (15), we used SF-36, which measures general quality of life in cancer patients. The most crucial argument to support this decision was the fact that its validity, as a measuring device, has been proven in Turkey.

As BCS is applied more often, number of MRM patients was lower than BCS patients and this was the limitation of our study.

To summarize, young patients who have undergone BCS scored higher on the quality of life measures set by the SF-36 than MRM patients, especially highlighting a significant difference in the vitality and mental health aspects.

Taking into account the similarities of our work to research that has already been published, not only in Turkey but all around the world, the general assumption would be that patients' quality of life treated with BCS are much better than patients treated with MRM.

Acknowledgment

Not applicable.

Author Contributions

Authors indicated that all contributions are equal.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical Approval

This study was approved by local ethics committee of Zonguldak Bulent Ecevit University Clinical Research Ethics Committee (2018-162-20/06)

Peer Review Process

Extremely peer reviewed.

REFERENCES

1. Statistics at www.cancer.org. Accessed Jan 25, 2019.
2. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional well-being for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007064.
3. Pinar R. Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients. *Qual Life Res* 2005;14:259-264.
4. Bulak H. Surgical management of breast carcinoma. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19:352-357.
5. Elmas Ö, Karadeniz Çakmak G, Bakkal BH. A comparison between breast-conserving surgery and modified radical mastectomy concerning the female sexual function in breast cancer patients under 50 years of age. *Turk J Oncol* 2020;35:26-30.
6. Cardoso MJ, Cardoso J, Santos AC, Vrieling C, Christie D, Liljegren G, Azevedo I, Johansen J, Rosa J, Amaral N, Saaristo R, Sacchini V, Barros H, Oliveira MC. Factors determining esthetic outcome after breast cancer conservative treatment. *Breast J* 2007;13:140-146.
7. Wang HT, Barone CM, Steigelman MB, Kahlenberg M, Rousseau D, Berger J, Daum A, Ortegón DP. Aesthetic outcomes in breast conservation therapy. *Aesthet Surg J* 2008;28:165-170.
8. Ozmen T, Polat AV, Kamali Polat A, Bonaventura M, Johnson R, Soran A. Factors affecting cosmesis after breast conserving surgery without oncoplastic techniques in an experienced comprehensive breast center. *Surgeon* 2015;13:139-144.
9. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 1992;69:1729-1738.
10. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: Results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004;10:223-231.
11. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: A population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1311-1318.
12. Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K, Miyake K, Kurebayashi J, Ota K, Kiyono T. The impacts of breast conserving treatment and mastectomy on the quality of life in early-stage breast cancer patients. *Breast Cancer* 1995;2:35-43.
13. Kement M, Gezen C, Aşık A, Karaöz A, Öven Ustaalioğlu B, Bilici A, Mustafa Ö. Meme kanserli Türk kadınlarında meme koruyucu cerrahi ve modifiye radikal mastektomi; yaşam kalitesine yönelik ileriye dönük bir analiz. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31:1377-1384.
14. Zapanalioğlu Y, Atahan K, Gür S, Çökmez A, Tarcan E. Effect of breast conserving surgery in quality of life in breast cancer patients. *J Breast Health* 2009;5:152-156.
15. O'Connell RL, DiMicco R, Khabra K, O'Flynn EA, deSouza N, Roche N, Barry PA, Kirby AM, Rusby JE. Initial experience of the BREAST-Q breast-conserving therapy module. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160:79-89.



Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules in Predicting the Malignancy and the Role of the Cytopathologist

Maligniteyi Öngörmede Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Özellikleri ve Sitopatoloğun Rolü

Elif KILIÇ KAN 

Ondokuz Mayıs University, School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Samsun, Turkey

ORCID ID: Elif Kılıç Kan 0000-0002-9047-3121

Cite this article as: Kılıç Kan E. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules in Predicting the Malignancy and the Role of the Cytopathologist. Med J West Black Sea. 2021;5(1):68-73.

Corresponding Author

Elif Kılıç Kan

E-mail

elifkilickan@yahoo.com

Received

14.09.2020

Revision

25.12.2020

Accepted

05.01.2021

ABSTRACT

Aim: It is very important to determine the correct nodules which should be evaluated with thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and avoid unnecessary operations. In this study, we aimed to analyze the relationship and the compatibility between thyroid FNAB results with ultrasonographic features and the role of the pathologist who examines the specimens.

Material and Methods: 458 patients with nodules who underwent FNAB were included in the study. The relationships between the ultrasonographic features (echogenicity, shape, margin, vascularization and calcification) and biopsy results and, the factor of the pathologist were evaluated retrospectively. Since there was no Bethesda VI (malignant) result, analyzes were made among 5 subgroups. FNAB procedures were considered as, inadequate or nondiagnostic, benign, atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS), follicular neoplasia and suspicion of malignancy.

Results: Solid internal structure, irregular margin, hypoechogenicity, presence of microcalcification, nodules with taller than wide (AP> T) were found significantly different between the subgroups of Bethesda classification system ($p<0.01$, for all features). All suspicious features were found more common in the malignant suspicious nodules than the benign nodules. 63 of 211 preparations (29.8%), which were evaluated as Bethesda I and Bethesda III, were reported by a single pathologist, and statistically significant differences were found in comparison to the other pathologists ($p<0.01$).

Conclusion: Ultrasonography features that include malignancy risk correlate with cytopathology results. The incidence of thyroid nodules is gradually increasing and therefore, it is important to perform biopsies according to ultrasonographic risk stratification. Moreover, working with a thyroid specialist pathologist may minimize the indeterminate results.

Keywords: Thyroid nodule, Ultrasound imaging, Aspiration biopsy, Fine-needle

ÖZ

Amaç: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmesi gereken doğru nodülleri belirlemek ve gereksiz işlemlerden kaçınmak çok önemlidir. Bu çalışmada tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları ile ultrasonografik özellikler arasındaki ilişkiyi ve patoloğun rolünü incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 458 hasta dahil edildi. Ultrasonografik özellikler (ekojenite, şekil, vaskularizasyon, sınır ve kalsifikasyon) ve biyopsi sonuçları ile patoloğ faktörü arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi. Bethesda VI (malign) sonucu olmadığı için 5 alt grup arasında analizler yapıldı. İİAB işlemleri patoloji sonuçları açısından yetersiz, benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon, foliküler neoplazi ve malignite şüphesi olarak değerlendirilmiştir.



Bulgular: Düzensiz sınır, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, ön-arka çapın transvers çapından büyük olması (AP> T) Bethesda alt grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulundu. (ekojenite için $p<0.05$, diğerleri için $p<0.01$). Bethesda I ve Bethesda III olarak değerlendirilen 211 preparatın 63'ü (% 29.8) aynı patolog tarafından rapor edilmiş ve diğer patolojlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.01$).

Sonuç: Ultrasonografik olarak malignite riski içeren özellikler sitopatoloji sonuçları ile korelasyon göstermektedir. Tiroid nodüllerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır, bu nedenle ultrasonografik risk sınıflandırmasına göre biyopsi yapılması önemlidir. Ayrıca tiroid spesifik patoloji ile çalışmak indeterminate sonuçları en aza indirebilir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid nodülü, Ultrasonografi, Aspirasyon biyopsisi, İnce iğne

INTRODUCTION

Although most thyroid nodules show benign features, thyroid gland carcinomas are the most common malignancies in the endocrine system. According to the United States cancer database system (SEER), the incidence of papillary thyroid carcinoma was 4.8 per 100000 in 1975 and 14.9 per 100000 in 2012. Early diagnosis is important because thyroid malignancies mostly have a slow progression, and survival rates are high with appropriate treatment. For this reason, all nodules should be examined for ultrasonographic features and evaluated histopathologically in the case of suspected ultrasonography (US) findings. None of the ultrasonographic features predicts or excludes malignancy by 100% percent. However, the presence of 2 or more suspicious sonographic findings increases the risk of malignancy (1). The most convenient and reliable method that can reveal the histopathological feature of the nodule is thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Performance of biopsy by an experienced clinician with US guidance and evaluation of samples by an experienced cytopathologist increase the diagnostic value. Retrospective studies have shown that, in comparison to palpation, both the false negativity and the non-diagnostic rates are much lower in FNAB performed with US guidance (2).

In this study, we aimed to retrospectively analyze the relationship and the compatibility between thyroid FNAB results and ultrasonographic features with the recommendation of the guidelines and the relationship between cytological results and role of pathologists in a single center.

MATERIALS and METHODS

Four hundred and fifty-eight patients who underwent FNAB on their thyroid nodules between June 2015 and October 2017 at the Endocrinology Clinic of Samsun Research and Training Hospital were included in the study. This study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki, and the protocol for this retrospective analysis was approved by the Local Ethics Committee (Ondokuz Mayıs University, Clinical Research Ethics Committee, 09.07.2020, 2020/462 decision number). The data of the patients were evaluated retrospectively. In all patients, nodule evaluation

was performed with the high-resolution probe (13-5 MHz, linear) of the same ultrasonography device (Siemens Antares). Based on ultrasonography; solid internal structures, irregular borders, hypoechogenicity, presence of microcalcification and nodules with taller than wide (AP>T) were accepted as suspicious features (3).

Three dimensions were measured, and the largest diameter in millimeters was taken into consideration. The echogenicity of the nodules were compared to the surrounding thyroid parenchyma and classified as isoechoic, hypoechoic, hyperechoic and mixed. Mixed echoic nodules were evaluated based on their internal solid components. The echogenicity of the solid portion was categorized as hyperechoic (for nodules showing hyperechogenicity compared to the normal thyroid), isoechoic (for nodules showing isoechogenicity compared to the normal thyroid), or hypoechoic (for nodules showing hypoechogenicity compared to the normal thyroid). The composition of the nodules was classified as solid, cystic, predominantly solid ($\leq 50\%$ cystic components), predominantly cystic lesions ($<50\%$ solid components), or spongiform. The margin was classified as regular or irregular, while calcification was classified as microcalcification, macrocalcification or no calcification. Vascularization was classified as absent vascularity (type 1), perinodular vascularity greater than intranodular vascularity (type 2) or intranodular vascularity greater than peripheral vascularity (type 3). The feature of AP>T was indicated as present or absent.

Fine-needle aspiration biopsies were performed by applying vacuum with a 22-gauge needle. Air-dried specimens were taken for cytopathological examination. The specimens were randomly examined by 7 different pathologists (1st Pathologist, 2nd Pathologist, 3rd Pathologist, 4th Pathologist, 5th Pathologist, 6th Pathologist, 7th Pathologist) according to their working schedule. The results were reported in six different categories according to the Bethesda classification system (4). Bethesda I: nondiagnostic or inadequate, Bethesda II: benign, Bethesda III: atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS), Bethesda IV: follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm, Bethesda V: suspicious for malignancy, Bethesda VI: malignant.

Statistical Analysis

The Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. While evaluating the data of the study, descriptive statistical methods (Mean, Standard Deviation, Median, Frequency, Rate, Minimum, Maximum) were used, and the distribution of the data was evaluated with Shapiro-Wilk Test. Kruskal-Wallis Test was used for comparison of three or more groups that did not show normal distribution of the quantitative data, ANOVA was used for comparison of three or more groups with normal distribution, and post hoc tests were performed to determine the difference. The qualitative data were analyzed with Chi-squared test. Qualitative data were analyzed with the Chi-square test. Fisher-Exact analysis was used for two groups and Monte-Carlo analysis for multiple groups. Significance was evaluated at $p < 0.01$ and $p < 0.05$ levels.

RESULTS

A total of 458 people, 396 women (86.5%) and 62 men (13.5%), were included in the study. The mean age of the patients was 52.07 ± 12.3 years. The mean nodule size was 19.48 ± 7.46 mm. 225 (49.1%) nodules were located on the right lobe, 211 (46.1%) were located on the left lobe, and 22 (4.8%) were located on the isthmus. 202 nodules were isoechoic (44.1%), 129 nodules were hypoechoic (28.2%), 4 nodules were hyperechoic (0.9%), and 123 nodules were mixed (26.8%). 321 nodules were solid (70.1%), 13 nodules were cystic (2.8%), 118 nodules were mixed (predominantly cystic and predominantly solid) (25.8%), and 6 nodules were detected in a spongiform (1.3%) structure. 442 nodules had regular margins (96.5%), and 16 nodules had irregular margins (3.5%). There were microcalcifications (5%) in 23 nodules and macrocalcifications (4.4%) in 20 nodules. Calcification was not observed in 415 nodules (90.6%). 164 (35.8%) had Type 1, 290 (63.3%) had Type 2 and 4 (0.9%) had Type 3 vascularization patterns. The results are shown in Table 1.

When the FNAB procedures were evaluated in terms of the pathology results, 80 (17.5%) were inadequate, 189 (41.3%) were benign, 131 (28.6%) were AUS/FLUS, 42 (9.2%) were follicular neoplasia, and 16 (3.5%) were found to be suspected of malignancy.

Since there was no Bethesda VI (malignant) result in the FNAB results, analyses were conducted among 5 subgroups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and sex ($p = 0.136$, $p = 0.145$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of the nodule sizes and localizations ($p=0.072$, $p= 0.085$). While irregular margins were detected by ultrasonography in 10 of 58 nodules with AUS/FLUS and suspected malignancy, none of the benign nod-

ules had irregular margins ($p < 0.001$). 75% of the nodules were hypoechoic in the group with suspected malignancy, and 19% were hypoechoic in the benign group ($p = 0.001$; $p < 0.01$). When the Bethesda subgroups were compared in terms of nodule calcification, a statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.01$). Microcalcification was detected by 43.8% in the group with suspected malignancy and by 1.6% in the benign group. While none of the benign nodules had AP> T, 12.5% AP> T was found in the malignancy-suspected group ($p = 0.001$; $p < 0.01$). In terms of vascularization, 75% Type 2 and 12.5% Type 3 vascularization results were found in the nodules with suspicion of malignancy, while none of the benign nodules had Type 3 vascularization. The results are shown in Table 2.

A statistically significant difference was found in terms of the results and the pathologists. Bethesda I and Bethesda III that required repeated biopsy were evaluated in terms of the pathologists who examined the results. 32 (40%) of 80 preparations were reported as Bethesda I by the 1st Pathologist, 13 (16.3%) were reported by the 2nd Pathologist, 11 (13.8%) were reported by the 3rd Pathologist, 13 (16.3%) were reported by the 4th Pathologist, 1 (1.3%) was reported by the 5th Pathologist, 8 (10%) were reported by the 6th

Table 1. Characteristics of the patients and thyroid nodules

Characteristics	Results	
Age		
Mean±SD	52.07±12.30	
Min-Max (Median)	17-88 (53.0)	
Nodule Size		
Mean±SD	19.48±7.46	
Min-Max (Median)	1-45 (18.0)	
	Cases [n (%)]	
Gender	Female	396 (86.5)
	Male	62 (13.5)
Echogenicity	Isoechoic	201 (44)
	Hypoechoic	129 (28.1)
	Hyperechoic	4 (0.9)
	Mixed	124 (27)
Margin	Regular	442 (96.5)
	Irregular	16 (3.5)
Calcification	Micro	23 (5)
	Macro	20 (4.4)
	No calcification	415 (90.6)
Vascularization	Type 1	164 (35.8)
	Type 2	290 (63.3)
	Type 3	4 (0.9)
AP>T	Present	4 (0.9)
	Absent	454 (99.1)

Pathologist and, 2 (2.5%) were reported by the 7th Pathologist. Among the 131 preparations reported as Bethesda III, 31 (23.7%) were reported by the 1st Pathologist, 11 (8.4%) were reported by the 2nd Pathologist, 15 (11.5%) were reported by the 3rd Pathologist, 18 (13.7%) were reported by the 4th Pathologist, 15 (11.5%) were reported by the 5th Pathologist, 31 (23.7%) were reported by the 6th Pathologist, and 10 (7.6%) were reported by the 7th Pathologist. The results are shown in Table 3.

DISCUSSION

In this study, when the high-risk features of US and cytopathology results were compared, a statistically significant relationship was found between hypoechogenicity, irregular margin, microcalcification, and AP> T and malignancy in accordance with the literature. Additionally, a statistically sig-

nificant relationship was found between the reports which required repeated biopsy (Bethesda I and Bethesda III) and the pathologists who examined the preparations.

Fine-needle aspiration biopsy is the most reliable and inexpensive method to evaluate thyroid nodules. In ultrasonography, hypoechogenicity, intranodular vascularization, irregular margin, microcalcification and AP>T are risk factors for malignancy. The solid component is the most sensitive sonographic finding for malignancy. However, its specificity is 52-56% (5). The risk of malignancy increases with a decrease in echogenicity. The marked hypoechoic nodule has 92% specificity and 26-41% sensitivity for malignancy (6,7). In our study, while 75% of the nodules with suspected malignancy were hypoechoic, this rate was found to be 19% in the benign nodules.

Table 2: Comparison of Bethesda system subgroups in terms of nodule ultrasonographic characteristics

		Results n (%)					p
		Bethesda I	Bethesda II	Bethesda III	Bethesda IV	Bethesda V	
Gender	Female	63 (15.9)	164 (41.4)	117 (29.5)	39 (9.8)	13 (3.3)	0.145
	Male	17 (27.4)	25 (40.3)	14 (2.,6)	3 (4.8)	3 (4.8)	
Echogenicity	iso	23 (1.4)	109 (54.2)	49 (24.4)	17 (8.5)	3 (1.5)	0.042*
	Hypo	32 (24.8)	36 (27.9)	37 (28.7)	12 (9.3)	12 (9.3)	
	Hyper	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Mixed	22 (17.7)	43 (34.7)	45 (36.3)	13 (10.5)	1 (0.8)	
Margin	Regular	78 (17.6)	189 (42.8)	127 (28.7)	39 (8.8)	9 (2)	0.001**
	Irregular	2 (12.5)	0 (0)	4(25)	3 (18.8)	7 (43.8)	
Calcification	Micro	3 (13)	3 (13)	6 (26.1)	4 (17.4)	7 (30.4)	0.001**
	Macro	7 (35)	11 (55)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	
Vascularization	Type-1	36 (22)	87 (53)	33 (20.1)	6 (3.7)	2 (1.2)	0.001**
	Type-2	43 (14.8)	102 (35.2)	97 (33.4)	36 (12.4)	12 (4.1)	
	Type-3	1 (25)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	
AP>TR	Present	1 (25)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	0.001**
	Absent	79 (17.4)	189 (41.6)	130 (28.6)	42 (9.3)	14 (3.1)	

Chi-Square Test **p<0.01, * p<0.05

Table 3: Comparison of cytology results in terms of pathologists who evaluate the specimens

	Results n (%)							p
	1st Pathologist	2nd Pathologist	3rd Pathologist	4th Pathologist	5th Pathologist	6th Pathologist	7th Pathologist	
Bethesda I	32 (40)	13 (16.3)	11 (13.8)	13 (16.3)	1 (1.3)	8 (10)	2 (2.5)	0.001
Bethesda II	3 (1.6)	35 (18.5)	27 (14.3)	2 (1.1)	54 (28.6)	12 (6.3)	56 (29.6)	
Bethesda III	31 (23.7)	11 (8.4)	15 (11.5)	18 (13.7)	15 (11.5)	31 (23.7)	10 (7.6)	
Bethesda IV	0 (0)	2 (4.8)	2 (4,8)	9 (21.4)	5 (11.9)	14 (33.3)	10 (23.8)	
Bethesda V	0 (0)	6 (37.5)	3 (18,8)	0 (0)	2 (12,5)	2 (12.5)	3 (18.8)	

In comparison to a non-calcified solid nodule, the risk of cancer is 3 times higher in the presence of microcalcification. In predicting malignancy, microcalcification's specificity is 93%, its positive predictive value is 70%, but its sensitivity is 36% (8). Macrocalcification is less specific for malignancy and is often observed in benign multiple nodules. However, its presence in a solitary nodule may be a finding in favor of malignancy by 75%. In our study, microcalcification was detected in 43.8% of the nodules with suspected malignancy and 1.6% of the nodules with benign results. While 5.8% of the nodules with benign results had macrocalcification, none of the patients with suspected malignancy had macrocalcification. Although the margin interpretations of nodules show subjective differences, the specificity of an irregular margin in predicting malignancy is 83-91.8%, and its sensitivity is 48.3-55% (6,7). The results in this study were also compatible with the literature. While nodules that have a dominantly peripheral vascularization are benign, nodules showing a chaotic intranodular bleeding pattern have a potential to become malignant. The specificity of internal hypervascularization in predicting malignancy is 81%, and its sensitivity is 74% (1). In our study, 75% Type 2 and 12.5% Type 3 vascularization patterns were found in the nodules with suspicion of malignancy, while none of the benign nodules had Type 3 vascularization.

Although fine-needle aspiration biopsy is an important technique in evaluation of nodules, the adequacy of the specimen, sampling technique, the experience and skill of the pathologist may cause differences in evaluations. In the cytology of thyroid lesions, diagnostic variations and disagreements between pathologists are encountered, especially for the diagnosis of follicular lesions and follicular neoplasms. In a study in which preparations diagnosed as follicular lesions were examined by 4 different pathologists, a moderate to significant evaluation difference was detected among the pathologists (9). Seok et al. found that, with examination of thyroid FNAB by thyroid specialist cytopathologists, more accurate results could be obtained in a shorter time (10). In another study, it was found that, if the preparations that were reported as AUS / FLUS were reevaluated with the joint examination of at least five pathologists, there was an optimal level of inter-observer consistency, less indetermination and excellent cytohistological compatibility (11). In a review, it was shown that, if thyroid FNAB samples were evaluated by a second cytopathologist, the diagnostic accuracy increased, and clinical management was potentially changed (12). It has also been described as an important diagnostic method for precise recognition and improved accuracy for biopsies, which were originally defined as "uncertain". In our study, 63 of 211 preparations (29.8%), which were evaluated as insufficient and indeterminate, were reported by a single pathologist, and statistically significant differences were found in comparison to the other pathologists.

There were some strengths and limitations of our study. All thyroid US and FNAB procedures were performed by the same clinician. It eliminated clinician-related differences. Furthermore, all FNAB procedures were performed with US guidance. Although we aimed to compare the diagnostic accuracy of different pathologists, histopathological diagnosis could not be used as the reference method because of missing data of operation materials. This was because most of the operations were performed out of our hospital. Since it was a retrospective study, the same specimens could not be evaluated by each pathologist. Additionally, the number of the samples evaluated by each pathologist was small.

In conclusion, the incidence of thyroid nodules is gradually increasing, and therefore, it is important to perform biopsies based on ultrasonographic risk stratification. Working with specific cytopathologists who will be able to evaluate thyroid biopsies will be an appropriate strategy to prevent unnecessary repeated biopsies and operations.

Acknowledgment

We would like to thank the SWOT firm for statistic consultancy.

Ethical Approval

This study was approved by local ethics committee of Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee (2020/462).

Conflicts of Interest

The author E.K.K. has no conflict of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author Contributions

Idea, design, data and literature review, resource search, article writing, analysis were done by author.

REFERENCES

1. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of US and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946.
2. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
3. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European thyroid association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-237.

4. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341-1346.
5. Frates MC, Benson CB. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in US consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
6. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH, Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation: Multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-770.
7. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178: 687-691.
8. Takashima S, Fakuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: Re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995;23:179-184.
9. Clary KM, Condel JL, Liu Y, Johnson DR, Grzybick DMi, Raab SS. Variability in the fine needle aspiration biopsy diagnosis of follicular lesions of the thyroid gland. *Acta Cytol* 2005;49:378-382.
10. Seok JY, An J, Cho HY. Improvement of diagnostic performance of pathologists by reducing the number of pathologists responsible for thyroid fine needle aspiration cytology: An institutional experience. *Diagn Cytopathol* 2018;46:561-567.
11. Jing X, Knoepp SM, Roh MH, Hookim K, Placido J, Davenport R, Rasche R, Michael CW. Group consensus review minimizes the diagnosis of "follicular lesion of undetermined significance" and improves cytohistologic concordance. *Diagn Cytopathol* 2012;40:1037-1042.
12. Gerhard R, Boerner SL. The value of second opinion in thyroid cytology: A review. *Cancer Cytopathology* 2014;122:611-619.





Determination of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients at Risk of Breast and/or Ovarian Cancer by Next Generation Sequencing in the Isparta Region

Isparta Bölgesinde Meme ve/veya Over Kanseri Riski Taşıyan Hastalarda BRCA1 ve BRCA2 Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Belirlenmesi

Muhammet Yusuf TEPEBAŞI¹ , Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK¹ , Halil ÖZBAŞI¹ ,
Pınar ASLAN KOŞAR² 

¹ Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Isparta, Turkey

² Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Isparta, Turkey

ORCID ID: Muhammet Yusuf Tepebaşı 0000-0002-1087-4874, Kuyaş Hekimler Öztürk 0000-0002-7075-8875,
Halil Özbaş 0000-0002-7561-1450, Pınar Aslan Koşar 0000-0003-2602-5145

Cite this article as: Tepebaşı MY, Hekimler Öztürk K, Özbaş H, Aslan Koşar P. Determination of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients at Risk of Breast and/or Ovarian Cancer by Next Generation Sequencing in the Isparta Region. Med J West Black Sea. 2021;5(1):74-79.

Corresponding Author

Muhammet Yusuf Tepebaşı

E-mail

gultepe74@windowslive.com

Received

23.09.2020

Revision

27.01.2021

Accepted

29.01.2021

ABSTRACT

Aim: The tumor suppressor genes BRCA1 and BRCA2 are used for screening and diagnosis of breast and/or ovarian cancers. BRCA1 / BRCA2 genes are associated with 20-25% of these diseases. The spectrum and prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations are different in each population. Determining the prevalence of pathogenic mutations in susceptibility genes and identifying new mutations are important for developing national health policies. In this retrospective study, mutations in the BRCA1 / 2 genes of patients who applied to Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Medical Genetics Clinic between 2018-2020 with the suspicion of breast / or ovarian cancer in the Isparta region were investigated.

Material and Methods: In our study, BRCA1 and BRCA2 gene mutation analyzes were performed by Next Generation Sequencing (NGS) method in 76 patients who applied to the Medical Genetics Clinic with the indication of breast cancer, breast mass, family history, and ovarian cancer.

Results: As a result of our data analysis, 4 pathogenic, 1 likely pathogenic, 5 variants of unknown significance (VUS), and 11 benign variants were detected in the BRCA1 gene. Also, 3 pathogenic, 3 VUS, 11 benign, and 1 new variant were detected in the BRCA2 gene.

Conclusion: We believe that the results of our study will contribute to the determination of the prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations and the detection of breast and/or ovarian cancer.

Keywords: BRCA1 and BRCA2 gene, Breast and/or ovarian cancer, Next Generation Sequencing

ÖZ

Amaç: Tümör baskılayıcı genler BRCA1 ve BRCA2, meme ve / veya over kanserlerinde tarama ve teşhis için kullanılmaktadır. BRCA1 / BRCA2 genleri bu hastalıkların % 20-25'i ile ilişkilidir. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarının spektrumu ve prevalansı her popülasyonda farklıdır. Duyarlılık genlerindeki patojenik mutasyonların prevalansını belirlemek ve yeni mutasyonları tanımlamak ulusal sağlık politikaları geliştirmek için önemlidir. Bu retrospektif çalışmada, Isparta bölgesinde meme / veya over kanser şüphesi ile 2018-2020 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Kliniği'ne başvuran hastaların BRCA1/2 genlerindeki mutasyonlar araştırılmıştır.



Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda meme kanseri, memede kitle, aile öyküsü ve over kanseri endikasyonu ile Tıbbi Genetik Kliniğine başvuran 76 hastanın Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyon analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Verileri değerlendirmelerimiz sonucunda, BRCA1 geninde 4 patojenik, 1 muhtemel patojenik, 5 önemi bilinmeyen varyant (VUS) ve 11 benign varyant tespit edildi. Ayrıca BRCA2 geninde 3 patojenik, 3 VUS, 11 benign ve 1 yeni varyant tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilerin BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarının prevalansının belirlenmesine ve meme ve / veya over kanserinin saptanmasına katkıda bulunacağına inanıyoruz.

Anahtar Sözcükler: BRCA1 ve BRCA2 gen, Meme ve/veya over kanseri, Yeni nesil dizileme

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer type seen in women all over the world and in our country (1). The prevalence of breast cancer in women in the world is 43.1 / 100,000 and it is 7.32 / 100,000 in Turkish women (2, 3). Ovarian cancer is the second most common gynecological cancer and is known as the deadliest gynecological cancer (4). According to the Turkey Statistical Institute data from 2009, the incidence of ovarian cancer in women in Turkey was reported to be 3.9% (5). The number of people who get both types of cancer and die is increasing every year.

Some factors such as age, gender, diet, reproductive history, hormone use, exposure to radiation, obesity, lack of breastfeeding, family history of breast cancer, and genetic predisposition have been found to increase the risk of breast cancer (6, 7). It has been demonstrated that the rate of genetic predisposition in breast and ovarian cancers is seen in a few generations in 15-20% of all cases (5). BRCA1 gene 17q12-21 and BRCA2 gene are located on chromosome regions 13q12-13, and germline mutations in these genes increase susceptibility to breast and/or ovarian cancer (8, 9). The germline mutations that occur in BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes are inherited autosomal dominantly and are linked to hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) (10). Detecting mutations in BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes has become faster and easier thanks to the new generation sequencing technology. As a result of the studies conducted to date, 2987 germline pathogenic or possible pathogenic variants in the BRCA1 gene and 3407 pathogenic or possible pathogenic variants in the BRCA2 gene were specified in the Clinvar database. In addition to the recognized pathogenic or likely pathogenic variants, a large number of variants are classified as unknown significance (VUS). The rate of VUS variants is influenced by regional differences and the knowledge of common polymorphisms in a national population database. In addition, since the genome database of the Turkish population has not been completed yet, it could not be used in our study. The presence of inherited BRCA1 and BRCA2 gene mutations varies widely between populations. Investigations have shown that such dominant mutations in these genes are the 5382insC and the 185delAG in BRCA1 and the 6174delT in BRCA2 whereas the 5382insC in exon

20 of BRCA1 is one of the most common mutations in Central and Eastern Europeans (2, 11, 12). This exon also contains the 5331G>A BRCA1 mutation recently shown to be a founder mutation in Greek Europeans (13). The 185delAG was also observed in non-Ashkenazi Jews and non-Jewish individuals from several ethnic backgrounds (14-17).

As a result of the studies you have done above, it has been determined that BRCA gene mutations show ethnic and regional differences. Therefore, studies are needed to better understand the mutations that occur in BRCA1 and BRCA2 genes and to predict cancer risk in Turkish population.

MATERIAL and METHODS

Sample Collection

5 ml peripheral blood EDTA tubes were included in the study to detect BRCA1 and BRCA2 whole gene mutations from individuals who were diagnosed with breast and/or ovarian cancer, had a breast mass or family history, and were referred to the Medical Genetics outpatient clinic. DNA isolation was performed without waiting for the samples.

DNA Isolation

DNA isolation was done from patients' peripheral blood samples. Spin column-based extraction was performed on a MagPurix apparatus containing the MagPurix® Blood DNA Extraction Kit 200 (Zinexts Life Science Corp., Taiwan) following the manufacturer's instructions. After DNA extraction in all samples was stored at -20 ° C. Before the analysis, the DNA concentration was determined by Qubit fluorometer.

Next-Generation Sequencing (NGS)

Targeted (target regions in BRCA1 and BRCA2 genes) Oncomine BRCA1 and BRCA2 panels containing 167 base pairs (bp) were used in 3 primer pools for NGS analysis (Life Technologies, USA).

Multiplex PCR was performed using 50-100 ng genomic DNA with a premixed primer pool and Oncomine HiFi Master mix. PCR conditions, according to the manufacturer's protocol; 2 minutes. 99 ° C, 15 sec 99 ° C, 4 min 60 ° C (19 cycles) and a maximum of 16 hours at 10 ° C in the final. The PCR amplicons were treated with 2 IL FuPa reagent for 10 minutes, then treated with 60 ° C for 10 minutes at

50 ° C, 55 ° C for 10 minutes, and then for 20 minutes. The amplicons were designed for 30 minutes at 22 minutes and then at 72 ° C for 20 minutes.

The primary sequences were then partially cleaved, adapters, and barcodes were ligated as described in the Ampli-con Lara Ion AmpliSeq library preparation protocol. Each library is marked with a unique adapter provided in Ion Xpress Barcode Adapters 1 to 16 Kit (Life Technologies). Purified libraries were measured using the AMPure™ XP Reagent kit, diluted to approximately 100 pmol / L, and combined in an equimolar ratio. The enriched preparations used freshly prepared library stock dilutions on the same day for the preparation of template-positive ion sphere particles. The automated protocols were performed according to the version of the manual and using the 200-bp chemical kits for the Ion OneTouch 2 System and the Ion OneTouch ES Instrument (Carlsbad/USA).

Data Analysis

The sequence data were evaluated using the standard Ion Torrent Suite™ Software running on the Torrent Server. The raw signal data were analyzed using Torrent Suite™ version 5.10. The analysis included a reference to the human genome 19 (h19), removal of PCR duplications, control of mapping quality, adapter trimming, evaluation of quality score, coverage analysis, and variant nomenclature. Coverage analysis and variant nomenclature were evaluated using Torrent Variant Caller plugin software on Torrent Server. Following data analysis, annotation of single nucleotide variants, insertion, deletion, and junction changes was performed by the Ion Reporter™ Server System, which identifies unnamed mutations. The sequence data were visually confirmed with the Integrative Genomics Viewer (IGV) and any sequence alignment or variant naming error artifact was discarded. Non-anonymous mutations were disclosed using ClinVar and VarSome (18).

RESULTS

Between 2018-2020, the data of individuals who were diagnosed with breast and/or ovarian cancer, breast mass, or family history, who applied to the Medical Genetics Clinic of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, were evaluated. The results of 76 patients with mutations in the BRCA1 and BRCA 2 genes were included in the study and were evaluated.

The clinical and demographic characteristics of 76 patients screened for BRCA1 and BRCA2 gene mutations are shown in table 1. According to the clinical characteristics of the patients, breast cancer, breast mass, family history of cancer, and ovarian cancer were determined (Table 1).

As a result of our assessment, BRCA1 gene mutation data analysis revealed 4 pathogenic, 1 likely pathogenic, 5 un-

certain variant (VUS), and 11 benign variants (Table 2). Besides, as a result of BRCA2 gene mutation data analysis, 3 pathogenic, 3 uncertain variants (VUS), 11 benign variants, and 1 Novel variant (Table 3).

We evaluated BRCA1 and BRCA2 mutation analysis results in terms of breast cancer, breast mass, family history, and ovarian cancer. According to the results obtained in the BRCA1 gene; breast cancer patients; 2 likely pathogenic and 1 VUS, 2 pathogenic, breast mass; 1 VUS, family history; 2 likely pathogenic, 4 VUS 1 pathogenic, ovarian cancer; 1 VUS. Also, according to the results obtained in the BRCA2 gene; breast cancer patients; 2 likely pathogenic, 1 VUS and 3 pathogenic and 1 Novel variant, breast mass; 1 VUS, ovarian cancer; 1 VUS (Table 4).

DISCUSSION

Our aim in this study was to determine the distribution of mutations in BRCA1 and BRCA2 genes and contribute to the prediction of cancer in the Turkish population. Also, the patients were grouped according to breast mass, family history, and ovarian cancer indications, and the distribution of BRCA1 and BRCA2 gene mutations were determined.

A wide range of variation has been reported for BRCA1 and BRCA2 gene mutations in different populations. As a result of the studies, it was determined that the most common BRCA1 gene mutation in all societies was 5382insC (c.5266dupC) (19). It has been determined that this mutation is seen especially in Ashkenazi Jewish and Russian populations (20). It is also common in European countries, but it has been reported that it is rare in Asia and America (21). Also, c.185delAG in the BRCA1 gene is common in the Ashkenazi Jewish, Asia, American, Africa, and European populations. c.6174delT in the BRCA2 gene is common in the Ashkenazi Jewish. BRCA1: c.5266dupC has also been found to be one of the most common mutations in many countries (2). BRCA1: c.2800C>T and BRCA2: c.5969delA are the second most common mutations. We could not detect any of these mutations in our study. In Spain, the c.5123C> A mutation in the BRCA1 gene is reported as a common mutation (22). In our study, we detected this mutation in a Turkish population (Table 2).

Table 1: Demographic characteristics of patients with mutations detected according to their indications

Indication	Patient Number (%)	Age (Mean±SD)
Breast cancer	42 (55.3)	47.2±12.6
Mass in the breast	14 (18.4)	39.9±15.2
Family history	14 (18.4)	44.6±14.9
Over cancer	6 (7.9)	46.6±15.6
Total	76 (100)	45.4±13.8

Table 2: Mutations in the BRCA1 gene in patients

	Gene	Coding	Predicted effect	RS number	Type	ClinVar
1	BRCA1	c.3113A>G	p.Glu1038Gly	rs16941	SNV	Benign
2	BRCA1	c.3548A>G	p.Lys1183Arg	rs16942	SNV	Benign
3	BRCA1	c.2612C>T	p.Pro871Leu	rs799917	SNV	Benign
4	BRCA1	c.4900A>G	p.Ser1634Gly	rs1799966	SNV	Benign
5	BRCA1	c.2077G>A	p.Asp693Asn	rs4986850	SNV	Benign
6	BRCA1	c.1067A>G	p.Gln356Arg	rs1799950	SNV	Benign
7	BRCA1	c.4837A>G	p.Ser1613Gly	rs1799966	SNV	Benign
8	BRCA1	c.4946T>C	p.Met1649Thr	rs4986854	SNV	Benign
9	BRCA1	c.3119G>A	p.Ser1040Asn	rs4986852	SNV	Benign
10	BRCA1	c.1865C>T	p.Ala622Val	rs56039126	SNV	Benign
11	BRCA1	c.4883T>C	p.Met1628Thr	rs4986854	SNV	Benign
12	BRCA1	c.4417T>C	p.Ser1473Pro	rs398122686	SNV	VUS
13	BRCA1	c.4039A>G	p.Arg1347Gly	rs28897689	SNV	Likely pathogenic
14	BRCA1	c.2959A>T	p.Lys987Ter	rs878854941	SNV	Pathogenic
15	BRCA1	c.2685_2686delAA	p.Pro897fs	rs80357636	FS	Pathogenic
16	BRCA1	c.391A>T	p.Arg131Ter	rs80357207	SNV	Pathogenic
17	BRCA1	c.3955G>A	p.Gly1319Ser	rs431825403	SNV	VUS
18	BRCA1	c.4366A>G	p.T1456A	rs786201835	SNV	VUS
19	BRCA1	c.3784T>C	p.S1262P	rs1011096937	SNV	VUS
20	BRCA1	c.1747A>G	p.K583E	rs80356928	SNV	VUS
21	BRCA1	c.5123C>A	p.A1708E	rs28897696	SNV	Pathogenic

fs: Frameshift, **SNV**: Single-nucleotide variant, **DEL**: Deletion, **RS Number**: Mutation type according to the Human Genome Variant Society (HGVS) nomenclature, **VUS**: Uncertain variant

Table 3: Mutations in the BRCA2 gene in patients

	Gene	Coding	Predicted effect	RS number	Type	ClinVar
1	BRCA2	c.1114A>C	p.Asn372His	rs144848	SNV	Benign
2	BRCA2	c.2971A>G	p.Asn991Asp	rs1799944	SNV	Benign
3	BRCA2	c.5744C>T	p.Thr1915Met	rs4987117	SNV	Benign
4	BRCA2	c.125A>G	p.Tyr42Cys	rs4987046	SNV	Benign
5	BRCA2	c.9976A>T	p.Lys3326Te	rs11571833	SNV	Benign
6	BRCA2	c.5312G>A	p.Gly1771Asp	rs80358755	SNV	Benign
7	BRCA2	c.5590G>A	p.Asp1864Asn	rs587781536	SNV	VUS
8	BRCA2	c.2951A>G	p.Glu984Gly	rs767964776	SNV	VUS
9	BRCA2	c.6172T>A	p.Phe2058Ile	rs80358857	SNV	VUS
10	BRCA2	c.10234A>G	p.Ile3412Val	rs1801426	SNV	Benign
11	BRCA2	c.865A>C	p.Asn289His	rs766173	SNV	Benign
12	BRCA2	c.1054T>C	p.Tyr352His	rs542343726	SNV	Benign
13	BRCA2	c.7544C>T	p.Thr2515Ile	rs28897744	SNV	Benign
14	BRCA2	c.9018C>G	p.Tyr3006Ter	rs80359154	SNV	Pathogenic
15	BRCA2	c.8395delA	p.Arg2799fs	rs80359709	fs	Pathogenic
16	BRCA2	c.4258G>T	p.Asp1420Tyr	rs28897727	SNV	Benign
17	BRCA2	c.3751_3752dupA	p.Thr1251fs	rs397507683	fs	Pathogenic
18	BRCA2	c.3719_3720delTG	p.L1240X	-	DEL	Novel variant

fs: Frameshift, **SNV**: Single-nucleotide variant, **DEL**: Deletion, **RS Number**: Mutation type according to the Human Genome Variant Society (HGVS) nomenclature, **VUS**: Uncertain variant

Table 4: Likely pathogenic, VUS (Variant of uncertain significance) and pathogenic variants in BRCA1 and BRCA2 genes in patients with breast cancer, mass in the breast, family history, and over cancer

Clinical Characteristic	Gene	Likely pathogenic	VUS	Pathogenic	Novel Variant
Breast cancer	BRCA1	c.4039A>G p.Arg1347Gly (rs28897689) c.3955G>A p.Gly1319Ser (rs431825403)	c.4417T>C p.Ser1473Pro (rs398122686)	c.2959A>T p.Lys987Ter (rs878854941) c.391A>T p.Arg131Ter (rs80357207)	-
	BRCA2	c.865A>C p.Asn289His (rs766173) c.2951A>G p.Glu984Gly (rs767964776)	c.5590G>A p.Asp1864Asn (rs587781536)	c.8395delA p.Arg2799fs (rs80359709) c.9018C>G p.Tyr3006Ter (rs80359154) c.3751_3752dupA p.Thr1251fs (rs397507683)	c.3719_3720delTG p.L1240X
Mass in breast	BRCA1	-	c.4417T>C p.Ser1473Pro (rs398122686)	-	-
	BRCA2	-	c.6172T>A p.Phe2058Ile (rs80358857)	-	-
Family history	BRCA1	c.3955G>A p.G1319S (rs431825403) c.3784T>C p.S1262P (rs1011096937)	c.4417T>C p.Ser1473Pro (rs398122686) c.4366A>G p.T1456A (rs786201835) c.1747A>G p.K583E (rs80356928) c.3784T>C p.S1262P (rs1011096937)	c.5123C>A p.A1708E (rs28897696)	-
	BRCA2	-	-	-	-
Over cancer	BRCA1	-	c.4417T>C p.Ser1473Pro (rs398122686)	-	-
	BRCA2	-	c.6172T>A p.Phe2058Ile (rs80358857)	-	-

fs: Frameshift, **SNV:** Single-nucleotide variant, **DEL:** Deletion, **RS Number:** Mutation type according to the Human Genome Variant Society (HGVS) nomenclature, **VUS:** Uncertain variant

Common mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in our study are shown in tables 2 and 3. From the data obtained as a result of the screening of the BRCA1 and BRCA2 genes in 1419 Turkish breast and ovarian cancer patients in 2019, we found that only the c.8395delA and c.3751_3752dupA pathological mutations in the BRCA2 gene were the same (23). Also, as a result of our analysis, we detected a c.3719_3720delTG Novel variant in the BRCA2 gene.

In conclusion, we think that by analyzing BRCA1 and BRCA2 gene mutations in our study, we will contribute to the determination of the prevalence of these mutations in the Turkish population.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

All of the authors contributed to the design of the study, the collection of samples, the analysis, and the interpretation of data.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Financial Support

None

Ethical Approval

This study was approved by the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine ethics committee with the date of 10.08.2020 and number 220.

Peer Review Process

Extremely peer-reviewed

REFERENCES

- Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(S3):43-46.
- Laitman Y, Friebel TM, Yannoukakos D, Fostira F, Konstantopoulou I, Figlioli G, Bonanni B, Manoukian S, Zuradelli M, Tondini C, Pasini B, Peterlongo P, Plaseska-Karanfilska D, Jakimovska M, Majidzadeh K, Zarinfam S, Loizidou MA, Hadjisavvas A, Michailidou K, Kyriacou K, Behar DM, Molho RB, Ganz P, James P, Parsons MT, Sallam A, I Olopade O, Seth A, Chenevix-Trench G, Leslie G, McGuffog L, Marafie MJ, Megarbane A, Al-Mulla F, Rebbeck TR, Friedman E. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 pathogenic sequence variants in Middle Eastern, North African, and South European countries. *Hum Mutat* 2019;40(11):e1-e23.
- Egeli U, Cecener G, Tunca B, Tasdelen I. Novel germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish women with breast and/or ovarian cancer and their relatives. *Cancer Invest* 2006;24(5):484-491.
- Ueland FR. A perspective on ovarian cancer biomarkers: past, present and yet-to-come. *Diagnostics* 2017;7(1):14.
- Yazıcı H, Kılıç S, Akdeniz D, Şükrüoğlu Ö, Tuncer ŞB, Avşar M, Kuru G, Çelik B, Küçük S, Saip P. Frequency of rearrangements versus small indels mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish patients with high risk breast and ovarian cancer. *Eur J Breast Health* 2018;14(2):93-99.
- Akkuzu MZ, Küçüköner M, Irtegun S, Akdeniz N, URAKÇI Z, Kaplan MA, Büyükbayram H, Işıkdöğün A. Meme Kanseriinde Brca-1 ve Brca-2'de Sık Görülen Polimorfizm Mutasyonların Bölgeimizde Varlığı. *Dicle Tıp Dergisi* 2019;46(4):623-631.
- Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:369.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378(6559):789-792.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302(5645):643-646.
- Gorski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Menkiszak J, Gronwald J, Pluzańska A, Bebenek M, Fischer-Maliszewska L, Grzybowska E, Narod SA, Lubirski J. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1963-1968.
- Tereschenko IV, Basham VM, Ponder BA, Pharoah PD. BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer. *Hum Mutat* 2002;19(2):184-188.
- Anagnostopoulos T, Pertesi M, Konstantopoulou I, Armaou S, Kamakari S, Nasioulas G, Athanasiou A, Dobrovic A, Young MA, Goldgar D, Fountzilias G, Yannoukakos D. G1738R is a BRCA1 founder mutation in Greek breast/ovarian cancer patients: Evaluation of its pathogenicity and inferences on its genealogical history. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(2):377-385.
- Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, Weinberg N, Amir G, Sagi M, Zlotogora J, Heching N, Peretz T. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *Am J Hum Genet* 1997;60(3):505-514.
- Bruchim Bar-Sade R, Kruglikova A, Modan B, Gak E, Hirsh-Yechezkel G, Theodor L, Novikov I, Gershoni-Baruch R, Risel S, Papa MZ, Ben-Baruch G, Friedman E. The 185delAG BRCA1 mutation originated before the dispersion of Jews in the diaspora and is not limited to Ashkenazim. *Human molecular genetics* 1998;7(5):801-805.
- Shiri-Sverdlov R, Gershoni-Baruch R, Ichezekel-Hirsch G, Gotlieb WH, Bar-Sade RB, Chetrit A, Risel S, Modan B, Friedman E. The Tyr978X BRCA1 mutation in non-Ashkenazi Jews: Occurrence in high-risk families, general population and unselected ovarian cancer patients. *Community Genet* 2001;4(1):50-55.
- Berman DB, Costalas J, Schultz DC, Grana G, Daly M, Godwin AK. A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res* 1996;56(15):3409-3014.
- Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, Maglott DR. ClinVar: Public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res* 2013;42(D1):D980-D985.
- Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:928562.
- Csokay B, Tihomirova L, Stengrevics A, Sinicka O, Olah E. Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia. *Hum Mutat* 1999;14(1):92.
- Hamel N, Feng B-J, Foretova L, Stoppa-Lyonnet D, Narod SA, Imyanitov E, Sinilnikova O, Tihomirova L, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, v O Hansen T, Nielsen FC, Thomassen M, Yannoukakos D, Konstantopoulou I, Zajac V, Ciernikova S, Couch FJ, Greenwood CMT, Goldgar DE, Foulkes WD. On the origin and diffusion of BRCA1 c. 5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet* 2011;19(3):300-306.
- de Juan Jiménez I, Casado ZG, Suela SP, Cardeñosa EE, Guerrero JAL, Huerta ÁS, González IC, Heras ABS, Fita MJJ, García IT, Ponce CG, de Dueñas EM, Noguera IR, Trejo DS, Sáez MG, Gilibert PB. Novel and recurrent BRCA1/BRCA2 mutations in early onset and familial breast and ovarian cancer detected in the Program of Genetic Counseling in Cancer of Valencian Community (eastern Spain). Relationship of family phenotypes with mutation prevalence. *Fam Cancer* 2013;12(4):767-777.
- Bahsi T, Erdem HB. Spectrum of BRCA1/BRCA2 variants in 1419 Turkish breast and ovarian cancer patients: a single center study. *Turkish Journal of Biochemistry* 2019;45(1):83-90.

Cerrahi Dumanın Ameliyathane Çalışanlarına Etkisi

The Effect of Surgical Smoke on Operating Room Employees

Nida AYDIN¹ , Ufuk KAYA² , Ümran DAL YILMAZ³ 

¹ Yakın Doğu Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Lefkoşa, KKTC

² Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Lefkoşa, KKTC

ORCID ID: Nida Aydın 0000-0002-3590-9092, Ufuk Kaya 0000-0002-0911-4886, Ümran Dal Yılmaz 0000-0002-9482-6983

Bu makaleye yapılacak atıf: Aydın N, Kaya U, Dal Yılmaz Ü. Cerrahi Dumanın Ameliyathane Çalışanlarına Etkisi. Med J West Black Sea. 2021;5(1):80-85.

Sorumlu Yazar

Nida Aydın

E-posta

nida.aydin@neu.edu.tr

Geliş Tarihi

23.09.2020

Revizyon Tarihi

08.01.2021

Kabul Tarihi

15.01.2021

ÖZ

Amaç: Bu araştırma, ameliyathane çalışanlarının cerrahi duman konusunda görüşlerini belirlemek ve cerrahi dumanın etkilerine maruz kalan sağlık çalışanlarında meydana gelen belirtileri, bulguları ve aldıkları önlemleri saptamak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı tipte olan araştırma Kasım 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırma KKTC'de bir üniversite hastanesindeki 67 ameliyathane çalışanı (doktor, hemşire, sağlık teknisyeni) ile tamamlanmıştır. Araştırma verileri, sosyodemografik özellikler ve cerrahi duman ile ilgili soruları içeren anket formu kullanılarak toplanmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırma kapsamına alınan bireylerin %82,1'i cerrahi dumana maruz kaldığını düşünmektedir. Cerrahi dumana maruz kalan bireylerin; baş ağrısı (%47,8), bulantı (%35,8), öksürük ve boğazda yanma (%31,3), göz iritasyonu ve yaşarması (%29,9) ve solunum problemi (%22,4) yaşadıkları saptanmıştır. Çalışanların cerrahi dumandan korunmak için cerrahi maske (%77,6), aspirasyon kateteri (%55,2), önlük (%28,4) ve gözlük (%26,9) kullandığı ayrıca cerrahi duman hakkında eğitim almak istedikleri (%77,6) görülmüştür.

Sonuç: Ameliyathanelerde cerrahi dumandan korunmaya yönelik alınan önlemlerin yetersiz olduğu ve çalışanların birçok semptom yaşadığı görülmüştür. Ameliyathanelerde cerrahi dumandan korunmaya yönelik önlemlerin alınması ve yazılı protokollerin oluşturulması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ameliyathane, Mesleki maruziyet, İş sağlığı

ABSTRACT

Aim: This research was carried out to determine the opinions of operating room workers about surgical smoke and to determine the symptoms, findings and precautions that occurred in health care workers exposed to smoke.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted between November 2019-January 2020. The research was completed with 67 operating room employees (doctors, nurses, health technicians) in a university hospital in the TRNC. The research data were collected using a questionnaire containing questions about sociodemographic features and surgical smoke. Descriptive statistics were used in the analysis of the data.

Results: 82.1% of individuals think that they are exposed to surgical smoke. Among individuals exposed to surgical smoke; They experienced headache (47.8%), nausea (35.8%), cough and throat burning (31.3%), eye irritation and epiphora (29.9%) and respiratory problem (22.4%). It has been observed that employees have used surgical masks (77.6%), aspiration catheter (55.2%), gowns (28.4%) and medical goggles (26.9%) and they want to receive training on surgical smoke (77.6%) to protect from surgical smoke.

Conclusion: It has been observed that the measures taken for surgical smoke protection in the operating rooms were insufficient and the employees experienced many symptoms. It is recommended to take precautions for surgical smoke protection and to establish written protocols in the operating rooms.

Keywords: Operating rooms, Occupational exposure, Occupational health

GİRİŞ

Ameliyathaneler, ileri teknoloji içeren araç gereçlerin kullanıldığı, birçok cerrahi teknik ve yöntemin uygulandığı, tüm bunların bir ekip çalışması olarak gerçekleştiği yerlerdir. Ancak ameliyathanelerde kullanılan araç gereçler, hızlı ve riskli işlemler, hasta ve çalışan sağlığı için risk oluşturabilmektedirler (1-3). Bu risklerden biri de cerrahi dumandır (3,4). Koter dumanı, duman bulutu, aerosol, biyoaerosol, hava kirleticiler gibi çeşitli isimlerle tanımlanan cerrahi duman, ameliyathanelerde kullanılan enerji bazlı cihazların (elektrokoter, lazer, ultrasonik aletler, yüksek hızlı matkaplar, testere gibi) kullanımı sırasında ortaya çıkan yüksek ısının, protein ve diğer organik maddeleri yakması ve çevre doku hücrelerinde nekroza sebep olması sonucunda dokulardaki yağ ve proteinin parçalanarak buharlaşması ile ortaya çıkmaktadır (1,2,5-7). Kokusu olan ve gözle görülebilen cerrahi dumanın %95'i sudur; fakat geriye kalan %5'lik kısmı ölü ve canlı hücre materyallerden, kan parçaları, virüs, bakteri ve toksik gazdan oluşur (7-10). Cerrahi dumandaki bakteri ve virüsler 72 saate kadar yaşayabilmekte ve partikül boyutu arttıkça çalışma alanından 1 metre uzağa kadar gidebilmektedirler (9,11). Cerrahi duman mutajen, karsinojenik, kötü kokulu olmakla birlikte hastaların ve ameliyathane çalışanlarının üzerinde çeşitli sağlık sorunlarına neden olmaktadır (1,3,7). Amerika İş Güvenliği ve Sağlık İdaresi (The Occupational Safety and Health Administration, OSHA) her yıl 500.000'den fazla sağlık çalışanının cerrahi dumana maruz kaldığını belirtmektedir (12).

Cerrahi duman ile yayılan bileşenlere uzun süre maruz kalan ameliyathane çalışanlarında; baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, öksürük, hapsirme, boğazda yanma, göz iritasyonu ve yaşarması, saçlarda koku, solunum güçlüğü, hipoksi, havayolu inflamasyonu, halsizlik, güçsüzlük, konjonktivit, dermatit, kas ağrısı, kramp, anemi, rinit, astım, anksiyete ve hepatit gibi sağlık sorunları görülmektedir (2,3,9,11). Literatürde cerrahi dumanın uzun vadeli etkileri tam belirtilmemekle beraber yol açtığı olası sağlık sorunlarına yönelik önlemler alınması gerektiği vurgulanmaktadır (3,5,6,9). Cerrahi dumana karşı birçok uluslararası sağlık kuruluşu tarafından kılavuzlar geliştirilmiştir. Kılavuzlarda öncelikle sağlık çalışanlarının cerrahi dumana maruz kalma riskleri hakkında farkındalıklarının oluşturulması gerektiği, dumansız cerrahi ortamın oluşturulması, dumandan korunmak için uygun koruyucu ekipman kullanımı ve duman tahliye sistemlerinin gerekliliği ve bu konularda personel eğitiminin önemi belirtilmiştir (13,14).

Cerrahi dumanın zararlı etkileri yıllardır bilinmesine rağmen, kanıtlar perioperatif ekip üyelerinin genellikle bu etkiler hakkında bilgi sahibi olmadıklarını ve duman tahliye kılavuzlarına uymadıklarını göstermektedir (7,15,16). Ameliyathane hastanın ve sağlık çalışanlarının sağlığını olumsuz yönde etkileyebilen bu konu hakkında Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde (KKTC) yapılmış olan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma, KKTC'de bulunan bir üniversite hastanesinin ameliyathanesinde çalışan doktor, hemşire ve sağlık teknisyenlerinin cerrahi duman konusunda görüşlerini belirlemek ve cerrahi dumanın etkilerine maruz kalan sağlık çalışanlarında meydana gelen belirti, bulguları ve aldıkları önlemleri saptamak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu araştırma, KKTC'de özel bir üniversite hastanesinde Kasım 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında, tanımlayıcı olarak yapılmıştır. Araştırmanın evrenini ilgili hastane ameliyathanesi sağlık çalışanları (doktor, hemşire, sağlık teknisyenleri) oluşturmuş ve örneklem seçimine gidilmeden evrenin tamamına ulaşılmaya çalışılmıştır. Ameliyathane toplam 83 (28 doktor, 31 hemşire, 24 sağlık teknisyeni) sağlık çalışanı bulunmaktadır. Araştırma izinli ya da raporlu olan bireyler dışında, çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 67 sağlık çalışanı ile tamamlanmıştır.

Araştırma verileri; cerrahi dumanın riskleri, semptomları ve korunmaya yönelik ilgili literatür doğrultusunda hazırlanan veri toplama formu kullanılarak anket yöntemiyle toplanmıştır (2,5,9). Veri toplama formu, bireylerin tanıtıcı bilgilerini içeren sorular (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu) ve cerrahi dumana yönelik bilgi, yaşanan semptomlar, çalışılan ünite cerrahi duman takviyesine yönelik alınan önlemleri içeren 19 sorudan oluşmuştur. Veri formlarının doldurulması yaklaşık 5-7 dakika sürmüştür.

Araştırmanın uygulanabilmesi için Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Tarih: 25.07.2019, Karar:2019/71-860), ilgili hastanenin idari birimlerinden ve araştırma kapsamına alınan sağlık çalışanlarından yazılı izin alınmıştır.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 18.0 programından yararlanılmıştır. Verilerin analizinde ortalama, yüzde, frekans gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen sağlık çalışanlarının yaş ortalaması 35.97 ± 10.30 'dur. Bireylerin, %64,2'sinin erkek, %37,3'ünün doktor ve %40,3'ünün lisansüstü eğitime sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Sağlık çalışanlarının cerrahi dumana yönelik görüşlerinin dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. Bireylerin %67,2'si cerrahi duman hakkında bilgi sahibi iken, %86,6'sı cerrahi duman konusunda hiçbir eğitim almadığını, %76,1'i son beş yıl içerisinde cerrahi duman ile ilgili herhangi bir makale okumadığını belirtmişlerdir. Sağlık çalışanlarının %82,1'i cerrahi dumana maruz kaldığını düşünürken, %53,7'si 'sık sık' cerrahi dumana maruz kaldığını düşünmektedir. Cerrahi dumandan korunmak için önlem aldığını ifade edenler daha çoğun-

Tablo 1: Sağlık çalışanlarının tanıtıcı özellikleri (n=67)

Özellik	Değişken	Sayı (n)	(%)
Cinsiyet	Kadın	24	(35,8)
	Erkek	43	(64,2)
Meslek	Doktor	25	(37,3)
	Hemşire	21	(31,3)
	Sağlık Teknisyeni	21	(31,3)
Eğitim Durumu	Lise	7	(10,4)
	Ön lisans	16	(23,9)
	Lisans	17	(25,4)
	Lisansüstü	27	(40,3)
Toplam		67	(100,0)

Tablo 2: Sağlık çalışanlarının cerrahi dumana yönelik görüşleri (n=67)

Görüşler	Sayı (n)	(%)
Cerrahi duman hakkında bilginiz var mı?	Evet	(45) (67,2)
	Emin değilim	(9) (13,4)
	Hayır	(13) (19,4)
Cerrahi duman hakkında eğitim aldınız mı?	Evet	(9) (13,4)
	Hayır	(58) (86,6)
Son beş yıl içerisinde cerrahi duman hakkında bilimsel makale okudunuz mu?	Evet	(16) (23,9)
	Hayır	(51) (76,1)
Cerrahi dumana maruz kaldığınızı düşünüyor musunuz?	Evet	(55) (82,1)
	Hayır	(12) (17,9)
Cerrahi dumana maruz kalma sıklığınız nedir?	Hiçbir zaman	(9) (13,4)
	Bazen	(22) (32,8)
	Sık sık	(36) (53,7)
Cerrahi dumandan korunmaya yönelik önlem alıyor musunuz?	Evet	(42) (62,7)
	Hayır	(25) (37,3)
Cerrahi duman için aldığınız önlemlerin yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	(10) (14,9)
	Emin değilim	(34) (50,7)
Ameliyathanede duman tahliye cihazı var mı?	Hayır	(23) (34,3)
	Evet	(12) (17,9)
Hastanede duman tahliyesi konusunda protokol var mı?	Emin değilim	(27) (40,3)
	Hayır	(28) (41,8)
Hastanede cerrahi duman konusunda eğitim veriliyor mu?	Evet	(2) (3,0)
	Emin değilim	(40) (59,7)
Cerrahi duman hakkında eğitim almak ister misiniz?	Hayır	(25) (37,3)
	Evet	(1) (1,5)
Cerrahi duman hakkında eğitim almak ister misiniz?	Emin değilim	(14) (20,9)
	Hayır	(52) (77,6)
Cerrahi duman hakkında eğitim almak ister misiniz?	Evet	(52) (77,6)
	Hayır	(15) (22,4)

luktayken (%62,7), bireylerin %50,7'si aldıkları önlemlerin yeterliliği konusunda emin olmadıklarını belirtmiştir. Çalışanların %41,8'i ameliyathanede duman tahliyesine yönelik ekipman olmadığını, %59,7'si ise hastanede cerrahi duman için herhangi bir protokol varlığından emin olmadığını ifade etmiştir. Sağlık çalışanlarının %77,6'sının hastanede cerrahi duman konusunda herhangi bir eğitim almadıkları ve

yine aynı oranla (%77,6) çalışanın bu konuda eğitim almak istediği belirlenmiştir.

Cerrahi dumana maruz kalan sağlık çalışanlarında ortaya çıkan belirti ve bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir. Çalışanlarda en çok baş ağrısı (%47,8), mide bulantısı (%35,8), öksürük ve boğazda yanma (%31,3), göz iritasyonu ve göz yaşarması (%29,9) ve solunum problemleri (%22,4) görüldüğü saptanmıştır.

Tablo 3: Cerrahi dumana maruz kalan sağlık çalışanlarında ortaya çıkan belirti ve bulgular (n=67)

Belirti ve Bulgular	Sayı (n)	(%)
Baş ağrısı	(32)	(47,8)
Bulantı	(24)	(35,8)
Boğazda yanma	(21)	(31,3)
Öksürük	(21)	(31,3)
Göz iritasyonu	(20)	(29,9)
Göz yaşarması	(20)	(29,9)
Solunum problemleri	(15)	(22,4)
Hapşırma	(13)	(19,4)
Sinirlilik	(12)	(17,9)
Saçta koku	(12)	(17,9)
Baş dönmesi	(11)	(16,4)
Kusma	(11)	(16,4)
Hava yolu inflamasyonu	(10)	(14,9)
Güçsüzlük	(7)	(10,4)
Hipoksi	(5)	(7,5)
Konjonktivit	(3)	(4,5)
Rinit	(3)	(4,5)
Astım	(3)	(4,5)
Karın ağrısı	(2)	(3,0)
Anemi	(2)	(3,0)
Nazofarengeal lezyon	(2)	(3,0)
Dermatit	(1)	(1,5)

* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir

Cerrahi dumandan korunmak için sağlık çalışanlarının aldıkları önlemler Tablo 4'te verilmiştir. Sağlık çalışanlarının cerrahi dumandan korunmaya yönelik aldığı kişisel önlemler, cerrahi maske (%77,6), aspirasyon kateteri (%55,2), önlük (%28,4) ve gözlük (%26,9) olarak belirlenmiştir.

Sağlık çalışanlarının tanıtıcı özellikleri (cinsiyet, meslek ve eğitim durumu) ile cerrahi dumana yönelik görüşleri de karşılaştırılmıştır. Buna göre; cinsiyet ile 'cerrahi duman hakkında bilginiz var mı?' (p=0.035), 'cerrahi dumana maruz kalma sıklığınız nedir?' (p=0.025), 'cerrahi duman hakkında eğitim almak ister misiniz?' (p=0.041) ifadeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p<0.05). Katılımcıların meslek ve eğitim durumları ile ifadelerin karşılaştırılmasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık belirlenmemiştir (p>0.05). Tablo 5'te cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlılık gösteren ifadeler verilmiştir.

Tablo 4: Sağlık çalışanlarının cerrahi dumandan korunmaya yönelik aldıkları önlemler (n=67)

Önlemler	Sayı	%
Cerrahi maske	52	77,6
Aspirasyon kateteri	37	55,2
Önlük	19	28,4
Gözlük	18	26,9
Filtre	3	4,5
Filtrasyon maskesi	1	1,5

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir

Tablo 5: Sağlık çalışanlarının cinsiyetleri ile cerrahi dumana yönelik görüşlerinin karşılaştırılması (n=67)

	Değişken (Cinsiyet)	Sayı	%	p
Cerrahi duman hakkında bilginiz var mı?	Evet	45	67,2	0.035*
	Emin değilim	9	13,4	
	Hayır	13	19,4	
Cerrahi dumana maruz kalma sıklığınız nedir?	Hiçbir zaman	9	13,4	0.025*
	Bazen	22	32,8	
	Sık sık	36	53,7	
Cerrahi duman hakkında eğitim almak ister misiniz?	Evet	52	77,6	0.041*
	Hayır	15	22,4	

*p<0.05

TARTIŞMA

Ameliyathane çalışanlarının cerrahi dumana yönelik görüşleri incelendiğinde cerrahi duman hakkında çoğunun bilgisi olduğu ancak, konuyla ilgili herhangi bir eğitim almayan ve son 5 yılda cerrahi dumana ilişkin herhangi bir bilimsel yazı okumayanların da çoğunlukta olduğu görülmüştür. Alcan ve ark.nın ameliyathane hemşireleri ile yaptığı çalışmada da hemşirelerin büyük bir kısmının konuyla ilgili eğitim almadığı ve bilimsel yazıları okumadığı belirtilmiştir (5). Ünver ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise hemşirelerin tamamına yakını cerrahi duman hakkında fikir sahibi iken büyük bir çoğunluğu bu konuda herhangi bir eğitim almamıştır (11). Bireylerin dolaylı olarak cerrahi duman hakkında fikir sahibi oldukları ve yaşadıkları tecrübeler ile semptomlara yönelik bilgi edindikleri düşünülmektedir.

Son yıllarda elektrokoter ve lazerin cerrahide kullanımının artması cerrahi dumana maruz kalma riskini de artırmıştır. Bununla birlikte zamanının %50'sini veya daha fazlasını ameliyathanede geçiren çalışanlarda cerrahi dumana bağlı semptomlar daha fazla görülmektedir (9,11,17). Ayrıca ameliyathane hemşirelerinin toplumdaki diğer bireylere oranla iki kat daha fazla solunum problemleri yaşadığı belirtilmektedir (3).

Çalışmamızdaki bireylerin çoğunluğu çalıştığı ameliyathanelerde cerrahi dumana maruz kaldığını düşünürken, yarısından fazlası bu durumu "sık sık" diye ifade etmiştir. Aktaş ve Aksu'nun çalışmasında ameliyathane hemşirelerinin büyük bir kısmı cerrahi dumana bağlı semptom yaşadıklarını ve bu semptomların sırasıyla; baş ağrısı, boğazda yanma, bulantı, öksürük, göz yaşarması, saçlarda koku, hapsirme, halsizlik şeklinde olduğunu belirtmişlerdir (1). Çalışmamızda cerrahi dumana maruz kalan sağlık çalışanlarında sırayla en çok baş ağrısı, bulantı, öksürük, boğazda yanma, göz iritasyonu, göz yaşarması ve solunum problemleri yaşandığı saptanmıştır. Ilce ve ark.nın doktor ve hemşirelerle yaptığı çalışmada cerrahi dumana bağlı görülen belirti ve bulgular sırayla; baş ağrısı, göz yaşarması, öksürük, boğazda yanma, saçta koku, bulantı, güçsüzlük, baş dönmesi ve hapsirme olarak belirtilmiştir (17). Usta ve ark.nın çalışmasında ameliyathanede cerrahi dumana maruz kalan hemşirelerde belirlenen semptomlar; baş ağrısı, göz yaşarması, hapsirme, boğazda yanma ve öksürüktür (2). Giersbergen ve ark.nın çalışmasında ameliyathane hemşirelerinin en çok solunumda değişiklik, baş ağrısı, bulantı/kusma, hipoksi/baş dönmesi ve gözlerde yaşarma sorunlarını yaşadıkları belirlenmiştir (9). Çalışmamız ve literatür doğrultusunda cerrahi dumana maruz kalan bireylerin en sık baş ağrısı, bulantı, solunum yollarında rahatsızlık, göz ile ilgili şikayetler ve kötü koku sorunları yaşadığı söylenebilir.

Araştırmamızdaki sağlık çalışanları cerrahi dumandan korunmaya yönelik önlem alırken, aldıkları önlemlerin ye-

terliliğinden emin olmadıkları görülmüştür. Çalışmamızda bireylerin cerrahi dumandan korunmaya yönelik aldığı önlemler ise en çok; cerrahi maske, aspirasyon kateteri, önlük ve gözlük olarak belirlenmiştir. Alcan ve ark.nın çalışmasına göre hemşirelerin aldıkları önlemler arasında; aspirasyon kateterinin kullanılması, cerrahi maske, önlük, gözlük ve filtre yer almaktadır (5). Usta ve ark.nın çalışmasında cerrahi dumana yönelik alınan önlemler; cerrahi maske, önlük, eldiven, gözlük ve yüksek filtrasyon sağlayan maskeler olarak belirlenmiştir (2). Cerrahi duman içeriğindeki partiküllerin 0.1 µm'den küçük olduğu ve bu sebeple cerrahi maskelerin cerrahi dumana karşı koruyuculuk sağlayamadığı bilinmektedir (3,5,17). Ayrıca ameliyathanelerin havalandırılması, cerrahi dumanın yan etkilerinin önlenmesi için yeterli değildir. Bu nedenle cerrahi dumandan korunmaya yönelik yüksek filtrasyon maskelerinin kullanımı ve cerrahi duman tahliye sistemi önerilmektedir. Ek olarak, cerrahi ekip üyeleri gözlük, önlük gibi kişisel koruyucu ekipman giymelidir (7,13,17). Kılavuzlarda belirtildiği gibi dumansız çalışma ortamlarının sağlanması oldukça önemlidir ve kurumlar yasal olarak çalışanlarına güvenli çalışma ortamı sağlamakla yükümlüdür. Cerrahi duman etkilerini azaltmak için ameliyathanelerde, mühendislik kontrolleri (oda havalandırması veya saatte toplam 20 hava değişimi), iş uygulama kontrolleri (duman tahliye sistemleri gibi) ve idari kontroller (politikalar ve prosedürler, eğitim, öğretim) yapılmalıdır (3,7,13). Cerrahi dumandan korunmaya yönelik alınabilecek kurumsal önlemler;

- Dumana neden olan cihazların üzerinde filtre bulundurulması,
- Ameliyathanelerde merkezi duman tahliye sistemlerinin kullanılması ve işlemler bittikten sonra filtre, hortum ve emici malzemelerin enfekte atık kutularına atılması,
- Kullanılan sistemlere ilişkin kılavuzların dikkatle okunması ve filtre değişim talimatlarına uyulması,
- 0.1-0.3 µm boyutundan daha büyük parçacıkların uzaklaştırılması için HEPA filtreler yerine ULPA filtrelerin kullanılması,
- Dumanı uzaklaştırmak için kullanılan tahliye araçlarının, tedavi bölgesine 1 cm'den uzakta tutulması,
- Aspiratör cihazlarının duvara sabitlenerek kullanılması,
- Ameliyathane çalışanlarının kişisel koruyucu ekipmanlar (maske, önlük, gözlük gibi) kullanması,
- Ameliyathane çalışanlarının bilgi eksikliğinin giderilmesi ve farkındalığının artırılması için eğitim verilmesi
- Cerrahi dumandan korunmaya yönelik protokollerin ve yazılı talimatların belirlenmesi ve belirli aralıklarla denetimlerin yapılmasıdır (3,7,17).

Araştırmamızda ameliyathane çalışanlarının çalıştığı hastanede duman tahliyesi cihazı ve mevcut bir protokol varlığı hakkında bilgilerinin kesin olmadığı ve kurumlarında bu konu ile ilgili bir eğitim verilmemiş olduğunu ancak cerrahi duman konusunda bilgi almak istedikleri belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçları bazı sınırlamalar ışığında yorumlanmalıdır. Çalışmamız, KKTC’de yer alan yalnızca bir hastanedeki ameliyathane çalışanları ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ülkenin diğer bölgeleri ve hastaneleri için genellenemez.

Riskli bir çalışma ortamı olan ameliyathanelerde cerrahi duman hasta ve çalışan güvenliğini tehlikeye düşürmektedir. Bu konuda farkındalığın artırılması korunma açısından önem taşımaktadır. Cerrahi dumandan korunmaya yönelik farkındalık ameliyathane çalışanlarında olduğu kadar kurumsal açıdan da önemlidir. Cerrahi dumandan korunmaya yönelik olarak konuyla ilgili eğitimlerin düzenlenmesi, duman tahliye sistemlerinin bulundurulması için kurumların gerekli önlemleri alması, cerrahi duman protokol ve yazılı talimatların belirlenmesi, koruyucu ekipmanların uygun şekilde kullanılması ve tüm bu düzenlemelerin kurumlarca yapılması ve tekrarlı eğitimler ile çalışanlara aktarılması ve denetlenmesi önerilmektedir.

Yazar Katkı Beyanı

Literatür Taraması, Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi, Analiz ve/veya Yorum, Yayına Hazırlama: **Nida Aydın**, Literatür Taraması, Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi, Analiz ve/veya Yorum, Yayına Hazırlama: **Ufuk Kaya**, Literatür Taraması, Analiz ve/veya Yorum, Eleştirel İnceleme: **Ümran Dal Yılmaz**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Destek

Yazarlar herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Etik Kurul Onayı

Araştırmaya Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’nun onayı (Tarih: 25.07.2019, Karar:2019/71-860) alınarak başlanmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Aktaş YY, Aksu D. Ameliyathane hemşirelerinin cerrahi dumana maruz kalma durumları ve korunmaya yönelik aldıkları önlemler. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2019;8(3):123-128.
2. Usta E, Aygin D, Bozdemir H, Uçar N. Ameliyathanelerde cerrahi dumanın etkileri ve korunmaya yönelik alınan önlemler. *HSP* 2019;6(1):17-24.
3. Olgun Ş. Cerrahi duman, alınacak önlemler ve çalışan farkındalığı. *Journal of Awareness* 2020;5(1):65-70.
4. York K, Autry M. Surgical smoke: Putting the pieces together to become smoke-free. *AORN J* 2018;107(6):692-703.
5. Alcan AO, Giersbergen MY, Tanıl V, ve ark. Bir üniversite hastanesinde cerrahi duman riskleri ve koruyucu önlemlerin incelenmesi. *EGEHFD* 2017;33(2):27-35.
6. Mowbray N, Ansell J, Warren N, Wall P, Torkington J. Is surgical smoke harmful to theater staff? A systematic review. *Surg Endosc* 2013;27:3100-3107.
7. Fencil JL. Guideline implementation: surgical smoke safety. *AORN J* 2017;105(5):488-497.
8. Cheng J, Niu X, Zhang R, Zhu X, Lu S, Zhou B, Li X. Experimental study on influence of personnel activity and surgical smoke on indoor environment inside clean operating room. *International Journal of Ventilation*. 2020. doi: 10.1080/14733315.2019.1704539
9. Giersbergen MY, Alcan AO, Kaymakci S, Ozsaker E, Dirimese E. Investigation of surgical smoke symptoms and preventive measures in Turkish operating rooms. *Int J Health Sci Res* 2019;9(1):138-144.
10. Hahn KY, Kang DW, Azman ZAM, Kim SY, Kim SH. Removal of hazardous surgical smoke using a built-in-filter trocar: A study in laparoscopic rectal resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017;27(5):341-345.
11. Ünver S, Yıldızeli Topçu S, Yıldız Fındık Ü. Surgical smoke, me and my circle. *International Journal of Caring Sciences* 2016;9(2):697-703.
12. OSHA. Laser/Electrosurgery Plume. Erişim: <https://www.osha.gov/SLTC/laserelectrosurgeryplume/index.html> Erişim Tarihi:25 Nisan 2020.
13. Guideline for surgical smoke safety. In: *Guidelines for Perioperative Practice*. Denver, CO: AORN. Inc; 2017:477-506.
14. ECRI Institute. Laser Use and Safety. (updated 2017 Sept 26). Erişim: <https://www.ecri.org/search-results/member-preview/hrc/pages/surgan17/>. Erişim Tarihi: 22 Nisan 2020.
15. Steege AL, Boiano JM, Sweeney MH. Second hand smoke in the operating room? Precautionary practices lacking for surgical smoke. *Am J Ind Med* 2016;59(11):1020-1031.
16. Steege AL, Boiano JM, Sweeney MH. NIOSH health and safety practices survey of healthcare workers: Training and awareness of employer safety procedures. *Am J Ind Med* 2014;57(6):640-652.
17. Ilce A, Yuzden GE, Giersbergen MY. The examination of problems experienced by nurses and doctors associated with exposure to surgical smoke and the necessary precautions. *J Clin Nurs* 2017;26(11-12):1555-1561.

Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması

Reporting of Observational Studies in Epidemiology: Turkish Adaptation of STROBE Criteria

Asya Banu BABAĞLU¹ , Melike TEKİNDAL² , Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL³ ,
Mustafa TÖZÜN¹ , Ferhan ELMALI⁴ , Taner BAYRAKTAROĞLU⁵ , Mustafa Agah TEKİNDAL⁴ 

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sosyal Hizmet Bölümü, İzmir Türkiye

³ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

⁴ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Asya Banu Babaoğlu 0000-0002-1259-1288, Melike Tekindal 0000-0002-3453-3273,
Mustafa Çağatay Büyükuysal 0000-0001-9810-5633, Mustafa Tözün 0000-0002-7557-432X, Ferhan Elmalı 0000-0002-1967-1811,
Taner Bayraktaroğlu 0000-0003-3159-6663, Mustafa Agah Tekindal 0000-0002-4060-7048

Bu makaleye yapılacak atıf: Babaoğlu AB, Tekindal M, Büyükuysal MÇ, Tözün M, Elmalı F, Bayraktaroğlu T, Tekindal MA. Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması. Med J West Black Sea. 2021;5(1):86-93.

Sorumlu Yazar

Mustafa Agah Tekindal

E-posta

matekindal@gmail.com

Geliş Tarihi

28.01.2020

Revizyon Tarihi

06.02.2021

Kabul Tarihi

20.02.2021

ÖZ

Amaç: Sağlık çalışmalarında gözlemsel araştırmalar, yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer almakta olup, esas olarak kohort, vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalar olarak gruplandırılırlar. Gözlemsel çalışmaların nasıl yürütülmesi gerektiğine dair esaslar 1965’li yıllarda tanımlanmış olsa da, günümüzde mevcut gözlemsel çalışmalar göz önüne alındığında, bunların raporlamasında yetersizliklerin olduğu görülmüştür. Bu nedenle gözlemsel çalışmaların raporlanmasına bir standart getirilmesi amacıyla, 2007 yılında bilimsel çalışma grupları tarafından “Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi Beyanı (STROBE)” geliştirilmiştir. Bu çalışma, STROBE kriterlerinin Türk diline kazandırılması, araştırmacılar tarafından daha anlaşılır bir hâle getirilmesi ve sağlık alanında yapılacak gözlemsel çalışmaların raporlamasının güçlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: STROBE kriterleri dört araştırmacı tarafından bağımsız şekilde Türkçe’ye tercüme edilmiştir. Dört farklı çeviri ile ortaya çıkan metin tüm yazarların bir araya geldiği toplantı ile değerlendirilmiş ve her madde için en uygun ifadenin hangisi olacağı konusunda görüş birliği sağlanmıştır. Ardından uzman çevirmen tarafından ters çeviri işlemi yapılmış ve kriterlerin uygunluğu değerlendirilmiştir. Türkçeleştirilmiş STROBE kontrol listesinin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek ve araştırmacılar tarafından doğru anlaşılıp anlaşılmadığını anlamak için sağlık alanından seçilen 20 makale, iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak puanlama yapılarak (1=madde sağlanmakta, 0=madde sağlanmamakta) değerlendirilmiştir. Puanlayıcılar arasındaki uyum her bir kriter için araştırmacılar arası uyum yüzdesi kullanılarak incelenmiştir. Uyum ayrıca toplam raporlanan kriter sayısı kullanılarak Bland-Altman yöntemi ve sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) kullanılarak da değerlendirilmiştir.

Bulgular: Analizler sonucu hesaplanan SKK 0,351-0,890 arasındaydı. Puanlayıcılar arası uyum istatistiksel olarak anlamlıydı. İncelenen 20 makalenin STROBE kriterlerine uygunluğu düşüktü.

Sonuç: Türkçe’ye uyarlanmış STROBE Beyanı, kesitsel araştırmaların raporlanmasında kullanılabilecek güvenilir bir araçtır.

Anahtar Sözcükler: Bland-Altman Metodu, Gözlemsel araştırma, Sınıf içi korelasyon katsayısı, STROBE



ABSTRACT

Aim: Observational studies are among the widely used methods in health studies, and are mainly grouped as cohort, case-control and cross-sectional studies. Although the principles of how observational studies should be carried out were defined in 1965, considering the observational studies available today, it has been observed that there are deficiencies in their reporting. Therefore, in order to set a standard for reporting observational studies, the "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement" (STROBE) was developed by scientific working groups in 2007. This study was carried out to introduce the STROBE criteria into the Turkish language, to make it more understandable by researchers, and to strengthen the reporting of observational studies in the field of health.

Materials and Methods: STROBE criteria have been independently translated into Turkish by four researchers. The text, which emerged with four different translations, was evaluated in a meeting where all authors came together, and a consensus was reached on which expression would be the most appropriate for each item. Then, a reverse translation was performed by an expert translator and the compliance of the criteria was evaluated. In order to evaluate the reproducibility of the Turkishized STROBE checklist and to understand whether it was understood correctly by the researchers, 20 articles selected from the field of health were evaluated by two researchers independently by scoring (1 = item provided, 0 = item not provided). The consistency between the scorers was examined using the percentage of compliance between researchers for each criterion. Compliance was also evaluated using the Bland-Altman method and the intraclass correlation coefficient (CCT) using the total number of reported criteria.

Results: CCT calculated as a result of the analysis was between 0.351-0.890. The consistency between raters was statistically significant. Compliance of the 20 articles reviewed with the STROBE criteria was low.

Conclusion: The STROBE Statement, adapted to Turkish, is a reliable tool that can be used in reporting cross-sectional studies.

Keywords: Bland-Altman Method, Observational study, Intra class correlation coefficient, STROBE

GİRİŞ

Sağlık olaylarının kişi, yer, zaman ve özelliklerine göre tanımlanması, sağlık sorunlarının nedenlerinin ve risk faktörlerinin belirlenmesi, bunlara ilişkin çözüm yöntemlerinin belirlenebilmesi için epidemiyoloji biliminden yararlanır. Epidemiyolojik araştırmalarda temel olarak gözlemsel ve deneysel yöntemler kullanılır (1). Gözlemsel çalışmalar başlığı altında ise kohort, vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalar yer alır. Bu çalışmalar toplumların veya belirli grupların sağlık sorunlarına tanı konulmasında önemli yere sahiptir.

İnsan toplulukları ile ilgili yürütülecek gözlemsel çalışmalarının ne şekilde ele alınması gerektiği, 1965 yılında Cochran ve Chambers tarafından tanımlanmıştır (2). Gözlemsel çalışmalar, sağlık bilimlerinde sıklıkla kullanılan araştırma yöntemleri arasındadır. Bu araştırmalarda olaylar oldukları ortamda incelendiğinden, sonuçlar gerçek hayatı temsil edebilir ancak aynı koşullarda tekrar edilmeleri, incelenen faktör dışında kalan değişkenlerin kontrol edilmesi güçtür. Günümüzde özellikle klinik çalışmalarda randomize kontrollü deneyler yaygın olarak kullanılsa da klinik çalışmaların gözlemsel çalışmalarla birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (3). Örneğin, gözlemsel çalışmalar, tedavilerin nadir veya geç yan etkilerini tespit etmek için daha uygundur (4). Bunun yanında maliyetler veya etik nedenlerden dolayı randomize kontrollü deney şartları sağlanamadığında veya toplumsal tanı konulması amaçlanan çalışmalarda, gözlemsel araştırmalar tercih edilebilir.

Mevcut gözlemsel çalışmalar incelendiğinde, sıklıkla bu çalışmaların raporlanmasında önemli bilgilerin mevcut olmadığı ya da açıkça belirtilmediği görülmektedir. Raporlama kılavuzlarının kullanımı, araştırmacının kalitesi ve güvenilir-

liğinin artırılmasında önemli katkısı olduğu bildirilmektedir (5-8). Raporlama kılavuzları, sağlık alanındaki araştırmacıların makalelerini yazarken belli bir akışı sağlayabilmeleri için kullanılan araçlardır. Günümüzde yaklaşık 450 raporlama kılavuzu geliştirilmiş olup bunlar tüm araştırmacıların yararlanması için açık erişimli olarak sunulmaktadır (9). Örneğin klinik çalışmalar için CONSORT, klinik hayvan çalışmaları için ARRIVE, sistematik derlemeler için PRISMA rehberleri bunlardan bazılarıdır (9-11). Raporlama kılavuzu EQUATOR (Sağlık Araştırmalarının Kalitesini ve Şeffaflığını Arttırmak) Ağı tarafından, "açık bir metodoloji kullanılarak geliştirilmiş, belirli bir araştırma türünü rapor etmede yazarlara rehberlik edecek bir kontrol listesi, akış şeması veya yapılandırılmış metin" olarak tanımlanmaktadır. Tüm bu girişimlerin ortak amacı, bilimsel çalışmaların raporlanma biçim ve süreçlerini iyileştirmektir. Bu kılavuzlar sayesinde yazarlar, çalışma başlamadan önce, standart bir araştırmacının gereklilikleri ve araştırmaları değerlendirecek dergi editörleri ve hakemlerinin beklentileri konusunda somut bir bilgiye sahip olmaktadır. Bu duruma ilaveten detaylı hazırlanmış kılavuzlar sayesinde, doğrulanabilir/ kanıtlanabilir ayrıntıların yayınlanmasını gerektirerek uydurma bilgilerin, intihalin veya şüpheli uygulamaların (hayalet yazarlık gibi) önüne geçebilir ve çalışmaların belli bir standartta raporlanması sağlanabilir (8,12).

"Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE))" Girişimi bir grup araştırmacı tarafından 2004 yılında kurularak, çeşitli toplantılar, atölye çalışmaları ve analizler sonrasında bir kontrol listesi (rehber, beyan) oluşturulmuş ve bu liste araştırmacıların erişimine açık hâle getirilmiştir (8,9,13). Gözlemsel araştırmaların raporlanmasında yer alması gereken mad-

delerin neler olduğuna yönelik bir rehber olan STROBE Beyanı, 22 maddelik bir kontrol listesinden oluşmaktadır. Rehber, gözlemsel araştırmada kullanılan üç ana analitik tasarım olan kohort, vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalar için ayrı ayrı ve her üç tasarımı aynı listede barındıran birleşik (kombine) şekliyle araştırmacıların kullanımına sunulmaktadır (8).

STROBE kontrol listesi, birçok uluslararası alan indeksli dergi tarafından kullanılması tavsiye edilmekte veya zorunlu tutulmaktadır (14). Orjinali İngilizce olan rehber Çince, Almanca, Yunanca, Japonca, Portekizce, İspanyolca ve İtalyanca gibi birçok farklı dile çevrilmiştir (9). Özellikle veterinerlik alanındaki çalışmalarda kullanılmak üzere 2016 yılında geliştirilen STROBE-Vet beyanı, 2018 yılında Balak ve ark. tarafından Türkçe'ye kazandırılmıştır (15). Ancak insan sağlığına yönelik gözlemsel çalışmalarda kullanılmak üzere 2007'de geliştirilen STROBE beyanının Türkçe uyarlaması mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı, gözlemsel epidemiyolojik araştırmaların yürütülmesi ve raporlanması sırasında belli bir standardı sağlayan STROBE kriterlerinin Türkçe versiyonunu oluşturarak, sağlık bilimleri alanında gözlemsel çalışma yürütecek araştırmacılar tarafından daha anlaşılır bir hâle gelmesini ve kullanımının yaygınlaştırılmasını sağlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Dil Eşdeğerliliği Çalışması

Çalışma için girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul onayı alınmıştır. İlk aşama olarak 2007'de yayınlanan (4. versiyon) kombine STROBE Beyanı, dört araştırmacı (ABB, MT¹, MÇB, TB) tarafından birbirinden bağımsız olarak Türkçe'ye çevrilmiştir. Çeviri aşamasında STROBE Beyanını geliştiren grup tarafından yayınlanan ve maddelerin açıklandığı makaleden yararlanılmıştır (8). Çevirilerin tamamlanması sonrasında tüm araştırmacılarla gerçekleştirilen bir toplantıda her bir ifade ayrı ayrı kontrol edilerek tartışılmış ve gerekli düzenlemeler yapılarak görüş birliğine varılmış ve Türkçe kontrol listesi oluşturulmuştur. Türkçe uyarlaması yapılmış olan STROBE bildiri, geri çevirme yöntemi kullanılarak bir başka uzman çevirmen tarafından Türkçe'den İngilizce'ye çevrilmiştir. Tekrar çeviri sonrası ortaya çıkan İngilizce metin, asıl metinle karşılaştırılmış ve aralarında yüksek derecede benzerlik bulunmuştur. Süreçte izlenen akış, Şekil 1'de özetlenmiştir. Sağlık araştırmalarında gözlemsel çalışmaların raporlanmasında kullanılan STROBE kriterlerinin Türkçe uyarlaması ise Tablo 1'de gösterilmiştir.

Makale Seçimi

Çalışmanın ikinci aşamasında, Türkçeye uyarlanmış kontrol listesinin tekrar edilebilirlik düzeyinin ve araştırmacılar tarafından doğru bir şekilde anlaşılıp anlaşılmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu aşama için Ulusal Akade-

mik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM) Veri Tabanı aracılığı ile sağlık bilimleri alanından 20 adet çalışma seçilmiş ve Türkçe'ye uyarlanmış kontrol listesi kullanılarak iki araştırmacı tarafından (MT², FE) birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmesi istenmiştir. Değerlendirmede kullanılan makaleler, 12 Ocak 2020 tarihinde yapılan tarama sonucu 2016-2020 yıllarında yayınlanan, yayın dili Türkçe olan, insanlar üzerinde yapılmış gözlemsel çalışmalar arasından seçilmiştir. Ayrıca makale taramasında yararlanılan önemli bir diğer kriter de, başlık, özet ya da anahtar kelimelerinde "gözlemsel" ve/veya "gözlem" ve/veya "vaka-kontrol" kelimelerinin yer alması olarak belirlenmiştir. Bu tarama kriterlerini sağlayan toplam makale sayısı ilk aşamada 761 olarak bulunmuş daha sonra yazar (ABB) ve yazar (MAT) tarafından makalelerin tümü değerlendirilmiş ve gözlemsel çalışma olmadığı tespit edilen 544 makale elenmiştir. Eleme sonucunda kalan makaleler arasından rastgele 20 makale seçilerek değerlendirmeye alınmıştır.

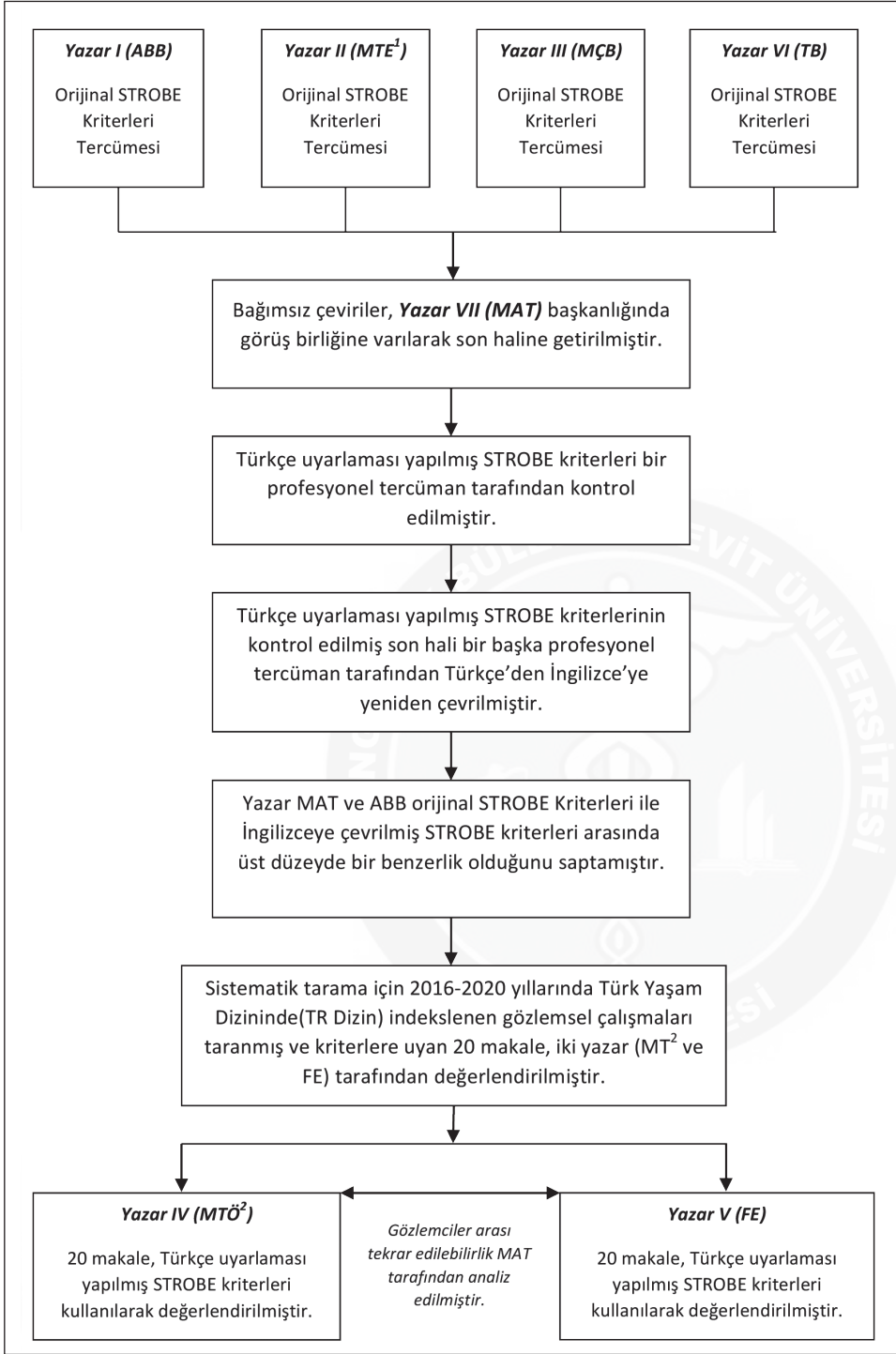
İstatistiksel Yöntemler

STROBE beyanında listelenen her bir maddeye 0 veya 1 verilerek puanlandırma yapılmıştır. Söz konusu maddenin sağlandığını durumda "1", sağlanmadığı durumda "0" puanı verilmiştir. Elde edilen bu toplam puanlar aynı zamanda her bir makale için uygunluğu sağlanan toplam madde sayısını bildirmektedir. Yirmi makaleyi madde madde puanlayarak değerlendiren araştırmacılar arasındaki tutarlılık, Bland-Altman analiziyle belirlenmiştir (16). Bu yöntemde hesaplanan farkların ortalamasının sifıra yaklaşması ve standart sapmanın az olması, uyumun sağlandığı şeklinde yorumlanır. Bland-Altman analizi sonuçları ayrıca grafikte de gösterilmiştir. Bland -Altman grafiğinde iki yöntem arasındaki fark, iki yöntemin ortalamalarına göre %95 güven sınırlarında belirlenen sapmalar çizilerek karşılaştırılır. Grafik ekseninde araştırmacılar (M. Tözün ve F. Elmalı) tarafından verilen puanlar arasındaki farklar ve her bir makaleye verilen toplam puanların ortalamaları yer almaktadır.

İncelenen makalelerde en yüksek toplam puan 24 olarak bulunmuştur. Maddelere verilen puanların ortalaması ve standart sapması, her iki değerlendirmeci için ayrı ayrı hesaplanıp değerler karşılaştırılmış ve sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) hesaplanmıştır. SKK değeri 0 ile +1 aralığında değişebilmekle birlikte 0.75'in üzerinde olması mükemmel uyum olarak kabul edilmektedir (17,18). Analizlerde SKK, iki yönlü rastgele etkili model ve mutlak uyum seçeneği ("Two-way random effect models") kullanılarak hesaplanmıştır (18-21).

BULGULAR

Türkçe'ye uyarlanmış STROBE kontrol listesine ilişkin SKK değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Tüm makalelerde değerlendirmeciler arası uyum istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 1: Sağlık Bilimleri alanında yapılan gözlemsel çalışmaların raporlanmasında kullanılan STROBE kriterlerinin Türkçe uyarlamasında izlenen akış diyagramı

STROBE kriterlerine göre değerlendirilen 20 makalede her iki gözlemci de Madde 12c, Madde 12e, Madde 13c, Madde 16c, Madde 17 ve Madde 22'nin hiç raporlanmadığını tespit etmişlerdir. Bu anlamda STROBE kriterlerine uyum bakımından varyasyon aralığının fazla olduğu belirlenmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda bütün STROBE kriterlerini tümüyle sağlayan herhangi bir makaleye rastlanmamıştır.

Tablo 3, makalelere verilen toplam puanların ortalama ve değişim aralıkları, gözlemciler arası farkların ortalama, standart sapması ve güven aralıklarını göstermektedir. Makalelerin aldığı puanların ortalama yaklaşık 12,7 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, farklara ilişkin güven aralıkları sıfırı içerdiği için yapılan değerlendirmelerde yanlılığın olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 1: Sağlık Bilimleri alanında yapılan gözlemsel çalışmaların raporlanmasında kullanılan STROBE kriterlerinin Türkçe uyarlaması

	Madde No	Öneri
Başlık ve Özet	1	(a) Çalışmanın tasarımını başlık veya özette yaygın/genel kullanılan bir kelime/ terim ile belirtin. (b) Özet için, çalışmada ne yapıldığına-ne bulunduğuyla ilişkin bilgilendirici bir kısa metin oluşturun.
Bilimsel Çerçeve/ Gerekçe	2	Raporlanan çalışmanın bilimsel arka planını/çerçevesini ve gerekçesini açıklayın
Amaçlar	3	Daha önce belirlenmiş hipotezler de dâhil olmak üzere, özgün amaçları belirtin.
Çalışma Tasarımı	4	Çalışma tasarımına ait temel unsurları makalenin başlarında sunun.
Çalışma Düzeni/planı/akışı	5	Çalışmaya araştırma tasarımı, dâhil etme kriterleri, maruziyet durumları, takip durumu, veri toplama dönemleri belirtilmek/detaylandırılmak üzere çalışmanın yapıldığı ortamları/yerleri ve tarihleri açıklayın.
Katılımcılar	6	(a) Kohort Çalışması — Katılımcıların çalışmaya alınma kriterlerini, seçim yöntemini, kaynaklarını açıklayın. Takip durumunu tarif edin. Vaka-kontrol çalışması— Vaka ve kontrol gruplarının seçim yöntemlerini, kaynaklarını ve uygunluk kriterlerini açıklayın. Vaka ve kontrol gruplarının seçilme gerekçelerini belirtin. Kesitsel çalışma - Katılımcıların çalışmaya alınma kriterlerini, seçim yöntemini, kaynaklarını ve takip durumunu açıklayın. (b) Kohort çalışması - Eşleşmiş (Bağımlı) çalışmalarda eşleşme kriterleri, maruziyet olan ve olmayanların sayısını belirtin. Vaka kontrol çalışması - Eşleşmiş (Bağımlı) çalışmalar için, eşleşme kriterleri ile vaka başına düşen kontrol sayılarını verin.
Değişkenler	7	Tüm sonuçları, maruziyetleri, önsel tahmin edilen değişkenleri, potansiyel etki karıştırıcı ve etki değiştirici değişkenleri, açık olarak tanımlayın. Varsa tanı kriterlerini belirtin.
Veri Kaynakları / Ölçümler	8*	İlgili her değişken için, veri kaynaklarını ve değerlendirme yöntemlerinin ayrıntılarını belirtin. Eğer birden fazla grup varsa, yöntemlerin karşılaştırılabilir olup olmadığını açıklayın.
Yanlılık/Taraf Tutma	9	Potansiyel yanlılıkları ve yanlılık kaynaklarını çözmeye yönelik çabaları tanımlayın
Örneklem Büyüklüğü	10	Örneklem büyüklüğüne nasıl ulaşıldığını açıklayın
Nicel/ Kantitatif Değişkenler	11	Nicel/Kantitatif değişkenlerin çalışmada nasıl ele alındığını açıklayın. Varsa hangi gruplandırmaların nasıl ve neden yapıldığını açıklayın.
İstatistik Yöntemler	12	(a) Karıştırıcı faktörlerin kontrolü için kullanılan yöntemler de dahil olmak üzere, kullanılan tüm istatistik yöntemleri açıklayın. (b) Alt grupları ve grupların etkileşim etkisine yönelik kullanılan tüm yöntemleri tanımlayın (c) Eksik verilerin nasıl ele alındığını açıklayın (d) Kohort çalışma— Eğer varsa takipler sırasındaki veri kayıplarının nasıl ele alındığını açıklayın Vaka kontrol çalışması— Eğer varsa vaka kontrol eşleşmelerinin nasıl ele alındığını açıklayın Kesitsel çalışma— Eğer varsa örnekleme yöntemini dikkate alan, istatistik yöntemleri açıklayın. (e) Duyarlılık analizlerini açıklayın
Katılımcılar	13*	(a) Çalışmanın her aşamasındaki kişi sayısını belirtin - örn. potansiyel olarak uygun kişi sayısı, uygunluk için değerlendirilen kişi sayısı, uygunluğu doğrulanan kişi sayısı, çalışmaya dâhil edilen kişi sayısı, takibi tamamlanan ve analiz edilen kişi sayısı (b) Çalışmanın her aşaması için katılmama sebeplerini belirtin (c) Bir akış şeması (diyagramı) kullanmayı düşünün

Tablo 1 devam

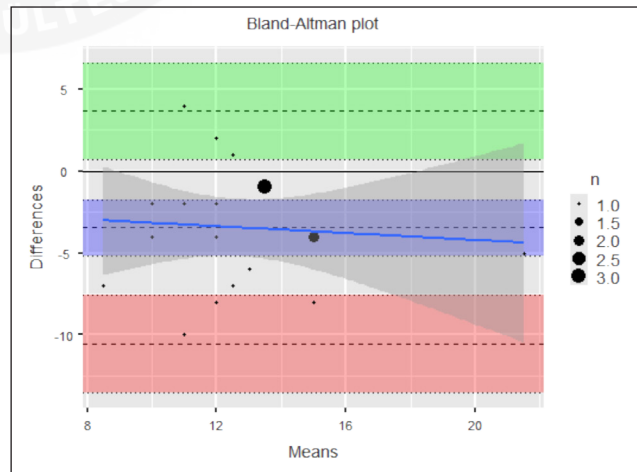
Tanımlayıcı Veriler	14*	(a) Çalışmaya dâhil olan katılımcıların özellikleri (demografik, klinik, sosyolojik), maruziyetleri ve olası karıştırıcı değişkenleri hakkında bilgi verin (b) İlgili her değişken için eksik verisi olan katılımcıların sayısını belirtin (c) Kohort çalışma— Takip süresini özetleyin (ör. Ortalama ve toplam süre)
Sonuç Verileri	15*	Kohort çalışma— Elde edilen sonuç sayısını veya zaman içindeki ölçüm sonuçlarını belirtin Vaka-kontrol çalışması— Her bir maruziyet kategorisindeki sayıları ve maruziyet ölçümlerini belirtin Kesitsel çalışma— Çalışmanın sonuçları ve özet ölçümleri raporlayın
Başlıca Bulgular	16	(a) Düzeltilmemiş ve varsa karıştırıcıya göre düzeltilmiş tahminler ve bunların doğruluk derecelerini verin (ör, 95% güven aralığı). Hangi karıştırıcıların düzeltildiğini ve neden dâhil edildiklerini açıkça belirtin (b) Sürekli değişkenlerin kategorilere ayrılması halinde, kategorilerin sınır değerlerini belirtin (c) Eğer uygunsa, göreceli risk tahminlerini anlamlı bir zaman diliminde mutlak riske dönüştürmeyi düşünün
Diğer Analizler	17	Yapılan diğer analizleri- örneğin alt grup analizlerini, etkileşim etkilerini ve duyarlılık analizlerini bildirin
Temel/ Anahtar Bulgular	18	Çalışmanın amaçlarına gönderme yaparak anahtar bulguları özetleyin
Sınırlılıklar/ Kısıtlılıklar	19	Çalışmanın sınırlılıklarını, potansiyel yanlılık veya hata kaynaklarını dikkate alarak tartışın. Herhangi bir olası yanlılığın hem yönü hem de boyutunu tartışın
Yorumlama	20	Amaçlar, kısıtlılıklar, analizlerin çeşitliliği, benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve diğer ilgili kanıtları dikkate alarak sonuçları genel olarak dikkatli bir şekilde yorumlayın
Genellenebilirlik	21	Çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini (harici geçerliliğini) tartışın
Bütçe/ Finansman/ Çalışma Fonu	22	Çalışmanın fon kaynağını ve yatırımcıların çalışmadaki rollerini açıklayın. Eğer çalışmanın dayanak aldığı orjinal çalışma için fon kaynağı varsa bu yatırımcıların çalışmadaki rollerini belirtin

* Vaka kontrol çalışmalarındaki vakalar ve kontroller için ve uygunsa, kohort ve kesitsel çalışmalarda mazruz kalan ve kalmayan gruplar için ayrı ayrı bilgi verin.

Şekil 2'deki grafikte gözlemciler arası farklar dikkate alınarak Bland-Altman grafiği çizilmiştir. Grafikte STROBE kriterlerine göre yapılan değerlendirmede makalelerin aldığı ortalama puanlar X ekseninde, çalışmalara verilen toplam puanlar bakımından gözlemciler arasındaki farklar ise Y ekseninde gösterilmiştir. Türkçeye uyarlanmış STROBE kontrol listesine göre makalelerin aldıkları puanlar 5-24 arasında değişmektedir.

TARTIŞMA

Sağlık Çalışmalarının Kalitesini ve Şeffaflığı Artırma ("Enhancing the Quality and Transparency of Health Research", EQUATOR) Ağı, araştırmacıları, tıbbi dergi editörlerini, hakemleri, raporlama kılavuzlarının geliştiricilerini, araştırma finansman kuruluşlarını, araştırma yayınlarının ve araştırmanın kalitesini iyileştirmek için karşılıklı ilgi duyan diğer işbirlikçileri bir araya getiren bir "şemsiye" organizasyondur (13). EQUATOR ağında araştırmacılar, editörler ve ilgililer için 449 (25/01/2021) tane kontrol listesi bulunmaktadır.



Şekil 2: Türkçeye uyarlanmış STROBE kontrol listesi için gözlemcilerin makalelere verdiği puan ortalamalarına (X eksen) ve gözlemciler arasında farklara (Y eksen) göre çizdirilen Bland Altman grafiği

Tıbbi araştırmaların çoğu gözlemseldir. Gözlemsel çalışmaların raporlanması genellikle istenilen kalitede değildir. Yetersiz raporlama, bir çalışmanın güçlü/zayıf yönlerinin ve sonuçlarının genelleştirilebilirliğini önemli ölçüde engeller. Deneysel kanıtları ve teorik düşünceleri dikkate alan bir grup metodolog, 2007 yılında araştırmacı ve editör, gözlemsel çalışmaların raporlama kalitesini iyileştirmek için Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması Güçlendirilmesi (STROBE) önerilerini geliştirdi. STROBE Beyanı, makalelerin başlığı, özeti, girişi, yöntemleri, sonuçları ve tartışma bölümleri ile ilgili 22 maddelik bir kontrol listesinden oluşur. On sekiz madde kohort çalışmalarında, vaka kontrol çalışmalarında ve kesitsel çalışmalar için ortaktır ve dördü üç çalışma tasarımının her birine özeldir. STROBE Beyanı,

Tablo 2: Türkçeye uyarlanmış STROBE kontrol listesi için SKK değerleri

Makale No	Sınıf içi Korelasyon Katsayısı (SKK) (%95 GA)	p
1	0,615 (0,029-0,848)	0,022
2	0,755 (0,504-0,879)	0,001
3	0,815 (0,626-0,909)	0,001
4	0,604 (0,198-0,804)	0,005
5	0,815 (0,626-0,909)	0,001
6	0,731 (0,456-0,867)	0,001
7	0,639 (0,270-0,822)	0,003
8	0,637 (0,063-0,771)	0,016
9	0,651 (0,292-0,827)	0,002
10	0,728 (0,450-0,866)	0,001
11	0,581 (0,152-0,793)	0,008
12	0,593 (0,177-0,799)	0,006
13	0,639 (0,345-0,672)	0,042
14	0,519 (0,026-0,763)	0,021
15	0,659 (0,310-0,832)	0,002
16	0,699 (0,519-0,972)	0,004
17	0,608 (0,207-0,807)	0,005
18	0,614 (0,389-0,881)	0,006
19	0,667 (0,325-0,835)	0,001
20	0,441 (0,132-0,724)	0,049

gözlemsel çalışmaların raporlanmasının nasıl iyileştirileceği konusunda yazarlara rehberlik eder ve çalışmaların hakemler, dergi editörleri ve okuyucular tarafından eleştirel değerlendirilmesini ve yorumlanmasını kolaylaştırır. Bu açıklayıcı ve ayrıntılı belge, makalenin kullanımını, anlaşılmasını görünür kılmaktadır. STROBE kontrol listesi, ilgili web sitesi (<http://www.strobe-statement.org>), gözlemsel çalışmaların raporlanmasını iyileştirmek için yararlı bir kaynaktır. STROBE kontrol listesinin 2007'den 2020 yılının ocak ayına kadar Alman, Yunan, Japon, Portekiz, İspanyol, İtalyan, Çin ve İran dillerinde kültürel çevirileri yapılmıştır.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK), Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM) Türkiye Dizin (TR Dizin)'de yer alan tıbbi gözlemsel çalışmaların raporlanmasına dair bir yönerge bulunmamaktadır (21). STROBE kriterlerinin Türkçe versiyonunu oluşturarak, gözlemsel çalışma yürütecek araştırmacılar tarafından daha anlaşılır bir hâle gelmesinin amaçlandığı bu çalışmada, araştırmacılar tarafından türkçeleştirilen rehberin anlaşılır ve tutarlı olduğu, Türkçe olarak raporlanacak sağlık çalışmalarında kullanılabileceği, bilimsel yöntemlerle kanıtlanmıştır. Bununla birlikte incelemeler sonucunda Türkçe veri tabanlarında yayınlanan gözlemsel araştırmaların STROBE kriterlerini sağlama düzeylerinin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu, yurtiçinde Türkçe dilinde yayınlanmış gözlemsel çalışmaların raporlama kalitesinin standartların altında olduğunu düşündürmektedir.

Gözlemsel çalışmaların belli bir standartta yürütülmesi ve raporlanması, okurların neyin planlandığını, ne yapıldığını, ne bulunduğunu ve hangi sonuçların çıkarıldığını takip edebilmesi için önemlidir. Bu nedenle STROBE kontrol listesi, birçok uluslararası dergi tarafından tavsiye edilmekte ve hatta araştırmaların raporlanma aşamasında bu listenin takip edildiğine dair yazarların beyanda bulunması istenmektedir (14). Sağlık alanındaki gözlemsel çalışmalarda bilim dünyasında genel kabul görmüş olan STROBE kriterlerinin ulusal çalışmalarda da yaygın olarak kullanılmasının, bu çalışmaların raporlanmasındaki standardizasyonu ve niteliği, dolayısıyla bilimsel kaliteyi artıracığı düşünülmektedir.

Orijinal STROBE beyanında maddeler arasında bulunmamakla birlikte, çıkar çatışması, etik olur, bilgilendirilmiş onam, araştırmacıların katkısı, gerekiyorsa izinlerin alındığına dair beyan, varsa teşekkür kısımları da araştırmaların raporlanmasında standart olarak yer verilmesi önerilmektedir.

Tablo 3: Türkçeye uyarlanmış STROBE kontrol listesi için Bland Altman grafiği için tanımlayıcı istatistikler

	İlk Gözlemci		İkinci Gözlemci		Fark		Farkın Güven Aralığı
	Ortalama	Değişim Aralığı	Ortalama	Değişim Aralığı	Ortalama	Değişim Aralığı	
STROBE kriterlerine göre makalelerin aldığı puanlar	11	5 - 19	14,4	9 - 24	-3,45	-10;4	-5,14; 1,76

Teşekkür

Covid-19 pandemisini yaşadığımız bugünlerde yaşamını kaybedenleri anarak sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz ve çalışmalarında başarılar dileriz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir/Kavram: **Mustafa Agah Tekindal, Asya Banu Babaoğlu**, Tasarım: **Mustafa Agah Tekindal**, Denetleme/Danışmanlık: **Asya Banu Babaoğlu, Taner Bayraktaroğlu**, Veri Toplama ve/veya İşleme: **Mustafa Agah Tekindal**, Analiz ve/veya Yorum: **Mustafa Agah Tekindal, Mustafa Çağatay Büyükuysal, Ferhan Elmalı, Mustafa Tözün, Taner Bayraktaroğlu**, Kaynak Taraması: **Melike Tekindal, Asya Banu Babaoğlu**, Makalenin Yazımı: **Asya Banu Babaoğlu, Taner Bayraktaroğlu, Mustafa Agah Tekindal**, Eleştirel İnceleme: **Ferhan Elmalı, Mustafa Tözün, Taner Bayraktaroğlu**.

Çıkar Çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışmalarının olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 21/12/2020 tarihli 1119 karar numaralı etik olur alınarak tamamlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Güven Tezcan S. Temel epidemiyoloji. 1st ed., Ankara, Hipokrat Kitapevi; 2017.
- Cochran WG, Chambers SP. The planning of observational studies of human populations. *JR Stat Soc Ser A* 1965;128(2):234-266.
- Faraoni D, Schaefer ST. Randomized controlled trials vs. observational studies: Why not just live together?. *BMC Anesthesiol* 2016;16(1):102.
- Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *CMAJ* 2006;174(5):635-641.
- Shanahan DR, Lopes de Sousa I, Marshall DM. Simple decision-tree tool to facilitate author identification of reporting guidelines during submission: A before-after study. *Res Integ Peer Rev* 2017;2:20.
- Zachariah R, Rust S, Thekkur P, Khogali M, Kumar AM, Davtyan K, Diro E, Satyanarayana S, Denisiuk O, van Griensven J, Hermans V, Berger SD, Saw S, Reid A, Aseffa A, Harries AD, Reeder JC. Quality, equity and utility of observational studies during 10 years of implementing the structured operational research and training initiative in 72 countries. *Trop Med Infect Dis* 2020;5(4):167.
- Groenwold RHH, Van Deursen AMM, Hoes AW, Hak E. Poor quality of reporting confounding bias in observational intervention studies: A systematic review. *Ann Epidemiol* 2008;18(10):746-751.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):344-349.
- The EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research [Internet]. [cited 2020 Dec 19]. Available from: <https://www.equator-network.org/>
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340(7748):698-702.
- Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol.* 2010;160:1577-1579.
- Fanelli D. Redefine misconduct as distorted reporting. *Nature* 2013;494(7436):149.
- STROBE Statement: Home [Internet]. [cited 2020 Dec 19]. Available from: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>
- University of Bern. STROBE Statement: Supporting journals & organisations [Internet]. 2009 [cited 2021 Jan 24]. Available from: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-endorsement>
- Balak T, Günay F, Kaymaz Ö, Bahadır Çevrimli M, Özen D, Agah Tekindal M. Veteriner hekimlik alanında gözlemsel araştırmaların rapor edilmesi: STROBE-VET kriterlerinin Türkçe uyarlaması. *Eurasian J Vet Sci* 2018;34:257-264.
- Smidt N, Rutjes AWS, Van Der Windt DAWM, Ostelo RWJG, Bossuyt PM, Reitsma JB, Bouter LM, de Vet HC. Reproducibility of the STARD checklist: An instrument to assess the quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;25;6(12):1-10.
- Lee J, Koh D, Ong CN. Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable. *Comput Biol Med* 1989;19(1):61-70.
- McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1996;1(1):30-46.
- Albayrak R, Tekindal MA, Ateş C, Selvi P, Perinçel S, Ceyhan K, et al. Tanı doğruluğu çalışmalarının kalitelerinin değerlendirilmesi: Stard kriterlerinin Türkçe uyarlaması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2012;65(3):137-146.
- Ateş C, Öztuna D, Genç Y. Sağlık araştırmalarında sınıf içi korelasyon katsayısının kullanımı. *Türkiye Klin J Biostat* 2009;1:59-64.
- Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK), Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM). Türkiye Dizini (TR Dizin). (Erişim Tarihi:24.12.2020. <https://trdizin.gov.tr/>)



Foramen Infraorbitale'nin Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi

Evaluation of Foramen Infraorbitale by Three Dimensional Reconstruction Method

Şengül TEKEMEN¹ , Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN² , Kerem ATALAR² ,
Cenk Murat ÖZER² 

¹ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

² Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Şengül Tekemen 0000-0001-9659-2693, Ayşe Zeynep Yılmazzer Kayatekin 0000-0003-1144-382X,
Kerem Atalar 0000-0003-1239-1144, Cenk Murat Özer 0000-0002-7813-723X

Bu makaleye yapılacak atf: Tekemen Ş, Yılmazzer Kayatekin AZ, Atalar K, Özer CM. Foramen Infraorbitale'nin Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2021;5(1):94-100.

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı'nda Şengül Tekemen tarafından yazılan ve tez danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Cenk Murat Özer olan 650323 no'lu, "Foramen Infraorbitale'nin Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi" isimli yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Sorumlu Yazar

Ayşe Zeynep Yılmazzer Kayatekin

E-posta

aysezeynepyilmazer@hotmail.com

Geliş Tarihi

10.11.2020

Revizyon Tarihi

12.02.2021

Kabul Tarihi

19.02.2021

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üç boyutlu rekonstrüksiyon yöntemi ile elde edilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinde foramen infraorbitale'nin yeri ve belli referans noktalara olan uzaklıklarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda herhangi bir nedenle yüz bölgesinde inceleme yapılan 50 kişiye ait maksillofasiyal BT görüntüleri kullanıldı. Foramen infraorbitale'nin sekiz referans noktaya olan uzaklığı ölçüldü. Foramen infraorbitale'den iki referans noktasına çizilen çizgi ile foramen infraorbitale'den orta hatta çekilen dikey çizgi arasında tanımlanan iki açı ölçüldü.

Bulgular: Elde edilen verilerle; toplam kişi, kadın ve erkeklerde taraf karşılaştırması ile sol ve sağ tarafta cinsiyet karşılaştırması yapıldı. Taraf karşılaştırmasında; toplam kişilerde ve erkeklerde foramen infraorbitale ve orta hat arasındaki uzaklıkta (AM), kadınlarda ise foramen infraorbitale ve apertura piriformis arasındaki uzaklıkta (AF) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Cinsiyet karşılaştırmasında; sol tarafta foramen infraorbitale ve arcus zygomaticus'un en dış kenarından çekilen dik çizgi arasındaki uzaklıkta (AE) ve foramen infraorbitale ve spina nasalis anterior arasındaki uzaklıkta (AH) anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Sağ tarafta AM, AE, AF, foramen infraorbitale ve nasion arasındaki uzaklık (AG) ve AH uzaklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Sonuç: Foramen infraorbitale'nin yerinin bilinmesi o bölgeye yapılacak girişimler açısından önem taşımaktadır. Bu bölgedeki anatomik yapılarla ilgili üç boyutlu rekonstrüksiyon çalışmaları sınırlıdır. BT, foramen infraorbitale'nin lokalizasyonunun ayrıntılı bir şekilde incelenmesini sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Foramen infraorbitale, BT, Anatomi, Antropometri

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the location of foramen infraorbitale and its distance from certain reference points on computed tomography (CT) images obtained by three-dimensional reconstruction method.

Materials and Methods: In this study, maxillofacial CT images of 50 people who were examined in the facial region for any reason at Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Radiology Department were used. The distance of foramen infraorbitale to eight reference points was measured Two angles defined



between the line drawn from the foramen infraorbitale to the two reference points and the vertical line drawn from the foramen infraorbitale to the midline were measured.

Results: With these data; side comparison was made amongst total people, women and men; gender comparison was made between the left and right sides. According to the side comparison, the distance between foramen infraorbitale and midline (AM) was found statistically significantly different in total people and men. In addition, the distance between foramen infraorbitale and apertura piriformis (AF) was statistically significantly different in women ($p < 0.05$). According to the gender comparison, the distance between the foramen infraorbitale and the perpendicular line drawn from the outermost edge of arcus zygomaticus (AE) and the distance between the foramen infraorbitale and spina nasalis anterior (AH) was found statistically significantly different ($p < 0.05$). On the right side, AM, AE, AF, AH and the distance between foramen infraorbitale and nasion (AG) was found statistically significantly different ($p < 0.05$).

Conclusion: As a result; knowledge of the location of foramen infraorbitale is important during the surgical interventions. Three-dimensional reconstruction studies related to the anatomical structures in this region are limited. CT can provide a detailed examination of the localization of foramen infraorbitale.

Keywords: Foramen infraorbitale, CT, Anatomy, Anthropometry

GİRİŞ

Maxilla'nın facies orbitalis'inde arka kenardan başlayıp ortalara kadar uzanan sulcus infraorbitalis ön tarafta maxilla içinde canalis infraorbitalis olarak yukarı ve yana doğru devam eder. Canalis infraorbitalis, maxilla'nın margo infraorbitalis'inin alt orta bölümünde foramen infraorbitale ile maxilla'nın facies anterior'una açılır (1-3).

Foramen infraorbitale, içerisinde nervus (n.) infraorbitalis, arteria (a.) infraorbitalis ve vena (v.) infraorbitalis bulunan nörovasküler demetin fasiyal bölgeye geçişini sağlar (4,5). Bu damar ve sinirler; yanakların, alt göz kapağının, burun dış yüzünün, üst dudakların, kesici ve premolar dişlerin beslenmesi ve innervasyonundan sorumludur (1,6,7).

Foramen infraorbitale orbita, cavitas nasi, buccal bölgeler ve dişlere yakınlığı açısından önemli bir referans noktasına sahiptir (8). Bu nedenle ağız, çene ve yüz cerrahisinde, farklı tanısal cerrahi ve diğer invaziv işlemlerde kesin yeri ve anatomik oluşumlara olan mesafelerinin bilinmesi önemlidir (9-12).

Foramen infraorbitale çevresinde yapılan birçok cerrahi ve kozmetik işlemde, intraoperatif ve postoperatif ağrıda, inatçı ve farmakolojik tedaviye cevap vermeyen trigeminal nevralji'de infraorbital sinir bloğu kullanılır (13-15). Infraorbital sinir bloğu yapıldığında alt göz kapağı, burnun yan yüzü, üst dudak ve bunların arasındaki yanak bölgesinin anestezisi sağlanmış olur (16,17).

Foramen infraorbitale'nin yerleşimi, anatomik yapısı, etrafında bulunan yapılar ve bunlarla ilişkisinin bilinmesi (6); o bölgeye yapılan işlemler sırasında, içinden geçen nörovasküler demete zarar verilmemesi için gereklidir (8).

Bu çalışmada üç boyutlu rekonstrüksiyon yöntemi kullanılarak elde edilen BT görüntüleri üzerinde; foramen infraorbitale'nin yeri ve belli referans noktalara olan uzaklıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçların bu bölgede gerçekleştirilecek girişimsel tedavilerde klinisyenler için yol göstereci olabileceği düşünülmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda; herhangi bir nedenle yüz bölgesinde inceleme yapılan 19-65 yaş arasında 19'u kadın, 31'i erkek olmak üzere toplam 50 kişiye ait maksillofasiyal BT görüntüleri değerlendirildi. Türk toplumu örneğinde incelenen BT görüntüleri arasında; yüz bölgesinde operasyon geçmişine veya herhangi bir patolojiye sahip olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmamıza alınacak minimum denek sayısı 0,7 etki büyüklüğü, alfa=0,05 ve %80 güç için 50 kişi olarak belirlenmiş ve ilgili hesaplama G*Power 3.1. paket programında, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmamız için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.10.2018 tarih ve 2018/19 karar numaralı etik onayı alınmıştır.

Bu çalışmadaki ölçümler, BT görüntüleri üzerinde üç boyutlu rekonstrüksiyon yöntemi ile retrospektif (geriye dönük) olarak yapıldı. Seçilen BT görüntüleri, DICOM formatında OSIRIX programına yüklendi. OSIRIX programının 3D Volume Rendering özelliği ile kesitsel görüntüler 3 boyuta çevrildi ve en iyi görüntüyü sağlamak için yoğunluk ayarları yapıldı. Elde edilen görüntüde ölçüm noktalarının isimlendirmeleri yapıldı. Yapılan ölçümlerin tümünde, foramen infraorbitale'nin merkez noktası esas alındı.

Foramen infraorbitale'nin orta hatta olan uzaklığı (AM), foramen infraorbitale'nin margo supraorbitalis'e olan uzaklığı (AB), foramen infraorbitale'nin margo infraorbitalis'e uzaklığı (AC), foramen infraorbitale'nin orbita lateral kenarından çekilen dik çizgiye olan uzaklığı (AD), foramen infraorbitale'nin arcus zygomaticus'un en dış kenarından çekilen dik çizgiye olan uzaklığı (AE), foramen infraorbitale'nin apertura piriformis'in dış kenarına olan uzaklığı (AF), foramen infraorbitale'nin nasion noktasına olan uzaklığı (AG), foramen infraorbitale'nin spina nasalis anterior'a olan uzaklığı (AH), foramen infraorbitale'den nasion'a çekilen doğrunun açısı (GAM), foramen infraorbitale'nin spina nasalis anterior'a çe-

kilen doğrunun açısı (MAH) olmak üzere on farklı parametre ölçüldü (Şekil 1).

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama (ort.) ve standart sapma (SS) değerleri ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında; sol ve sağ taraf karşılaştırmada paired samples t-test ve cinsiyetler arası karşılaştırmada independent samples t-test analizi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki pearson korelasyon analizi ile incelendi. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ 'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

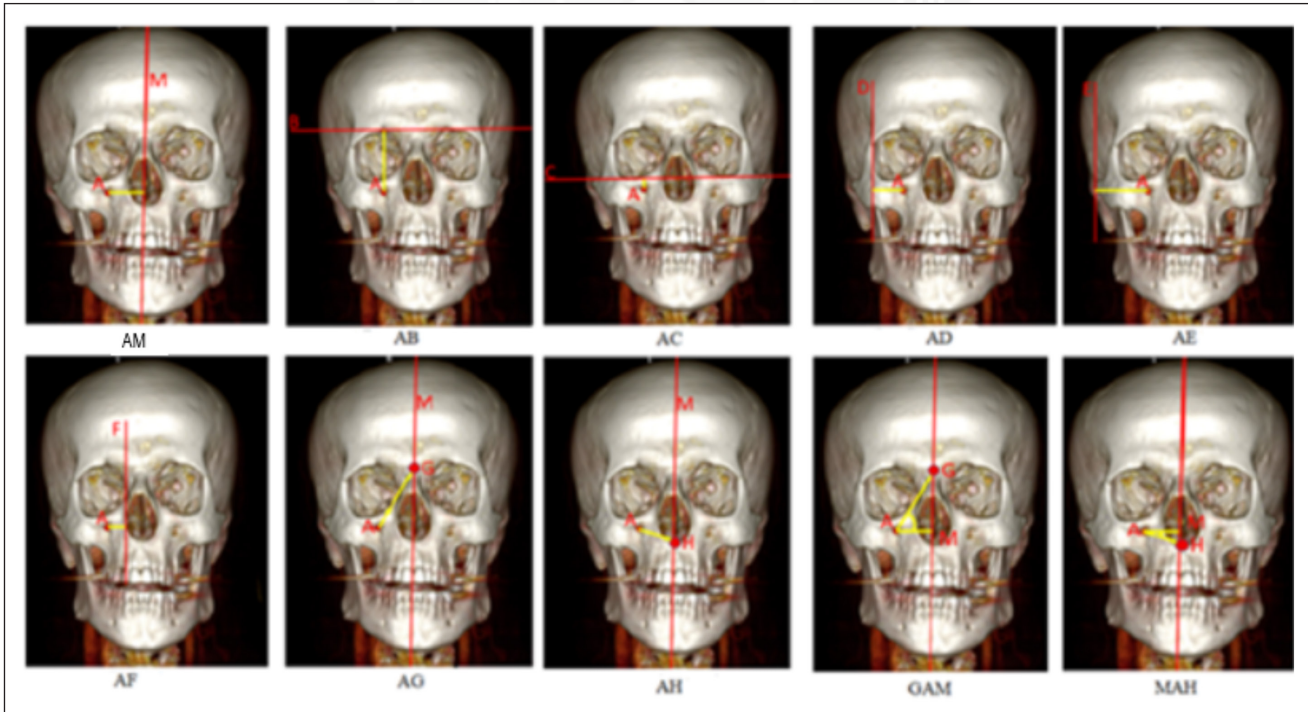
Tablo 1'de toplam kişiler, kadınlar ve erkeklere ait parametrelerin sol ve sağ taraf karşılaştırmaları yapıldı. Bu tabloya göre toplam kişilerde sağ tarafın AM uzaklığı, sol tarafın AM uzaklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p=0,008$; $p < 0,05$). Kadınlarda sol tarafın AF uzaklığı, sağ tarafın AF uzaklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p=0,029$; $p < 0,05$). Erkeklerde sağ tarafın AM uzaklığı, sol tarafın AM uzaklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p=0,018$; $p < 0,05$).

Tablo 2'de kadınlar ve erkeklere ait parametrelerin sol taraf karşılaştırmaları yapıldı. Erkeklerin sol taraf AE ve AH değerleri, kadınların sol taraf değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,009$; $p < 0,05$).

Tablo 3'de kadınlar ve erkeklere ait parametrelerin sol taraf karşılaştırmaları yapıldı. Erkeklerde sağ taraf AM, AE, AF, AG ve AH uzaklığı, kadınlardaki sağ taraf uzaklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,04$, $p=0,002$, $p=0,045$, $p=0,013$; $p < 0,05$).

Kadınlarda sol tarafa ait tüm parametreler ile ilgili yapılan korelasyon değerlendirmesine göre, yaş ve AM parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta derecede ilişki saptandı ($r=0,571$; $p < 0,05$). Yaş ve GAM parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta derecede ilişki belirlendi ($r=-0,481$; $p < 0,05$). Sağ tarafta ise yaş ve diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi ($p > 0,05$).

Erkeklerde sol tarafa ait tüm parametreler ile ilgili yapılan korelasyon değerlendirmesine göre, sol tarafta yaş ve diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi ($p > 0,05$). Sağ tarafta ise yaş ve MAH parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta derecede ilişki saptandı ($r=-0,437$; $p < 0,05$).



Şekil 1: Çalışmada yer alan parametreler. Foramen infraorbitale'nin merkezi (A), Orta hat (M), Margo supraorbitalis (B), Margo infraorbitalis (C), Orbita'nın lateral kenarı (D), Arcus zygomaticus'un en dış kenarı (E), Apertura piriformis'in dış kenarı (F), Nasion (G), Spina nasalis anterior (H).

Tablo 1: Toplam kişiler, kadınlar ve erkeklerde sol ve sağ taraf parametrelerinin değerlendirilmesi (toplam kişi n=50, kadın n=19, erkek n=31).

Parametre	Toplam kişi		p	Kadın		p	Erkek		p
	Sol	Sağ		Sol	Sağ		Sol	Sağ	
AM (mm)	24,2 ± 0,31	25,3 ± 0,31	0,008	23,3 ± 0,32	24,0 ± 0,33	0,245	24,8 ± 0,30	26,2 ± 0,28	0,018
AB (mm)	42,5 ± 0,34	42,1 ± 0,33	0,217	41,9 ± 0,34	41,4 ± 0,31	0,284	42,9 ± 0,34	42,6 ± 0,34	0,463
AC (mm)	10,1 ± 0,35	9,4 ± 0,23	0,173	9,7 ± 0,27	9,7 ± 0,27	0,863	10,3 ± 0,40	9,3 ± 0,21	0,168
AD (mm)	22,9 ± 0,26	22,7 ± 0,27	0,643	22,6 ± 0,25	22,6 ± 0,30	0,912	23,1 ± 0,26	22,8 ± 0,25	0,555
AE (mm)	40,5 ± 0,38	39,6 ± 0,34	0,051	38,8 ± 0,32	38,3 ± 0,33	0,442	41,5 ± 0,37	40,3 ± 0,33	0,075
AF (mm)	14,2 ± 0,29	14,1 ± 0,29	0,804	13,5 ± 0,28	12,5 ± 0,28	0,029	14,7 ± 0,30	15,1 ± 0,25	0,575
AG (mm)	44,2 ± 0,44	44,1 ± 0,43	0,611	43,1 ± 0,45	42,5 ± 0,45	0,132	44,9 ± 0,43	45,0 ± 0,39	0,736
GAM (°)	55,06 ± 4,13	54,89 ± 3,15	0,794	55,43 ± 4,69	55,80 ± 3,43	0,704	54,83 ± 3,82	54,34 ± 2,89	0,548
AH (mm)	30,5 ± 0,31	30,6 ± 0,30	0,749	29,1 ± 0,27	29,3 ± 0,32	0,621	31,4 ± 0,31	31,4 ± 0,25	0,933
MAH (°)	35,00 ± 6,62	35,21 ± 5,85	0,772	34,74 ± 6,43	35,18 ± 6,00	0,704	35,15 ± 6,84	35,23 ± 5,86	0,938

Pairedsamples t-testi, Foramen infraorbitale'nin merkezi (A), Orta hat (M), Margo supraorbitalis (B), Margo infraorbitalis (C), Orbita'nın lateral kenarı (D), Arcus zygomaticus'un en dış kenarı (E), Apertura piriformis'in dış kenarı (F), Nasion (G), Spina nasalis anterior (H).

Tablo 2: Sol tarafta kadın ve erkeklere ait parametrelerin değerlendirilmesi (n=50).

Parametre	Kadın	Erkek	p
	$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$	
AM (mm)	23,3 ± 0,32	24,8 ± 0,30	0,101
AB (mm)	41,9 ± 0,34	42,9 ± 0,34	0,317
AC (mm)	9,7 ± 0,27	10,3 ± 0,40	0,543
AD (mm)	22,6 ± 0,25	23,1 ± 0,26	0,473
AE (mm)	38,8 ± 0,32	41,5 ± 0,37	0,012
AF (mm)	13,5 ± 0,28	14,7 ± 0,30	0,183
AG (mm)	43,1 ± 0,45	44,9 ± 0,43	0,177
GAM (°)	55,43 ± 4,69	54,83 ± 3,82	0,646
AH (mm)	29,1 ± 0,27	31,4 ± 0,31	0,009
MAH (°)	34,74 ± 6,43	35,15 ± 0,84	0,833

Independent samples t-test, Foramen infraorbitale'nin merkezi (A), Orta hat (M), Margosupraorbitalis (B), Margo infraorbitalis (C), Orbita'nınlateral kenarı (D), Arcus zygomaticus'un en dış kenarı (E), Apertura piriformis'in dış kenarı (F), Nasion (G), Spina nasalis anterior (H).

Tablo 3: Sağ tarafta kadın ve erkeklere ait parametrelerin değerlendirilmesi (n=50).

Parametre	Kadın	Erkek	p
	$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$	
AM (mm)	24,0 ± 0,33	26,2 ± 0,28	0,014
AB (mm)	41,4 ± 0,31	42,6 ± 0,34	0,206
AC (mm)	9,7 ± 0,27	9,3 ± 0,21	0,594
AD (mm)	22,6 ± 0,30	22,8 ± 0,25	0,880
AE (mm)	38,3 ± 0,33	40,3 ± 0,33	0,040
AF (mm)	12,5 ± 0,28	15,1 ± 0,25	0,002
AG (mm)	42,5 ± 0,45	45,0 ± 0,39	0,045
GAM (°)	55,80 ± 3,43	54,34 ± 2,89	0,130
AH (mm)	29,3 ± 0,32	31,4 ± 0,25	0,013
MAH (°)	35,18 ± 6,00	35,23 ± 5,86	0,980

Independent samples t-test, Foramen infraorbitale'nin merkezi (A), Orta hat (M), Margosupraorbitalis (B), Margo infraorbitalis (C), Orbita'nınlateral kenarı (D), Arcus zygomaticus'un en dış kenarı (E), Apertura piriformis'in dış kenarı (F), Nasion (G), Spina nasalis anterior (H).

TARTIŞMA

Yüz bölgesinde yer alan deliklerin anatomik özelliklerinin önemi, bu bölgede gerçekleştirilecek cerrahi işlemlerde artış göstermektedir (3). Foramen infraorbitale'nin, foramen supraorbitale/ incisura supraorbitalis ile aynı düzlemde olduğu kabul edilmektedir (3) ve yerini belirleyebilmek için direkt radyografi (18,19) ve ultrasonografi (USG) (20) gibi farklı metodlar kullanılmaktadır (3,22-24). Foramen infraorbitale'nin, margo infraorbitalis'in 1-1,5 cm altından palpasyon

yapılarak belirlenebilmesi de mümkündür. Ancak foramen infraorbitale'nin anatomik varyasyonları nedeniyle yalnızca palpasyonla yerini belirlemek kolay olmayabilir (20,21).

Foramen infraorbitale'nin merkez noktası esas alınan çalışmamızda AM uzaklığı taraf karşılaştırmasında, toplam kişi ve erkeklerde sağ taraf değerlerinin daha uzun olduğu saptandı. İsmail ve Al-Rafai, konik ışın BT görüntülerinde üç boyutlu rekonstrüksiyon yöntemi ile foramen infraorbitale'nin medial sınırı ile orta hat arasındaki uzaklığı

değerlendirmiştir. Çalışmalarında taraf karşılaştırmasında anlamlı farklılık olmadığı, sol ve sağ taraflara göre yapılan cinsiyet karşılaştırmasında ise sol tarafta ise erkek değerlerinin uzun olduğu bildirilmiştir (22). Çalışmamızda, İsmail ve ark.nın çalışmasının aksine cinsiyet karşılaştırmasında; sağ tarafta erkek değerlerinin daha uzun olduğu saptandı.

Bazı çalışmalarda foramen infraorbitale ile margo infraorbitalis arası uzaklığın 5-10 mm (23) / 10 mm (13, 24-27) olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ort. \pm SS değerleri; toplamda sol tarafta $10,1 \pm 0,35$ mm, sağ tarafta $9,4 \pm 0,23$ mm, kadınlarda sol tarafta $9,7 \pm 0,27$ mm, sağ tarafta $9,7 \pm 0,27$ mm, erkeklerde sol tarafta $10,3 \pm 0,40$ mm, sağ tarafta $9,3 \pm 0,21$ mm saptandı.

Literatür taramalarımızda AE uzaklığı ile ilgili, bizim çalışmamıza benzer çalışmalara rastlanılmaması çalışmamıza değer katmaktadır. Çalışmamızda hem sol ve hem sağ tarafta yapılan cinsiyet karşılaştırmasında, her iki tarafta da erkek değerleri daha uzun bulundu.

Apertura piriformis, yüz bölgesinde kolaylıkla hissedilebilir. Bu nedenle AF uzaklığı foramen infraorbitale'nin yerinin belirlenmesinde, rahatlıkla kullanılabilecek uzaklıklardan biri olabilir. Çalışmamızda taraf karşılaştırmasında, kadınlarda sol tarafta daha uzun bulunduğu asimetri, erkeklerde simetri olduğu söylenebilir. Toplam kişilerde taraflar arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadığımız çalışmamız, Tewari ve ark. cinsiyeti bilinmeyen 61 kuru kafatası üzerinde yaptıkları ve taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bildirirdikleri çalışmadan ayrılmaktadır (28). Cinsiyet karşılaştırmasında, AF sağ tarafta erkek değerleri daha uzun bulundu ancak sol tarafta anlamlı farklılık görülmedi. Bjelakovic ve ark.nın multi dedektörlü BT ile yaptıkları çalışmalarında, sol ve sağ taraf cinsiyet karşılaştırmasında, her iki tarafta erkek değerlerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (5).

Çalışmamızda foramen infraorbitale'nin nasion noktasına olan uzaklığı (AG) parametresinde taraf karşılaştırmasında farklılık saptanmadı, simetri olduğu söylenebilir. Cinsiyet karşılaştırmamızda ise sağ tarafta erkeklere ait değerler daha uzun bulundu. Bakırcı ve ark., iki döneme ait kafataslarında (günümüz ve Bizans dönemi) çalışma gerçekleştirmişlerdir. İki dönemin karşılaştırmasında; sağ tarafta Bizans dönemi değerlerinin daha uzun olduğu verilmiştir (29,30). Sol tarafta ve toplamda anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Klinikte erkeklerde yapılacak işlemlerde AG uzaklığında taraflarda asimetri olabileceği göz önüne alınabilir.

Çalışmamızda foramen infraorbitale'nin spina nasalis anterior'a olan uzaklığı (AH) toplam kişi, kadın ve erkeklerde taraf karşılaştırmasında, anlamlı farklılık göstermedi. Ukoha ve ark.nın kuru kafatasında kumpas ile yaptıkları çalışmalarında; taraf karşılaştırmasında ise sağ taraf değerlerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (15). Sol ve sağ tarafta cinsi-

yet karşılaştırmasında, her iki tarafta erkek değerleri daha uzun bulundu. Oliveira ve ark.nın, kuru kafatası üzerinde dijital kumpas ile yapılan çalışmasında; cinsiyet karşılaştırmasında AH uzaklığı erkek değerlerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (25). Bu durum çalışmamızı desteklemektedir ve erkeklerin kafa büyüklüğü ile açıklanabilir.

Foramen infraorbitale ve ilişkili olduğu anatomik yapılarla ilgili üç boyutlu rekonstrüksiyon çalışmaları sınırlıdır. Literatür taramalarımızda AE uzaklığı, GAM açısı ve MAH açısı ile ilgili çalışmaya rastlanılmaması çalışmamıza değer katmaktadır. Çalışmada elde edilen verilerle; toplam kişi, kadın ve erkeklerde taraf karşılaştırması ile sol ve sağ tarafta cinsiyet karşılaştırması yapıldı.

Taraf karşılaştırmasında; toplam kişilerde ve erkeklerde AM uzaklığı ile kadınlarda AF uzaklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Toplam kişilerde ve erkeklerde AM uzaklığı sağ tarafta daha uzun, kadınlarda AF uzaklığı sol tarafta daha uzun bulundu. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık bulunmadı.

Cinsiyet karşılaştırmasında; sol tarafta AE ve AH uzaklığında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$) ve erkeklerde daha uzun olduğu görüldü. Sağ tarafta cinsiyet karşılaştırmasında; AM, AE, AF, AG ve AH uzaklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$) ve erkeklerde daha uzun olduğu görüldü. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Foramen infraorbitale'nin belli referans noktalara olan uzaklık değerlerinin ve farklılıklarının bilgisinin, klinik uygulamalarda yüz cerrahisi, diş tedavileri, kozmetik, akupunktur gibi birçok işlemde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Yüz bölgesindeki simetrisinin değerlendirilmesinin, bu işlemlerde kolaylık sağlayabileceğine inanıyoruz. BT'nin foramen infraorbitale'nin lokalizasyonunun ayrıntılı bir şekilde incelenmesini sağlayabileceğini ve foramen infraorbitale ile ilgili çalışmaların artması ile cinsiyet ve taraf farklılıklarını daha ayrıntılı belirlenebileceğini düşünüyoruz.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistiksel analizini yapmamızda bize yardımcı olan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Bu çalışma **Kerem Atalar** ve **Cenk Murat Özer** tarafından planlanmıştır. Araştırmaya dair ölçümler **Şengül Tekemen** tarafından yapılmıştır. Araştırmanın istatistiksel sonuçları **Şengül Tekemen** dışındaki diğer üç yazar tarafından ortak olarak değerlendirilmiştir. Makale kısmı **Şengül Tekemen** ve **Ayşe Zeynep Yilmazer Kayatekin** tarafından yazılmıştır. **Cenk Murat Özer** ve **Kerem Atalar** tarafından kontrol edilmiş ve düzenlenmiştir.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yer alan yazarlardan hiçbiri herhangi bir çıkar elde etmemiştir.

Finansal Destek

Çalışmamız için herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.10.2018 tarih ve 2018/19 karar numaralı etik onayı alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. Basım, Ankara, Güneş Kitabevi, 2001, 1. Cilt, s.47; 2. Cilt, s.32, 13.
- Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi: Baş-Boyun ve İç Organlar. 11. Basım, Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, 2017, s.11.
- Ülker E. Foramen infraorbitale'nin yetişkin kuru kafa ve kadavralardaki yerleşimi ve komşu yumuşak dokularla olan ilişkisinin incelenmesi. Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010.
- Bahşi I, Orhan M, Kervancıoğlu P, Yalçın ED. Morphometric evaluation and surgical implications of the infraorbital groove, canal and foramen on cone beam computed tomography and review of literature. *Folia Morphologica* 2019;78(2):331-343.
- Bjelakovic MD, Popovic J, Stojanov D, Dzopalic T, Ignjatovic J. Morphometric characteristics of the infraorbital foramen on volume rendered CT scans. *RAD Association Journal* 2017; 2,3: 204–206.
- Bahşi I. Nervus maxillaris ve dallarının anestezi bölgelerinin radyolojik anatomisi. Gaziantep, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2017.
- Uzun Ç, Şanverdi ŞE, Üstüner E, Gürses MA, Şalvarlı Ş. Evaluation of Infraorbital canal anatomy and related anatomical structures with multi detector Ct. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2016; 69: 89–91.
- Demirtaş İ. Üç boyutlu multi dedektör bilgisayarlı tomografide orbita ve orbital yapıların morfometrik analizi. Afyonkarahisar, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014.
- Karapınar Umar E. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılarak infraorbital foramen, infraorbital kanal, infraorbital sulcus ve çevre yapıların anatomik olarak retrospektif incelenmesi. Erzurum, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2015.
- Chrcanovic BR, Nogueira MH, Abreu G, Custódio ALN. A morphometric analysis of supraorbital and infraorbital foramina relative to surgical landmarks. *Surg Radiol Anat* 2011; 33:329–335.
- Varshney R, Sharma N. Supraorbital foramen morphometric study and clinical application in adult Indian skulls. *Acta Medica International* 2013; 2(3): 151–154.
- Tezer M, Öztürk A, Akgül M, Gayreli Ö, Kale A. Anatomic and morphometric features of the accessory infraorbital foramen. *Journal of Morphological Sciences* 2011; 28(2): 95–97.
- Ilayperuma I, Nanayakkara G, Palahepitiya N. Morphometric analysis of the infraorbital foramen in adult Sri Lankan skulls. *International Journal of Morphology* 2010; 28(3): 777–778.
- Zide BM, Swift R. How to block and tackle the face. *Plast Reconstr Surg* 1997; 101(3): 840-851.
- Ukoha UU, Umeasalugo KH, Udemezue OO, Nzeako HC, Ndukwe GU, Nwankwo PC. Anthropometric measurement of infraorbital foramen in South-East and South-South Nigeria. *National Journal of Medical Research* 2014; 4(3): 225–227.
- Joseph CC, Soman MA, Jacob M, Nallathamby R. Morphometric variations in infraorbital foramen of dry adult human South Indian skulls with its surgical and anaesthetic significance. *International Journal of Health Sciences and Research* 2015; 5(1): 130–132.
- Koçyiğit P, Güner MA. Kozmetik ve cerrahi uygulamalar için yüz anatomisi. *Turk J Dermatol* 2015; 3: 115-22
- Kara SA, Ünal B, Erdal H, Huvaj S, Koç C. İnfraorbital Foramen Anatomisinin Radyolojik Analizi. *KBB ve BBC Dergisi* 2003; 11(1): 17-21.
- Kazkayasi M, Ergin A, Ersoy M, Tekdemir İ, Elhan A. Microscopic anatomy of the infraorbital canal , nerve and foramen. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2003; 129(6): 692-697.
- Tsui BCH. Ultrasound imaging to localize foramina for superficial trigeminal nerve block. *Canadian Journal Anesthesia* 2009; 56: 704-706.
- Lim SM, Park HL, Moon HY, Kang KH, Kang H, Baek CH, Jung YH, Kim JY, Koo GH, Shin Hy. Ultrasound-guided infraorbital nerve pulsed radiofrequency treatment for intractable postherpetic neuralgia. *Korean Journal of Pain* 2013; 26 (1): 84-88.
- Ismail RS, Al-Rafai AS. Morphometric analysis of infra orbital foramen by a cone beam computed tomography. *Medical Journal of Babylon* 2016; 13(4): 741–749.
- Dixit SG, Kaur J, Nayyar AK, Agrawal D. Morphometric analysis and anatomical variations of infraorbital foramen: A study in adult North Indian populatio. *Morphologie* 2014; 98: 2–3.
- Nithya Karpagam G, Thenmozhi MS. A study of morphometric analysis of infraorbital foramen in South Indian dry skulls. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2016; 8(11): 1318–1319.
- Oliveira LCSC, Silveira MPM, Júnior EA, Reis F P, Aragão JA. Morphometric study on the infraorbital foramen in relation to sex and side of the cranium in northeastern Brazil. *Anatomy & Cell Biology* 2016; 49(1): 73–75.
- Singh R. Morphometric analysis of infraorbital foramen in Indian dry skulls. *Anatomy Cell & Biology* 2011; 44: 79–80.
- Veeramuthu M, Varman R, Shalini, Manoranjitham. Morphometric analysis of infraorbital foramen and incidence of accessory foramen and its clinical implications in dry adult human skull. *International Journal of Anatomy and Research* 2016; 4(4): 2993–2994.

28. Tewari S, Gupta C, Palimar V, Kathur S. Morphometric analysis of infraorbital foramen in South Indian dry skulls. *Bangladesh Journal of Medical Science* 2018; 17: 562–563.
29. Bakirci S, Kafa IM, Coskun I, Buyukuysal MC, Barut C. A comparison of anatomical measurements of the infraorbital foramen of skulls of the modern and late byzantine periods and the golden ratio. *International Journal of Morphology* 2016; 34: 790–792.
30. Bakirci S, Kafa IM, Coskun I, Buyukuysal MC, Barut C. A comparison of the relationship between the golden ratio and anatomical characteristics of the supraorbital foramen in bare skulls belonging to the byzantine era and modern era. *International Journal of Morphology* 2016;34(2):671-678.





Predispozan bir Aspergillus Olgusunda Postoperatif Gelişen Bronkoplevral Fistül: Radyolojik Değerlendirmesi

Postoperative Developing Bronchopleural Fistula in a Patient Having A Predisposing Aspergillus: Radiological Evaluation

İshak YILDIZHAN , Bilgin Kadri ARIBAŞ 

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: İshak Yıldızhan 0000-0002-5707-548X, Bilgin Kadri Arıbaş 0000-0001-8218-1359

Bu makaleye yapılacak atf: Yıldızhan İ ve Arıbaş BK. Predispozan bir Aspergillus Olgusunda Postoperatif Gelişen Bronkoplevral Fistül: Radyolojik Değerlendirmesi. Med J West Black Sea. 2021;5(1):101-105.

Sorumlu Yazar

İshak Yıldızhan

E-posta

ishaky69@gmail.com

Geliş Tarihi

01.06.2020

Revizyon Tarihi

07.12.2020

Kabul Tarihi

10.12.2020

ÖZ

Bronkoplevral fistül (BPF), torasik cerrahi sonrası gelişebilecek en kötü komplikasyonlardan biridir. Bildirilen sıklığı %0.8-15'tir ve mortalite oranı %30-70 olup çoğunlukla sağ pnömonektomiden sonra görülür. Preoperatif kontrol edilemeyen plevropulmoner enfeksiyon, travma ve preoperatif radyoterapi uygulanması predispozan faktörlerdir. BPF'deki bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları plevral alandaki hava-sıvı koleksiyonunu içerir ve hava yolundan veya akciğer parankiminden plevral alana olan fistül yolu veya ilişkiyi gösterir. Bu olguda predispozan olarak sağ akciğerde tedaviye yanıt vermeyen aspergillus nedeniyle sağ lobektomi uygulanan ve operasyon sonrasında bronkoplevral fistül gelişen 65 yaşındaki kadın hastanın klinik ve radyolojik bulgularını sunuyoruz. Pnömonektomi veya lobektomi sonrasında diğer komplikasyonların değerlendirilmesi için klinik yakın takip önemlidir. Takipler sırasında radyolojik akut değişiklikler klinik olarak az öneme sahip olsalar bile diğer büyük problemlerin önemli habercisidir. Radyolojik takipler sırasında ufak değişiklikleri kapsamada girişimsel olmayan bilgisayarlı tomografi ilk tercih olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Bronkoplevral, Fistül, Bronşial, BT, Aspergillus, Lobektomi

ABSTRACT

Bronchopleural fistula (BPF) is one of the worst complications that can occur after thoracic surgery. The reported incidence is 0.8-15% and the mortality rate is 30-70%, mostly seen after right pneumonectomy. Preoperative uncontrolled pleuropulmonary infection, trauma and preoperative radiotherapy are predisposing factors. Computed tomography (CT) findings in BPF include air-fluid collection in the pleural area and show the fistula tract or relationship from the airway or lung parenchyma to the pleural space. In this case, we present the clinical and radiological findings of a 65-year-old female patient who underwent right lobectomy due to aspergillus that did not respond to treatment in the right lung and developed a post-operative bronchopleural fistula. Close clinical follow-up is important to evaluate for other complications after pneumonectomy or lobectomy. Radiological acute changes during follow-up are important precursors of other major problems, even though they are of little clinical importance. Non-invasive CT should be the first choice in determining minor changes during radiological follow-up.

Keywords: Bronchopleural , Fistula, Bronchial, CT, Aspergillus, Lobectomy



GİRİŞ

Bronkoplevral fistül (BPF), genellikle pnömonektomi veya diğer pulmoner rezeksiyonlar sonrasında gelişen katastrofik bir komplikasyondur (1). Diğer genel nedenleri arasında enfeksiyon sonrası gelişen nekroz, persistan spontan pnömotoraks, malignite sebebiyle verilen kemoterapi ve radyoterapi ve tüberküloz sayılabilir. Bu komplikasyon sık görülmesine de bildirilen sıklığı, %0.8-15'tir (2,3). Pnömonektomi sonrası %4.5-20, lobektomi sonrası %0.5-1'dir (2,4,5).

Mortalite oranı çalışmalara göre farklılık gösterse de ortalama %25-75'tir (1,2,4,5). Bu da her şekilde mortalitenin yüksek olduğunu göstermektedir. Bronkoplevral fistül komplikasyonu erken (1-8 gün), orta (8-30 gün) ve geç komplikasyon olarak (>30 gün) olarak karşımıza çıkabilir (2). Postoperatif ilk iki haftada mortalite oranı en yüksektir (4). Bu nedenle tanı konulması ve belirlenmesi çok önemlidir. Öncelikle direkt grafi ile değerlendirilmesi ve saptanamaması durumunda da bilgisayarlı tomografi (BT) ile teyit edilmelidir (5). Ölümün en önemli sebebi eşlik eden aspirasyon pnömonisi ile tansiyon pnömotoraks veya erişkinin solunum zorluğu sendromudur (1,4). BPF, pnömotoraksa benzemekle birlikte; farklı olarak, distal hava değişim ünitelerinden çok, proksimal hava yolları plevra ile ilişkilidir (2,5).

Bu olgu sunumumuzda torasik cerrahi sonrası bronkoplevral fistül gelişen ve aynı zamanda predispozan aspergilloması mevcut olan hastanın klinik ve radyolojik bulgularını sunmayı ve literatür bilgileri ile tartışmayı amaçladık.

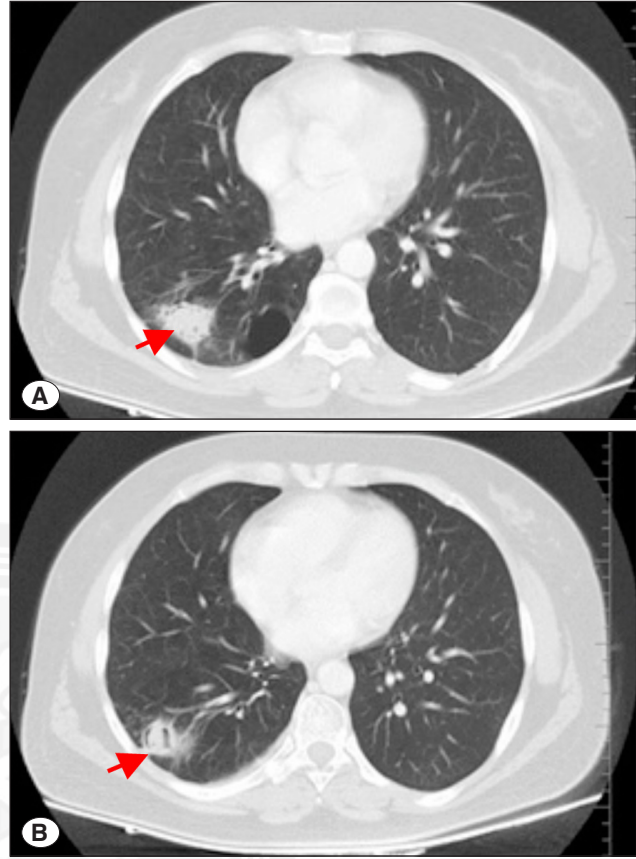
OLGU

Elli bir yaşında kadın hasta hemoptizi ve öksürüğü nedeniyle dış merkezden hastanemize aspergilloma tanısı ile başvurmuştur. Hasta ilk geldiğinde görüntülenme yapıldı ve iki adet aspergilloma ile uyumlu odak izlendi (Şekil 1). Bunun üzerine vorikonazol (5 mg/kg) başlandı.

Hastanın izlemi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) artması üzerine ilaca ara verildi. PET-BT çekilmesine karşın malignite ekartasyonu yapılmadı. Sağ akciğere tru-cut biyopsi yapılması sonrasında yoğun fungal mikroorganizma olduğu saptandı.

Antifungal tedaviye ara verildikten sonra semptomların tekrar nüks etmesi üzerine ilaç tekrar başlandı. İzlem sırasında KCFT artışı üzerine sağ alt lobektomi yapıldı. Takip akciğer grafilerinde hava ve sıvı olmaması üzerine serbest su altı tüp drenajı çıkarıldı (Şekil 2). Hastaya direkt grafi izlemi yapıldı (Şekil 3). İzlem sırasında pnömotoraks ve sıvı seviyesinde artış olması üzerine BT çekildi (Şekil 4).

Tekrar operasyon planlanıp fistül traktı kapatılıp izleminde komplikasyon gelişmemesi üzerine hasta taburcu edildi.



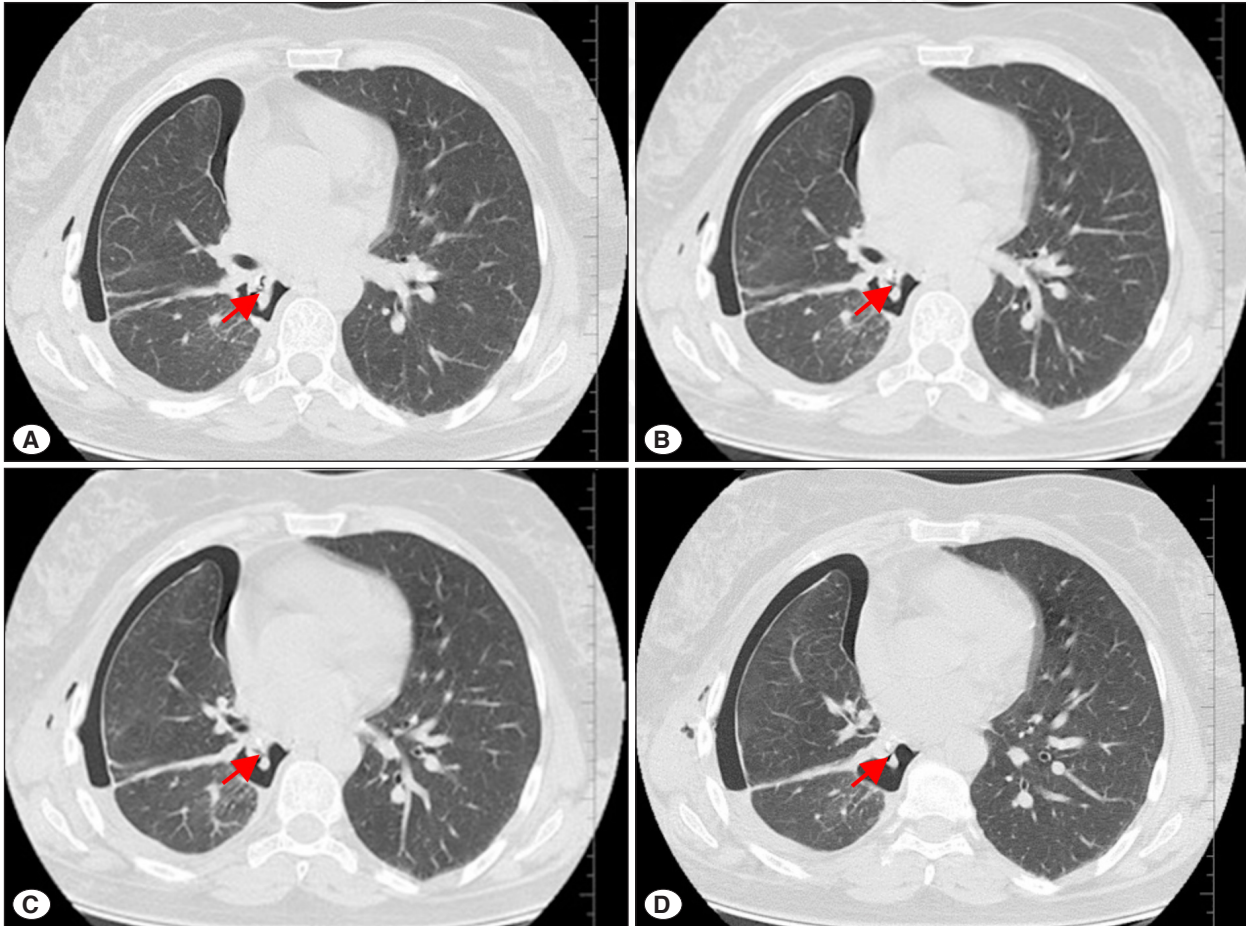
Şekil 1: Hastanın başvurusu sırasında çekilen kontrastlı toraks BT'sinde sağ akciğer alt lobda tipik iki farklı odakta aspergilloma ile uyumlu serbest fungus topu ve medialinde eşlik eden bül (A) ve 'air-crescent' bulgusu olan diğer nodüler dansite (B) görülmektedir.



Şekil 2: 10.11.2017'de hastanın pnömotoraksı ve sıvı seviyesi regrese olması üzerine tüp çekilmeden önce PA akciğer grafisi.



Şekil 3: Serbest su altı drenajının çekilmesinden sonraki ilk akciğer filminde sağda hafif düzeyde pnömotoraks, sağ kostofrenik sinüste silinme diyafragmada yükselme izleniyor (A). Kontrol akciğer grafisinde hava-sıvı seviyesi ve pnömotoraskta artış (B).



Şekil 4: A-D) Pnömotoraks artışı üzerine çekilen kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT)'de alınan ardışık kesitlerde siyah ok (A-D) ile fistül traktı gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Pulmoner rezeksiyon sonrasında erken dönemde en sık gözlenen komplikasyonlar arasında pulmoner ödem, BPF, aspirasyon pnömonisi, ampiyem, kontralateral akciğerde pnömoni yer alır (2-5). Postoperatif komplikasyonlar arasında yer alan BPF ise, daha çok sağ pnömonektomiden sonra görülür (1,4-6). Bunun muhtemel nedeni, sağ ana bronşun anatomik yapısı ile ilgilidir. Sağ ana bronş sol ana bronşa göre daha geniş çaplıdır, daha esnek ve daha az plevral ile kaplıdır (2). Bu nedenle tanı konulması ve belirlenmesi çok önemlidir.

BPF akciğer parankiminden veya bronşial güdükten gelişir (1,2). Postoperatif erken dönemde, bronşial sızıntı nadir olmakla birlikte güdük uzunluğunun artması BPF için predispozan faktördür. Genellikle bronşların hatalı kapatılmasından kaynaklanır. Postoperatif mekanik ventilasyon uygulanmasına bağlı olarak da BPF gelişebilir (2,4,5).

Preoperatif kontrol edilemeyen plevropulmoner enfeksiyon, travma ve preoperatif radyoterapi uygulanması da predispozan faktörlerdir (4,5). Olgumuzda da preoperatif kontrol edilemeyen aspergillus enfeksiyonunun, postoperatif BPF oluşumunda predispozan bir faktör olarak rol oynadığı görülmüştür. Bu nedenle preoperatif kontrol edilemeyen aspergillus enfeksiyonu gibi olgularda hastanın postoperatif yakın takibi sağlanmalıdır.

Postoperatif gelişen ateş, hemoptizi, prodüktif öksürük ve plevral drende devam eden bol miktarda havanın varlığı durumunda BPF'den şüphelenilmelidir (1,2). Hastamızın klinik seyirinde bozulma erken bir komplikasyon olduğu lehine değerlendirildi.

Pulmoner rezeksiyon sonrasında gelişen çeşitli komplikasyonların tanısında radyolog önemli rol oynar. BPF'nin radyolojik bulguları şunlardır (1,2,5): a) Rezidüel intraplevral hava alanında sürekli artış, b) Hava-sıvı seviyesi görülmesi, c) Mevcut hava-sıvı seviyesindeki değişiklik, d) Tansiyon pnömotoraks gelişmesi, e) Mediasteninin preoperatif pozisyonuna geri dönmesi, f) Ara sıra gelişen aspirasyon pnömonisi. g) Direkt fistül yolunu gösterilmesi. Olgumuzda a, b, c ve g maddelerindeki bulgular saptanmıştır.

Ameliyat sonrası erken dönemde özellikle göğüs grafileri ve ardışık muayeneler pnömonektomi sonrası gelişen komplikasyonları saptamada değerlidir. Bazen BPF'de, rezidüel aralık plevral fibrozis ve skar dokusuyla çevrelendiğinden, takip grafilerde hava alanlarında değişiklik görülmeyebilir. Bu durumda, direkt grafideki BPF işaretlerinden "plevral hava artışı" görülmez. Aynı zamanda, yoğun skar gelişimi, mediastinal şifti de engelleyebilir. Bu durumda BT görüntüleme olgumuzda olduğu gibi daha net ve fazla bilgi verdiği için önerilmektedir.

Bronkoplevral fistülün tanısında BT yararlı bir yöntemdir. BT, plevral alandaki hava-sıvı koleksiyonunu ve hava yolundan veya akciğer parankiminden plevral alana olan fistül yolunu gösterir (4,5,6). Tsubakimoto ve ark.nın yaptığı bir çalışmaya göre ince kesit BT'de bronkoplevral fistül yolunu gösterilmesi %50-76 arasında yapılmıştır (7). Olgumuzun BT'sinde sağ hemitoraksta, plevral mesafede serbest hava ve bazalde septal kalınlık artışı ile sıvı lokülasyonu olup fistül yolu izlendi. BT ile fistül yolu gösterilemeyen durumlarda ise klinik bulgular ile korelasyon, bronkoskopi, tüp torakotomi eşliğinde endobronşial metilen mavisi verilmesi veya SPECT ile ventilasyon görüntüleme yapılarak tanı konabilir (8).

Tedavisi için kullanılan yöntemlerden bir diğeri bronkoskopik embolizasyondur. Akciğer fonksiyon kapasitesi düşük hastalarda embolizasyonun dikkatlice yapılması önemlidir. Embolizasyon yapılmadan önce işaretleme yapılmıştır. BT ile de teyit edilmesi önemlidir.

Predispozan aspergillus gibi kontrol edilemeyen enfeksiyonu olan lobektomili hastalarda plevral mesafede hava ya da devam eden hava-sıvı koleksiyonu bronkoplevral fistülü düşündürmelidir. İnvaziv olmayan bir yöntem olarak, bronkoplevral fistül yolu net olarak gösterebildiği için ince kesit BT'nin çekilmesi gereklidir.

Teşekkür

Yazarlar, COVID-19 pandemi sürecinde üstün gayretleri ile görevini yerine getiren tüm Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi-Hastanesi çalışanlarına teşekkür ederler.

Ayrıca olgu ile ilgili Göğüs cerrahisi uzmanı Dr.Aykut Eliçora'ya teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **İshak Yıldızhan**, Tasarım: **İshak Yıldızhan, Bilgin Kadri Arıbaş** Denetleme: **Bilgin Kadri Arıbaş**, Kaynak ve Fon Sağlama: **İshak Yıldızhan, Bilgin Kadri Arıbaş**, Veri Toplama ve/veya İşleme: **İshak Yıldızhan, Bilgin Kadri Arıbaş** Analiz -Yorum: **İshak Yıldızhan, Bilgin Kadri Arıbaş**, Literatür Taraması: **İshak Yıldızhan**, Makale Yazımı: **İshak Yıldızhan, Bilgin Kadri Arıbaş**, Eleştirel İnceleme: **Bilgin Kadri Arıbaş**

Çıkar Çatışması

Yazarların bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Olgu sunumumuz ile ilişkili olarak finansal destek alınmamıştır

Etik Kurul ve Hasta Onamı

Olgu sunumu olduğundan etik kurul oluru gerekmemiştir. Hastaya ait gerekli onam alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Arrivé L, Tasu JP, Kitzis M, Lesêche G, Najmark D, Duchatelle JP, Nahum H. Open window thoracostomy, myoplasty, and epiploplasty for treatment of postpneumonectomy empyema: CT evaluation. *Radiology* 1994;192(1):177-181.
2. Salik I, Abramowicz AE. Bronchopleural Fistula. [Updated 2019 Oct 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534765/> Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, Bookshelf ID: NBK534765
3. Mueller DK, Whitten PE, Tillis WP, Bond LM, Munns JR. Delayed closure of persistent postpneumonectomy bronchopleural fistula. *Chest* 2002;121(5):1703-1704.
4. Sarkar P, Chandak T, Shah R, Talwar A. Diagnosis and management bronchopleural fistula. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010;52:97-104
5. Chae EJ, Seo JB, Kim SY, Do KH, Heo JN, Lee JS, Song KS, Song JW, Lim TH, Radiographic and CT findings of thoracic complications after pneumonectomy. *Radiographics* 2006; 6(5):1449-1468.
6. Zhang C, Pan Y, Zhang RM, Wu WB, Liu D, Zhang M. Late-onset bronchopleural fistula after lobectomy and adjuvant chemotherapy for lung cancer: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26):e16228.
7. Tsubakimoto M, Murayama S, Iraha R, Kamiya H, Tsuchiya N, Yamashiro T. Can peripheral bronchopleural fistula demonstrated on computed tomography be treated conservatively? A retrospective analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2016;40(1):86-90.
8. Fuso L, Varone F, Nachira D, Leli I, Salimbene I, Congedo MT, Margaritora S, Granone P. Incidence and management of post-lobectomy and pneumonectomy bronchopleural fistula. *Lung* 2016;194: 299-305.





Rapidly Progressed SARS-CoV-2 Infection: A Case Report

Hızlı İlerleyen SARS-CoV-2 Enfeksiyonu: Olgu Sunumu

Serdar ÖZDEMİR , Hatice Şeyma AKÇA , İbrahim ALTUNOK , Abdullah ALGIN ,
Abuzer ÖZKAN 

Department of Emergency Medicine, Health of Sciences University Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ORCID ID: Serdar Özdemir 0000-0002-6186-6110, Hatice Şeyma Akça 0000-0003-2823-9577, İbrahim Altunok 0000-0002-9312-1025, Abdullah Algin 0000-0002-9016-9701, Abuzer Özkan 0000-0002-8053-9975

Cite this article as: Özdemir S, et al. Rapidly Progressed SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. Med J West Black Sea. 2021;5(1):106-109.

Corresponding Author

Serdar Özdemir

E-mail

dr.serdar55@hotmail.com

Received

11.10.2020

Revision

10.12.2020

Accepted

15.01.2021

ABSTRACT

In December 2019 new type of coronavirus which did causes severe acute respiratory syndrome was reported and named as SARS-CoV-2. Globally, over 31 000 000 cases were confirmed, and over 962 000 patients have died from this viral infection. A 31-year-old male patient was admitted to our clinic with fever and cough for three days. He was healthy, he did not have any specific medical history. At first admission, computed tomography showed mild pneumonia. He was discharged with treatment of hydroxychloroquine. He was admitted again to our clinics four days later with a complaint of dyspnea. Pneumonia progressed rapidly in a short period. Piperacillin-tazobactam combination, favipiravir and azithromycin were added to therapy. Although supplementary oxygen and prone positioning added to medical therapy, the patient was desaturated and died. As a conclusion; patient without known predictors of mortality for COVID-19, can result in death. Patients with COVID-19 should be followed closely for clinical course.

Keywords: Coronavirus infections, COVID-19, Case reports

ÖZ

Aralık 2019'da SARS'a neden olan yeni tip bir koronavirüs bildirildi ve SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. Dünya çapında 31.000.000'den fazla vaka doğrulandı ve 962.000'den fazla hasta bu viral enfeksiyondan öldü. Kliniğimize üç gündür ateş ve öksürük şikayetleri ile başvuran 31 yaşında erkek hasta başvurdu. Özgeçmişinde hastalık öyküsü yoktu. Bilgisayarlı tomografide hafif pnömoni izlendi. Hidroksi klorokin tedavisi ile taburcu edildi. Dört gün sonra nefes darlığı ile tekrar kliniğimize başvurdu. Pnömoni kısa sürede hızla ilerledi. Tedaviye Tazocin, favipiravir ve azitromisin eklendi. Medikal tedavi ve yüzüstü pozisyonlama ile destekleyici oksijene rağmen hasta desatüre oldu ve vefat etti. Sonuç olarak; COVID-19 için bilinen mortalite prediktörleri olmayan hastalar da ölümlü sonuçlanabilmektedir. COVID-19 hastalarının klinik seyirleri yakından takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs enfeksiyonları, COVID-19, Olgu sunumları



INTRODUCTION

The coronavirus disease of 2019 (COVID-19) outbreak caused by the SARS-CoV-2 virus, which emerged in Wuhan on December 31, 2019, quickly has spread to 6 continents and hundreds of countries and went down in history as the first pandemic caused by coronaviruses (1). The epidemic process, which started in our country with the identification of the first positive case on March 11, 2020, continues increasingly (2). Since the isolation of the new type of coronavirus, studies on COVID-19 disease and SARS-CoV-2 virus have been started in many countries. There are many issues regarding COVID-19 disease and its treatment that have not yet been clarified. Future research regarding the COVID-19 outbreak that has affected the world for ten months is necessary in our country.

In this case report, we aimed to present a young male patient with rapidly progressing COVID-19, resulting in acute respiratory distress syndrome and death and to review the current literature.

CASE REPORT

On May 09, 2020, a 31-years-old male was admitted to our clinics with fever and cough for three days. In his medical history, there were no diseases. He had known contact with a patient with COVID-19, and he had the exertional dyspnea. He had no overseas travel history. The initial physical examination revealed a body temperature of 36.4 °C, blood pressure of 123/93 mm-Hg, pulse of 95 /minute, respiratory rate of 16 breath/minute, and oxygen saturation of 98% on room air. Normal sinus rhythm was detected on electrocardiography. Blood tests revealed normal lymphocyte count ($1.89 \times 10^3/\mu\text{L}$, normal range: $0.8\text{-}4 \times 10^3/\mu\text{L}$), and ele-

vated neutrophil count ($9.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, normal range: $2\text{-}7 \times 10^3/\mu\text{L}$), and elevated C-Reactive Protein level (1.15 mg/L, normal range: <0.5 mg/L). Other biochemical parameters were within normal limits. Thorax computed tomography showed that multiple patched-style ground-glass opacities and consolidated areas surrounded by ground-grass opacities in both lungs (Figure 1). Patient was discharged with therapy of hydroxychloroquine with a dose of 500 mg twice daily. Oropharyngeal swab and sputum was tested positive for COVID-19 by real-time PCR assay three days after admission.

On the fourth day of treatment, patient was admitted to our clinics with dyspnea. Vital parameters revealed a body temperature of 36.6 °C, blood pressure of 144/76 mm-Hg, pulse of 95 /minute, respiratory rate of 16 breath/minute, and oxygen saturation of 74% on room air. Blood tests revealed normal lymphocyte ($1.46 \times 10^3/\mu\text{L}$) and elevated neutrophil count ($19.72 \times 10^3/\mu\text{L}$), and elevated C-Reactive Protein level (30.6 mg/L). Thorax computed tomography showed that diffuse ground- glass opacities in both lungs (Figure 2). Patient was hospitalized and admitted to the intensive care unit. Piperacillin-tazobactam combination 4.5 g three times a day, favipiravir loading dose 1600 mg twice a day on the first day, and then 600 mg twice a day for four days, azithromycin loading dose 500 mg on the first day 250 mg once a day for four days. High-flow nasal oxygen therapy with prone positioning were given. On the 3rd day of the admission vital parameters revealed a body temperature of 36.9 °C, blood pressure of 84/46 mm-Hg, pulse of 114 /minute, respiratory rate of 19 breath/minute, and oxygen saturation of 84% on nasal high-flow oxygen. Due to worsening dyspnea, and the patient was intubated on third day of hospitalization. Mechanical ventilation was adjusted with

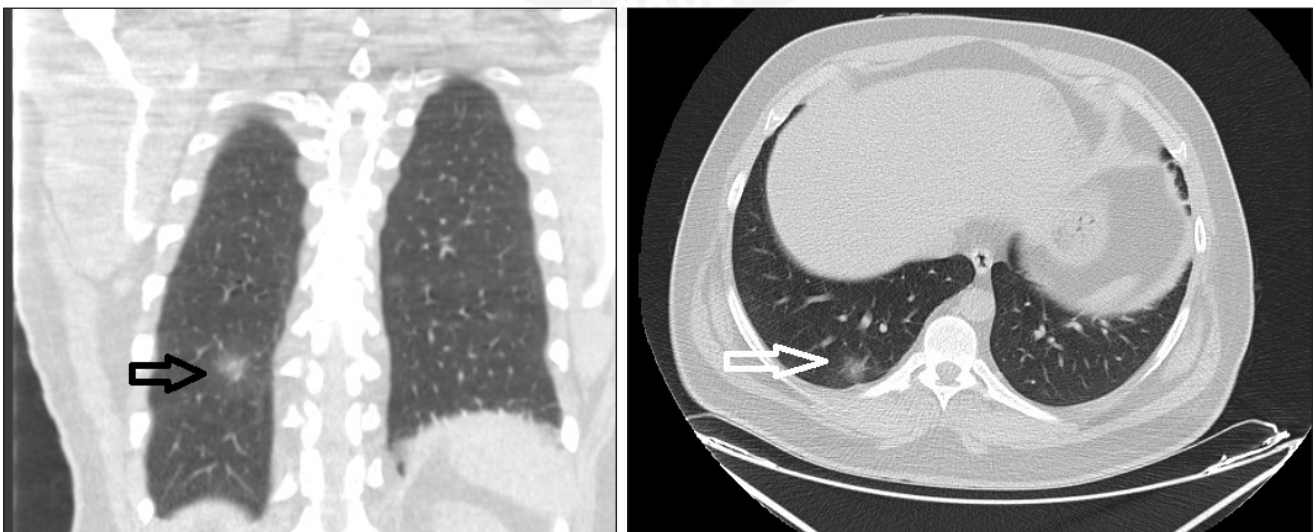


Figure 1: Thorax computed tomography without intravenous contrast media. The coronal and axial reformatted images reveal patched-style ground-glass opacities and consolidated area (arrows).

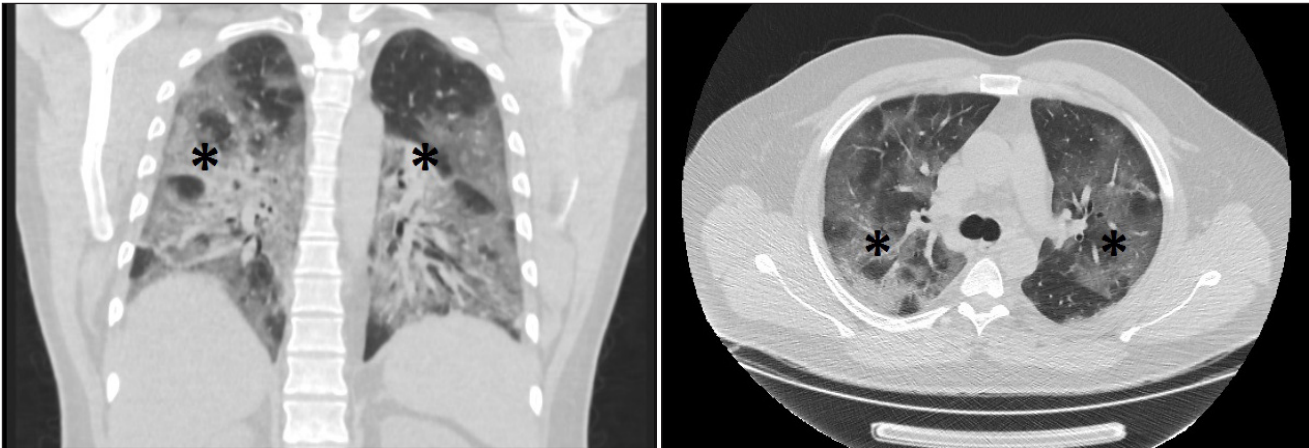


Figure 2: Thorax computed tomography without intravenous contrast media. The coronal and axial reformatted images reveal diffuse ground- glass opacities in both lungs (asterisks).

high levels of positive end-expiratory pressure (PEEP), and prone positioning. Despite invasive mechanical ventilation, oxygen saturation didn't increase, and the patient was died on the fourth day of hospitalization.

DISCUSSION

In December 2019 new type of coronavirus reported causes SARS and named as SARS-CoV-2. The disease caused by this virus named as COVID-19 (coronavirus disease 2019) (3). Until September 11, 2020, the locations with confirmed SARS-CoV-2 cases include 218 countries. Globally, over 31 000 000 cases were confirmed, and over 962 000 patients have died from this viral infection (4).

COVID-19 is particularly risky for older patients and those with pre-existing comorbidities especially respiratory diseases (4).

The patient in the present case was healthy, with no specific history, and the 31 years of age. At the time of the first admission, computerized tomography showed mild pneumonia. Pneumonia progressed rapidly in a short period. Hydroxychloroquine was used as a treatment on the beginning of the clinic. When it was worse piperacillin-tazobactam combination, favipiravir and azithromycin were added to therapy. Although this medical therapy and supplementary oxygen with prone positioning patient was desaturated and died. The treatment protocol was defined according to the COVID-19 Outbreak Management and Working Guideline created and published by the Turkish Ministry of Health (5).

Various clinical and laboratory parameters have been proposed in epidemiological studies to predict the course and prognosis of the disease (6-8). In the study conducted by Chen et al. in Wuhan in the early period of the pandem-

ic with 99 patients, 51% of the patients had at least one chronic disease (6). It has been determined that most of these diseases are cardiovascular diseases (CVD), cerebrovascular diseases (CVD) and DM. After this study, in a retrospective, multi-center cohort study conducted by Zhou et al. in China with 191 patients, comorbidities were shown in 48% of the patients similarly (7). It has been shown that these patients have HT (30%), DM (19%) and CVD (8%). As the data increase, the relationship between chronic diseases and COVID-19 has become clearer. Similar to other previous reports, HT was the most common comorbidity, followed by CVD, and DM (8). Interestingly, despite this information in the literature, our case without any comorbid illnesses resulted in death.

Same studies conducted on hematological and coagulation parameters for prediction of poor prognosis of COVID-19 (9-10). Lymphopenia is clearly associated with disease severity and mortality (9). Therewithal increased CRP levels (especially over 40 mg/L) are associated with disease severity and mortality. Interestingly again, however our patient had no lymphopenia or CRP level over 40 mg/L, resulted in mortality (10).

As a limitation our case we had no level D-dimers, ferritin, cardiac troponin and IL-6 because of we could not test the patients on period that patients admitted to our clinic for D-dimers, ferritin, cardiac troponin or IL-6.

As a conclusion; patient without known predictors of mortality for COVID-19, can result in death. Patients with COVID-19 should be followed closely for clinical course. Especially respiratory symptoms should be warning for clinician and patient.

Acknowledgment

None

Author Contributions

Serdar Özdemir, Hatice Şeyma Akça, İbrahim Altunok reviewed the literature and wrote up the paper. Critical revisions made by; **Abdullah Algın** and **Abuzer Özkan**. All authors have read and agree to content of manuscript.

Conflicts of Interest

We declare no conflict of interest.

Financial Support

We received no financial support for the research, authorship, or publication of this article.

Ethical Approval

Since it was a case report, ethics committee approval was not required. We asked the patient's parents to help us to publish the case report in an international journal for discussion, including disease symptoms, diagnosis, and image related content. They agreed us to use his medical records and signed the consent form. Legal permission has been obtained.

REFERENCES

1. Şener A. COVID-19 (SARS Cov-2) tedavisi. J Biotechnol and Strategic Health Res 2020;1:97-104.
2. Satıcı B, Gocet Tekin E, Deniz ME, Satıcı SA. Adaptation of the fear of COVID-19 scale: Its association with psychological distress and life satisfaction in Turkey. Int J Ment Health Addict 2020;8:1-9.
3. Hatipoğlu N. The "new" problem of humanity: New coronavirus (2019-nCoV/COVID-19) disease. Med J Bakirkoy 2020;16(1):1-8.
4. COVID-19 situation update worldwide, as of 20 September 2020. [Internet] [cited. Sep 20, 2020]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
5. COVID-19 Algoritmalar [Internet] [cited. May 15, 2020]. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/algoritmalar>
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. Lancet 2020;395(10223):507-513.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet 2020;395(10229):1054-1062.
8. Sandalcı B, Uyaroğlu OA, Güven GS. COVID-19'da kronik hastalıkların rolü, önemi ve öneriler. Flora 2020;25(5):1-7
9. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. Int J Infect Dis 2020;93:304-307.
10. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020;46:846-848.





Prenatal Sonographic Diagnosis of Meckel-Gruber Syndrome: A Case Report

Meckel-Gruber Sendromunun Prenatal Sonografik Tanısı: Olgu Sunumu

Seyit Ahmet EROL¹ , Ayşe KIRBAŞ² 

¹ Department of Perinatology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Perinatology, Medicana International Hospital, Ankara, Turkey

ORCID ID: Seyit Ahmet Erol 0000-0002-2494-4896, Ayşe Kırbas 0000-0002-4522-9461

Cite this article as: Erol SA and Kırbas A. Prenatal Sonographic Diagnosis of Meckel-Gruber Syndrome: A Case Report. Med J West Black Sea. 2021;5(1):110-113.

Corresponding Author

Seyit Ahmet Erol

E-mail

gyn.aerol@gmail.com

Received

31.08.2020

Revision

20.10.2020

Accepted

12.12.2020

ABSTRACT

Aim: We report a case in which the prenatal diagnosis of Meckel Gruber (MGS) syndrome was feasible by ultrasonography in the first trimester.

Case report: A 26 years old woman in her second pregnancy was referred to our perinatology clinic at 13th gestational week with a suspicion of encephalocele. The fetal kidneys were hyperechogenic and enlarged, consistent with bilateral cystic dysplasia. The hands were compatible with polydactyly. According to the sonographic findings, our prenatal sonographic diagnosis was Meckel-Gruber syndrome.

Conclusion: MGS is a lethal disorder. In addition, it is a pathology with a high risk of recurrence (25%) due to its autosomal recessively inheritance. Especially in families with anomaly history in previous pregnancies, early ultrasonographic evaluation and genetic counseling to be given to the family afterwards are important in management.

Keywords: Meckel-Gruber, Encephalocele, Polydactyly, Dysplastic kidney

ÖZ

Amaç: Ultrasonografi ile erken dönem, ilk trimesterde Meckel-Gruber (MGS) sendromu prenatal tanısı konulan olgu sunulmuştur.

Olgu sunumu: 26 yaşında ikinci gebeliği olan gebe hasta, ensefalosel şüphesiyle 13. gebelik haftasında perinatoloji kliniğimize sevk edildi. Fetal böbrekler, bilateral kistik displazi ile uyumlu olarak hiperekojenik ve genişlemişti. Ellerde polidaktili ile uyumlu görünüm izlendi. Ultrason bulgularımıza göre, prenatal sonografik tanımız Meckel-Gruber sendromuydu.

Sonuç: MGS ölümcül bir hastalıktır. Ayrıca otozomal resesif geçişli olması nedeniyle tekrarlama riski yüksek (%25) bir patolojidir. Özellikle daha önceki gebeliklerinde anomali öyküsü olan ailelerde erken ultrasonografik değerlendirme ve sonrasında aileye verilecek genetik danışmanlık yönetiminde önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Meckel-Gruber, Ensefalosel, Polidaktili, Displastik böbrek



INTRODUCTION

Meckel-Gruber syndrome (MGS) is an unusual and lethal autosomal recessive disease characterized with a classical triad of encephalocele (occipital in generally), bilateral fetal renal cystic dysplasia and postaxial polydactyly (1). At least two of the major antenatal ultrasound (USG) findings should be present for the correct diagnosis of this syndrome (2, 3).

In approximately 57% of the cases, three findings can be seen together (4). In addition to these classical findings, central nervous system findings such as Dandy-Walker malformation, Arnold Chiari malformation, microcephaly, hydrocephalus, eye anomalies, cleft palate/lip, ductal duct malformation characterized by proliferation and fibrosis in the portal areas of the liver and bile ducts, congenital heart anomalies, adrenal hypoplasia, a wide variety of anomalies such as male genital organ hypoplasia, male pseudohermaphroditism, cryptorchidism, pancreatic cysts and fibrosis, ureter agenesis, hypoplasia or duplication, bladder agenesis and hypoplasia, can also be seen (5, 6).

Since the risk of recurrence in the next children of mothers with a history of giving birth to a baby with MGS is 25%; it is important to follow up and terminate the pregnancy in the next pregnancy. Nowadays, the main findings of this syndrome can be easily detected with a detailed examination using advanced USG devices. Definitive diagnosis of Meckel-Gruber syndrome is made by autopsy performed after delivery or after abortion (7).

Diagnosis in the early prenatal period can be overlooked therefore we report as a case of Meckel-Gruber syndrome which was defined by ultrasonography in the first trimester.

CASE REPORT

A 26 years old woman without consanguinity in her second pregnancy was referred to our perinatology clinic at 13th gestational week with a suspicion of encephalocele. Family history was unremarkable and both the patient and her partner are free from any medical comorbidities. Her first trimester screening test results were having low risk. In our examination, we demonstrated a large cystic encephalocele protruding from the fetal occipital bone on transabdominal ultrasonography (Figure 1).

The fetal kidneys were hyperechogenic and enlarged, consistent with bilateral cystic dysplasia (Figure 2). The hands were compatible with polydactyly (Figure 3). Amniotic fluid was adequate, but the bladder of the fetus could not be seen clearly. Karyotype analysis was suggested and termination of the pregnancy choice was offered but the patient did not accept both of them. According to the sonographic findings, our prenatal sonographic diagnosis was Meckel-Gruber syndrome.

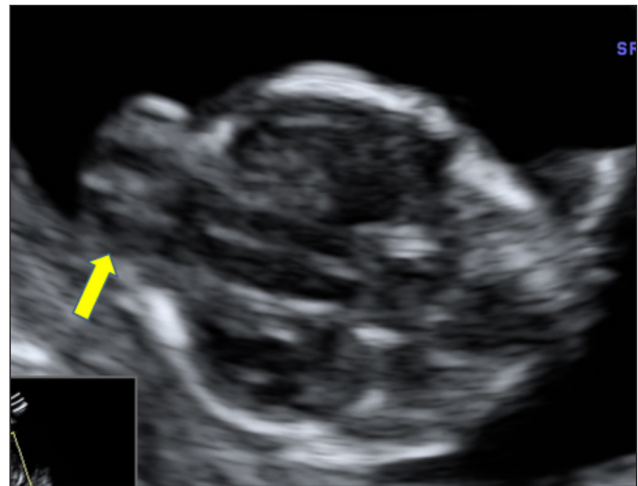


Figure 1: Occipital encephalocele

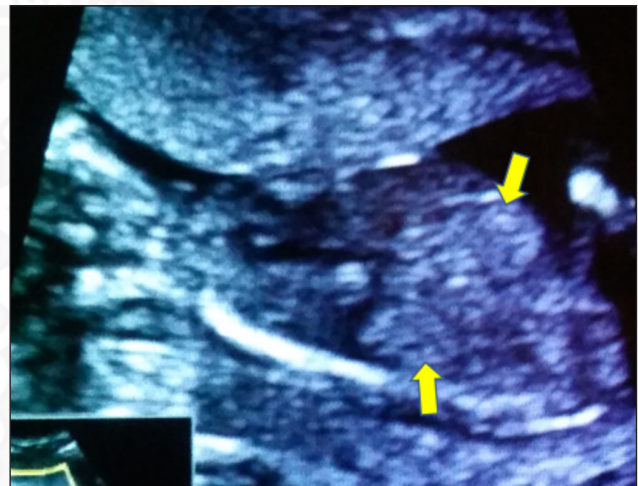


Figure 2: Dysplastic cystic kidneys



Figure 3: Polydactyly

DISCUSSION

MGS, which was originally described by Meckel in 1822 and later by Gruber, is caused by the failure of mesodermal induction (8). The incidence of Meckel-Gruber syndrome (OMIM number. # 249000) shows regional differences from 1:3000 to 2.6 per 100.000 live births in the world (9). It has an autosomal recessive genetic characteristic and carries a 25% risk of recurrence accordingly. An increased incidence has been reported in regions where consanguineous marriages are common (with 1 affected birth per 1,300) (8). Genetic mutations on chromosome 17q21-24 were determined in most of the cases. Pathogenesis of MGS is related to dysfunction of primary cilia (10, 11). Because of the elevated genetic heterogeneity potential, mapping is required on the other different locations. Additionally new genes accompanied with this syndrome were discovered and that explains phenotypical expression of this syndrome (3, 12). Jones et al. have demonstrated two separate mutations in the CC2D2A (MGS-related) gene by the next-generation sequencing (NGS) method in the abortion material to whom termination was applied at the 12th gestational week with the pre-diagnosis of MKS due to the posterior occipital encephalocele and bilateral cystic kidney (13). Ridnoi et al. have reported the presence of heterogeneous pathogenic variants in the TXNDC15 gene with the whole-exome sequencing method in a MKS case with typical USG findings at the 12th week of gestation (14).

Many fetal anomalies can be monitored by fetal USG starting from the 10th-14th weeks of pregnancy. Characteristic images on USG are dependent on gestational age. While the classical triad can be monitored better by USG before the 14th week of pregnancy, it becomes difficult to diagnose with advanced oligohydramnios in the following weeks. Routine USG screening should be performed between 11 and 14 weeks in order to make prenatal diagnosis of MKS (9). In our case, a prenatal diagnosis was made ultrasonographically at the 13th gestational week as well.

The incidence of renal cystic dysplasia in fetuses with Meckel-Gruber syndrome is 95-100%, the incidence of occipital encephalocele is 60-80% and the incidence of postaxial polydactyly is 55-70% (15, 16). In our case, occipital encephalocele, dysplastic cystic kidneys and polydactyly were observed in the ultrasonography performed at the 13th gestational week. Extremity anomalies like clubfoot deformity, shortened limbs or bowing of the long bones could be distinguished. Additional anomalies that can be present in this syndrome include the central nervous system (CNS) (Dandy-Walker malformation, ventriculomegaly, hydrocephalus, microcephaly, agenesis of the corpus callosum), gastrointestinal system (omphalocele, hepatic fibrosis, hepatosplenomegaly, anorectal malformations), and cardiac anomalies (septal defects and coarctation of the aorta) (9, 11, 17).

If multiple anomalies involving the CNS and the heart are found, one of the other conditions to be ruled out is trisomy 13, in which polydactyly, renal dysplasia, and CNS and cardiac anomalies can be found. Trisomy 13 and Smith-Lemli-Opitz syndrome should be denied in the differential diagnosis in cases including multiple anomalies (CNS, cardiac, renal and extremity). Therefore, a karyotype analysis should be ensured if there is a suspicion of Meckel-Gruber syndrome to exclude other chromosomal abnormalities (9).

The prognosis in Meckel-Gruber syndrome is poor and it is a lethal condition owing to dysplastic kidneys that result in severe oligohydramnios and pulmonary hypoplasia. Termination should be offered after the diagnosis and parents should receive genetic counselling and should be properly investigated by first trimester ultrasound scans for their subsequent pregnancies due to its autosomal recessive inheritance pattern and recurrence risk (9).

Currently, autopsy and postnatal-postabortal pathological examination are the only methods for definitive diagnosis in MGS cases. Although neonatal autopsy and genetic studies are gold standards for diagnosis, as mentioned above, the detection of two of the three main anomalies in the fetus by detailed ultrasonographic evaluation in the early period should be a warning for clinicians in terms of the pre-diagnosis of MGS and genetic counseling to be given to the family afterwards. The limitation of our study is that in our case, the family did not accept invasive procedures, wanted the continuation of the pregnancy, and continued the follow-up in another city, so advanced genetic and pathological evaluation for a definitive diagnosis could not be made.

As a result, MGS is a lethal disorder and its mortality is 100%. In addition, it is a pathology with a high risk of recurrence (25%) due to its autosomal recessively inheritance. Especially in families with anomaly history in previous pregnancies, early ultrasonographic evaluation and genetic counseling to be given to the family afterwards are important in management.

Author Contributions

The authors contributed equally.

Conflicts of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

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

Informed Consent

The authors stated that the written consent was obtained from the patient presented with images in the study.

Peer Review Process

Extremely peer-reviewed.

REFERENCES

- Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (dysencephalia spanchn cystica, the Grüber syndrome) *Birth Defects* 1969;2:167-179.
- Alexiev BA, Lin X, Sun CC, Brenner DS. Meckel-Gruber syndrome: Pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(8):1236-1238.
- Eckmann-Scholz C, Jonat W, Zerres K, Ortiz-Brüchle N. Earliest ultrasound findings and description of splicing mutations in Meckel-Gruber syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(4):917-921.
- Balci S, Onol B, Erçal MD, Beksaç S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: A case diagnosed in utero. *Turk J Pediatr* 1992;34(3):179-185.
- Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, Wheway G, Johnson CA. Meckel-Gruber Syndrome: An update on diagnosis, clinical management, and research advances. *Front Pediatr* 2017;5:244.
- Khurana S, Saini V, Wadhwa V, Kaur H. Meckel-Gruber syndrome: Ultrasonographic and fetal autopsy correlation. *J Ultrasound* 2017;20(2):167-170.
- Leneuve-Dorilas M, Ahoukeng Nanda P, Deshayes JL. Meckel-gruber syndrome: About an evocative case in French Guiana-When ultrasound is insufficient for accurate diagnosis in a complex syndrome. *Clin Case Rep* 2020;8(3):433-436.
- Roy J, Pal M. Meckel gruber syndrome. *J Clin Diagn Res* 2013;7(9):2102-2103.
- Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Dolk H, Addor MC, Bergman JE, Braz P, Draper ES, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Pierini A, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Verellen-Dumoulin C. Meckel-Gruber Syndrome: A population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *Eur J Hum Genet* 2015;23(6):746-752.
- Zhang M, Chang Z, Tian Y, Wang L, Lu Y. Two novel TCTN2 mutations cause Meckel-Gruber syndrome. *J Hum Genet* 2020;65(11):1039-1043.
- Barker AR, Thomas R, Dawe HR. Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development. *Organogenesis* 2014;10(1):96-107.
- Paavola P, Salonen R, Baumer A, Schinzel A, Boyd PA, Gould S, Meusburger H, Tenconi R, Barnicoat A, Winter R, Peltonen L. Clinical and genetic heterogeneity in Meckel syndrome. *Hum Genet* 1997;101(1):88-92.
- Jones D, Fiozzo F, Waters B, McKnight D, Brown S. First-trimester diagnosis of Meckel-Gruber syndrome by fetal ultrasound with molecular identification of CC2D2A mutations by next-generation sequencing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(6):719-721.
- Ridnõi K, Šois M, Vaidla E, Pajusalu S, Kelder L, Reimand T, Öunap K. A prenatally diagnosed case of Meckel-Gruber syndrome with novel compound heterozygous pathogenic variants in the TXNDC15 gene. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(5):e614.
- Salonen R. The Meckel syndrome: Clinicopathological findings in 67 patients. *Am J Med Genet* 1984;18(4):671-189.
- Sel G. Meckel-Gruber Syndrome, case-report. *JJ Clin Case Rep* 2018; 5(4): 037.
- Aguilar A, Meunier A, Strehl L, Martinovic J, Bonniere M, Attie-Bitach T, Encha-Razavi F, Spassky N. Analysis of human samples reveals impaired SHH-dependent cerebellar development in Joubert syndrome/Meckel syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(42):16951-16956.



11 Farklı Kampüste

- ✓ Çağdaş Eğitim Sınıfları
- ✓ Tam Donanımlı Laboratuvarlar
- ✓ 7/24 Açık Kütüphaneler
- ✓ Modern Çalışma Salonları
- ✓ Sosyal ve Kültürel Alanlar
- ✓ Kafeler ve Yeşil Alanları ile

Gelecek burada şekillenir...



ÜNİVERSİTEMİZİN 28. KURULUŞ YILDÖNÜMÜ

Kutlu Olsun

Derlemeler / Reviews

COVID-19'lu veya COVID-19 Saptanan Gebelerde Holistik Yaklaşım

Holistic Approach in Pregnant Women with COVID-19
Emine KINIK, Handan ÖZCAN

Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Karşılaştırmalı Analizi (Benchmarking): Türkiye ve İspanya Örneği

Comparative Analysis of Primary Health Care (Benchmarking): The Example of Turkey and Spain
Firat KARA, İlkay ÖZTÜRK

Lezzet Algısının Oluşmasında Çevresel ve Genetik Faktörlerin Etkileri

Effects of Environmental and Genetic Factors on the Taste Perception
Mücahit MUSLU, Gülden Fatma GÖKÇAY

Özgün Araştırmalar / Original Researchs

Behçet Hastalığı ile İnterlökin-4 gen (VNTR) Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Behçet's Disease and Interleukin-4gene (VNTR) Polymorphism
Ayça KOCAAĞA, Güneş ÇAKMAK GENÇ, Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Emel HAZİNEDAR, Ahmet DURSUN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Çevrimiçi Oyun Bağımlılığının Stres, Anksiyete, Depresyon ve Başarı Üzerine Etkisi

Effects of Online Game Addiction on Stress, Anxiety, Depression and Success at Students of Zonguldak Bulent Ecevit University School of Medicine
Ezgi Hazal KAYMAK, Fatma Nur BİRGİN, Gizem TEKELİ, Hale Hatice AKGÜN, Hasan BAKLA, Hatice Sümeyye ÖNCEL, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL

Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi Profilaksisinde Çift Doz Fosfomisin ile Siprofloksasinin Karşılaştırılması

Comparison of Double Dose Fosfomycin and Ciprofloxacin in The Prophylaxis of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy
Emine SEHMEN, Önder ÇINAR, Mustafa BOLAT

Total Diz Artroplastisi Uygulanan Hastalarda Turnike Kullanımının Alt Ekstremitte Venöz Sistem Üzerine Etkisi

Tourniquet Effect on the Lower Extremity Venous System in the Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty
Gökhan CANSABUNCU, Fatih GÜMÜŞ

Investigation of Topotecan and Folic Acid Effect in Jar Choriocarcinoma Cell Culture

JAR Koryokarsinom Hücre Kültüründe Topotekan ve Folik Asit Etkisinin İncelenmesi
Rahşan EYÜP DOĞAN, Aykut BARUT, Görker SEL, Müge HARMA, Mehmet İbrahim HARMA, İshak Özel TEKİN

A Comparison Between Modified Radical Mastectomy and Breast-Conserving Surgery Concerning the Quality of Life in Patients with Breast Cancer Under 50 Years of Age

Elli Yaş Altı Meme Kanseri Hastalarında Modifiye Radikal Mastektomi ve Meme Koruyucu Cerrahinin Yaşam Kalitesi Açısından Karşılaştırılması
Özlem ELMAS, Guldeniz KARADENİZ ÇAKMAK, Bekir Hakan BAKKAL

Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules in Predicting the Malignancy and the Role of the Cytopathologist

Maligniteyi Öngörmede Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Özellikleri ve Sitopatoloğun Rolü
Elif KILIÇ KAN

Determination of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients at Risk of Breast and/or Ovarian Cancer by Next Generation Sequencing in the Isparta Region

Isparta Bölgesinde Meme ve/veya Over Kanseri Riski Taşıyan Hastalarda BRCA1 ve BRCA2 Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Belirlenmesi
Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK, Halil ÖZBAŞ, Pınar ASLAN KOŞAR

Cerrahi Dumanın Ameliyathane Çalışanlarına Etkisi

The Effect of Surgical Smoke on Operating Room Employees
Nida AYDIN, Ufuk KAYA, Ümran DAL YILMAZ

Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması

Reporting of Observational Studies in Epidemiology: Turkish Adaptation of STROBE Criteria
Asya Banu BABAĞLU, Melike TEKİNDAL, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL, Mustafa TÖZÜN, Ferhan ELMALI, Taner BAYRAKTAROĞLU, Mustafa Agah TEKİNDAL

Foramen Infraorbitale'nin Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi

Evaluation of Foramen Infraorbitale by Three Dimensional Reconstruction Method
Şengül TEKEMEN, Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN, Kerem ATALAR, Cenk Murat ÖZER

Olgu Sunumları / Case Reports

Predispozan bir Aspergillus Olgusunda Postoperatif Gelişen Bronkoplevral Fistül: Radyolojik Değerlendirmesi

Postoperative Developing Bronchopleural Fistula in a Patient Having A Predisposing Aspergillus: Radiological Evaluation
İshak YILDIZHAN, Bilgin KADRİ ARIBAŞ

Rapidly Progressed SARS-CoV-2 Infection: A Case Report

Hızlı İlerleyen SARS-CoV-2 Enfeksiyonu: Olgu Sunumu
Serdar ÖZDEMİR, Hatice Şeyma AKÇA, İbrahim ALTUNOK, Abdullah ALGIN, Abuzer ÖZKAN

Prenatal Sonographic Diagnosis of Meckel-Gruber Syndrome: A Case Report

Meckel-Gruber Sendromunun Prenatal Sonografik Tanısı: Olgu Sunumu
Seyit Ahmet EROL, Ayşe KIRBAŞ