



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
YAYINEVİ

jmed.istanbul.edu.tr

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi



Journal of İstanbul
Faculty of Medicine



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

SAHİBİ VE SORUMLU MÜDÜR/OWNER AND RESPONSIBLE MANAGER

Bahaüddin ÇOLAKOĞLU
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Istanbul Faculty of Medicine

EDİTÖR/EDITOR

M. Lale ÖCAL
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Birsen KARAMAN
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKE

Ayşe KUBAT ÜZÜM
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

İsmail Cem SORMAZ
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Deniz TUĞCU
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Halil YAZICI
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

YAYIN KURULU/EDITORIAL BOARD

Atilla ARINCI
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Nilgün BOZBUĞA
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Şükrü H. EMRE
Yale Üniversitesi, ABD
Yale University, USA

Haluk ERAKSOY
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Hakan ERTİN
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Simin GÖRAL
Pennsylvania Üniversitesi, ABD
University of Pennsylvania, USA

Nilüfer GÖZÜM
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Hülya GÜL
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Çiğdem KEKİK ÇINAR
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Fahrettin KELEŞTEMUR
Türkiye Sağlık Enstitüleri (TÜSEB), TÜRKİYE
Health Institutes of Turkey, TURKEY

Abdullah KUTLAR
Augusta Üniversitesi, ABD
Augusta University, USA

Sacit Bülent OMAZ
Yale Üniversitesi, ABD
Yale University, USA

Betigül ÖNGEN
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Beyza ÖZÇINAR
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Altay SENCER
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Yasemin ŞANLI
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

M. Öner ŞANLI
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

E. Murat TUZCU
Cleveland Clinic, BAE
Cleveland Clinic, UAE

Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

İSTATİSTİK DANIŞMANI/STATISTICS ADVISOR

Halim İŞSEVER
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University Istanbul TURKEY



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

AMAÇ VE KAPSAM

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri, editöre mektuplar ile yayın tanıtımları ve haberleri yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan uzman hekimler ve akademisyenlerdir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/ bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), Web of Science-Emerging Sources Citation Index ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir. Tüm makaleler <http://jmed.istanbul.edu.tr> sayfasındaki online makale değer-

lendirme sistemi kullanılarak dergiye gönderilmelidir. Derginin yazım kurallarına, gerekli formlara ve dergiyle ilgili diğer bilgilere web sayfasından erişilebilir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi Yayınevi tarafından karşılanmaktadır. Basılı kopyalarda tıbbi ilaç, malzeme ve cihaz üreticilerinin reklamları yayınlanabilir. Reklam vermek isteyenlerin Editör ile iletişime geçmeleri gerekmektedir. Reklam görselleri sadece Editör onayı ile yayınlanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen bilgi, fikir ve görüşler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bilgi ve görüşlerini yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı, bu gibi yazarlara ait bilgi ve görüşler için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir.

Yayınlanan tüm içeriğe <http://jmed.istanbul.edu.tr> adresinden ücretsiz olarak erişilebilir.

Dergide yayınlanan içeriğin tüm telif hakları İstanbul Üniversitesi'ne aittir.

Editör: M. Lale Öcal

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 21 61

E-posta: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

AIMS & SCOPES

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on March, June, September and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working in all medical disciplines.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of İstanbul Faculty of Medicine is currently indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index and TUBITAK ULAKBİM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process. All manuscripts must be submitted via the online submission system, which is available at <http://jmed.istanbul.edu.tr>. The journal guidelines, technical information, and the required forms are available on the journal's web page.

All expenses of the journal are covered by the İstanbul University Press. Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor's approval.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the journal reflect the views of the author(s) and not the opinions of the İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, editors, editorial board, and/or publisher; the editors, editorial board, and publisher disclaim any responsibility or liability for such materials.

All published content is available online, free of charge at jmed.istanbul.edu.tr.

İstanbul University holds the international copyright of all the content published in the journal.

Editor: M. Lale Öcal
Address: İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 414 21 61
E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: İstanbul University Press
Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey
Phone: +90 212 440 00 00

YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri, editöre mektuplar ile yayın tanıtımları ve haberleri yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce başka bir dergiye gönderilen ancak yayına kabul edilmeyen yazılar hakkında dergi önceden bilgilendirilebilir. Bu yazıların eski hakem raporlarının Yayın Kuruluna gönderilmesi değerlendirme süresinin hızlanmasını sağlayacaktır. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler

tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editördedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık vermemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta isimleri, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin benzerlik denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;

YAZARLARA BİLGİ

4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğerlerinin katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütfü yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yüklemesi sürecinde jmed.istanbul.edu.tr adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütfü yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editör, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir. Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Ya-

zalar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne makale gönderen yazarlar, makalelerinin telif haklarını İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'ne devretmeyi kabul ederler. Reddedilen makalelerin telif hakları yazarlarına geri iade edilecektir. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin jmed.istanbul.edu.tr adresinden erişebileceği, yazın Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan görsel, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece jmed.istanbul.edu.tr adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak yayıncı ofisi tarafından kontrol edi-

YAZARLARA BİLGİ

lecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazarların; Yayın Hakkı Devir Formu, Yazar Katkı Formu ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlarajmed.istanbul.edu.tr adresinden erişilebilmektedir.

Başlık sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir başlık sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefon (cep telefonu dahil), numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir.

Anahtar Sözcükler: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

Özgün Araştırma: Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Editör Yorumu: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

Derleme: Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansıtmış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte

Tablo 1. Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 görsel
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 görsel
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 görsel
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Görsel yok

YAZARLARA BİLGİ

kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Editöre Mektup: Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da ek sık kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan

görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, ürettiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

KAYNAKLAR

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak düzenlemeleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

YAZARLARA BİLGİ

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatta dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Editör: M. Lale Öcal
Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye
Telefon: +90 212 414 21 61
E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi
Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 440 00 00
Faks: +90 212 217 22 92



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

INTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J IstFaculty-Med) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on March, June, September and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of İstanbul Faculty of Medicine will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 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/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. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through jmed.istanbul.edu.tr) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received

for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombuds-person may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Journal of Istanbul Faculty of Medicine, authors accept to assign the copyright of their manuscript to Istanbul Faculty of Medicine. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at jmed.istanbul.edu.tr). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at jmed.istanbul.edu.tr. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Contributions Form, and
- ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors)

during the initial submission. These forms are available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr>.

Preparation of the Manuscript

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,

- Name, address, telephone (including the mobile phone number) numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations of Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion sub-headings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles

on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the

Table 1. Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100×100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main

text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study *KidneyInt*: 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. *Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktiviteleri ve Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler*. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. *Scand J Dent Res*. 1974.



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. *DiagnIntervRadiol*. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option

may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

Editor: M. Lale Öcal
Address: İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 414 21 61
E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: İstanbul University Press
Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey
Phone: +90 212 440 00 00

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA / RESEARCH

- 1** **Comparison of Overall Survival and Disease-Free Survival in Serous Endometrial Cancer and Uterine Carcinosarcoma**
Seröz Endometrial Kanser ve Uterin Karsinosarkomda Genel Sağlıkım ve Hastalısız Sağlıkımın Karşılaştırılması
Alpaslan KABAN, Samet TOPUZ, Hamdullah SOZEN, Yavuz SALİHOGLU
- 5** **Application of MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) in Fetuses with an Abnormal Sonogram and Normal Karyotype**
Normal Karyotipli Patolojik Ultrason Bulgusu Olan Fetuslarda MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) Uygulamaları
Güven TOKSOY, Birsen KARAMAN, Zehra Oya UYGUNER, Kader YILMAZ, Recep HAS, Hülya KAYSERİLİ, Peter MINY, Seher BAŞARAN
- 12** **Supin ve Pron Pozisyonlarda Seri Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Konus Medullaris Hareket Aralığının Analizi: 40 Ardışık Sağlıklı İnsan Denekte Elde Edilen Sonuçlar**
The Motion Range of the Conus Medullaris Movement with Serial Magnetic Resonance Imaging in Supine and Prone Positions: Results of Fourty Healthy Subjects
Cengiz GÖMLEKSİZ, Halil CAN, Umut YAKA, Burcu GÖKER, Aydın AYDOSELI, Mehmet BARBUROĞLU, Altay SENCER, Utku ÖZGEN, Serra SENCER, Ali Güven YÖRÜKOĞLU, Talat KIRIŞ
- 18** **Serum Ürik Asit Düzeyinin Kararlı Koroner Arter Hastalığının Ciddiyeti ile İlişkisi**
The Relationship Between Serum Uric Acid Level and Severity of Stable Coronary Artery Disease
Samim EMET
- 24** **Yaşlılarda Kırılganlık ve Kanser Taranma Oranları**
Frailty and Cancer Screening Rates in Older Adults
Birkan İLHAN, Oğuz Kağan BAKKALOĞLU
- 29** **Standardization of the Numbers of Work Accidents, Occupational Diseases and Mortality Rates According to Social Security Institution's 2010-2015 Years Data Based Upon Cities**
Türkiye Sosyal Güvenlik Kurumu 2010-2015 Yılları İş Kazası, Meslek Hastalığı ve Mortalite Sayılarının İllere göre Standardizasyonu
Osman Faruk BAYRAMLAR, Elif EZİRMİK, Halim İŞSEVER, Zeynep BAYRAMLAR
- 40** **Computerised Designing of Doxorubicin with Breast Cancer Cells**
Doksorubisinin Meme Kanseri Hücreleri ile Bilgisayarlı Tasarımı
Leyla TÜRKER ŞENER, Serda KECEL GÜNDÜZ, Aziz ŞENER, Bilge BIÇAK, Yağmur KÖKCÜ, Ayşen E. ÖZEL, Işıl ALBENİZ
- 47** **Scopolamine-Induced Convulsions in Fasted Rats after Food Intake: The Effect of Duration of Food Deprivation**
Aç Sıçanlara Skopolamin Uygulanması ve Yem Verilmesi ile Oluşan Konvülsiyonlar: Yem Yoksunluğu Süresinin Etkisi
Aslı ZENGİN TÜRKMEN, Asiye NURTEN, Nurhan ENGİNAR
- 52** **İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği'nin Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması**
The Validity and Reliability Study of the Turkish Adaptation of Medical Adherence Report Scale
Esin TEMELOĞLU ŞEN, Özlem SERTEL BERK, Dilşad SİNDEL
- 62** **Publication Rate of Specialization in Medicine Theses in Medical Ecology and Hydroclimatology in Turkey: A Cross-Sectional Study**
Türkiye'de Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Tıpta Uzmanlık Tezlerinin Yayınlanma Oranı: Kesitsel Bir Çalışma
Sinan KARDEŞ

COMPARISON OF OVERALL SURVIVAL AND DISEASE-FREE SURVIVAL IN SEROUS ENDOMETRIAL CANCER AND UTERINE CARCINOSARCOMA

SERÖZ ENDOMETRİYAL KANSER VE UTERİN KARSİNOSARKOMDA GENEL SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIMIN KARŞILAŞTIRILMASI

Alpaslan KABAN¹ , Samet TOPUZ² , Hamdullah SOZEN² , Yavuz SALİHOĞLU² 

¹Istanbul Training and Research Hospital, Gynecologic Oncology, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Division of Gynecologic Oncology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: A.K. 0000-0002-3623-7240; S.T. 0000-0002-9069-0185; H.S. 0000-0003-1894-1688; Y.S. 0000-0002-1097-0727

Cite this article as: Kaban A, Topuz S, Sozen H, Salihoglu Y. Comparison of overall survival and disease-free survival in serous endometrial cancer and uterine carcinosarcoma. J Ist Faculty Med 2019;82(1):1-4. doi: 10.26650/IUITFD.0027

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the survival durations of patients with uterine carcinosarcoma with the survival of patients with serous endometrial cancer.

Method: Patients who were operated for endometrial cancer between 2002 and 2014 were screened from clinic archive. Patients with histological tumor type carcinosarcoma or serous type were included in the study.

Results: Total number of patients was 99; 53 of them had carcinosarcoma and 46 had serous histology. Median disease-free survival was 20 (2-27) months in carcinosarcoma and 36 (3-180) months in serous type (Log-Rank test $p=0.156$). Median overall survival duration was 28 (4-170) months for carcinosarcoma and 46 (3-180) months for serous ($p=0.105$). The 5-year overall survival rate was 41.2% in carcinosarcoma histology and 55.4% in serous histology. After recurrence, patients with carcinosarcoma histology survived for an average of 8 (1-19) months, while those with serous histology survived for an average of 14 (2-43) months ($p=0.090$).

Conclusion: According to the results of Log-Rank test analysis, no statistically significant survival difference between the patients with uterine carcinosarcoma and with serous endometrial cancer was found. However, disease-free survival, overall survival, and survival duration after recurrence are longer in serous histology than in carcinosarcoma.

Keywords: Endometrium cancer, survival, carcinoma, carcinosarcoma

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı uterin karsinosarkomlu hastaların yaşam süresini, seröz endometrial kanserli hastaların yaşam süreleri ile karşılaştırmaktır.

Yöntem: 2002-2014 yılları arasında endometriyal kanser nedeniyle opere edilen hastalar klinik arşivinden tarandı. Çalışmaya histolojik tümör tipi karsinosarkom veya seröz tip olan hastalar dahil edildi.

Bulgular: Toplam hasta sayısı 99; bunların 53'ünde karsinosarkom, 46'sında seröz histoloji saptandı. Medyan hastaliksiz sağkalım süresi karsinosarkomda 20 (2-27) ay ve seröz tipte 36 (3-180) aydı (Log-Rank testi $p=0,156$). Medyan sağkalım süresi karsinosarkom için 28 (4-170) ay, seröz için 46 (3-180) aydı ($p=0,105$). Beş yıllık genel sağkalım oranı, karsinosarkom histolojisinde %41,2 iken, seröz histolojide %55,4 idi. Nüksten sonra, karsinosarkom histolojisi olan hastalar ortalama 8 (1-19) ay, seröz histolojisi olanlar ortalama 14 (2-43 ay) yaşamışlardı ($p=0,090$).

Sonuç: Log-Rank test analizi sonuçlarına göre, uterin karsinosarkomlu ve seröz endometriyal kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı bulunmadı. Bununla birlikte, hastaliksiz sağkalım, genel sağkalım ve nüks sonrası sağkalım süresi seröz histolojide karsinosarkomdan daha uzundur.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, sağkalım, karsinom, karsinosarkom

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: alpaslankaban@gmail.com

Geliş tarihi/Received Date: 19.11.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.01.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

Histologic types of serous and carcinosarcoma of the endometrium cancers are less common than endometrioid histology and have a worse prognosis. Approximately 8-10% of all patients with endometrial carcinoma are serous and 3-5% are carcinosarcoma histology (1, 2).

In this study, we compared the survival time of serous and carcinosarcoma subtypes of patients with endometrial carcinoma. Our aim was to analyze whether the survival of these two histologies with poor prognosis was different. It may be helpful to the clinician in terms of follow-up protocols.

METHODS

Patients who were operated for endometrial cancer between 2002 and 2014 at Gynecological Oncology Clinic of İstanbul Medical Faculty Hospital were screened from the clinical archive. According to the post-operative pathology report, patients whose tumor histology was defined as serous or carcinosarcoma were selected for the study. Data were obtained from patient file records. The age of the patients, histological type of tumor, stage of the disease, date of operation, date of the last examination, relapse (no / yes), date of recurrence, and whether the patient lived or not were recorded. The period from the date of operation to the final examination date was defined as the follow-up period. The duration from surgery to the date of relapse was determined as the

duration of disease-free survival, and the duration until the patient was last seen was determined as the overall survival time. The survival time according to histological type criteria was compared with Kaplan-Meier survival analysis.

MATERIAL

All patients underwent hysterectomy and salpingo-oophorectomy and omentectomy. Histological types were reported as serous or carcinosarcoma according to postoperative pathology report. Lymphadenectomy (pelvic ± paraaortic) was performed in 68% of the patients in the carcinosarcoma group and 76% in the serous group. Pathological examinations were performed by the same gynecopathology team. All patients were re-staged according to the FIGO 2010 revised staging system.

Statistical analysis

Median, mean, standard deviation were used for descriptive data. Survival analysis was evaluated by Kaplan Meier analysis. Survivals of serous and carcinosarcoma types were compared with log rank test. The level of significance was considered as 5%.

RESULTS

A total of 99 patients were evaluated, 53 of whom were carcinosarcomas and 46 had serous histology (Table 1). The mean age of the patients was 66.6 years in the carcinosarcoma and 65.8 years in the serous type ($p=0.727$).

Table 1. Characteristics of carcinosarcoma or serous endometrial cancer patients

Features	Carcinosarcoma	Serous	p value
Number of patients	53	46	
Age mean±sd	66.6±11.2	65.8±10.5	0.727
Stage			
1-2	36 (67.9%)	32 (69.5%)	
3-4	17 (32.1%)	18 (30.5%)	
Tumor size, mean±sd	5.1±2.4	4.6±2.6	0.416
Lymphadenectomy	36 (68%)	35 (76%)	0.318
Lymph Node Number (median; min-max)	16; 2-35	14; 2-30	
Follow-up time median (min-max)	28 (4-170)	46 (3-180)	
Recurrence	31 (58.5%)	22 (47.8%)	0.142
Exitus	30 (56.6%)	21 (45.6%)	0.556
Disease-free survival time (months) Median (min-max)	20 (2-27)	36 (3-180)	0.156
Overall survival time (months) Median (min-max)	28 (4-170)	46 (3-180)	0.105
5-year overall survival rate	41.2%	55.4%	
Average survival time after recurrence (months) Median (min-max)	8 (1-19)	14 (2-43)	0.090

sd, standard deviation; min, minimum; max, maximum

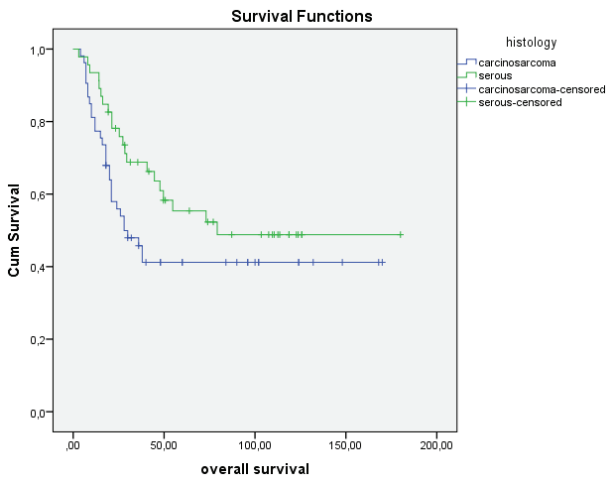


Figure 1: Overall survival graph of carcinosarcoma and serous type tumor

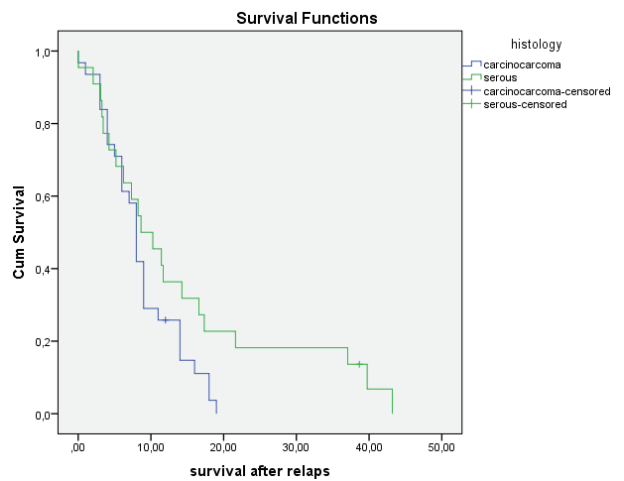


Figure 3: Survival time after relapse in carcinosarcoma and serous type tumor

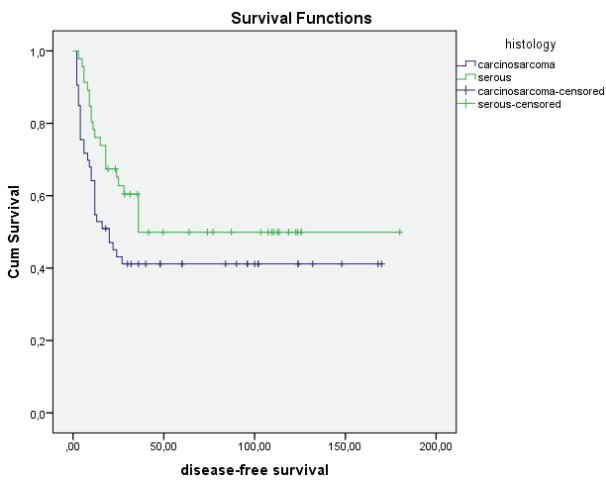


Figure 2: Disease-free survival in carcinosarcoma and serous type tumor

67.9% of patients with carcinosarcoma and 69.5% of patients with serous tumors were in early stage (FIGO I-II). The mean tumor size was 5.1 ± 2.4 cm in the carcinosarcoma and 4.6 ± 2.6 cm in the serous type. The rates of patients who underwent lymphadenectomy (68% and 76%) and removed lymph node numbers [median (min-max) 16 (2-35) and 14 (2-30)] were similar in both groups. The median follow-up period was 28 months (4-170) for carcinosarcoma, and 46 (3-180) months for serous type. During the follow-up period, 58.5% (n=31) of the patients in the carcinosarcoma group and 47.8% (n=22) of the serous group had recurrence ($p=0.142$). Median disease-free survival was 20 (2-27) months in carcinosarcoma and 36 (3-180) months in serous type (Log-Rank test $p=0.156$). 56.6% (n=30) of the carcinosarcoma group and 45.6% (n=21) of the serous group died ($p=0.556$).

No death was observed for other reasons. Patients with carcinosarcoma survived for an average of 8 months after relapse, while serous patients survived for 14 months ($p=0.090$) (Figure 3). Median overall survival was 28 months for carcinosarcoma and 46 months for serous ($p=0.105$). The 5-year overall survival rate was 41.2% for carcinosarcoma and 55.4% for serous (Figure 1, 2).

DISCUSSION

In this study, survival times of patients with carcinosarcoma or serous adenocarcinoma were analyzed. Log-Rank test was used to compare the survival of these two groups and no significant difference was observed. However, overall survival, disease-free survival and mean survival time after relapse were longer in patients with serous adenocarcinoma. The surgical approach was similar in both groups (rates of patients undergoing lymphadenectomy, as well as the number of lymph nodes removed). The 5-year overall survival rate was also higher in the serous group (41.2% and 55.4%).

Carcinosarcoma and serous type histology have worse prognosis than endometrioid type histology. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guide accepts carcinosarcoma, serous or clear cell endometrial cancers in the same category (non-endometrioid) and suggests the same treatment approach (3). In the literature, the survival time of these patients is reported quite differently. The median survival time for uterine carcinosarcoma is reported to be 18-36 months in general (4, 5). In a study by Zhang et al., 83% of carcinosarcoma patients recurred in 1 year, they have worse survival than patients with serous endometrial cancer (6). Piver et al. reported a five-year survival rate of 36% in early-stage uterine carcinosarcoma (7). Gadduci et al. reported a five-year survival rate of 33% in patients with early uterine

carcinosarcoma treated by combination of radiotherapy and surgery (8). The survival time of patients with carcinosarcoma seems to be low even in the early stages.

Endometrial serous carcinomas constitute less than 10% of endometrial adenocarcinomas, but serous adenocarcinoma is the most common cause of death due to endometrial cancer (9). Ureyen et al. found a 5-year overall survival rate of 67% and a disease-free survival rate of 45% in their studies (10). Felix et al. reported similar survival in patients with serous and carcinosarcoma (11).

In our study, survival times of 99 patients with serous or carcinosarcoma histology were evaluated. The median duration to relapse was 20 months in carcinosarcoma and 36 months in serous type (Log-Rank $p=0.156$). The mean survival time after recurrence was slightly longer in serous type (8 and 14 months, $p=0.090$).

As a result, the prognosis is not good in serous and carcinosarcoma tumors of the endometrium. It may be useful to develop new treatment modalities in these aggressive histological types and to perform the studies to identify patients at an earlier stage.

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Data Acquisition- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Data Analysis/ Interpretation- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Drafting Manuscript- A.K., S.T.; Critical Revision of Manuscript- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Final Approval and Accountability- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Technical or Material Support- H.S., A.K., S.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Bilgilendirilmiş Onamı: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Veri Toplama- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Veri Analizi/Yorumlama- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Yazı Taslağı- A.K., S.T.; İçeriğin Eleştirel İnceleme-

si- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Son Onay ve Sorumluluk- A.K., S.T, H.S., Y.S.; Malzeme ve Teknik Destek- H.S., A.K., S.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. Clin Obstet Gynecol 2011;54(2):278–91. [CrossRef]
2. Ferrandina G, Zannoni GF, Martinelli E, Vellone V, Prisco MG, Scambia G. Endometrial carcinoma recurring as carcinosarcoma: Report of two cases. Pathol Res Pract 2007;203(9):677–81. [CrossRef]
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Nccn. 2015; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
4. Spaziani E, Picchio M, Petrozza V, Briganti M, Ceci F, Di Filippo A, et al. Carcinosarcoma of the uterus: A case report and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol 2008;29(5):531–4.
5. Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. J Cancer Res Ther 2014;10(3):461–8.
6. Zhang C, Hu W, Jia N, Li Q, Hua K, Tao X, et al. Uterine carcinosarcoma and high-risk endometrial carcinomas: A clinicopathological comparison. Int J Gynecol cancer 2015;25(30973185):629–36. [CrossRef]
7. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Emrich LJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. J Surg Oncol 1988;38(4):233–9. [CrossRef]
8. Gadducci A, Fabrini MG, Facchini V, Ducci F, Colosimo S, Dell’Arciprete T, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of early stage uterine sarcomas. Eur J Gynaecol Oncol 1989;10(4):276–80.
9. Hamilton C, Cheung M, Osann K, Chen L, Teng N, Longacre T, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. Br J Cancer 2006;94(5):642–6. [CrossRef]
10. Üreyen I, Karalok A, Cırık DA, Taşçı T, Türkmen O, Cömert GK, et al. A comparison of clinico-pathologic characteristics of patients with serous and clear cell carcinoma of the uterus. Turk J Obs Gynecol 2016;13(3):137–43. [CrossRef]
11. Felix AS, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Weissfeld JL, et al. Comparison of survival outcomes between patients with malignant mixed müllerian tumors and high-grade endometrioid, clear cell, and papillary serous endometrial cancers. Int J Gynecol Cancer 2011;21(5):877–84. [CrossRef]

APPLICATION OF MLPA (MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION) IN FETUSES WITH AN ABNORMAL SONOGRAM AND NORMAL KARYOTYPE

NORMAL KARYOTİPLİ PATOLOJİK ULTRASON BULGUSU OLAN FETUSLARDA MLPA (MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION) UYGULAMALARI

Güven TOKSOY¹ , Birsen KARAMAN¹ , Zehra Oya UYGUNER¹ , Kader YILMAZ¹ , Recep HAS² , Hülya KAYSERİLİ^{1,3} , Peter MINY⁴ , Seher BAŞARAN¹ 

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, ²Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

³Koç University, School of Medicine (KUSoM), Medical Genetics Department, Istanbul, Turkey

⁴University Children's Hospital, Division of Medical Genetics, Basel, Switzerland

ORCID IDs of the authors: G.T. 0000-0002-8103-9980; B.K. 0000-0001-8640-0176; Z.O.U. 0000-0002-2035-4338; K.Y. 0000-0002-4203-3893; R.H. 0000-0002-1372-8506; H.K. 0000-0003-0376-499X; P.M. 0000-0001-8015-156X; S.B. 0000-0001-8668-4746

Cite this article as: Toksoy G, Karaman B, Uyguner ZO, Yılmaz K, Has R, Kayserili H, et al. Application of MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) in fetuses with an abnormal sonogram and normal karyotype. J Ist Faculty Med 2019;82(1):5-11. doi: 10.26650/IUITFD.413596

ABSTRACT

Objective/Material and Method: Cryptic chromosomal imbalances contribute significantly to the etiology of multiple congenital anomalies with or without mental retardation (MCA/MR). Current approaches in prenatal diagnosis include targeted high resolution analyses by MLPA and some microarray platforms or a genomewide screening at maximal resolution using oligonucleotide or SNP arrays. The major disadvantages of the latter approach are cost and the inadvertent detection of copy number variation of unknown clinical significance.

In this prospective work, fetal DNA samples from 66 fetuses who had pathological antenatal ultrasonography findings with normal karyotype and Multiprobe T-FISH results were tested using commercially available targeted MLPA probe-sets to compare the efficacy and the impact of MLPA testing at prenatal setting.

Results: Three submicroscopic deletions (3.66; 4.5%) were detected in the cohort. Two of them were de novo deletions, 18ptel and 7q11.23. The third finding was a 75 kb duplication at 18q, which was maternally inherited and probably a benign copy number variation unrelated to the pathological ultrasonography findings.

Conclusion: The observed detection rate by MLPA testing can be considered within the expected range. Furthermore, benign copy number variation was identified with the targeted diagnostic approach as an unexpected finding. This study shows that MLPA is a practical and cost-effective technique to investigate submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses.

Keywords: MLPA, subtelomeric anomalies, prenatal diagnosis microdeletion/microduplication

ÖZET

Amaç/Gereç/Yöntem: Multiple konjenital anomaliler ve bilişsel yetersizliklerin (MKA/MR) etiolojisinde kriptik kromozom düzensizlikler önemli yer tutmaktadır. Yeni teknolojilerin gelişmesi, MLPA veya genom boyu SNP ve oligonükleotidlerle tarama yapabildiği mikrodizin ya da yeni nesil dizileme teknolojileri yüksek düzeyde çözünürlükle bu anomalilerin prenatal dönemde saptanabilmesine olanak sağlamıştır. Yüksek çözünürlüklü çalışmaların en büyük dezavantajı maliyet ile beklenmeyen ve/veya klinik önemi bilinmeyen kopya sayısı varyantlarının saptanmasıdır.

Bu prospektif çalışmada patolojik ultrason bulgusu saptanan ve normal karyotipe sahip çoklu telomerik FISH ile normal sonuç alınmış 66 fetusa ait DNA örnekleri ticari olarak satılan MLPA prob setleri ile değerlendirilerek MLPA'nın tanı akış şemasındaki etkinliği araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada toplam üç olguda (3/66; 4,5%) delesyon belirlendi. İki olguda submikroskopik de novo delesyon saptandı ve bunlardan biri 18ptel ve diğeri 7q11.23 delesyonu idi. Bir diğer olguda klinik bulgularla ilişkisiz, yüksek olasılıkla zararsız 75 kb büyüklüğünde anneden kalıtılan 18q duplikasyonu belirlendi.

Sonuç: Patojenik mutasyon saptama oranı beklenti ile uyumlu idi. Ek olarak, hedefe yönelik tanıda sıra dışı kabul edilen bir durum olarak bir olguda maternal kalıtmı yüksek olasılıkla zararsız bir kopya sayısı değişikliği saptandı. Bu çalışma prenatal uygulamalarda submikroskopik kromozomal anomalilerin araştırılmasında MLPA tekniğinin uygun maliyetli ve kullanılabilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: MLPA, subtelomerik değişimler, doğum öncesi tanı mikrodelesyon/mikrodüplikasyon

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: toksoyg@gmail.com; guven.toksoy@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi/Received Date: 09.04.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.10.2018

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

Chromosomal imbalances are important in the etiology of congenital malformations of the newborn period (1, 2). When major malformations are detected by fetal ultrasonography (USG), the rate of chromosomal aberrations can be as high as 29% depending on the week of pregnancy, tissue type or technique applied (3-7). Conventional karyotyping allows the genome-wide detection of chromosome anomalies at a rather low resolution (>8-10 Mb) depending on the banding level. In the presence of distinct phenotypes in postnatal cases, the fluorescence in situ hybridisation (FISH) technique using syndrome specific probes may be applied to diagnose known deletion/duplications smaller than 6Mb. Unbalanced rearrangements in gene-rich subtelomeric regions, have been identified as a significant etiological contributor to MCA/MR (8-12). Due to the nonspecific banding pattern, even larger unbalanced cryptic subtelomeric rearrangements can be easily missed by conventional karyotyping, especially when the banding level is lower than 500 bands per haploid set. MLPA and array-CGH techniques/microarray developed during the last decade have been very effective at overcoming those limitations (12-17). The rate of clinically relevant copy number changes in prenatal cases with MCA after a normal result in conventional karyotyping was reported to be 4% by FISH [12] and 5%-10% by a-CGH technique (12, 15). While microarrays became the first-tier test in postnatal cytogenetic diagnosis (15, 16), their application in the prenatal setting are still met with reservations, mainly due to the concomitant diagnosis of variants of unknown significance (VOUS) - especially in high resolution arrays. MLPA with probe sets covering known disease associated critical regions may offer an acceptable practical compromise, trading off cost-effectiveness, sensitivity and the risk of encountering VOUS (14, 16, 17, 18-26).

Sixty-six DNA samples from fetuses with pathological USG findings and normal karyotype and subtelomeric FISH results were tested using MLPA probe sets SALSA P070 and P245 to identify the efficacy and the impact of MLPA testing at prenatal setting.

MATERIAL AND METHODS

Sixty-six archived DNA samples consecutively collected between November 2007 and April 2010 met the inclusion criteria of pathological USG findings (at least one major anomaly diagnosed by an experienced perinatologist), as well as a normal karyotype (500 bands at minimum) and normal Multiprobe T-FISH (Cytocell) analysis. Five cases with congenital heart defects along with normal TUPLE1 (Cytocell) test results and one case with lissencephaly and normal LIS1, FLI1 (Cytocell) test results were included in the study. The DNA had been extracted from fresh materials and/or cell cultures and kept frozen at -200C

using the QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, CA, USA) in 58 samples (25 fetal blood, 23 amniotic fluid and 10 chorionic villi samples) and by an automatic nucleic acid purification system (Magna Pure Compact – Roche) in 8 samples (fetal blood). All cases were tested with both SALSA P070 specific for subtelomeres and SALSA P245 specific for known microdeletion syndromes. Coffalyser v9.4 software was used for data analysis. Anomalies detected by MLPA were confirmed by FISH using commercially available probes (Cytocell and Vysis) or array-CGH (Affymetrix or Nimblegen platforms).

All the clinical examinations on the fetuses and newborns and the genetic testing were performed at the Department of Medical Genetics, Istanbul Medical Faculty of Istanbul University. Fetal USG and invasive procedures were performed at the Perinatology Division of the Obstetrics and Gynecology Department of the same faculty. Families were informed about the study and written informed consent was obtained.

RESULTS

The mean maternal age was 28.22 years (range 19-43) and the mean gestational age was 23. 8 weeks (range 16-35). Fetal sex distribution was 1:1 (33 males/33 females).

In addition to the abnormal USG findings 11 mothers out of 66 were 35 years or older, in five pregnancies maternal serum screening showed an increased risk and two mothers had a history of recurrent fetal losses.

The MLPA study revealed chromosomal imbalances in three cases (3:66; 4.5%). Two anomalies were de novo and detected with SALSA MLPA P070 probe mix and one familial anomaly with SALSA MLPA P245 probe mix.

Case-1 (MLPA#10)

The mother aged 35 was referred due to antenatal ultrasonographic finding of IUGR and diaphragmatic hernia, and an increased risk for trisomy 18 in the first trimester screening test (>1:50). Conventional karyotyping and subtelomeric FISH following amniocentesis at 17 weeks gestation revealed normal results.

The MLPA SALSA P070 probe mix showed a gain at 18q23 (Figure 1a). Although FISH analysis using 18q subtelomeric probe (Cytocell) showed normal signals on both chromosomes 18 (Figure 1b), the microarray (Affymetrix, Cyto 2.7) analysis confirmed the ~75 kb gain on the region (46,XY.ish subtel(41x2).mlpa (P070)x2, 18q subtel (P245)x3). arr18q23(75,516,228-75,590,562*)x3 mat). A parental array-CGH study using NimbleGen CGX-3 revealed that the phenotypically normal mother was also a carrier for the duplication (Figure 1 c,d) and the change was considered as "clinically not relevant" (46,XX. arr18q23(75,516,228-75,590,562x3). The child was delivered at

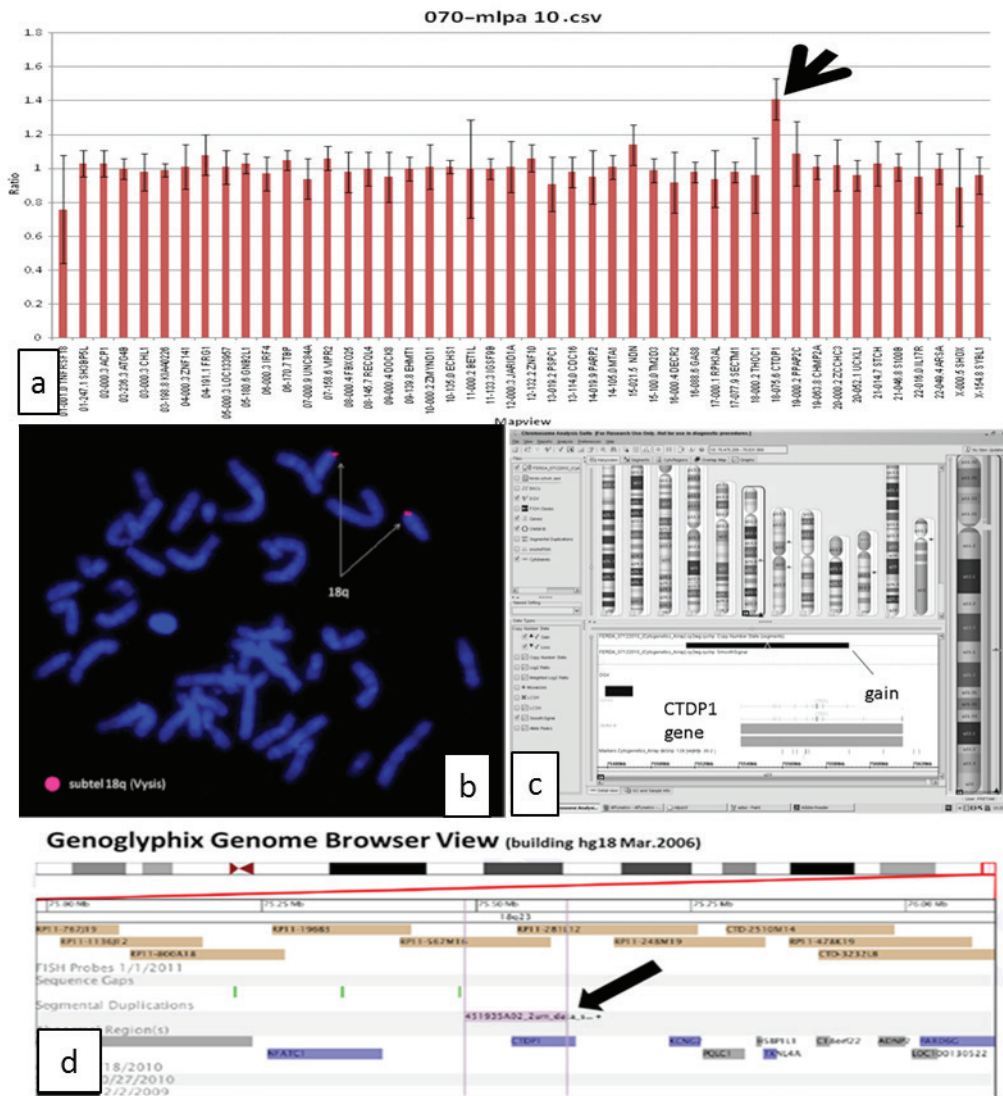


Figure 1: a) MLPA SALSAs P070 probemix result ratio mapview bar graphic; for case MLPA#10, b) FISH signals with subtelomeric probe for 18q (CytoCell), c) Overlapping gained part and CTD1P1 gene on Array-CGH result of the case#10, d) Array-CGH result of the mother with the same gain at the same localization.

the 34th week of gestation and died 4 days later, following surgery for the diaphragmatic hernia.

Case- 2 (MLPA#15)

The mother was referred due to the ultrasonographic finding of holoprosencephaly, single-nostril, thalamic fusion, hypotelorism, absence of nasal bone, and bilateral echogenic kidneys. At the 24th week of gestation, a fetal blood sample was obtained by fetal cord blood sampling. Routine karyotyping and subtelomeric FISH analysis revealed normal results. The pregnancy was terminated due to the possible severe, lethal outcome of antenatal USG findings.

MLPA SALSAs P070 probe mix showed a deletion at subtel 18p (Figure 2a). 46,XX. ish subtel(41x2).18p subtel(P070) x1, (P245)x2. ish.del(18)(p11.3-)(D18S552-) FISH with a subtelomeric 18p probe (Television-Vysis) confirmed the deletion (Figure 2b), which was missed by the Multiprobe T System.

Parental cytogenetic and FISH studies revealed normal results.

Case-3 (MLPA#20)

The mother was referred at the 18th week of gestation, due to the USG findings of IUGR, short femurs, decreased dimensions of stomach and single umbilical artery. A fetal

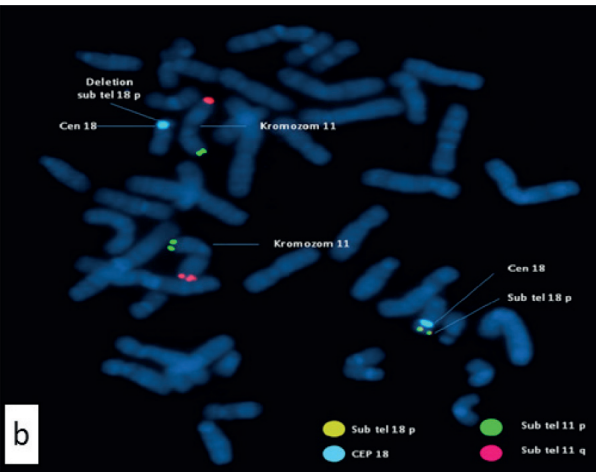
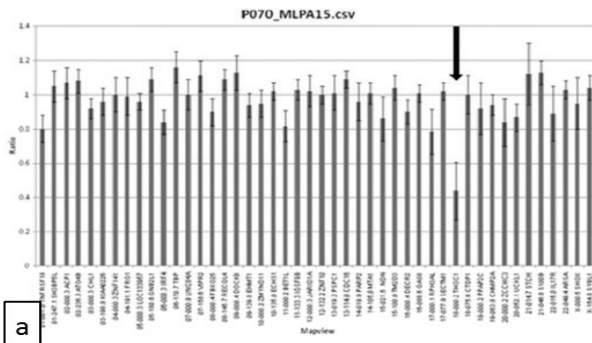


Figure 2: a) MLPA SALSA P070 probemix result ratio mapview bar graphic of case MLPA#15, b) FISH signals with subtelomeric probe for 18q (Cytocell)

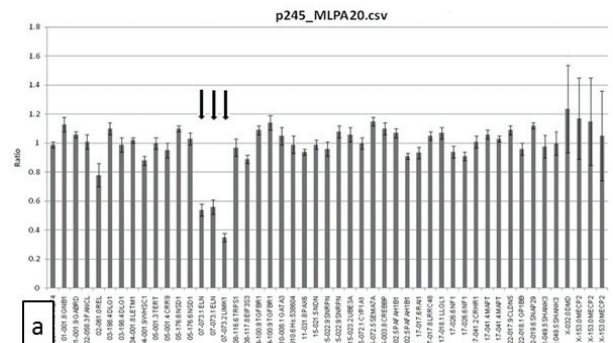


Figure 3: a) MLPA SALSA P245 probemix result ratio mapview bar graphic of case MLPA#20, b) FISH signals with subtelomeric probe of 18q (Cytocell)

blood sample was obtained by cordocentesis and routine karyotyping and subtelomeric FISH analysis revealed normal results.

A female baby was born by cesarean section due to the intrauterine fetal distress at 35 weeks of gestation. The birth weight was 1430 gr, dysmorphic features included periorbital oedema, long philtrum, thin upper lip, everted lower lip, micrognathia, pointed chin, posteriorly rotated ears and cutis marmorata. Cardiac echography revealed a small ventricular septal defect at the age of 6 months and peripheral pulmonary stenosis at the age of 14 months.

MLPA test SALSA P245 probe mix revealed a deletion on Williams Syndrome (WS) region for exon1 and exon 20 of the ELN gene and LIMK gene locus (Figure 3a) (46,XX. ish subtel(41x2). mlpa (P070)x2, 7q11.23 (P245)x1. ish. del7(q11.23)-(ELN-)). This deletion was confirmed by ELN locus specific FISH probe (Cytocell) (3b).

Parental cytogenetic and FISH studies revealed normal results.

DISCUSSION

Although the investigations carried out on children with MCA/MR underlined the importance of the subtelomeric imbalances, it is well known that the resolution of the classical karyotyping is not sufficient to detect the chromosomal imbalances of these regions. The diagnosis of the microdeletion/duplication syndromes can be ascertained in postnatal cases in the presence of distinct phenotypes for well-known syndromes. At the beginning of the 2000's, there were some reports using FISH analysis to diagnose the subtelomeric imbalances in fetuses with pathological USG findings. However, it was noted that the technique was relatively expensive and time consuming (12, 16, 22, 24). Later, MLPA was accepted as an alternative technique to identify known microdeletion/duplications and subtelomeric imbalances (14, 15, 22-24, 26).

Microarray/a-CGH techniques are able to screen the whole genome, which leads to higher detection rates, 1 to 8%, depending on the patient selection criteria and sensitivity of the test applied. These techniques are recommended, especially in the presence of pathological fetal USG findings (14, 15, 22, 25, 27).

The purpose of the study was to assess the efficacy and the impact of MLPA technique for the antenatal diagnosis in our patient cohort. In 66 fetuses with at least one major malformation with normal karyotype and subtelomeric FISH results, three chromosomal imbalances (4.5%) have been identified by MLPA. The rate of clinically relevant imbalances was 3.03% (2/66) and one imbalance was maternally inherited CNV (1.51% - 1/66). The reported rate of imbalances for MLPA in the literature varies between 0-6.5% depending on the selection criteria (16, 23, 24, 26). When specific tests are performed and the resolution of the karyotypes is high, it could be expected that the detected anomaly rate by MLPA or array studies, will be decreased (24-26). In the study from Konialis (28), MLPA was applied parallel to the karyotyping and microarray technique in all prenatal cases without any indication bias. The rate of clinically relevant imbalances was 1.2% (3/249) in cases with pathological USG findings and this rate was about 0.4% in cases with normal USG. However, in the study from Goumy (24), the rate of unbalanced rearrangements was 6.5% (4/61) in a series of cases with specific USG findings. The rate was 4.1% (33/139) in fetuses presented with major malformations and 1.6% (23/104) in fetuses with having minor, including soft markers, USG anomalies in the series of Kjaergaard (13). Our result, 3.03% in cases with major malformation is in accordance with the previously published series.

Disadvantages of the FISH analysis are the need of cell culture and high quality metaphases, which are laborious and lead to high costs. The disadvantage of the MLPA technique is that it does not cover the whole genome and multiple samples are needed to decrease the cost. Although microarray and a-CGH studies are more comprehensive and informative, the need for special equipment and consumables leads to high costs. Furthermore using experienced bioinformaticians is a must to carry out the analysis. Well known microdeletion at 7q11.23 causing WS was identified in one case. The pathological USG findings were IUGR, short femurs, decreased volume of stomach, and single umbilical artery, which were not specific for WS, and consequently FISH testing specific for WS was not performed at antenatal period. The case was retrospectively studied by MLPA using SALSA P245 probe mix, a deletion covering exon1 and 20 of ELN gene responsible for WS and LIMK gene was detected. The karyotype from the antenatal period was reanalyzed after the detection of the deletion by MLPA and no change leading to a suspicion of a deletion was observed. Clinical findings from the newborns were in accordance with WS. There are only four antenatally diagnosed WS cases in the literature, and three of them had the characteristic ultrasonographic findings of WS leading to specific testing for definite diagnosis. One case presented with VSD, and the diagnosis was established by MLPA with P064 probe mix (26), a second case reported to have su-

pravalvular aortic stenosis (SVAS), leading to testing by FISH analysis WS specific probe (29) and the third case presented with SVAS, IUGR, interhemispheric cyst, and nasal bone hypoplasia and the deletion on 7q11.23 was identified using array-CGH (30). The fourth case reported by Lee (31), had normal USG findings and was identified using BAC array-CGH technique in the research study of 3171 consecutive prenatal samples. Our case is the second case diagnosed antenatally without any characteristic USG findings of WS. When specific fetal USG findings like SVAS, VSD are present, the FISH technique can be the first choice in the PD, otherwise MLPA or a-CGH techniques are the most powerful techniques to identify the microdeletion/duplication syndromes.

In another case, MLPA using a SALSA P070 probe mix showed a deletion on 18p, which was subsequently confirmed by subtelomeric 18p FISH probe (Television-Vysis). When the karyotype was reevaluated, it was considered that this microdeletion could have easily been missed by routine analysis. A false negative result in Multiprobe FISH analysis could be explained by the low-quality metaphases and false positive signals. Johnson and Bachman (32) published the first case of 18p deletion with holoprosencephaly. Gripp (33) identified the fourth gene, TGIF gene, responsible for the holoprosencephaly phenotype located on 18p at a distance of 3.5 Mb from the telomere. The distance between the TGIF gene and the THOC gene is about 3.2 Mb and SALSA P070 MLPA probe mix and subtelomeric FISH probe (Television-Vysis) both target the THOC gene. Therefore, it could be suggested that the deletion in our case was also covering the TGIF gene locus. There are many reports with microscopic monosomy 18p in the literature, but to our knowledge, this is the first submicroscopic deletion on 18p detected at antenatal period.

The size of the duplication on 18q telomere detected by MLPA was determined as ~75 kb by array technique. Since a phenotypically normal mother was also a carrier of the same duplication, it was interpreted as a previously unreported copy number variation (34). There were only four postnatal cases with duplication at 18q23 reported as unspecified pathogenicity in DECIPHER v5.1 (35). The gains of those cases covered the whole q arm of 18 in one, and it was a 37 Mb duplication in another. However, the duplicated region in our case was very small and only the C-terminal Domain of RNA Polymerase II subunitA, phosphatase of subunit1 (CTDP1) gene was located in this region. Homozygous loss of function mutation of the CTDP1 gene is associated with Congenital Cataracts, Facial Dysmorphism, and Neuropathy syndrome (CCFDN) in the literature (36). There is only one report presenting the gain as a polymorphic variation (37). Our findings in the family further support that the duplication of CTDP1 gene has no phenotypic effect.

Although 22q11.2 microdeletion (DiGeorge Syndrome region) is the most common submicroscopic anomaly detected by MLPA in the literature, it was not encountered in our cohort. All cases with cardiac malformations had been screened for 22q11.2 deletion by FISH analysis at the antenatal period and screened positive ones, 22q11 microdeletion cases, were not included for MLPA testing. This is the reason why this common microdeletion was not detected in our cohort.

Our study shows that MLPA is an efficient, safe, rapid and sensitive technique for the detection of submicroscopic imbalances for targeted regions of the genome. It is cost effective in comparison to FISH, since a single MLPA test can provide data for many loci concurrently for multiple samples. However, the confirmation of MLPA findings (e.g. single probe imbalances) may require FISH testing, STR analysis, qPCR or array CGH. Although, MLPA provides lower resolution than array, due to the organization of the probes, it is targeted and therefore the genotype-phenotype correlation is more predictable. The identification of de novo CNV's with uncertain significance (about 4%) leads to further testing increasing the costs, and uncertain results might also cause parental anxiety. Therefore, the testing strategy should be planned according to the relevant indication and suspected chromosomal abnormalities. If telomeric and syndrome specific analysis is sought after, MLPA can be the first-tier and the most suitable technique also at the antenatal period.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of the Istanbul Faculty of Medicine (26.09.2007_2007/2105).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- G.T., B.K., S.B., H.K., R.H.; Data Acquisition- K.Y., G.T., B.K., Z.O.U.; Data Analysis/Interpretation- G.T., B.K., K.Y., Z.O.U., P.M.; Drafting Manuscript- G.T., B.K., Z.O.U., S.B., P.M.; Critical Revision of Manuscript- G.T., B.K., P.M., S.B., Z.O.U., H.K., R.H.; Final Approval and Accountability- G.T., B.K., Z.O.U., K.Y., R.H., H.K., P.M., S.B.; Technical or Material Support- G.T., B.K., S.B., Z.O.U., H.K.; K.Y.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 3751 and 1515.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar Tarihi: 26.09.2007_2007/2105).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- G.T., B.K., S.B., H.K., R.H.; Veri Toplama- K.Y., G.T., B.K., Z.O.U.; Veri Analizi/Yorumlama- G.T., B.K., K.Y., Z.O.U., P.M.; Yazı Taslağı- G.T., B.K., Z.O.U., S.B., P.M.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.T., B.K., P.M., S.B., Z.O.U., H.K., R.H.; Son Onay ve Sorumluluk- G.T., B.K., Z.O.U., K.Y., R.H., H.K., P.M., S.B.; Malzeme ve Teknik Destek- G.T., B.K., S.B., Z.O.U., H.K.; K.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje No 3751 ve 1515.












REFERENCES

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Principles of clinical cytogenetics, Thompson&Thompson Genetics in Medicine, Saunders, Elsevier. Philadelphia, PA, 7th ed., 2007;59-113.
2. Adams-Chapman I, Hansen NI, Shankaran S, Bell EF, Boghossian NS, Murray JC, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Ten-year review of major birth defect s in VLBW infants. *Pediatrics* 2013;132(1):49-61. [\[CrossRef\]](#)
3. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thépot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn* 1989;9(4):255-69. [\[CrossRef\]](#)
4. Daniel A, Athayde N, Ogle R, George AM, Michael J, Pertile MD, et al. Prospective ranking of the sonographic markers for aneuploidy: data of 2143 prenatal cytogenetic diagnoses referred for abnormalities on ultrasound. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(1):16-26. [\[CrossRef\]](#)
5. Zhang L, Zhang XH, Liang MY, Ren MH. Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(4):423-30.
6. Lichtenbelt KD, Alizadeh BZ, Scheffer PG, Stoutenbeek P, Schielen PC, Page-Christiaens LC, et al. Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in The Netherlands during 2000-2009. *Prenat Diagn* 2011;31(8):765-72. [\[CrossRef\]](#)
7. D'Amours G, Kibar Z, Mathonnet G, Fetni R, Tihy F, De'silets V, et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. *Clin Genet* 2012;81(2):128-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 1995;9(2):132-40. [\[CrossRef\]](#)
9. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999;354(9191):1676-81. [\[CrossRef\]](#)
10. Rossi E, Piccini F, Zollino M, Neri G, Caselli D, Tenconi R, et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformations. *J Med Genet* 2001;38(6):417-20. [\[CrossRef\]](#)

11. Baker E, Hinton L, Callen DF, Atree M, Dobbie A, Eyre HJ, et al. Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies. *Am J Med Genet* 2002;107(4):285-93. [CrossRef]
12. Gignac J, Danis K, Tihy F, Lemyre E. Prenatal detection of subtelomeric rearrangements by multi-subtelomere FISH in a cohort of fetuses with major malformations. *Am J Med Genet A* 2006;140(24):2768-75. [CrossRef]
13. Kjaergaard S, Sundberg K, Jørgensen FS, Rohde MD, Lind AM, Gerdes T, et al. Diagnostic yield by supplementing prenatal metaphase karyotyping with MLPA for microdeletion syndromes and subtelomere imbalances. *Prenat Diagn* 2010;30(10):995-9. [CrossRef]
14. Shaffer LG, Bejjani BA. A cytogeneticist's perspective on genomic microarrays. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):221-6. [CrossRef]
15. Shaffer LG, Coppinger J, Alliman S, Torchia BA, Theisen A, Ballif BC, et al. Comparison of microarray-based detection rates for cytogenetic abnormalities in prenatal and neonatal specimens. *Prenat Diagn* 2008;28(9):789-95. [CrossRef]
16. Schou KV, Kirchhoff M, Nygaard U, Jørgensen C, Sundberg K. Increased nuchal translucency with normal karyotype: a follow-up study of 100 cases supplemented with CGH and MLPA analyses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(6):618-22. [CrossRef]
17. Schaffer LG, Bejjani BA. Medical applications of array CGH and the transformation of clinical cytogenetics. *Cytogenet Genome Res* 2006;115(3-4):303-9. [CrossRef]
18. Vialard F, Molina Gomes D, Leroy B, Quarello E, Escalona A, Le Scieillour C, et al. Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: another experience. *Fetal Diagn Ther* 2009;25(2):277-84. [CrossRef]
19. Thuresson AC, Bondeson ML, Edeby C, Ellis P, Langford C, Dumanski JP, et al. Whole-genome array-CGH for detection of submicroscopic chromosomal imbalances in children with mental retardation. *Cytogenet Genome Res* 2007;118(1):1-7. [CrossRef]
20. Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 2008;124(1):1-17. [CrossRef]
21. Engels H, Wohlleber E, Zink A, Hoyer J, Ludwig KU, Brockschmidt FF, et al. A novel microdeletion syndrome involving 5q14.3-q15: clinical and molecular cytogenetic characterization of three patients. *Eur J Hum Genet* 2009;17(12):1592-9. [CrossRef]
22. Gross SJ, Bajaj K, Garry D, Klugman S, Karpel BM, Marie Roe A, et al. Rapid and novel prenatal molecular assay for detecting aneuploidies and microdeletion syndromes. *Prenat Diagn* 2011;31(3):259-66. [CrossRef]
23. Mademont-Soler I, Morales C, Bruguera C, Madrigal I, Clusellas N, Margarit E, et al. Subtelomeric MLPA: is it really useful in prenatal diagnosis? *Prenat Diagn* 2010;30(12-13):1165-9. [CrossRef]
24. Goumy C, Gouas L, Pebrél-Richard C, Véronèse L, Eymard-Pierre E, Debost-Legendre A, et al. Prenatal detection of cryptic rearrangements by multiplex ligation probe amplification in fetuses with ultrasound abnormalities. *Genet Med* 2010;12(6):376-80. [CrossRef]
25. Kleeman L, Bianchi DW, Shaffer LG, Rorem E, Cowan J, Craigo SD, et al. Use of array comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic anomalies and normal metaphase karyotype. *Prenat Diagn* 2009;29(13):1213-7. [CrossRef]
26. Kontos H, Manolagos E, Malligiannis P, Plachouras N, Ploumis N, Mihalatos M, et al. Prenatal diagnosis of a fetus with 7q11.23 deletion detected by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) screening. *Prenat Diagn* 2008;28(6):556-8. [CrossRef]
27. Van den Veyver IB, Patel A, Shaw CA, Pursley AN, Kang SH, Simovich MJ, et al. Clinical use of array comparative genomic hybridization (aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases. *Prenat Diagn* 2009;29(1):29-39. [CrossRef]
28. Konialis C, Hagnefelt B, Sevastidou S, Karapanou S, Pispili K, Markaki A, et al. Uncovering recurrent microdeletion syndromes and subtelomeric deletions/duplications through non-selective application of a MLPA based extended prenatal panel in routine prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2011;31(6):571-7. [CrossRef]
29. Krzeminska D, Steinfeld C, Cloez JL, Vibert M, Chery M, Menziesat D, et al. Prenatal diagnosis of Williams syndrome based on ultrasound signs. *Prenat Diagn* 2009;29(7):710-2. [CrossRef]
30. Popowski T, Vialard F, Leroy B, Bault JP, Molina-Gomes D. Williams-Beuren syndrome: the prenatal phenotype. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):e6-8. [CrossRef]
31. Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN. Clinical utility of array comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG* 2012; 119(5):614-25. [CrossRef]
32. Johnson G, Bachman R. A 46,XY,del(18)(pter-p1100):cebocephalic child from a 46,XX,t(12;18)(18pter-18p1100::12qter-12pter) normal parent. *Hum Genet* 1976;34(1):103-6. [CrossRef]
33. Gripp KW, Wotton D, Edwards MC, Roessler E, Ades L, Meinecke P, et al. Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. *Nat Genet* 2000;25(2):205-8. [CrossRef]
34. Database of genomic variation, "A curated catalogue of human genomic structural variation", 2018/09/21, Available from: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/variant?id=dgv3407n100&ref=GRCh37/hg19>
35. DECIPHER, "Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources", 2018/09/21 Available from: <https://decipher.sanger.ac.uk/patient/291627#genotype/cnv/67391/browser/18:76996166-77946488>
36. Varon R, Gooding R, Steglich C, Marns L, Tang H, Angelicheva D et al. Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat Genet* 2003;35(2):185-9. [CrossRef]
37. Choi JS, Lee WJ, Baik SH, Yoon HK, Lee KH, Kim YH. Array CGH reveals genomic aberrations in human emphysema. *Lung* 2009;187(3):165-72. [CrossRef]

SUPİN VE PRON POZİSYONLARDA SERİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE KONUS MEDULLARİS HAREKET ARALIĞININ ANALİZİ: 40 ARDIŞIK SAĞLIKLI İNSAN DENEKTE ELDE EDİLEN SONUÇLAR

THE MOTION RANGE OF THE CONUS MEDULLARIS MOVEMENT WITH SERIAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN SUPINE AND PRONE POSITIONS: RESULTS OF FOURTY HEALTHY SUBJECTS

Cengiz GÖMLEKSİZ¹ , Halil CAN¹ , Umut YAKA² , Burcu GÖKER³ , Aydın AYDOSELİ² , Mehmet BARBUROĞLU⁴ , Altay SENCER² , Utku ÖZGEN² , Serra SENCER⁵ , Ali Güven YÖRÜKOĞLU⁶ , Talat KIRIŞ³ 

¹Kolan Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Liv Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, İstanbul, Türkiye

⁴Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Gaziosmanpaşa Avrasya Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: C.G. 0000-0002-7884-4639; H.C. 0000-0002-6792-9987; U.Y. 0000-0002-2405-9504; B.G. 0000-0002-3916-7540; A.A. 0000-0002-4695-8295; M.B. 0000-0001-8551-4796; A.S. 0000-0001-9925-5422; U.Ö. 0000-0001-8381-0700; S.S. 0000-0002-3942-093X; A.G.Y. 0000-0002-2388-5839; T.K. 0000-0002-0938-5221

Cite this article as: Gömleksiz C, Yaka U, Can H, Yörükoğlu HC, Göker B, Aydoseli A, et al. The motion range of the Conus medullaris movement with serial magnetic resonance imaging in Supine and Prone positions: Results of forty healthy subjects. J Ist Faculty Med 2019;82(1):12-7. doi: 10.26650/IUITFD.435784

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada seri halde supin ve pron pozisyonlarda T1 ve T2 ağırlıklı aksiyal ve sagittal manyetik rezonans görüntüleme yapılan 40 sağlıklı insanda meduller konusunun supin-pron pozisyon değişikliği ile uyarılan hareket aralığı değerlendirildi.

Yöntem: Her bir denekte konus medullarisin ucu seviyesinde elektronik ölççekler kullanılarak konus medullaris ve ön dural yüzey arasındaki mesafeyi ve dural kesenin genişliğini ölçtük. Elde edilen veriler SPSS 15 kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Konus ucunun, denekler supin pozisyondan pron pozisyona getirildiğinde ortalama değer olarak spinal kanal genişliğinin 30 ± 14 'ü oranında yer değiştirdiği saptandı (p:0,0001). Yaş (0-18 ve >19 yaş) ve cinsiyet farklılığı konus ucunun hareketliliğinde istatistiksel olarak anlamlı faktörler değildi.

Sonuç: Çalışmamız klinik olarak gergin omurilik şüphesi bulunan normal uzanımlı konus vakalarında güvenilir bir diyagnostik referans aralığı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Supin, pron, manyetik rezonans görüntüleme, gergin omurilik sendromu, meduller konus

ABSTRACT

Objective: In this study, using a series of supine and prone positions T1 and T2 with weighted axial and sagittal magnetic resonance imaging, the movement interval of the conus medullaris stimulated by the supine-prone position change was assessed in 40 healthy subjects.

Method: We measured the distance between the conus medullaris and the front dural surface and the width of the dural sac using electronic scales at the tip level of the conus medullaris in each subject. The data obtained was evaluated using SPSS 15.

Results: It was determined that the spinal canal width was decreased by 30% (p:0.0001) as the average value when the conical tip was brought to the prone position from supine. Age (0-18 and >19 years) and gender diversity were not statistically significant factors in the movement of the conus medullaris.

Conclusion: Our study offers a reliable diagnostic reference range in cases of normal extension conus with clinically tense spinal cord suspicion.

Keywords: Supine, prone, magnetic resonance imaging, tense spinal cord syndrome, medullary conus

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: utkuozgen3661@hotmail.com

Geliş tarihi/Received Date: 22.06.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.10.2018

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

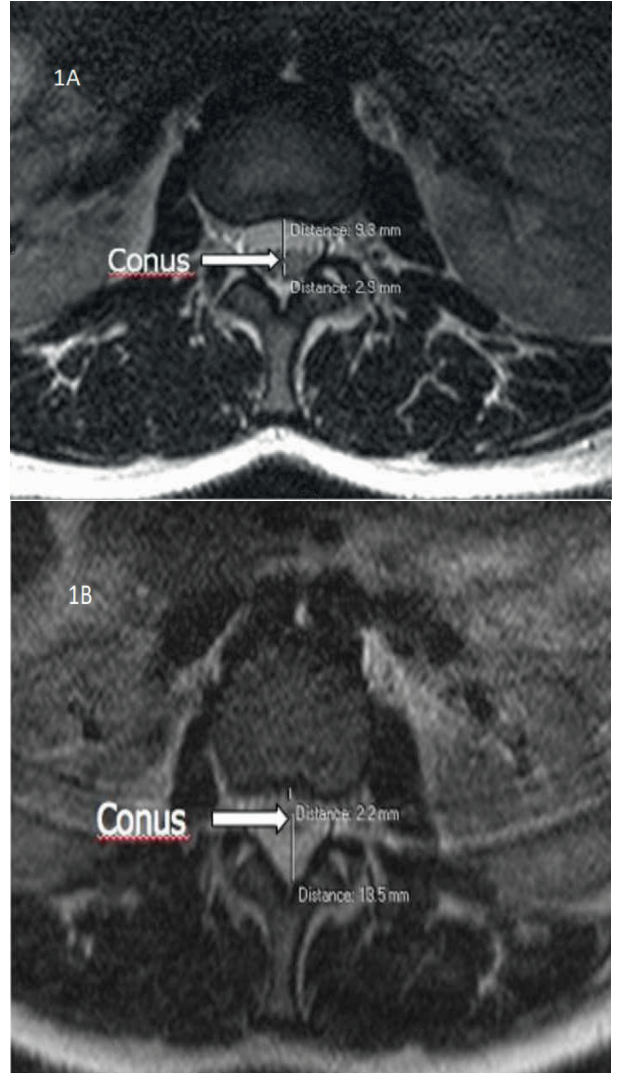
©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Omurilik, sinir kökleri, filum terminale (FT) ve her biri kollajenöz yapılardan oluşan ve subpial bağ dokusu ile devamlılık gösteren ve aralıklı olarak duraya yapışan dentat ligamanlar tarafından askıda tutulmaktadır (1). Dentat ligamanlar, subpial kolljeni duraya bağlar ve omuriliği stabil halde tutar. En aşağı yerleşimli dentat ligaman 11. torakal vertebra seviyesinde bulunur ve bu anatomik yerleşim konus medullarisin (KM), omuriliğin diğer kısımlarına göre daha rahat hareket edebilmesine imkân sağlar (1). Bununla birlikte özellikle fleksiyon-ekstansiyon veya supin-pron gibi pozisyon değişimleri sırasında fizyolojik şartlarda konus medullarisin hareketlerini değerlendirmek zordur. Kadavra çalışmaları sadece KM ve sakral köklerin yerleşimleri hakkında fikir vermektedir. Aynı şekilde, konus medullarisin hareketini non-invaziv şekilde değerlendirmeyi amaçlayan birçok dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışması, büyük ihtimalle yetersiz hasta/sağlıklı denek sayısından dolayı bilimsel olarak kabul edilebilir değildir (2-4). Bu çalışmada, bir insan denek supin pozisyondan pron pozisyona getirildiğinde konus medullarisin hareketi temel alınarak dinamik MRG kullanılarak konus medullarisin hareket aralığını kantitatif olarak değerlendirdik. Bu veriler klinik olarak gergin omurilik sendromu (GOS) olduğu düşünülen normal uzanımlı konus medullarisi olan hastaların ayırıcı tanısında bir referans aralığı sağlayabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fakültemiz Radyodiagnostik Anabilim Dalına lomber MR çekimi için yönlendirilen, gergin omurilik sendromuna ait bir belirti veya bulgusu olmayan ardışık 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün katılımcılar çalışmanın protokolü hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildi ve onamları alındı. Bütün MRG çalışmaları 1,5 Tesla ana manyetik alan gücü olan bir süperkondüktif magnet (Siemens, Vision, Symphony, Erlangen, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi. Tarama protokolü supin ve pron pozisyonlarda KM seviyesinde T-1 ağırlıklı (TR/TE/NEX/FOV; 1200msn/600msn/2/120) ve T-2 ağırlıklı (TR/TE/NEX/FOV; 4000msn/800msn/2/120) sagittal ve aksiyal taramalardan oluşuyordu. Çocuk hastalara ihtiyaç durumunda sedasyon için kloralhidrat (0,3 ml/kg) verildi. Yetişkinlerde pron pozisyon sırasında yumuşak doku kalınlığından ve/veya solunumdan kaynaklanan artefaktlar, uygun tarama parametreleri kullanılarak yok edildi. Elde edilen görüntüler bağımsız bir üniteye (konsola) gönderildi ve KM ve filum terminale (FT) seviyeleri tespit edildi. KM seviyesinde supin (SA) ve pron (PA) pozisyonlarda dural kesenin ön sınırı ile KM arasındaki mesafe aksiyal T2 ağırlıklı kesitlerde elektronik araçlar kullanılarak milimetre cinsinden ölçüldü (Resim 1 ve 2). SA değerleri PA değerlerinden çıkarıldı ve elde edilen değerler KM hareketini radyolojik olarak göstermek için kullanıldı. Ayrıca aşağıdaki formül kullanılarak



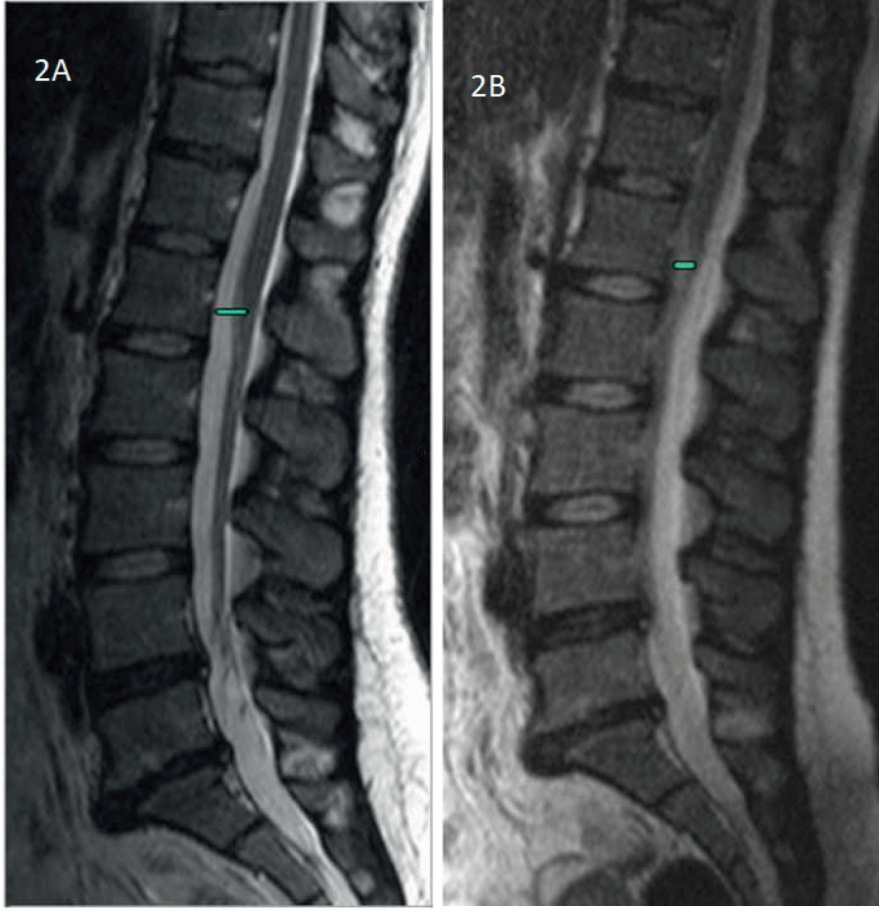
Resim 1a ve b: Konus Medullaris- supin (a) ve pron (b) pozisyonlarda T2-W Aksiyal MR görüntüleri

hareket yüzdesi hesaplandı: $KM \text{ hareketinin } \% = \frac{SA-PA}{\text{dural kese genişliği}} \times 100$.

İstatistiksel veri analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanılarak gerçekleştirildi. Wilcoxon sıra toplamı ve Mann-Whitney U testleri sırasıyla 2 bağımlı ve 2 bağımsız değişken için uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.005$ idi.

BULGULAR

SA ve PA ortalama değerleri arasında belirgin fark mevcuttu ($p < 0.0001$). SA için ortalama $9,18 \pm 1,74$ mm (5,2 mm'den 13 mm'ye değişen aralıkta) iken PA için ortalama $4,65 \pm 1,68$ mm (2,3 mm'den 12 mm'ye değişen aralıkta) idi. Pron pozisyondan supin pozisyona geçişte konus ucu hareketinin ortalama değeri $4,40 \pm 1,90$ mm (0,3 mm'den 9,1 mm'ye değişen aralıkta) ve KM hareketinin ortalama



Resim 2a ve b: Konus Medullaris- Supin (a) ve pron (b) pozisyonlarda T2-W Sagittal MR görüntüleri

ma yüzdesi 30 ± 14 (%2'den %76'ya değişen aralıkta) idi (Tablo 1). Ayrıca dişi cinsiyette ve 19 yaşından büyük grupta konus ucunun hareketi daha fazla gibi görünse de bu farklar cinsiyet ve yaş dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2 ve Tablo 3).

TARTIŞMA

Mevcut klasik çekim protokolleri ve görüntüleme teknikleri omuriliğin hareketini gerçek zamanlı olarak gösterme kapasitesine sahip değildir. Bununla birlikte MRG, omuriliğin ve onun en distal ucu olan konus medullarisin hareketinin dinamik olarak ve aynı zamanda non-invaziv şekilde incelemek için çok kullanışlı ve en gelişmiş araç olarak ortaya çıkmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme teknolojik ilerlemeler son zamanlarda dinamik çalışmaları mümkün kılmıştır. Bu çalışmada da bir yüksek alanlı magnet ve uygun bir protokol kullanarak seri dinamik MRG ile sağlıklı insan deneklerde konus medullarisin hareketi ölçüldü. Elde ettiğimiz veriler, denekler supin pozisyondan pron pozisyona döndüğünde ortaya çıkan KM hareketini (30 ± 14) açık bir şekilde ortaya koymuştur. Aynı şekilde Witkamp ve ark. 15 sağlıklı kişi ile yaptıkları dinamik MRG

çalışmasında konus medullarisin benzer hareket oranlarını (%33) ortaya koymuşlardır (5). Konus medullaris hareketi hakkındaki bulgularımız Witkamp ve ark.'nın bulgularıyla benzer özellikler taşıyordu. Dolayısıyla bizim çalışmamız, daha önceki anatomik, ultrasonografik, miyelografik ve dinamik MRG çalışmaları ile ortaya atılan KM'nin, omuriliğin, diğer segmentlerine kıyasla daha serbestçe hareket etmesi gerektiği hipotezini desteklemektedir (6-8). Bu hipotezi desteklemenin dışında, elde ettiğimiz veriler ileride yapılacak benzer çalışmalarda konus medullaris hareketi için bir referans aralığı belirlenmesinde faydalı olabilir. Bu bağlamda dinamik MRG, normal konumlu konusu bulunan şüpheli GOS hastalarında klinik tanıda önemli bir rol oynayabilir. Aslında, rutin supin MRG düşük yerleşimli konus (L1-2 mesafesinin altında) ve/veya kalın filum terminale (>2 mm) gibi durumların varlığında sıklıkla tanı koymak için yeterlidir. Bununla birlikte, konjenital gerginlik veya cerrahi müdahale sonrası yeniden gerilme gibi değerlendirmenin ve karar vermenin zor olduğu sınırdaki vakalar da mevcuttur. Bu noktada, pron incelemeyi de içeren dinamik MRG, KM ve filum terminalenin ikisinin birden hareketini gözlemlemeye imkân verdiği için çok kullanışlı bir uygulamadır. Biz

Tablo 1: Sağlıklı 40 kişide konus hareketi ölçümlerinin sonuçları

Denek #	Yaş-cinsiyet	KM hareket seviyesi	SA* (mm)	PA **(mm)	KM hareketi (mm)	KM hareketi %
1	36-K	L1	12,4	5,4	7	0,40
2	30-E	D12-L1	10,4	4,7	5,7	0,34
3	10-K	L1	10,7	4,7	6	0,41
4	10-K	L1-L2	10,4	5,9	4,5	0,29
5	11-K	D12-L1	8,7	3,7	4	0,30
6	11-E	L1-L2	7,4	4,6	2,8	0,21
7	25-E	L1	7,7	2,3	5,4	0,33
8	26-K	L1	8,7	3,3	5,4	0,29
9	14-E	L1-L2	5,2	4,9	0,3	0,02
10	22-K	L1	12,4	3,3	9,1	0,48
11	19-K	L1-L2	7,8	3	4,8	0,33
12	28-K	L1	10	3,3	6,4	0,41
13	25-E	L1-L2	13,4	11,7	1,7	0,10
14	29-E	L1	10,4	3,7	6,7	0,43
15	28-E	L1	8,7	5	3,7	0,26
16	20-E	D12-L1	8	3,3	4,7	0,36
17	18-K	L1-L2	10	5,7	4,3	0,21
18	20-K	L1-L2	8,7	5,8	2,9	0,16
19	27-E	L1-L2	8,4	3,7	4,7	0,27
20	36-E	L1-L2	8,4	5	3,4	0,23
21	17-E	L1-L2	9,4	4,7	4,7	0,30
22	28-E	L1-L2	8,4	4,2	4,2	0,27
23	15-E	L1-L2	7,4	5	2,4	0,17
24	20-E	D12-L1	8,4	4	4,4	0,35
25	17-E	L1-L2	9,4	5,5	3,9	0,28
26	17-E	L1	8,4	4,7	3,7	0,21
27	26-K	L2	10,3	8,7	1,6	0,11
28	35-K	L1-L2	8,4	3	5,4	0,41
29	15-E	L1-L2	7,6	4,6	3	0,18
30	17-E	L1	7,7	6,4	1,3	0,08
31	15-E	L1	10,4	5,7	4,7	0,25
32	17-E	L1-L2	8,4	3,7	4,7	0,36
33	31-K	L1	10,7	3,3	7,4	0,48
34	36-E	L1	10,4	2,7	7,7	0,53
35	17-E	L1-L2	7,3	3	4,3	0,32
36	12-E	L1	10,7	3,7	7	0,48
37	30-M	L1	10,4	5,7	4,7	0,30
38	15-K	L1	8,7	5	3,7	0,26
39	11-E	L1	8,2	3,7	4,5	0,75
40	19-E	L1-L2	5,9	5,5	0,4	0,02
Ortalama±SD	21,40±7,8	L1.20±0,35	9,18±1,73	4,65±1,68	4,40±1,90	0,30±0,14

*Konusun ucu ile dural kesenin ön sınırı arasında supin (SA) ve ** Pron (PA) pozisyonlardaki mesafe, KM: Konus medullaris

Tablo 2: Cinsiyete göre konus medullaris (KM) hareketi

İnsan Denekler	Cinsiyet	#	Ortalama	ST	Mann-Whitney U	p
KM'nin Hareketi	Kadın	14	5,18	1,94	122,5	0,091
	Erkek	26	4,03	1,82		
KM'nin Hareket %	Kadın	14	0,33	0,11	141	0,245
	Erkek	26	0,29	0,16		

Tablo 3: Yaşa göre konus medullaris (KM) hareketi

İnsan Denekler	Yaş	#	Ortalama	SD	Mann-Whitney U	p
KM'nin Hareketi	0-18	18	3,88	1,55	127	0,053
	>19	22	4,88	2,10		
KM'nin Hareket %	0-18	18	0,29	0,16	151	0,201
	>19	22	0,32	0,13		

çalışmamızda denekler supin pozisyondan pron pozisyona döndürüldüğünde KM ve filum terminalenin bütün çalışma grubunda birlikte hareket ettiğini gözlemledik. Bu bulgu, KM ve filum terminalenin normal anatomisi ve fizyolojisiyle uyumludur, dolayısıyla KM ve FT subaraknoid boşlukta serbestçe yüzmektedir. Warder ve Oakes yaklaşık 12 yıllık bir periyod boyunca GOS'lu 73 hastada supin MRG'de %18 oranında normal yerleşimli konus bildirmişlerdir. Bundan dolayı, bu özel vakalarda KM ve filum terminalenin hareketinin araştırılması GOS'un teşhisinde anahtar rol oynayabilir (9, 10). Her ne kadar pron pozisyonda ek çekimin 10 dakikalık bir ek süreye ve muhtemelen ilave maliyete sebep olacağı düşünülse de potansiyel faydaları bu göreceli dezavantajlardan çok daha fazla görünmektedir. Witkamp ve ark. klinik olarak GOS olduğundan şüphelenilen 25 hastada pron MRG sekanslarında konus hareketinde anlamlı bir değişiklik saptamadıklarını belirtmiş ve yazarlar GOS şüphesi bulunan fakat rutin supin MRG'nin konus seviyesi ve/veya intradural lipom hakkında herhangi bir patolojiye işaret etmediği hastalarda pron MRG'nin ek veriler sağlayabileceğini belirtmişlerdir (5). Bauer ve ark. Rhesus (Macaca mulatta) maymunlarında omurganın fleksiyonu ve ekstansiyonu sırasında konus hareketini gözlemek için MR görüntülemeyi kullanarak bir çalışma yapmışlardır (2). Yazarlar fleksiyon veya ekstansiyonda konusun nötral pozisyonundan herhangi bir hareketlenme olmadığını gözlemlemiş ve insan dışı primatların omurgasındaki fleksiyon ve ekstansiyonun konus medullarisin pozisyonunda herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Aynı şekilde Bauer ve ark. beş tane taze yetişkin kadavrada T12-L3 laminektomi yapıp konus ve kauda equinayı ortaya koymuş ve bütün deneklerde pron pozisyonda konusun T12 ve L1 seviyeleri arasında sonlandığını gözlemlemişlerdir (3). Yazarlar ayrıca fleksiyon esnasında konus pozisyonunun stabil kaldığını bildirmişlerdir. Dolayısıyla supin-pron pozisyon değişimleri temel alınarak konus hareketinin ölçülmesi daha güvenilirdir.

SONUÇ

Çalışmamızda, konus hareketinin aralığı literatürdeki en geniş sağlıklı popülasyonda tespit edilmiş olup, bu bulgular klinik olarak GOS şüphesi bulunan normal yerleşimli konus vakalarında teşhis koyucu bir kriter olarak kullanılabilir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- C.G., U.Y., H.C., A.G.Y., B.G., A.A., M.B., U.Ö., A.S., T.K., S.S.; Veri Toplama- A.G.Y., U.Ö., A.A.; Veri Analizi/Yorumlama- U.Y., H.C., A.G.Y.; Yazı Taslağı- A.G.Y., U.Ö., A.S., T.K., S.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.S., T.K., S.S.; Son Onay ve Sorumluluk- C.G., U.Y., H.C., A.G.Y., B.G., A.A., M.B., U.Ö., A.S., T.K., S.S.; Malzeme ve Teknik Destek- C.G., B.G., M.B., A.S., T.K., S.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- C.G., U.Y., H.C., A.G.Y., B.G., A.A., M.B., U.Ö., A.S., T.K., S.S.; Data Acquisition- A.G.Y., U.Ö., A.A.; Data Analysis/Interpretation- U.Y., H.C., A.G.Y.; Drafting Manuscript- A.G.Y., U.Ö., A.S., T.K., S.S.; Critical Revision of Manuscript- A.S., T.K., S.S.; Final Approval and Accountability- C.G., U.Y., H.C., A.G.Y., B.G., A.A., M.B., U.Ö., A.S., T.K., S.S.; Technical or Material Support- C.G., B.G., M.B., A.S., T.K., S.S.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Tubbs RS, Salter G, Grabb PA, Oakes WJ. The denticulate ligament: anatomy and functional significance. *J Neurosurg* 2001;94(2):271-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Bauer DF, Tubbs RS, Chambers MR. Study of the effects of flexion on the position of the conus medullaris: follow-up study using MR imaging in non-human primates. *Childs Nerv Syst* 2009;25(8):977-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Bauer DF, Shoja MM, Loukas M, Oakes WJ, Tubbs RS. Study of the effects of flexion on the position of the conus medullaris. *Childs Nerv Syst* 2008;24(9):1043-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Fettes PD, Leslie K, McNabb S, Smith PJ. Effect of spinal flexion on the conus medullaris: a case series using magnetic resonance imaging. *Anaesthesia* 2006;61(6):521-3. [\[CrossRef\]](#)
5. Witkamp TD, Vandertop WP, Beek FJ, Notermans NC, Gooskens RH, van Waes PF. Medullary cone movement in subjects with a normal spinal cord and in patients with a tethered spinal cord. *Radiology* 2001;220(1):208-12. [\[CrossRef\]](#)
6. Naidich TP, Radkowski MA, Britton J. Real-time sonographic display of caudal spinal anomalies. *Neuroradiology* 1986;28(5-6):512-27. [\[CrossRef\]](#)
7. Schumacher R, Kroll B, Schwarz M, Ermert JA. M-mode sonography of the caudal spinal cord in patients with meningomyelocele. Work in progress. *Radiology* 1992;184(1):263-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Yamamura A, Niwa J, Hashi K, Nakamura T. [Tethered cord syndrome of adult onset: report of a case and a review of the literature]. *No Shinkei Geka* 1989;17(1):69-73. (Article in Japanese).
9. Warder DE, Oakes WJ. Tethered cord syndrome: the low-lying and normally positioned conus. *Neurosurgery* 1994;34(4):597-600. [\[CrossRef\]](#)
10. Warder DE, Oakes WJ. Tethered cord syndrome and the conus in a normal position. *Neurosurgery* 1993;33(3):374-8.

SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN KARARLI KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVEL AND SEVERITY OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

Samim EMET¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the author: S.E. 0000-0002-2806-4335

Cite this article as: Emet S. The relationship between serum uric acid level and severity of stable coronary artery disease. J Ist Faculty Med 2019;82(1):18-23. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0002

ÖZET

Amaç: İleri yaş, diyabet, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrig-liseridemi ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin yüksek serum ürik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın amacı bilinen kararlı iskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda serum ürik asit düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığını karşı-laştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kararlı anginası bulunan ve objektif iskemisi gösterilerek koroner anjiyografisi yapılan 76 hasta yazılı ve sözlü onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan rutin biyokimyasal tetkik için anjiyografi öncesi kan alındı. Bağımsız gözlemciler tarafından Gensini skorları hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS istatistik versiyon 21 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62,2±8,93, erkek cinsiyet oranı %86 idi. Serum ürik asit düzeyi ortalaması 6,58±1,76 mg/dl, Gensini skoru ortalaması ise 73,8±28,7 idi. Serum nötrofil, lenfosit, hs-CRP ve ürik asit düzeyleri gibi inflamatuvar parametreler ile Gensini skorunun korelasyonuna bakıldığında ise sadece serum ürik asit düzeyi Gensini skoru ile istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (r:0,44, p<0,001).

Sonuç: Serum ürik asit seviyeleri kararlı iskemik kalp hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini göstermede başarılı bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, Gensini skoru, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular disease risk factors are known to be associated with elevated serum uric acid levels. The aim of our study was to evaluate the relationship between the severity of coronary artery disease and serum uric acid levels in patients undergoing coronary angiography for known stable ischemic heart disease.

Material and Method: A total of 76 patients who had stable angina and underwent coronary angiography with objective ischemia were consecutively included in the study. Blood samples were collected from all patients prior to angiography for routine biochemical analysis. Gensini scores were calculated by independent observers. In the statistical analysis of the data, IBM SPSS statistical version 21 package program was used. Statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

Results: The mean age of the patients was 62.2±8.93 years and the male gender was 86% of the study group. The mean serum uric acid level was 6.58±1.76 mg/dl, the mean Gensini score was 73.8±28.7. When the correlation of inflammatory parameters such as serum neutrophil, lymphocyte, hs-CRP and uric acid levels with Gensini score was examined, only serum uric acid level was statistically correlated with Gensini score (r:0.44, p<0.001).

Conclusion: Serum uric acid levels may be a successful predictor of the widespread and severity of stable ischemic heart disease.

Keywords: Uric acid, Gensini scores, coronary artery disease

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: samim03@hotmail.com

Geliş tarihi/Received Date: 05.01.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 04.03.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

İleri yaş, diyabet, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrogliseridemi ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin yüksek serum ürik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Yine yüksek serum ürik asit düzeyleri bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerde kötü prognoz ile ilişkilidir (2).

Ürik asit purin metabolizmasının son ürünüdür ve ksantinden, ksantin oksidoredüktaz enzimi ile ürik asit oluşmaktadır (3).

Daha önceden yapılmış çalışmalarda yüksek serum ürik asit seviyelerinde endotel disfonksiyonunun, yüksek oksidatif stresin, serbest radikal oluşumunun ve trombüs formasyonunun daha kolay geliştiği ve tüm bunların sonucunda da aterosklerozun daha sık gözleendiği izlenmiştir (4-6).

Tüm bu bilgilere rağmen ürik asit henüz bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden sayılmamakta ve asemptomatik, yüksek serum ürik asit düzeyi bulunan hastaların tedavisi hala tartışmalı olarak netlik göstermemektedir.

Çalışmamızın amacı bilinen kararlı iskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda serum ürik asit düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu seçimi

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2014 tarihleri arasında kararlı anginası bulunan ve objektif iskemisi gösterilerek koroner anjiyografisi yapılan ve aşağıda belirtilen dışlama kriterleri saptanmayan 76 hasta alındı. Tüm hastaların öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Sigara, alkol kullanımı ve ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri kaydedildi. Hastalar angina pektoris süresi, miyokard enfarktüsü öyküsü, kullandıkları ilaçlar açısından sorgulandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü ve kaydedildi. Hastaların elektrokardiyografileri çekildi ve ekokardiyografileri yapıldı.

Sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olanlar ya da antihipertansif kullanım hikâyesi olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık LDL seviyesi 100 mg/dl'nin üzerinde olanlar ya da statin kullanım öyküsü olanlar hiperkolesterolemik, açlık trigliserid düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde olanlar ya da antilipidemik ilaç kullanım öyküsü olanlar hipertrigliseridemik olarak belirlendi. Açlık kan şekeri 126 mg/dl'nin üzerinde olanlar ile bilinen diabetes mellitus tanısı nedeniyle tedavi görmekte olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Sigara kullanımı; sigara içenler ve hiç içmemiş olanlar olarak be-

lirlendi. Tüm hastalar yazılı izinleri alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

18 yaşından büyük, kararlı angina nedeniyle koroner anjiyografisi yapılacak olan hastaları kapsamaktadır.

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Miyokardiyal iskeminin koroner arter hastalığı (KAH) dışı bir nedene bağlı olması (ör: ciddi anemi, hipoksi, tirotoksikoz, kokain, ciddi valvuler hastalık, hipotansiyon, aritmi gibi)
- Geçirilmiş koroner stent implantasyonu veya by-pass cerrahisi olan hastalar,
- Kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalar (MDRD4 veya Cockcroft-Gault ile 60 ml/dk.1,73 m² altında ve ya diyaliz hastaları)
- Maligniteler ve kronik/akut inflamatuvar hastalığı olan hastalar

Koroner anjiyografi ve Gensini skoru hesaplaması

Bütün hastalara Judkins tekniği ile 6F diyagnostik kateter kullanılarak sağ veya sol femoral arter yolu ile selektif koroner anjiyografi yapıldı. Tüm hastaların ölçümleri koroner lezyonun en iyi görüldüğü ve lümeni en fazla daralttığı kabul edilen pozisyonda, diyastol sonunda yapıldı. Koroner arter hastalığının şiddeti, modifiye Gensini skorlama sistemi (7) kullanılarak iki deneyimli bağımsız gözlemci tarafından değerlendirildi. Bu gözlemciler hem hastanın klinik özelliklerine hem de ürik asit seviyelerinden haberdar değildi. Gensini skoru, her bir koroner darlığa luminal daralma derecesine ve anatomik yerleşim önemine göre bir puan verilerek hesaplandı. Lümen çapındaki azalma, eş merkezli lezyonların ve ekسانtrik plakların röntgenografik görünümü değerlendirildi. Lümen çapındaki azalma yüzde olarak 25, 50, 75, 90, 99 azalması ve tam tıkanıklıkların sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Gensini skorları ile bu segment tarafından sağlanan miyokardiyal alanın fonksiyonel önemi temelinde her ana vasküler segmente bir çarpan tahsis edilmiştir. Buna göre çarpanlar sol ana koroner arter için 5, sol ön inen (LAD) koroner arterin proksimal segmenti için 2,5, sirkumfleks arter proksimal için 2,5; sirkumfleks arter orta segmenti ve LAD orta segmenti için 1,5; sağ koroner arter için 1,0; LAD distal segmenti, posterolateral arter ve geniş marjinal arter, ve diğer segmentler için 0,5 olarak belirlenmiştir. Analizde 2 gözlemcinin ortalama skorları kullanılmıştır.

Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan her hastanın ekokardiyografisi yapılarak mekanik miyokard işlevleri incelendi. Ekokardiyografik inceleme en az 15 dakika dinlenme sonrasında, sol lateral pozisyonda (2-boyutlu, M-mod, Doppler ekokardiyografi) Philips IE33 cihazı ile X5-1 transtorasik prob kullanılarak

parasternal ve apikal pencerelerden yapıldı. Her katılımcıya Amerikan ve Avrupa Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (AEC) kılavuzunda (8) yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyularak ekokardiyografi yapıldı. Bütün görüntüler dijital ortama kaydedildi ve sonra tekrar analiz edildi.

Labaratuvar İncelemesi

Tüm hastalardan koroner anjiyografinin yapıldığı gün 10 ml periferik kan örneği alınmıştır.

Tablo 1: Hasta grubunun bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Veriler (n=76)
Yaş (yıl)	62,2±8,93
Erkek [n (%)]	65 (86)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128,76±20,9
AP süresi (yıl)	1,93±1,64
Hipertansiyon [n (%)]	49 (65)
Diabetes Mellitus [n (%)]	33 (43)
Dislipidemi [n (%)]	59 (78)
Sigara [n (%)]	54 (71)
LVEF (%)	52,1±8,9
Trigliserid (mg/dl)	168,4±76,5
LDL (mg/dl)	118,4±33,7
HDL (mg/dl)	38,3±11,4
Total Kolesterol (mg/dl)	195,7±38,5
HbA1C (%)	7,3±1,6
hsCRP (mg/L)	3,53±2,02
Ürik asit (mg/dl)	6,58±1,76
Açlık Glukozu (mg/dl)	121±37
GFR (mL/min/1,73m ²)	80±16,9
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	5611±1652
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	2509±870
Gensini skoru	73,8±28,7
İlaçlar [n (%)]	
• ACEi/ARB	54 (71)
• B Blokerler	48 (63)
• KKB	21 (28)
• Antiagregan	55 (72)
• Statin	50 (66)

Sürekli değişkenler ortalama + Standart sapma. Kategorik veriler yüzde olarak verilmiştir. ACEi, angiotension-converting enzim inhibitörü; AP, angina pectoris; ARB, angiotension II reseptör blokeri; KKB, kalsiyum kanal blokeri; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; hs-CRP, high sensitif C-reaktif protein; GFR, glomerular filtrasyon oranı

İstatistiksel Analiz

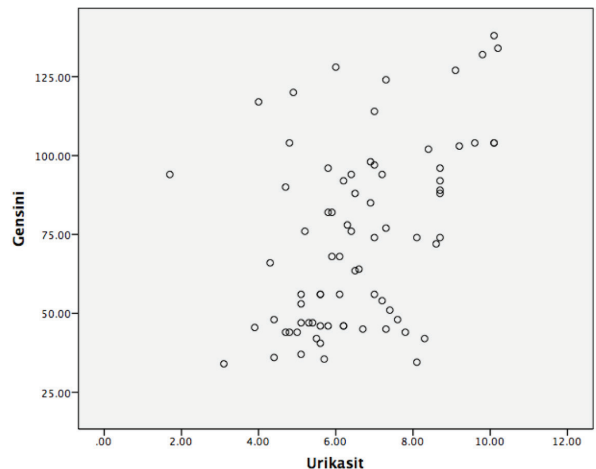
Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS istatistik versiyon 21 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Normal dağılımı test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Mann-Whitney U test veya Student t test'lerinden uygun olan sürekli ölçümleri değerlendirmek için kullanıldı. Pearson korelasyon testi Gensini skoru ve ürik asit korelasyonunu saptamak için kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Hasta grubunun bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de detaylı olarak gösterilmektedir. Hastaların yaş ortalaması 62,2±8,93, erkek cinsiyet oranı %86 idi. Serum ürik asit düzeyi ortalaması 6,58±1,76 mg/dl, Gensini skoru ortalaması ise 73,8±28,7 idi. Kreatinin düzeyi ve angina süreleri dışında parametreler normal dağılım özelliği göstermekteydi. Serum nötrofil, lenfosit, hs-CRP ve ürik asit düzeyleri gibi inflamatuvar parametreler ile Gensini skorunun korelasyonuna bakıldığında ise sadece serum ürik asit düzeyi Gensini skoru ile istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (r: 0,44, p 0,001) (Tablo 2, Şekil 1). Serum ürik asit düzeyi; diyabet, sigara kullanımı, hipertansiyon, erkek cinsiyet ve dislipidemi gibi diğer aterosk-

Tablo 2: Serum nötrofil, lenfosit, hs-CRP ve ürik asit düzeyleri ile Gensini skorunun korelasyonu

	Lenfosit	Ürik asit	hs-CRP	Nötrofil
Gensini skoru	r	-0,14	0,44	-0,16
	p	0,23	<0,001	0,75



Şekil 1: Serum ürik asit düzeyleri ile Gensini skoru arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 3: Serum ürik asit düzeylerinin diğer risk faktörlerinin bulunma durumunda karşılaştırması

Serum ürik asit düzeyleri (mg/dl)	Ortalama±SS	p değeri
Diyabetik hastalar	6,67±1,82	0,46
Non-diyabetik hastalar	6,45±1,69	
Sigara içen hastalar	6,7±1,72	0,84
Sigara içmeyen hastalar	6,27±1,86	
Hipertansif hastalar	6,56±1,596	0,17
Non-hipertansif hastalar	6,58±2,09	
Erkek hastalar	6,51±1,79	0,82
Kadın hastalar	6,99±1,61	
Dislipidemik hastalar	6,57±1,65	0,22
Dislipidemik olmayan hastalar	6,58±2,16	

Tablo 4: Gensini skorunu öngörmeye ürik asit düzeylerinin bağımsız değişken olduğunu gösteren lineer regresyon analizi tablosu

Model	Katsayılar ^a				t	p
	Standardize olmayan katsayılar		Standardize katsayılar	Beta		
	B	Standart Hata	Beta			
(Sabit)	39,862	23,085			1,727	0,08
Urikasit	7,924	1,719	0,48	4,61	4,61	<0,01
Dislipidemi	7,702	7,771	0,11	0,99	0,99	0,32
Tip2DM	6,110	6,481	0,10	0,94	0,94	0,34
HT	-2,964	2,718	-0,11	-1,09	-1,09	0,27
Sigara	-9,594	6,866	-0,15	-1,39	-1,39	0,16
Cinsiyet	-8,212	9,240	-0,10	-0,88	-0,88	0,37
LVEF	-0,155	0,36	-0,04	-0,43	-0,43	0,66

a. Bağımlı değişken: Gensini

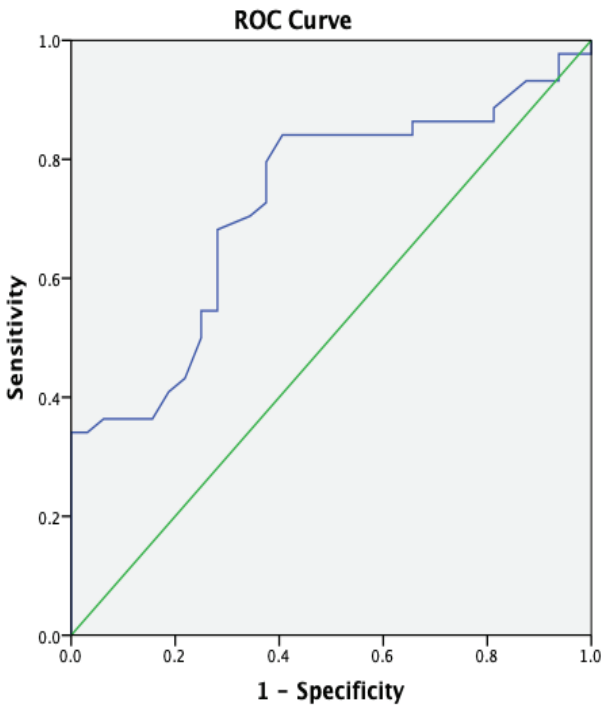
leroz risk faktörlerinin bulunduğu hasta gruplarında bulunmayan hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 3). Lineer regresyon analizinde Gensini skorunu öngörmeye serum ürik asit düzeyleri, dislipidemi, tip 2 DM, hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı, cinsiyet ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi parametreler karşılaştırılmış olup sadece serum ürik asitleri bağımsız değişken olarak saptanmıştır (Tablo 4). Serum ürik asit düzeyinin 5,75 mg/dl cut-off değeri yüksek Gensini skorunu (≥ 60) %84 sensitivite ve %40 spesifite ile öngörmekte olup ROC eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini gösteren Gensini skorlaması arasında belirgin korelasyon saptandı. Koroner

arter hastalığının varlığını ve ciddiyetini göstermede altın standart yöntem olan koroner anjiyografi sonrası yaptığımız Gensini skorlamasında, skoru yüksek olan hastalarda belirgin serum ürik asit düzeyi yüksekliği mevcuttu. Gensini skorlaması ve Syntax skorlaması, koroner arter hastalığının yaygınlığını ve prognozu da göstermesi bakımından en sık kullanılan iki skorlama sistemidir (7).

Duran M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 246 diyabeti ve hipertansiyonu olmayan akut koroner sendrom hastasında serum ürik asit düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyetini gösteren Gensini skorlaması arasında ciddi bir pozitif korelasyon bulunmuştur (9). Yine sadece erkek ve akut koroner sendromlu hastalarda Qureshi AE ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (10). Bu çalışmalardaki sonuçlar bizim çalışmamız ile benzer şekilde çıkması bakımından önemlidir



Şekil 2: Yüksek Gensini skorunu (≥ 60) öngörmeye serum ürik asit düzeylerini gösteren ROC eğrisi

ancak akut koroner sendrom hastalarında yapılmış olması ile farklılık göstermektedir. Yine Xiong Z ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığının kompleksitesi (Syntax skorlama sistemi ile bakılan) ile serum ürik asit seviyeleri ilişkili bulunmuştur ancak bu çalışma koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilgili bir bilgi vermemektedir (11). Lu P. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise çalışmamızın tam aksine kararlı iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda serum ürik asit düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (12).

Diyabet, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi gibi bir çok hastalık ve durumda serum ürik asit seviyeleri yüksek bulunmuş olup, serum ürik asit seviyeleri bu durumlarla ilişkilendirilmiştir. İskemik kalp hastalığında serum ürik asit yüksekliğinin tek başına bir risk faktörü olup olmadığı hala araştırma konusu olup netlik kazanmamıştır (13). Bir çok çalışmada bu nedenle hipertansif ve diyabetik hastalar dışlanmıştır (12). Bizim çalışmamızda ise diyabetik ve diyabetik olmayan, dislipidemik ve dislipidemik olmayan, hipertansif ve hipertansif olmayan gruplar arasında serum ürik asit düzeyinin istatistiksel olarak farklı olmaması sebebiyle koroner arter hastalığının ciddiyetinde serum ürik asit düzeylerinin bağımsız bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Hiperürisemi genel popülasyonda artmış mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (13, 14). Ndrepepa G

ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut koroner sendrom nedeniyle işleme alınan 5000 hastada serum ürik asit seviyelerinin yüksekliği artmış bir yıllık mortalitenin ilişkili olduğu görülmüştür. Serum ürik asit seviyelerinde 1 mg/dl'lik artış mortalitede %12'lik bir artış ile birliktelik göstermekteydi (15). Yine Kojima S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ürik asit seviyeleri kalp yetersizliği ve uzun dönem mortaliteyi ön görmede önemli bir belirteç olarak bulunmuştur (16).

Serum ürik asit seviyelerindeki artış koroner arter hastalığı dışında dilate kardiyomyopati, kalsifik aort stenozu, metabolik sendrom ve atriyal fibrilasyon gibi diğer bazı kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (16-18).

Bu klinik sonuçlar, serum ürik asit seviyelerini düşüren ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün kararlı iskemik kalp hastalığında kullanılabileceğini ve aterosklerozun progresyonunu önleyebileceğine işaret eden olumlu çalışmalara sebep olmuştur (19).

SONUÇ

Serum ürik asit seviyeleri kararlı iskemik kalp hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini göstermede başarılı bir belirteç olabilir. Daha geniş hasta popülasyonunun katıldığı prospektif çalışmalara bu konuda ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür: Doç. Dr. Ali Elitok'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.E.; Veri Toplama- S.E.; Veri Analizi/Yorumlama- S.E.; Yazı Taslağı- S.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.E.; Son Onay ve Sorumluluk- S.E.; Malzeme ve Teknik Destek- S.E.; Süpervizyon- S.E.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Destek: Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Acknowledgement: The author would like thank Assoc. Dr. Ali Elitok for his contributions.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.E.; Data Acquisition- S.E.; Data Analysis/Interpretation- S.E.; Drafting Manuscript- S.E.; Critical Revision of Manuscript- S.E.; Final Approval and Accountability- S.E.; Technical or Material Support- S.E.; Supervision- S.E.

Conflict of Interest: Author declared no conflict of interest.



Financial Disclosure: Author declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Pan H, Yan D, Xu M, Li F, Ren M, Zhang J, Wu M. Interaction Between Lactate and Uric Acid is Associated With a Higher Prevalence of Metabolic Syndrome: A Community-Based Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Sep 10. [\[CrossRef\]](#)
2. Xia X, He F, Wu X, Peng F, Huang F, Yu X. Relationship between serum uric acid and all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2014;64(2):257-64. [\[CrossRef\]](#)
3. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951;34:1421-31. [\[CrossRef\]](#)
4. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerosis heart disease. *N Engl J Med* 1997;337(6):408-16. [\[CrossRef\]](#)
5. Saito Y, Kitahara H, Nakayama T, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Relation of Elevated Serum Uric Acid Level to Endothelial Dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 13. [\[CrossRef\]](#)
6. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62(2):170-80. [\[CrossRef\]](#)
7. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51(3):606. [\[CrossRef\]](#)
8. Roberto ML, Luigi PB, Victor M, Jonathan A, Anderson A, Laura E, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(4):412. [\[CrossRef\]](#)
9. Duran M, Kalay N, Akpek M, Orscelik O, Elcik D, Ocak A. High Levels of Serum Uric Acid predict severity of ischemic heart disease in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2012;63(6):448-52. [\[CrossRef\]](#)
10. Qureshi AE, Hameed S, Noeman A. Relationship of serum uric acid level and angiographic severity of coronary artery disease in male patients with acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci* 2013;29(5):1137-41. [\[CrossRef\]](#)
11. Xiong Z, Zhu C, Qian X, Zhu J, Wu Z, Chen L. Predictors of clinical SYNTAX score in coronary artery disease: serum uric acid, smoking, and Framingham risk stratification. *J Invasive Cardiol* 2011;23(12):501-4.
12. Lu P, Hu D, Lu J, Wang W, Chen B. The association between uric acid and coronary heart disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002;41(8):526-9.
13. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:187-91. [\[CrossRef\]](#)
14. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995;141(7):637-44. [\[CrossRef\]](#)
15. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Tada T, Cassese S. Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43(3):256-66. [\[CrossRef\]](#)
16. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005;96(4):489-95. [\[CrossRef\]](#)
17. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ, Chamberlain AM, Prineas R, Folsom AR. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;108(9):1272-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Kwon CH, Lee SH, Lee JY, Ryu S, Sung KC. Uric Acid and Risk of Atrial Fibrillation in the Korean General Population. *Circ J* 2018 25;82(11):2728-35.
19. Noman A, Ang DS, Ogston S. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-7. [\[CrossRef\]](#)

YAŞLILARDA KIRILGANLIK VE KANSER TARANMA ORANLARI

FRAILITY AND CANCER SCREENING RATES IN OLDER ADULTS

Birkan İLHAN¹ , Oğuz Kağan BAKKALOĞLU² 

¹Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Geriatri Bölümü, Gaziantep, Türkiye

²Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, Türkiye

ORCID IDs of the authors: B.İ. 0000-0001-6039-5866; O.K.B. 0000-0001-8661-5791

Cite this article as: İlhan B, Bakkaloğlu OK. Frailty and cancer screening rates in older adults. J Ist Faculty Med 2019;82(1):24-8. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0030

ÖZET

Amaç: Son zamanlarda yaşlılarda kanser taramalarına kişinin kırılabilirlik düzeyi veya beklenen yaşam süresine göre karar verilmesi önerilmektedir. Yaşlılardaki kanser tarama oranları ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada bir geriatri polikliniğine başvuran yaşlılarda kırılabilirlik durumları ile birlikte kolon, meme, prostat ve akciğer kanser taraması oranlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında bir geriatri polikliniğine ilk kez başvuran 60 yaş ve üzeri hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Kapsamlı geriatrik değerlendirme sırasında sorgulanmış olan kolon, meme, prostat ve risk gruplarında akciğer kanser taramalarının yapıp yapılmadığı bilgisi kaydedildi. Kırılabilirlik durumlarını FRAIL ölçeği ile değerlendirilerek hastalar kırılabilir olan veya olmayan olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Yüz elli yedi (%73) kadın, 57 (%27) erkek hastanın verileri incelendi. Yaş ortalaması 76±7,3 yıl idi. Kırılabilirlik sorgusu yapılmış olan 203 hastanın 17'si (%8,4) fit; 55'i (%27,1) kırılabilirlik öncesi dönemde; 131'i (%64,5) kırılabilir yaşlı idi. Kırılabilir olmayan yaşlılarda (kırılabilirlik öncesi dönemdeki veya fit) kolon, meme ve prostat kanseri tarama sıklığı sırasıyla %8,3, %10,4 ve %33,3 idi. Kırılabilir grupta kolon, meme ve prostat kanseri tarama sıklığı sırasıyla %5,3, %4 ve %33,3 idi. Akciğer kanseri taraması yapılmış olan hasta yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda kolon ve meme kanser tarama sıklığının kırılabilir olan ve olmayan her iki grupta da düşük olduğunu; bununla birlikte prostat kanserinin rutin taraması önerilmemesine rağmen en yüksek tarama sıklığının bu kanser grubunda olduğunu gördük. Akciğer kanseri taraması yapılmış olan hasta yoktu.

Anahtar Kelimeler: Yaşlılık, kanser, kırılabilirlik

ABSTRACT

Objective: It has been suggested that the decision of when to implement cancer screening should be based on the frailty status or life expectancy in older adults. There is a limited number of studies reporting cancer screening prevalence in older adults. The aim of this study was to examine the patterns of colorectal, breast, prostate, and lung cancer screening in geriatric outpatients with different frailty statuses.

Material and Methods: Data from our geriatric outpatient clinic from September 2017 to May 2018 was examined retrospectively and included first time admission outpatients aged 60 years or older. The screening situations for colorectal, breast, prostate, and lung cancer (in at risk groups) were obtained from analysis of comprehensive geriatric assessment forms. Frailty was assessed using the FRAIL-scale. Participants were subsequently classified as frail or not frail.

Results: One hundred and fifty seven participants (73%) were female and 57 (27%) were male with a mean age of 76±7.3 years. Of the 203 participants who underwent frailty screening 17 (8.4%) were fit, 55 (27.1%) were prefrail, 131 (64.5%) were frail. Of the participants without frailty, 8.3%, 10.4% ve 33.3% had received recent cancer screening for colorectal, breast, or prostate cancer, respectively. Of the frail participants, 5.3%, 4% and 33.3% had received recent cancer screening for colorectal, breast, or prostate cancer respectively. No participants had been screened for lung cancer.

Conclusion: We observed that the prevalences of colorectal and breast cancer screening are lower in all groups. However the prevalence of prostate cancer screening was higher even though it is not routinely recommended for screening. Nobody was screened for lung cancer.

Keywords: Older adults, cancer, frailty

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: birkanilhan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received Date: 17.11.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 29.01.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Ülkemizde yaşlı nüfus giderek artış göstermektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2017 yılına ait verilerine göre 65 yaş üstü bireyler son beş yılda %17 artarak nüfusun %8,5'ini oluşturmuştur (1). Yaşlı nüfusun artışı kronik hastalıklar ve maligniteler gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Yaşlılarda en önemli koruma stratejilerinden biri, erken tanı için rutin taramaların yapılmasıdır. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Grubu (USPSTF) yaşlılarda bazı kanser taramalarının yapılmasını önermektedir. Bunlar meme kanseri, kolon kanseri ve bazı özel gruplarda akciğer ve prostat kanserleridir.

Meme kanserli hastaların %50'den fazlası 65 yaş üzerinde, %30'u 70 yaş üzerindedir (2). Hastalar genellikle geç tanı almakta olup, 65 yaş üzeri meme kanseri olan hastaların %48'inin tanı anında metastatik olduğu bildirilmiştir (3). Tarama ile mortalitede yaklaşık %30 azalma olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar 70-74 yaşına kadar olan hastaları kapsamaktadır (4). Amerika Kanser Cemiyeti, taramaya kişi sağlıklı olduğu sürece ve 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olduğu sürece meme kanseri taramasına devam edilmesini önermektedir (5). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı'nca 40-69 yaş arası kadınlarda iki yılda bir mamografi ile tarama önerilmektedir. Yetmiş yaş ve üstü kadınlarda, takip gerektiren herhangi bir patoloji yoksa kişinin isteği ve kar-zarar oranı hesaba katılarak tarama planlanmasını önermektedir (6). USPSTF, 50-74 yaş arası kadınlara iki yılda bir mamografi ile tarama önermektedir (Kanıt B) (7).

Kolorektal kanser için ileri yaş bir risk faktörüdür. Kolorektal kanser kaynaklı ölümlerin %80'i 55 yaş üzeri kişilerde meydana gelmektedir (8). Taramada kullanılan yöntemler gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi veya kolonoskopi olup tarama yöntemlerinin kolon kanserinden ölümleri 50-70 yaş grubunda önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (Kanıt B) (9). Sağlık bakanlığı ve USPSTF 50-75 yaş arası kişilerde tarama önermektedir (Kanıt A).

Prostat kanserinin erken tanı ve tedavisinin yaşam süresini uzattığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygınlaşmasıyla prostat biyopsi sıklığının arttığı ve sessiz gidiş gösteren prostat kanserinin de erken tanı aldığı görülmüştür. Dolayısıyla tüm erkeklerin taranmasının kişilerin "aşırı" tanı ve tedavi almasına yol açarak bunlarla ilişkili zararlı etkilerin artışına sebep olduğu gözükmektedir. Bu nedenle prostat kanserinin rutin olarak tüm erkeklerde taranması önerilmemektedir. USPSTF hasta ile olası yararları ve zararlarını tartışmaları neticesinde buna karar vermelerini önermektedir (10). Ülkemizde sağlık bakanlığı da rutin olarak prostat kanserinin rutin taranmasını önermemekte, kişisel olarak karar verilmesini önermektedir (11).

USPTF akciğer kanserinin risk gruplarında taranmasını önermektedir. 50-80 yaş grubunda olan 30 paket yıl sigara içmiş olan, bıraktığından itibaren 15 yıldan uzun süre geçmemiş olan, sağlıklı kişilere düşük doz bilgisayarlı tomografi taramasını önermektedir. Ülkemizde sağlık bakanlığının akciğer kanseri çalıştay raporuna göre; akciğer kanserinin özellikle erkeklerde görülme sıklığı ve ölümcül bir kanser olması yönü ile toplumsal tarama için uygun bir kanser olduğu, ancak mevcut olanaklarla (alt yapı-insan kaynakları yetersizliği, zararın daha fazla olabileceği, overdiagnosis, yalancı pozitiflik gibi nedenlerden ötürü) ülke çapında tarama için uygulanabilir olmadığı bildirilmiştir (12).

Geriatrik yaklaşımda genel olarak hastanın tarama ve tedavi planı yapılırken kişinin kronolojik yaşından ziyade genel sağlık durumu ve kırılgnalığı gözetilir. Kırılgnalık ilerleyen yaşla birlikte nöromusküler, metabolik ve immün sistemlerde fizyolojik rezervlerin azalmasına bağlı ortaya çıkan güçsüzlük hali ve stres durumlarına adaptasyonun bozulması olarak tanımlanır (13). Kırılgnalık kalça kırıkları, engellilik durumu, hastaneye yatış riskinde artış ve mortalite ile ilişkilidir (13). Yaşlılarda kanser taramasının irdelendiği bir derlemede taramaların kişinin yaşından ziyade kırılgnalık durumuna göre ve hasta tercihlerine göre yapılmasının daha uygun olacağı vurgulanmıştır (14, 15). Öte yandan taramaya son verilecek olan yaş sınırı da net değildir. Rehberler yine bunun kararının da hastaya göre verilmesi gerektiğini önermektedir (15, 16). Yaşlılarda kanser tarama sıklığını kişinin kırılgnalık durumu ile beraber bildiren çalışmaya literatürde rastlamadık. Ülkemizde de yaşlılarda kanser tarama sıklığını bildiren herhangi bir yayına rastlamadık. Bu çalışmada geriatri polikliniğine ilk kez başvuran yaşlılarda kırılgnalık durumları ile birlikte kolon, meme, prostat ve akciğer kanserlerinin taranma sıklığına bakılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak tasarlandı. Eylül 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında bir geriatri polikliniğine ilk kez başvuran 60 yaş ve üzeri hastaların verileri incelendi. Demografik verileri kaydedildi. Hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirme sırasında not alınmış olan, kullanmakta oldukları ilaç sayıları kaydedildi. Öyküde kanser tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Polikliniğe ilk başvuruları sırasında hastaların kırılgnalık değerlendirmesi için kullanılan FRAIL ölçeği (17) verileri kaydedildi. FRAIL ölçeğinde yorgunluk, dayanıklılık, ambulasyon, kilo kaybı ve hastalık sayısı sorgulanır. Ölçek 0-5 arasında puanlandırılır. 0: fit, 1-2 puan: kırılgnalık öncesi, 3-5 puan: kırılgnak yaşlıyı ifade eder. Polikliniğimizde kapsamlı geriatrik değerlendirme sırasında hastalara kolon, meme, prostat ve akciğer kanseri taramaları rutin olarak sorulmaktadır. Kanser taramaları sorgusu şu şekillerde yapılmaktadır: Kolon kanseri taraması için son 1 yıl içerisinde gaytada gizli kan

testi ve/veya son 5 yıl içinde rektosigmoidoskopi ve/veya son 10 yıl içinde kolonoskopi yaptırdığı sorulmaktadır. Bunlardan herhangi birini belirtilen süre içerisinde yaptırmış olanlar kolon kanseri taraması yapılmış kişiler olarak kabul edildi. Meme kanseri taraması için kadın hastalara son iki yıl içerisinde mamografi yaptırdığı sorulmaktadır. Prostat kanseri taraması için erkek hastalara son 2 yıl içinde kanda PSA ölçümü yaptırdığı sorulmaktadır. Düşük doz BT ile akciğer kanseri taraması yapılmış yapılmadığı sadece risk grubundaki hastalara sorulmakta (30 paket yıl sigara içmiş olan, bıraktığından itibaren 15 yıldan uzun süre geçmemiş olan).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21,0 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım analizi yapıldıktan sonra numerik veriler ortalama±standart sapma veya ortanca değer minimum ve maksimum değer ile birlikte verildi. Kategorik veriler yüzde şeklinde verildi ve gruplar arasındaki kıyaslamaları ki-kare testi ile yapıldı. Kadın ve erkekler arasında yaş ortalaması karşılaştırılmasında Student T-testi kullanıldı. <0,05 p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Polikliniğe başvuran 562 hastadan kanser tarama sorguları yapılmış olan 214 kişi çalışmaya dahil edildi. Yüz elli yedi olgu (%73) kadın, 57 olgu (%27) ise erkekti. Olguların yaş aralığı 61-97 ve yaş ortalaması 76±7,3 yıl idi. Kadın ve erkekler arasında yaş ortalaması farklı bulunmadı (sırasıyla 77,2 yıl ve 76,4 yıl; p>0,05). Kronik kullanılan ilaç sayısı ortanca değeri 4 adet (min-max. 0-16 adet) idi. FRAIL kırılgnlık taraması yapılmış olan 203 hastanın 17'si (%8,4) fit; 55'i (%27,1) kırılgnlık öncesi dönemde; 131'i (%64,5) kırılgn yaşlı idi.

Çalışma popülasyonunda kolon kanseri taraması yapılmış olan 13 kişi (%6,1) vardı. Cinsiyetler arasında kolon kanseri taranma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi (kadınlarda %6,4, erkeklerde %5,3; p>0,05). Meme kanseri taraması yapılmış olan 9 kadın (%5,7) vardı. Prostat kanseri taraması 20 erkekte (%35,1) yapılmış idi. Akciğer kanseri taraması yapılmış olan hasta yoktu. Fit, kırılgnlık öncesi dönem ve kırılgn gruplardaki kanser taraması yapılmış olan hasta sayılarının çok az olması nedeniyle, istatistikler, hastalar kırılgn olan ve kırılgn olmayan (kırılgnlık öncesi dönemde veya fit) olarak iki gruba ayrılarak yapılmıştır (Tablo 1, 2 ve 3). Kırılgn olmayan yaşlılarda kolon, meme ve prostat kanseri taranma sıklığı sırasıyla %8,3, %10,4 ve %33,3 idi. Kırılgn grupta kolon, meme ve prostat kanseri taranma sıklığı sırasıyla %5,3, %4 ve %33,3 idi. Kırılgn olmayan gruplarda kolon ve meme kanseri taranma oranları kırılgn gruba göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05).

Tablo 1: Hastaların kırılgnlık durumlarına göre kolon kanseri taraması oranları

Kırılgnlık durumu	N, %	P değeri
Kırılgn olmayan (n=72)	6 (%8,3)	>0,05
Kırılgn olan (n=131)	7 (%5,3)	

*Kırılgnlık testi verilerine ulaşılabilen 11 hasta bulunmaktadır.

Tablo 2: Kadın hastaların kırılgnlık durumlarına göre meme kanseri taraması oranları

Kırılgnlık durumu	N, %	P değeri
Kırılgn olmayan (n=48)	5 (%10,4)	>0,05
Kırılgn (n=101)	4 (%4)	

*Kırılgnlık testi verilerine ulaşılabilen 8 kadın hasta bulunmaktadır.

Tablo 3: Erkek hastaların kırılgnlık durumlarına göre prostat kanseri taraması oranları

Kırılgnlık durumu	N, %	P değeri
Kırılgn olmayan (n=24)	8 (%33,3)	>0,05
Kırılgn (n=30)	10 (%33,3)	

*Kırılgnlık testi verilerine ulaşılabilen 3 erkek hasta bulunmaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda geriatri polikliniğine ilk kez başvuran yaşlılarda kanser taranma sıklığını kırılgnlık verileri ile beraber sunduk. Kırılgn olmayan yaşlılarda kolon, meme ve prostat kanseri taranma sıklığı sırasıyla %8,3, %10,4 ve %33,3 idi. Akciğer kanseri için tarama yapılmış herhangi bir yaşlı yok idi. Kolon ve meme kanser taranma sıklığının düşük olduğunu; bununla birlikte prostat kanserinin rutinde taranması önerilmemesine rağmen en yüksek taranma sıklığının bu kanser grubunda olduğunu görmekteyiz. Kırılgn dönemdeki hastalarda da kolon ve meme kanser taranma oranlarının düşük olduğunu ve prostat kanser taranma sıklığının ise yine aynı oranda (%33,3) olduğunu gördük.

Poliklinik oranlarımızı ülkemizde kıyaslayabileceğimiz daha evvel yapılmış benzer çalışmaya literatürde rastlamadık. Uluslararası literatürde benzer şekilde yapılmış olan 2 çalışmaya rastladık. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılında yapılmış olan 10 yıllık süreli ve 27404 yaşlıyı içeren bir kohort çalışmasında yaşam beklentisine göre kanser tarama oranları çalışılmış (18). Kişilerin yaşam beklentisi mortalite index testi kullanılarak hesaplanmış. Bu index sonucuna göre 5 yıllık mortalite riskleri düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmış. Her bir grupta kolon, meme ve prostat kanseri taranma prevalanslarına bakılmış. Beş yıllık mortalite riskinin düşük olduğu grupta kolon, meme ve prostat kanseri taranma oranları sırasıy-

la %48,5, %67,9, %66,9; orta riskli olan grupta sırasıyla %40,1, %44,4 ve %58,5 saptanırken yüksek riskli grupta sırasıyla %40,8, %34,2, %51,6 saptanmış. Çalışma sonunda yaşam beklentisi düşük olan grupta dahi taramaların yapılma oranının yüksek olması eleştirilmiştir. Çünkü ek fayda sağlamayacağı görüşü savunulmuş. Bizim çalışmamızdaki fit, kırılgnalık öncesi dönem ve kırılgn gruptaki tüm yaşlılardaki taranma oranlarını bu çalışmadaki mortalite riski açısından düşük, orta ve yüksek olan grup ile birebir kıyaslamak her ne kadar uygun olmasa da yine de oranların daha düşük olduğunu görmekteyiz.

Literatürde bildirilmiş olan diğer çalışma ise yine Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 yaş ve üzerindeki 42 yaşlıda taramaların incelendiği ve hastaların kanser taramasına devam etmek isteyip istemediklerinin sorgulandığı bir çalışmaya yapılmış (19). Bu çalışmada son 5 yıl içinde kolon kanseri taraması yaptıran yaşlıların oranı %58; son 2 yıl içinde meme kanseri taraması yaptırmış olan kadınların oranı %78; son 2 yıl içinde prostat kanseri taraması yaptırmış olan erkeklerin oranı %33 olarak bildirilmiştir. Çalışmada hastaların kırılgnalık durumları hakkında bilgi verilmemiş. Fakat demanslı hastalar çalışmadan dışlanmış. Mini mental test skorları 20'nin üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların %39'unun sosyoekonomik düzeyi yetersiz, kalan %61'i yeterli olarak bildirilmiştir. Bizim çalışma grubu ile kıyaslandığında Amerika'dan bildirilen bu çalışmada prostat kanseri taranma oranının benzer; kolon kanseri ve meme kanseri taranma oranlarının daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Bunun nedenleri arasında çalışma popülasyonunun genel sağlık durumu ve kırılgnalık özelliklerinin farklı olması olabilir. Ayrıca sosyoekonomik düzey farklılığı da olabilir. Polikliniğimize başvuran hastalar genel olarak kırsal alandan gelmekte. Çalışmamızda sosyoekonomik düzey ayrıntılı sorgulanmamış olmasına rağmen Amerika'daki çalışma popülasyonunun bildirilmiş olan sosyoekonomik yeterlilik oranından (%71) daha düşük olduğunu düşünüyoruz. Düşük sosyoekonomik düzey de literatürde (15) düşük taranma oranları ile birlikte bildirilmiştir. Çalışmamızda özellikle kırılgn olmayan gruptaki taranma oranlarının düşük olmasının bir diğer olası nedeni de hastaların yaptırmak istememiş olması olabilir. Nitekim yukarıda bahsedilen, Amerika'da 42 kişide yapılmış olan çalışmada (19) hastalara yüz yüze görüşmede kanser taramasına devam edip etmedikleri sorulduğunda kimileri taramanın artık kendilerine faydası olmayacağını, olası zararlarının daha fazla olacağını düşünerek taramaya devam etmek istemediklerini belirtmişler. Öte yandan bir grup hasta da hekimleri kendilerine artık kanser taramasına devam etmenin gerekli olmadığını belirttiğinde bunu duyduklarına üzüldüklerini bildirmişler. Bu konu ülkemizde planlanacak başka bir çalışmanın konusu olabilir.

Çalışmamızın bazı olumlu yanları ile birlikte kısıtlılıkları da mevcut. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma ülkemizde yaşlılarda kanser taraması oranını bildiren ilk çalışma. Ayrıca

çalışmamız; literatürde son zamanlarda gündeme gelen kanser taramalarının yapılmasına kişinin yaşından ziyade genel sağlık durumunun değerlendirilerek karar verilmesi (14, 15) hususunu göz önünde bulundurarak kanser tarama prevalansını "kırılgnalık durumları" ile birlikte sunan, bildiğimiz kadarıyla, uluslararası literatürdeki de ilk çalışmadır. Öte yandan çalışmanın retrospektif olması, polikliniğe başvurmuş olan fakat kapsamlı geriatrik değerlendirmeleri yapılmamış olan hastaların verilerinin incelenememiş olması yöntemsel bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Çalışma popülasyonunda kırılgnalık oranının yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmanın yapıldığı poliklinik çoğunlukla diğer bölümlerden yönlendirilen daha düşük bir hasta profiline hizmet verdiğinden ve yine retrospektif dizayndan ötürü tüm hastaların verilerinin incelenememiş olması nedeniyle kırılgnalık daha yüksek oranda saptanmış olabilir. Kanser taranma sonuçlarına kayıtlı herhangi bir yazılı veya dijital ortamda ulaşmanın mümkün olmaması nedeniyle taranma sorgusu hasta beyanına dayalı olarak yapılmıştır. Bu durum verilerin güvenilirliği açısından bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Kişilerin kırılgnalık sorguları polikliniğimize başvurdukları sırada yapılmış olup taramanın yapılmış olduğu dönemdeki kırılgnalık durumunu tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca çalışma popülasyonu bir geriatri polikliniğine başvuran 214 yaşlıdan oluşmaktadır, bütün toplumu yansıtmayabilir. Fakat bu çalışma, bu konuda toplumsal bazlı daha büyük bir çalışma için fikir oluşturabilir.

Yaşlılarda kanser taramalarına ne zaman son verilmesi gerekliliğine dair herhangi net bir öneri bulunmamaktadır. Sonuç olarak çalışmamızda, polikliniğimize başvuran yaşlılarda, hem kırılgn olmayan grupta hem de kırılgn olan grupta kanser taranma oranlarının düşük olduğunu gördük. Prostat kanser taraması rutinde önerilmemesine rağmen diğer iki kanser türlerinden daha fazla tarandığını görmekteyiz.

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- B.İ.; Veri Toplama- B.İ., O.K.B.; Veri Analizi/Yorumlama- B.İ., O.K.B.; Yazı Taslağı- B.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.İ., O.K.B.; Son Onay ve Sorumluluk- B.İ., O.K.B.; Malzeme ve Teknik Destek- B.İ., O.K.B.; Süpervizyon- B.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- B.İ.; Data Acquisition- B.İ., O.K.B.; Data Analysis/Interpretation- B.İ., O.K.B.; Drafting Manuscript- B.İ.; Critical Revision of Manuscript- B.İ., O.K.B.; Final Approval and Accountability- B.İ., O.K.B.; Technical or Material Support- B.İ., O.K.B.; Supervision- B.İ.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. İstatistiklerle Yaşlılar 2017. TÜİK Haber Bülteni 2018:27595. Available from <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008;56(3):159-75. [CrossRef]
3. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER cancer statistics review 1975–2014: Introduction. National Cancer Institute. Available from https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/results_merged/sect_01_overview.pdf
4. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341(8851):973-8. Erratum in: *Lancet* 1993 Nov 27;342(8883):1372. [CrossRef]
5. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al., Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599-614. [CrossRef]
6. Özkan S, Keskinliç B, Gültekin M, Karaca A.S, Öztürk C, Boztaş G et al. editors. Meme Kanseri Taramaları; Ulusal Kanseri Kontrol Planı 2013-2018. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014.
7. Breast Cancer Recommendation Statement From the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164(6):448.
8. Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER cancer statistics review 1975–2006: Introduction. National Cancer Institute. Available from https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/results_merged/sect_01_overview.pdf.
9. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü "Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Hekimler için Yaşlı Sağlığı Tanı ve Tedavi Rehberi 2010", 78:(37-46).
10. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319(18):1901-13. [CrossRef]
11. Prostat kanseri klinik protokolü, Tarama, Türk Üroloji Derneği ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2017:(6). Available from http://hta.gov.tr/pdf/prostat_ca_20_09_1.pdf
12. Akciğer Kanseri Çalıştayı Sonuç Raporu; T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2016:(13-21). Available from https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Akciger_Kanseri_Calistay_Raporu28042016.pdf
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62. [CrossRef]
14. Eckstrom E, Feeny DH, Walter LC, Perdue LA, Whitlock EP. Individualizing cancer screening in older adults: a narrative review and framework for future research. *J Gen Intern Med* 2013;28(2):292-8. [CrossRef]
15. Kotwal AA, Schonberg MA. Cancer Screening in the Elderly: A Review of Breast, Colorectal, Lung, and Prostate Cancer Screening. *Cancer J* 2017;23(4):246-53. [CrossRef]
16. Walter LC, Lewis CL, Barton MB. Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: A review of the evidence. *Am J Med* 2005;118(10):1078-86. [CrossRef]
17. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012;16(7):601-8. [CrossRef]
18. Royce TJ, Hendrix LH, Stokes WA, Allen IM, Chen RC. Cancer screening rates in individuals with different life expectancies. *JAMA Intern Med* 2014;174(10):1558-65. [CrossRef]
19. Torke AM, Schwartz PH, Holtz LR, Montz K, Sachs GA. Older adults and forgoing cancer screening: "I think it would be strange". *JAMA Intern Med* 2013;173(7):526-31. [CrossRef]

STANDARDIZATION OF THE NUMBERS OF WORK ACCIDENTS, OCCUPATIONAL DISEASES AND MORTALITY RATES ACCORDING TO SOCIAL SECURITY INSTITUTION'S 2010-2015 YEARS DATA BASED UPON CITIES

TÜRKİYE SOSYAL GÜVENLİK KURUMU 2010-2015 YILLARI İŞ KAZASI, MESLEK HASTALIĞI VE MORTALİTE SAYILARININ İLLERE GÖRE STANDARDİZASYONU

Osman Faruk BAYRAMLAR¹ , Elif EZİRMİK¹ , Halim İŞSEVER¹ , Zeynep BAYRAMLAR² 

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Turkey

²Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: O.F.B. 0000-0001-7311-3258; E.E. 0000-0001-6828-4378; H.İ. 0000-0002-5435-706X; Z.B. 0000-0002-4408-4870

Cite this article as: Bayramlar OF, Ezirmik E, İşsever H, Bayramlar Z. Standardization of the numbers of work accidents, occupational diseases and mortality rates according to Social Security Institution's 2010-2015 years data based upon cities. J Ist Faculty Med 2019;82(1):29-39. doi: 10.26650/IUITFD.428998

ABSTRACT

Objective: To evaluate Turkey according to the number of work accidents, occupational diseases and related mortality rates, insured workers, establishments and cities, which are important issues in terms of showing countries' situation.

Material and Method: The data of 2010-2015 years according to the numbers of insured labourers and workplaces based upon cities were obtained, plotted and interpreted from Republic of Turkey Social Security Institution (RTSSI)'s statistical yearbooks. Indirect standardization technique was used to check the effects of mixed variables when interpreting. This study is an epidemiological, observational and descriptive research. The results were compared to national occupational health and safety targets.

Results: Bilecik, Zonguldak and Manisa, which mining is the frontline, take the top in the standardization of work accidents and occupational diseases. In the standardization of occupational diseases, it has been evaluated that Kutahya has risen to the top in recent years, and in the standardization of mortality, Southeastern Anatolian Regions are at the top.

Conclusion: The results of mining accidents in Soma / Manisa and Ermenek / Karaman affected the data of 2014 standardization of mortality. We investigated the standardization of work accidents, occupational diseases and their associated mortality rates in Turkey from 2010 to 2015 and it constitutes a benchmark for further studies on this issue. For better evaluation and analysis of notifications, it is important to keep records more systematically and comprehensively.

Keywords: Republic of Turkey Social Security Institution, standardization, insured labourer, work accident, occupational disease, mortality

ÖZET

Amaç: Ülkelerin durumunu göstermesi bakımından önemli konulardan olan iş kazaları, meslek hastalıkları ve buna bağlı ölüm hızları verilerini; Türkiye'de sigortalı işçiler ve işyerleri sayısına göre şehirler bazında değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2010-2015 yılları arasında, Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) istatistik yıllıklarından, şehirler bazında sigortalı işçi ve işyerleri verileri çizilmiş ve yorumlanmıştır. Karşıtıcı etkenlerin etkilerini yorumlarken kontrol edebilmek amaçlı dolaylı (indirekt) standardizasyon tekniği kullanılmıştır. Çalışma epidemiyolojik bir araştırma olup, gözlemsel-tanımlayıcı tiptedir. Sonuçlar Ulusal Mesleki Sağlık ve Güvenlik Hedefleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Madencilik ön planda olduğu Bilecik, Zonguldak ve Manisa illerinin iş kazaları ve meslek hastalıklarının standardizasyonunda ilk sırayı aldıkları görülmektedir. Meslek hastalıklarının standardizasyonunda özellikle son yıllarda Kutahya ve mortalitede de Güneydoğu Anadolu Bölgeleri en üst basamaklardadır.

Sonuç: Soma / Manisa ve Ermenek / Karaman'daki madencilik iş kazası sonuçlarının, 2014'deki mortalite standardizasyon verilerine etki ettiği gözlenebilmektedir. Türkiye'de 2010 yılından 2015'e kadar gerçekleşen iş kazalarının, meslek hastalıklarının ve buna bağlı ölüm hızlarının standardize edilmesi işini yürütüyoruz ve bu konuda daha ileri çalışmalar yapılabilmesi için kriterler oluşturuyoruz. Daha iyi bir değerlendirme ve analiz için bildirimlerin daha sistematik ve kapsamlı tutulmasının önemli olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sosyal Güvenlik Kurumu, standardizasyon, sigortalı işçi, iş kazası, meslek hastalıkları, mortalite

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: obayramlar@gmail.com

Geliş tarihi/Received Date: 31.05.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.12.2018

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

BACKGROUND AND OBJECTIVES

In globalizing world, circumstances that seems to belong to any country are, in fact, matters for the whole world. The countries are affecting each other in a way (1, 2). In this respect, it seems that the significance of data, which seemed to be only of itself in Turkey, is actually much greater when looking at the bigger picture (3). Therefore, we think that the findings obtained by comparing Turkish cities could be related to a large mass of people around the world.

Work accidents, occupational diseases and the mortality that results from them are becoming increasingly important every day. In 2003, 360,000 fatal accidents occurred around the world and in 2002 about 2 million people died of work-related diseases (4). It is estimated that more than 960,000 people are injured due to a work accident every day, and 5,330 employees lose their life due to occupational diseases (5).

Work accidents can be defined as unplanned events that occur due to insecure motions & conditions. These endanger the safety of employees, cause injuries and do damage to machines and equipment. In addition, these conditions can lead to a setback in production (6). Today, it is possible to see work accidents in almost every business sector, and there is a risk inversely proportional to the level of development of the country (1, 5).

Occupational diseases as well as work accidents are serious problems in all countries of the world, which include temporary or permanent illnesses, disabilities or psychological malfunctions due to repeated reasons depending on the nature of the work or due to the conditions of execution of the work (7). Unfortunately, many people are not even aware that they have an occupational disease. Occupational diseases are often not recognized by employees and doctors because they have emerged after leaving work, and people do not foresee that a recognized occupational disease may be present. This shifts occupational diseases to a position different to the work accident.

Mortality rates resulting in work accidents or occupational diseases include those who die during the course of their treatment and who die permanently incapacitated because they lose more than 50% of their vocational power (8).

According to the Acts 5510 and 6331 in Turkey, the employer owns responsibility for reporting all work incidents of insured employees to RTSSI. These notifications are compiled annually by the RTSSI based on International Labour Organization (ILO) definitions and European Union (EU) statistical methodology and are also shared with related parties (9). However, sources indicate that the scope of occupational health and safety in 33 countries, including Turkey, is insufficient or information is lacking (4). Statistical Yearbooks of the RTSSI are the sole

official source of data on work accidents and occupational diseases (10).

In the measurement and evaluation system, standardization techniques have an important place and present a different viewpoint on the database as well. When detailed reviews are made, apart from what is already known, extraordinary findings can be obtained, and existing results may need to be reinterpreted. Standardization techniques, which are the statistical processes aiming to control the effects of confounding variables, are divided into two subgroups: Direct and indirect (11-13). Techniques include many details about direct or indirect standardization such as Rate Comparison Factor, Index Rates, Standardization Factor (14, 15). One of the most important differences in choosing between the two is whether there is age-specific rate (16).

In this study, it was aimed to standardize, evaluate, interpret and plot work accidents, occupational diseases and mortality rates with statistical data of number of work places and number of insured workers in 2010-2015. We think that we can set an example for further studies on this topic. It is also one of our aims to be able to set an example of further research on this topic.

MATERIALS AND METHODS

Research method

This study is an epidemiological, observational and descriptive research.

Standardization method

The data categorized according to the cities were standardized first as "active insured workers (Article 4-1/a of Act 5510)", and then standardized according to the number of work places. Active insured persons include "Compulsorily Insured", "Apprentices", "Insured in Agricultural Sector", "Partial Duration Insured", "Collective Insured" workers. When determining the standardization technique, consideration was given to the absence of confounding factors such as age-specific rate, and the indirect standardization technique was chosen for this study.

Tables

We could show the application of the above criteria by creating 6 tables. Tables 1-6, which are prepared in Microsoft Word 2016, compare the numbers of work accidents, occupational diseases and deaths caused by illnesses in the years 2010-2015 according to insured worker - work-place numbers.

Figures

We think that the most effective way to embody the data is to address visual memory, and that this can be done by way of the best mapping. That's why we mapped the last year's data. Figures 1-6, which are prepared in Microsoft

Excel 2016, is the distribution maps of standardization percentages of the year 2015 and the top 10 cities are listed.

Policy targets

We looked at the relevant policy objectives in order to be able to interpret the current situation. We had a table with which we compared our results. Table 7 shows the comparison of data for the years 2010-2015 with the National Occupational Health Safety Policy Targets.

Patient approval

Patient approval was not necessary because there were no patients in this study.

Ethical approval

Ethical approval was not necessary. The study was performed in compliance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Statistical analyses

The "Standardized Ratio Formula", which is the last point that these details instead of details, has been taken as the basis. For example, work accidents, one of our study categories, have been standardized using the following formulas:

- General Work Accident Rate in Turkey = Number of Work Accidents (Observed) / Number of Active Insured Workers (4-1/a)
- Expected Number = Population Surveyed (Number of Active Insured Workers) × General Work Accident Rate in Turkey

- Standardized Ratio = (Observed / Expected) × 100
- Standard Error = (Standardized Ratio) / √(Observed Number)

RESULTS AND DISCUSSION

This study is the first country report on the subject. It was not possible to compare it with other studies and we thought that it would be distracting if results were written as a repetition from the tables. So we assessed the possibility that the discussion under a separate section might cause disconnection. For these reasons, we tried to deal with the results and the discussion together.

Insured worker - work accident

In table 1, when the standardization results of work accidents are compared according to the number of workers in Turkey between 2010 and 2015, Bilecik and Zonguldak share the highest rank. Zonguldak, Karabuk, and Manisa have always been in the top five for six years. Bilecik has always been in the top except for 2012 and has not landed the summit for the last three years. Kocaeli, known for its developing industry, is not listed for the first three years and has been ranked fifth in the 2015 rankings, increasingly in the last three years. Kayseri also entered the list in 2011 and last year for five years, with the declining rates in the list of the top ten. The cities of Bartın and Denizli also list in the early years, but they were not listed afterwards. Eskisehir has always been in the top 10 ranking except for 2012. It is noteworthy that no city on the east side of Turkey is listed in the top 10 list.

Table 1: Standardization percentages of "insured worker - work accident", according to cities

Cities	2015 (%)	2014 (%)	2013 (%)	2012 (%)	2011 (%)	2010 (%)
Bilecik	322	355	366	245	513	502
Zonguldak	276	289	327	675	649	725
Karabuk	254	253	265	444	578	579
Manisa	237	316	342	591	491	533
Kocaeli	222	208	198			
Karaman	203	222	209			
Kayseri	187	207	217	218	229	
Eskisehir	184	183	207		294	273
Tekirdag	169			238		
Bursa	161			265		251
Bartın					319	311
Denizli			177	253	248	237
Bolu						208
Izmir						196
Kutahya		180		264	305	
Kirklareli					228	
Kirklareli				231		
Duzce			172			
Kirsehir		189				
	1.	2.	3.	4.	5.	



Figure 1: Distribution map of standardization percentages of "insured worker - work accident", according to cities in 2015

Table 2: Standardization percentages of "insured worker - occupational diseases", according to cities

Cities	2015 (%)	2014 (%)	2013 (%)	2012 (%)	2011 (%)	2010 (%)
Zonguldak	2725	652	1838	7219	2601	1645
Bartın	375	98		454		
Kocaeli	338	201	86			131
Kutahya	270	205	90	269	5860	
Corum	178					
Canakkale	138	185				
Bilecik	131	2045	531		169	55
Cankiri	108		505	271		101
Ankara	96			181	257	418
Usak	89		67			
Izmir						461
Manisa						224
Kirikkale		162	486		60	79
Karabuk			100		50	65
Kirklareli					95	
Sakarya					95	
Eskisehir					80	
Kastamonu			91		43	
Erzurum				266		
Nigde				198		
Kahramanmaras				157		
Sivas				146		
Artvin				134		
Osmaniye			74			
Mardin		195				
Aydin		97				
Bolu		98				
	1.	2.	3.	4.	5.	



Figure 2: Distribution map of standardization percentages of “insured worker - occupational diseases”, according to cities in 2015

Insured worker - occupational diseases

Table 2 shows the rates of occupational diseases standardized according to the number of insured workers examined. It is seen that almost every year a different city takes place at the summit. However, the common feature of these cities is that they are all frontline to the mining sector. Zonguldak is the top with 2725 (%) in 2015. Bartın and Kocaeli cities are listed in the top three in 2015. Bilecik is peaking in the 2014 order but not the top in 2015. In 2011, Kutahya was able to bring its ratios to a relatively low level in the years following the peak of 5860 (%). Nevertheless, it was always in the top 10.

Insured worker - mortality

When table 3, in which standardized mortality rates are included according to the number of insured workers, is examined, it is seen that there are different orders almost every year. When this table is compared with the above tables, the high count of the cities in the top 10 list may indicate that deaths are not as localized as work accidents or occupational diseases, instead they are widespread throughout the country. It is important to note that almost 60% of these cities are located in the Eastern and Southeastern Anatolian Regions. Batman in 2011, Hakkari in 2012, Nevşehir in 2013, ranks first, but these cities are not in the top 10 in any of the tables above. It can also be emphasized that Zonguldak and Bilecik, which are always on the top in other tables, are hardly listed in this list. We see that the miners' accidents, which resulted in death of 301 workers in Soma / Manisa in 2014, 18 workers in Ermenek / Karaman and 4 workers in Dagkonak - Kemerli / Sirnak, directly determined the top three in the sequence of standardization results for cities. In 2015, Manisa and

Karaman did not enter the top 10 list; Sirnak is the top with a rate of 1086 (%).

Workplace - work accident

Table 4 shows the Zonguldak and Bilecik leads in the standardization of work accident numbers according to the number of workplaces in existing cities. It is known that work accidents, especially in the mining sector, have increased the rates in these cities. It is noteworthy that Karabük, known for its iron and steel factory, has entered the top 10 in all years and has not been in the top five rankings in the last three years. While Bartın ranked as fifth in 2010-2011, it did not take place in the top 10 list in the following years. Unlike previous years, it is remarkable that Kocaeli, where the chemical industry is the frontline, and Karaman, which is the frontline of mining, have been included in the top five in the last three years. In Tekirdag and Kayseri, it is known that the organized industry business line accidents are at the foreground. It is noteworthy that no city on the east side of Turkey is listed in the top 10 list again.

Workplace - occupational diseases

When table 5, where occupational diseases rates are standardized according to workplace numbers, is examined, Zonguldak, Bilecik and Kutahya rank at the top. In particular, Zonguldak, of which the mining sector is the frontline, has always been listed in the top two with 675 - 8827 (%). Kutahya and Bilecik, with the same sector as the frontline, have the highest standardization rate of occupational diseases in 2011 and 2014, respectively. The standardization rates of Kocaeli and Bartın cities have increased year by year, and in 2015, the top three were ranked with 450 and 339 (%), respectively.

Table 3: Standardization percentages of "insured worker - mortality", according to cities

Cities	2015 (%)	2014 (%)	2013 (%)	2012 (%)	2011 (%)	2010 (%)
Sirnak	1086	444	348		464	527
Sinop	405			280		
Burdur	302				260	
Bolu	297					
Mardin	277				222	289
Bitlis	245				225	
Aksaray	242					
Igdir	232	310	365			412
Bingol	224			366	346	
Gumushane	223					
Zonguldak			221			468
Tunceli						385
Hakkari				433		383
Nevsehir			380			310
Van						299
Artvin		256	352	354		253
Balikesir						240
Batman				316	480	
Siirt				348	421	
Sivas					267	
Elazig			215	342	230	
Kahramanmaras					222	
Erzurum				376		
Amasya				349		
Erzincan				317		
Karabuk			311			
Ardahan		227	272			
Bilecik			251			
Kars		292	250			
Manisa		1245				
Karaman		613				
Agri		293				
Isparta		278				
Mus		215				
	1.	2.	3.	4.	5.	

Workplace - mortality

When table 6 where standardized mortality rates are included according to workplace numbers, is examined, it is seen that there are different rankings every year. Sirnak, which ranks top three in previous years, is at the top with the highest rate of 1875 (%) in 2015. However, it is noteworthy that they are not listed in 2012. When compared to the above tables, the excess of cities in the top 10 lists may indicate at first sight that mortalities are not as localized as work accidents or occupational diseases, it is widespread throughout the country. It is important to note that more than 60% of these cities are located in the Eastern and Southeastern Anatolian Regions. We

see that the miners' accidents, which took place in 2014, which resulted in the death of 301 workers in Soma / Manisa, 18 workers in Ermenek / Karaman and 4 workers in Dagkonak- Kemerli / Sirnak, directly determined the top three in the standardization sequence for cities. It should be considered carefully that the rates of these cities are even higher than the highest rates.

National Policy Documents and Action Plan on Safety and Health at Work (NPDAPSHW)

The Republic of Turkey has national targets on occupational health and safety. The comparison of the results obtained with these targets is important in terms of guidance



Figure 3: Distribution map of standardization percentages of "insured worker - mortality", according to cities in 2015

Table 4: Standardization percentages of "workplace - work accident", according to cities

Cities	2015 (%)	2014 (%)	2013 (%)	2012 (%)	2011 (%)	2010 (%)
Bilecik	373	420	443	301	627	612
Kocaeli	296	287	273		287	214
Zonguldak	286	299	339	783	813	1034
Karaman	257	286	274	234		
Manisa	252	339	359	608	508	555
Karabuk	238	231	251	412	541	522
Tekirdag	232	235	222	333		
Eskisehir	195	198	226		312	286
Bursa	179			305		298
Kayseri	173	196	208		224	
Bartın					338	352
Denizli				245	240	241
Bolu						205
Kutahya				272	322	
Duzce		203	220	249		
	1.	2.	3.	4.	5.	

(17). When we look at NPDAPSHW-II targets which includes 2009-2013 years, there are two objectives to which we can identify the situation of our work with our data:

- Reduce work accident rate by 20% in 100,000 workers
- Increase the expected number of undetected occupational disease cases by 500%

When we look at NPDAPSHW-III targets which includes 2014-2018 years, we have an annual performance indicator that we can use to identify the situation with our data:

- Between 2014 and 2018, the number of occupational diseases preliminary diagnosis (100,000 workers) should be 12,5 / 25 / 50 / 80 / 100 respectively.



Figure 4: Distribution map of standardization percentages of "workplace - work accident", according to cities in 2015

Table 5: Standardization percentages of "insured worker - occupational diseases", according to cities

Cities	2015 (%)	2014 (%)	2013 (%)	2012 (%)	2011 (%)	2010 (%)
Zonguldak	2826	675	1904	8371	3257	2347
Kocaeli	450	277	119			181
Bartın	339	88		460		
Kutahya	267	204	92	277	6197	
Corum	166					
Bilecik	152	2419	641		207	67
Cankiri	117		506	293		98
Ankara	114			203	280	450
Canakkale	101	133				
Duzce	93					
Izmir						415
Manisa				128		234
Kirikkale		153	435		55	70
Konya						63
Karabuk			95		47	58
Sakarya					98	
Kirklareli		91			89	
Eskisehir					85	
Kastamonu			73		35	
Erzurum				279		
Kahramanmaraş				205		
Nigde				164		
Sivas				149		
Sanliurfa			89			
Osmaniye			80			
Mardin		278				
Bolu		100				
	1.	2.	3.	4.	5.	



Figure 5: Distribution map of standardization percentages of "workplace - occupational diseases", according to cities in 2015

Table 6: Standardization percentages of "insured worker - mortality", according to cities

Cities	2015 (%)	2014 (%)	2013 (%)	2012 (%)	2011 (%)	2010 (%)
Sirnak	1875	783	644		876	1116
Mardin	413	253			332	452
Bingol	329			547	481	
Sinop	322					
Bolu	295					
Bitlis	277					
Siirt	276		246	478	525	
Igdir	249	310	372			454
Burdur	240					
Agri	232	317				
Zonguldak					276	667
Hakkari				607	268	507
Van			268	329		402
Tunceli						327
Batman		271		526	757	311
Nevsehir			332			285
Karaman		793				277
Sanliurfa			252		289	
Kahramanmaras					289	
Elazig			240	404	270	
Erzurum				395		
Erzincan				339		
Artvin			324	329		
Amasya				321		
Bilecik			303			
Karabuk			294			
Manisa		1336				
Mus		276				
Kars		275				
Isparta		240				
	1.	2.	3.	4.	5.	

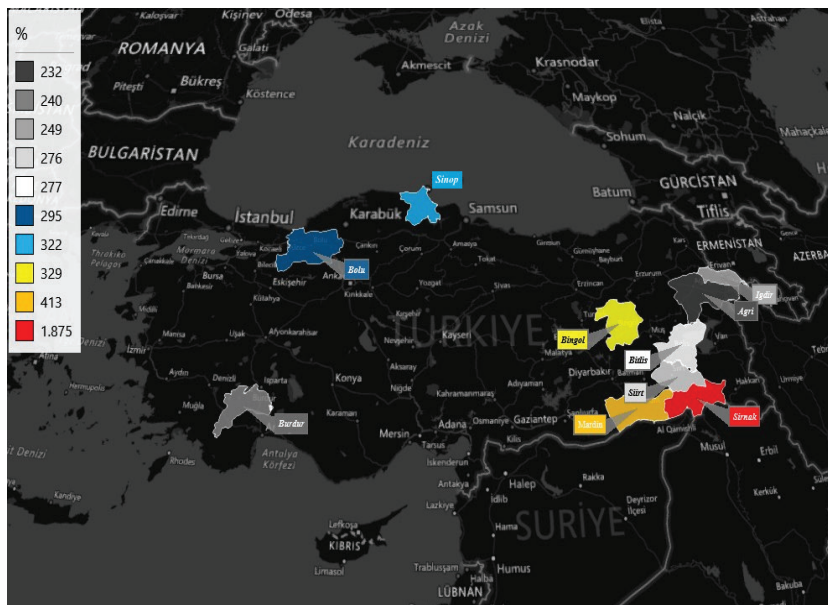


Figure 6: Distribution map of standardization percentages of "workplace - mortality", according to cities in 2015

Table 7: National Policy Documents and Action Plan on Safety and Health at Work (NPDAPSHW) targets

Years	Number of work accidents	Number of work accidents (per 100,000 labourers)	Work accidents by 2010 (%)	Number of occupational diseases	Occupational diseases by 2010 (%)	Occupational diseases (per 100,000 labourers)	Target of NPDAPSHW-III
2010	62903	595	100	533	100%		
2011	69227	600	100,8	697	131%		
2012	74871	598	100,5	395	57%		NPDAPSHW-II
2013	191389	1457	245	351	89%		
2014	221366	1672	NPDAPSHW-III	494	NPDAPSHW-III	3,73	12,5
2015	241547	1725		510		3,64	25

When we evaluate NPDAPSHW targets as given in table 7; it is not possible to fully assess NPDAPSHW-II since 2009 is not available in the time range of our work. However, in 2010-2013, it is observed that "work accidents" increased by 145% and the number of "anticipated but undetected" occupational diseases cases decreased by 34.1%. When the rates of occupational diseases in 100,000 workers were examined in NPDAPSHW-III Targets in 2014, the target of 12.5 out of 100,000 workers was 3.73; in 2015, it was observed that the target of 25 out of 100,000 workers was not reached with 3.64 results. The number of preliminary diagnoses for the 2016 target occupational disease was 50 in 100,000 workers.

CONCLUSION

According to the results of the six years examined, it is seen that the rates of work accidents and occupational diseases are highest in Zonguldak, Bilecik and Karabük, where the

mining sector is in the forefront. When mortality rates are examined, especially Eastern and Southeastern Anatolian Cities such as Şırnak, Batman and Iğdir have been in the frontline. This shows that, in addition to the measures to be taken nationwide in order to prevent mortal work accidents, various measures must be taken locally.

The fact that only those who have been diagnosed with occupational disease after the insurance has been included in the statistics for the years 2013-2014 show how important it is to watch one's health after retirement. It was also removed from the tables again in 2015. What affects the results on a one-to-one basis are the records that are kept incomplete / inadequate. These data must be recorded in a healthy manner.

In this study, the years 2010-2015 were studied. Future work could be done in 2005-2010 or 2015-2020 and so on. If the years are studied in such 6-year periods, it may be useful to make period comparisons.

The inadequacy of the records is the biggest obstacle in determining the actual dimensions of the problem of work security. On the other hand, with the enactment of the Law No. 6331 on Occupational Health and Safety, it is expected that the number of notifications from public institutions to RTSSI will increase. For better evaluation and analysis of notifications, it is important to keep records more systematically and comprehensively.

Ethics Committee Approval: Ethical issues including plagiarism, data fabrication and/or falsification, double publication and/or submission, redundancy, etc. have been completely observed by the authors. Ethical approval was not necessary. The study was performed in compliance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Data Acquisition- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Data Analysis/Interpretation- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Drafting Manuscript- O.F.B., E.E., Z.B.; Critical Revision of Manuscript- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Final Approval and Accountability- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Technical or Material Support- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Etik konular (intihal, veri üretimi ve / veya tahrifat, çifte yayın ve / veya teslim, fazlalık, vb. dahil) yazarlar tarafından eksiksiz olarak gözetilmiş ve denetlenmiştir. Etik onay gerekli değildir. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Veri Toplama- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Veri Analizi/Yorumlama- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Yazı Taslağı- O.F.B., E.E., Z.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Son Onay ve Sorumluluk- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.; Malzeme ve Teknik Destek- O.F.B., E.E., H.I., Z.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.








Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Loewenson R. Globalization and occupational health: a perspective from southern Africa. *Bull World Health Organ* 2001;79(9):863-8.
2. Rantanen J. Grand Challenges for Occupational Health from Globalization. *Journal of Labor, Occupational Safety and Health* 2010;18(2):167-71. [CrossRef]
3. Karadeniz O. Dünya'da ve Türkiye'de iş kazaları ve meslek hastalıkları ve sosyal koruma yetersizliği. *Çalışma ve Toplum* 2012;34(3):15-72.
4. ILO. Standards on occupational safety and health Promoting a safe and healthy working environment, General Survey concerning the Occupational Safety and Health Convention, 1981 (No. 155), the Occupational Safety and Health Recommendation, 1981 (No. 164), and the Protocol of 2002 to the Occupational Safety and Health Convention, 1981, International Labour Conference, 98th Session, 2009. Report III (Part 1B), Third item on the agenda: Information and reports on the application of Conventions and Recommendations. Report of the Committee of Experts on the Application of Conventions and Recommendations (articles 19, 22 and 35 of the Constitution) 2009. Available from: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_norm/@relconf/documents/meetingdocument/wcms_103485.pdf (accessible date: 05.02.2019).
5. Hamalainen P, Leena Saarela K, Takala J. Global trend according to estimated number of occupational accidents and fatal work-related diseases at region and country level. *J Safety Res* 2009;40(2):125-39. [CrossRef]
6. Aydemir M. İşçi sağlığı ve iş güvenliğini sağlama açısından işverenin yükümlülüğü kamu - iş. *İş Hukuku ve İktisat Dergisi* 1995;4(1):79-99.
7. The Laws of Republic of Turkey No. 5502, 2th Section, 11th Article. Available from: www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5502.pdf (accessible date: 05.02.2019).
8. The Laws of Republic of Turkey No. 5510, 2th Section, 20th Article. Available from: www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5510.pdf (accessible date: 05.02.2019).
9. Ucuncu K. 2014 yılı SGK İş Kazası İstatistiklerinin Analizi. Available from: <http://www.isteguvencilik.tc/2014%20SGK%20Analiz.pdf> (accessible date: 05.02.2019).
10. Social Security Institution's Statistical Yearbooks, The Ministry of Labour and Social Security, Republic of Turkey: Sosyal Güvenlik Kurumu Yayınları; 2010 - 2015. Available from: http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari (accessible date: 05.02.2019).
11. Paneth N. EPI 810: Epidemiyolojiye Giriş. Available from: <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/epidemiyoloji8.pdf> (accessible date: 05.02.2019).
12. Hayran O. Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve İstatistik Yöntemler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012. p. 336.
13. Control CfD, Prevention. Principles of epidemiology in public health practice: an introduction to applied epidemiology and biostatistics. Atlanta, GA: US Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Office of Workforce and Career Development; 2006.
14. Lwanga SK, Tye C-Y, Ayeni O. Teaching Health Statistics: Lesson and Seminar Outlines: ERIC; 1999.
15. Akbulut I, Sabuncu H. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemi, Epidemiyoloji Prensip ve Uygulamalar. 1 ed: Sistem Yayıncılık; 1993. p. 81-111.
16. Yaffee RA. Elementary Epidemiological Analysis with STATA-classnotesNewYork. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Robert_Yaffee/publication/228772429_Elementary_Epidemiological_Analysis_with_STATA_class_notes/links/0c960520a60581c148000000/Elementary-Epidemiological-Analysis-with-STATA-class-notes.pdf (accessible date: 05.02.2019).
17. Strategic Plan, The Ministry of Labour and Social Security, Republic of Turkey. Available from: <http://www.sp.gov.tr/tr/stratejik-plan/kurum/180/Aile+ve+Sosyal+Politikalar+Bakanligi> (accessible date: 05.02.2019).

COMPUTERISED DESIGNING OF DOXORUBICIN WITH BREAST CANCER CELLS

DOKSORUBİSİNİN MEME KANSERİ HÜCRELERİ İLE BİLGİSAYARLI TASARIMI

Leyla TÜRKER ŞENER¹ , Serda KECEL GÜNDÜZ² , Aziz ŞENER³ , Bilge BIÇAK^{2,4} , Yağmur KÖKCÜ⁴ ,
Ayşen E. ÖZEL² , Işıl ALBENİZ¹ 

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Faculty of Sciences, Department of Physics, Istanbul, Turkey

³Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

⁴Cerrahpasa - Istanbul University, Graduate School of Engineering and Sciences, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: L.T.Ş. 0000-0002-7317-9086; S.K.G. 0000-0003-0973-8223; A.Ş. 0000-0003-0507-647X; B.B. 0000-0003-1147-006X; Y.K. 0000-0003-1570-2390; A.E.Ö. 0000-0002-8680-8830; İ.A. 0000-0002-6005-5164

Cite this article as: Türker Şener L, Kecele Gündüz S, Şener A, Bıçak B, Kökcü Y, Özel AE, et al. Computerised designing of doxorubicin with breast cancer cells. J Ist Faculty Med 2019;82(1):40-6. doi: 10.26650/IUITFD.0005

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the type of cancer that starts in breast cells and has the highest incidence in the world after lung cancer. Doxorubicin is widely used in the treatment of some leukemia and Hodgkin's lymphoma, as well as in the treatment of bladder, breast, stomach, lung, ovary, thyroid, soft tissue sarcoma, multiple myeloma and other cancers. We want to determine the binding interaction of Doxorubicin in the active site of the Galectin-3 with ASN-48, ARG-32, ASN-62 and GLU-72 residues, conformation and docking score energies.

Material and Method: We used docking methods to detect the efficiency of Doxorubicin at breast cancer cells, clarify the role of Galectin-3 and elucidate the interaction between Galectin-3 and Doxorubicin.

Results: The docking score obtained for Doxorubicin in the active site of the Galectin-3 protein was -5.32 kcal/mol. In to the active site of protein, Doxorubicin was bound with strong hydrogen bond by the residue ASN-48, ARG-32, ASN-62 and GLU-72, and a salt bridge with the same amino acid residue were established and stability was achieved.

Conclusion: The development of specific therapies targeting cancer stem cells may provide hope for prolonging the life span and improving quality.

Keywords: Docking, breast cancer, Galectin-3, Doxorubicin

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, meme hücrelerinde başlayan ve akciğer kanserinden sonra dünyada en yüksek insidansa sahip olan kanser türüdür. Doksorubisin, bazı lösemi ve Hodgkin lenfomasının yanı sıra mesane, meme, mide, akciğer, yumurtalık, tiroid, yumuşak doku sarkomu, multipl miyeloma ve diğer kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Çalışmamızda; Doksorubisin'in Galectin 3'ün aktif bölgesinde yer alan, ASN-48, ARG-32, ASN-62 ve GLU-72 rezidüleri ile yaptığı bağlanma etkileşimlerini, konformasyonlarını ve doking skor enerjilerini belirlemek istedik.

Gereç ve Yöntem: Meme kanseri hücrelerinde Doxorubicin etkinliğini tespit etmek, Galectin-3 rolünü netleştirmek ve Galectin-3 ve Doksorubisin arasındaki etkileşimi aydınlatmak için doking yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm konformerler arasında Doksorubisin Galectin-3 proteini ile en iyi kenetlenme sonucunu -5,32 kcal/mol doking skoruna sahip konformer vermiştir. Doksorubisin güçlü hidrojen bağları ile ASN-48, ARG-32, ASN-62 ve GLU-72 rezidülerine bağlanmış ve aynı amino asit rezidüleri ile bir tuz köprüsü de kurarak, kararlılık sağlanmıştır.

Sonuç: Kanser kök hücrelerini hedef alan spesifik tedavilerin geliştirilmesi açısından, yaşam süresinin uzatılması ve kalitenin artırılması için bu çalışmanın umut sağlayabilir olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Doking, meme kanseri, Galectin-3, Doksorubisin

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: leylasen@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi/Received Date: 03.08.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.01.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

The highest incidence and mortality rate of all cancers in the female population is breast cancer (1, 2). It is estimated that there are approximately 2.5 million survivors of breast cancer in the US (3). This figure will expand to 3.4 million in 2015, representing an increase of 31% (4). The millions more worldwide are probably grossly underestimated because of the poor or inefficient reporting systems and the lack of reliable cancer registries in third-world countries (5, 6).

Molecular characteristics of the tumor are important for breast cancer treatment (6, 7). Anthracycline drugs such as doxorubicin are first extracted from *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Doxorubicin is used in the treatment of several cancers including breast, lung, gastric, ovarian, thyroid, non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, sarcoma, and pediatric cancers (8–10). The biggest side effect of doxorubicin is cardiotoxicity (11-15).

Galectin-3 is an endogenous carbohydrate-binding protein that has been shown to have a variety of cellular functions (16). Galectin-3 may increase or decrease apoptosis depending on cell type and stimulus. Overexpression of galectin-3 in breast carcinoma cells makes cells resistant to chemotherapeutic drugs (17, 18).

Various in vitro assays and theoretical calculation methods have been used to detect the efficiency of Doxorubicin in various breast cancer cells, clarify the role of Galectin-3 and elucidate the interaction between Galectin-3 and Doxorubicin.

Molecular docking is one of this methods to detect interaction of proteins. This method has become an increasingly important tool for new effective drug discovery. The molecular docking can be used to make model for the interaction between a small molecule (ligand) and a protein (receptor) at an atomic level; which allows us to understand the basic biochemical processes, enabling us to characterize the behavior of small molecules in the binding site of target proteins (19, 20).

MATERIALS AND METHODS

Molecular Docking

Using the Glide SP (standard precision) module of the Maestro version 11.4 in the Schrodinger Software program (Schrödinger Release 2017-4: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017) (21-23) the docking calculations were performed. To prepare ligand for docking calculations, first, the most stable conformation of Doxorubicin was generated from the result of the molecular dynamic calculation, and then was prepared to optimization by the Lig Prep tool in the Maestro 11.4 version of the Schrödinger Software program using the OPLS force

field (24). After selecting the ionization states at pH 7.0 \pm 2.0, possible stereoisomers were produced for the ligand. Because of Doxorubicin induces the expression of galectin-3 in breast cancer cell line and in primary tumors from breast cancer patients, we choose galectin-3 (25) (PDB code: 2XG3) which could be a potential target to prevent Doxorubicin induced chemo resistance in breast cancer. By using SWISS-MODEL server, the crystal structure obtained from the protein data bank was arranged to get a better protein homology model (26). All water was removed, polar hydrogens were added, bond orders were assigned, charges were defined using PROPKA (27) at pH 7.0, and galectin-3 was optimized by using the Protein Preparation Wizard tool (28). Energy minimization was carried out by preferring 0.3Å² RMSD and the OPLS3 force field to converge heavy atoms. To generate a grid, receptor grid generation tool was used; a cubic box was formed that centered on the centroid of the ligand with specific dimensions. By defining routable groups of an active site of protein, ligand-receptor docking was occurred. Absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties were also calculated using the Qik-Prop module of the Schrodinger software to specify the physicochemical and biological functional properties such as the molecular weight (MW), percent human oral absorption, predicted octanol/water partition coefficient (QPlogPo/w), polar surface area (PSA), and number of violations of Lipinski's rule of five (29), which is important for generating an effective drug in new drug development.

RESULTS

Molecular Docking Results

The docking score obtained for Doxorubicin in the active side of the Galectin-3 protein was -5.32 kcal/mol, as shown in Table 1 and Figure 1. The binding pocket of the Galectin-3 (2XG3.pdb) protein has a hydrophobic, polar, positive charged and negative charged regions as indicated by the green, blue, dark blue and orange respectively. The most likely binding position between Galectin-3

Table 1. The conformation and docking score energies

Ligand	Docking Score (kcal/mol)
1	-5.32
2	-5.19
3	-4.75
4	-4.72
5	-4.59
6	-4.57
7	-4.55
8	-4.50

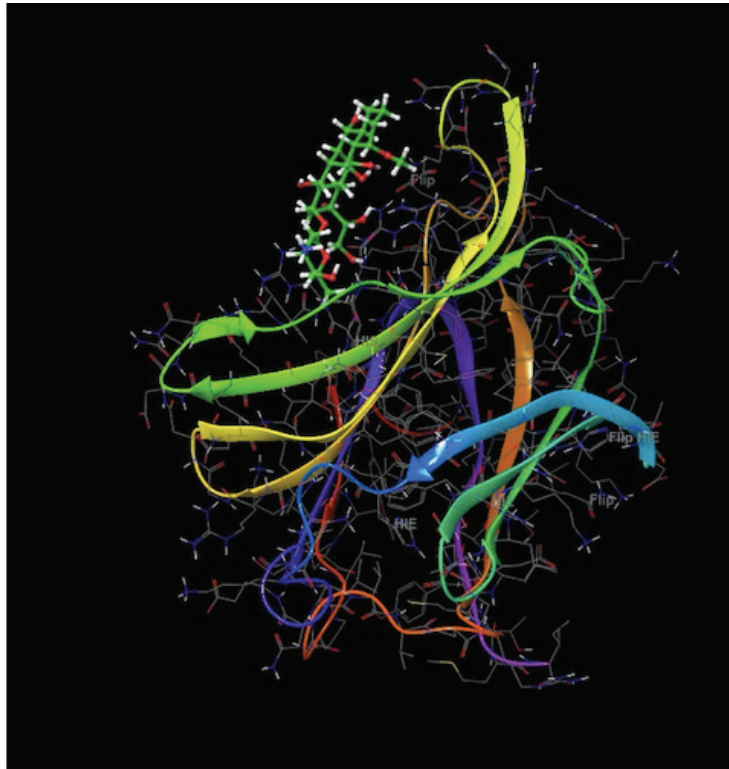


Figure 1: The docked molecular structure of Doxorubicin and Galectin-3

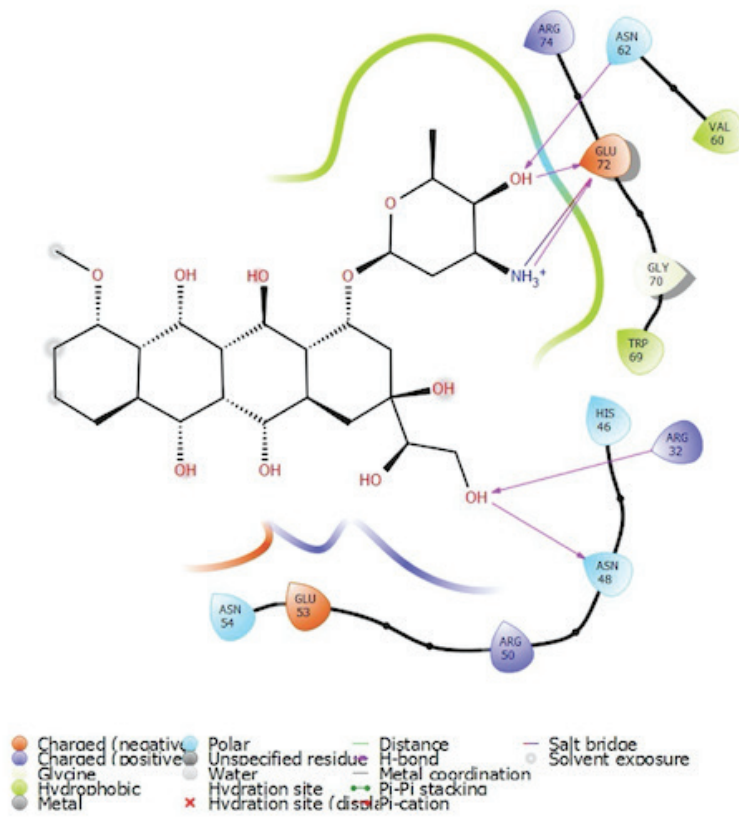


Figure 2: 2D ligand interaction of Doxorubicin in the active side of Galectin-3

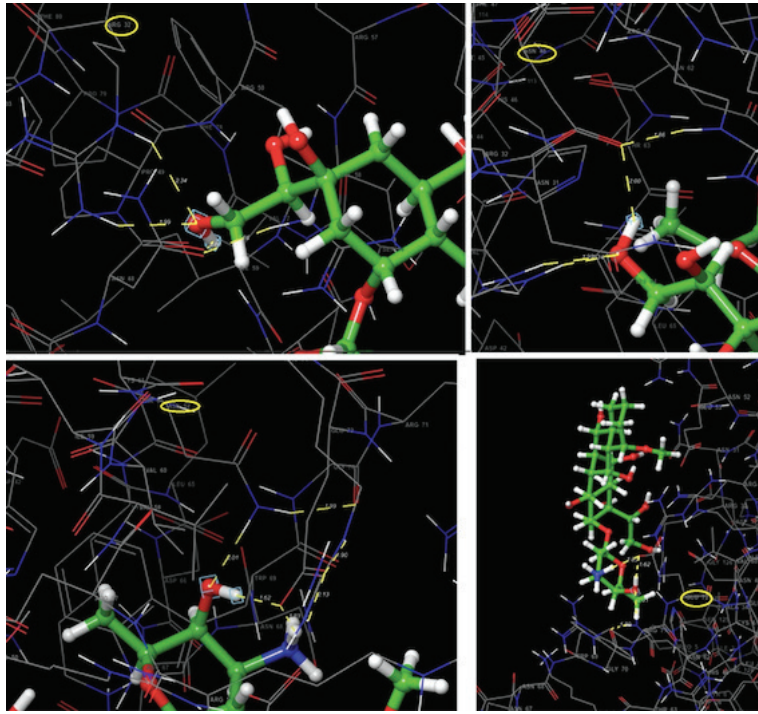


Figure 3: The binding interaction of Doxorubicin in the active side of the Galectin-3 with ASN-48, ARG-32, ASN-62 and GLU-72 residues

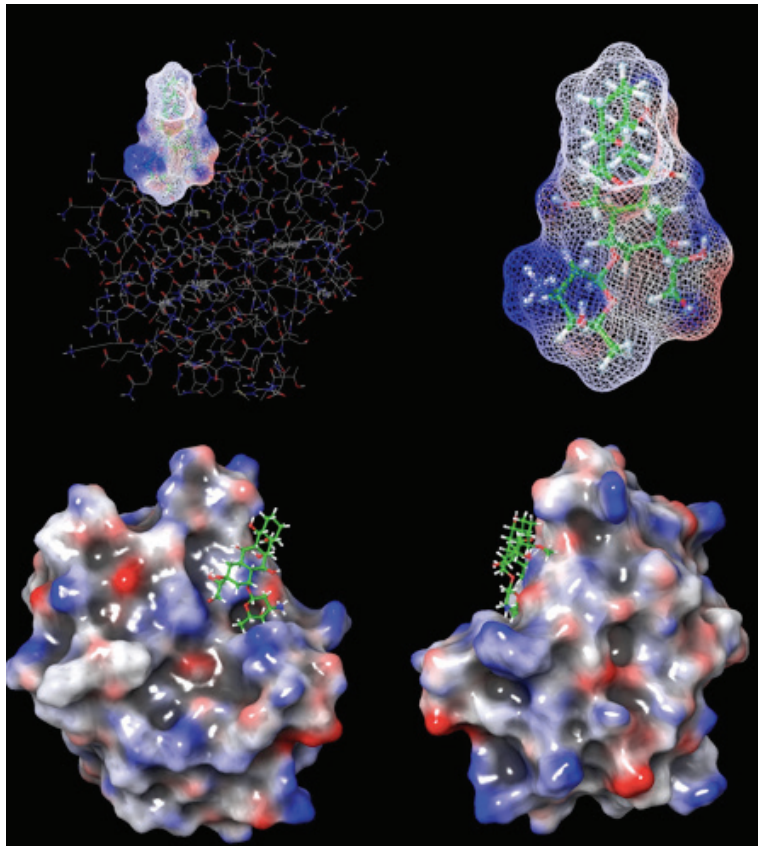


Figure 4: The electrostatic potential of Galectin-3 and Doxorubicin

protein and Doxorubicin was determined by hydrogen bonds represented by the purple line and were picturized in the 2D ligand interaction graph in Figure 2. In to the active site of protein, Doxorubicin was bound with strong hydrogen bond by the residue ASN-48 (2 Å), ARG-32 (2.34 Å and 1.99 Å), ASN-62 (2.01 Å) and GLU-72, (1.83 Å and 1.62 Å) and a salt bridge with the same amino acid residue were established and stability was achieved. The binding interactions of Doxorubicin with ASN-48, ARG-32, ASN-62 and GLU-72 residues were also shown in Figure 3.

The electrostatic potential map surfaces of the Doxorubicin and Galectin-3 protein were also constituted to define the regions that were electron-rich and elec-

tron-poor. The lowest potential (electron-rich) regions were expressed in red; while those with the highest potential (electron poor) were shown in blue. The electrostatic potential of Galectin-3 and Doxorubicin were also shown in Figure 4.

The pharmacokinetic parameters of drugs such as their permeability towards QPlogP for octanol/gas, QPlogP for octanol/water, PlogS for aqueous solubility, P log K hsa Serum Protein Binding, Predicted CNS Activity, Caco-2 Permeability, skin permeability, the blood-brain barrier, percentage oral absorption were also calculated and tabulated using the Qik Prop application of the Maestro software package in Table 2.

Table 2. The ADME properties of Doxorubicin

Property	Value	Recommended
Solute Molecular Weight	= 561.668	(130.0 / 725.0)
Solute Dipole Moment (D)	= 8.379	(1.0 / 12.5)
Solute Total SASA	= 810.135	(300.0 / 1000.0)
Solute Hydrophobic SASA	= 511.383	(0.0 / 750.0)
Solute Hydrophilic SASA	= 298.752	(7.0 / 330.0)
Solute Carbon Pi SASA	= 0.000	(0.0 / 450.0)
Solute Weakly Polar SASA	= 0.000	(0.0 / 175.0)
Solute Molecular Volume (A ³)	= 1.589.762	(500.0 / 2000.0)
Solute vdW Polar SA (PSA)	= 200.070	(7.0 / 200.0)*
Solute No. of Rotatable Bonds	= 14.000	(0.0 / 15.0)
Solute as Donor - Hydrogen Bonds	= 10.000	(0.0 / 6.0)*
Solute as Acceptor - Hydrogen Bonds	= 18.750	(2.0 / 20.0)
Solute Globularity (Sphere = 1)	= 0.813	(0.75 / 0.95)
Solute Ionization Potential (eV)	= 9.913	(7.9 / 10.5)
Solute Electron Affinity (eV)	= -1.778	(-0.9 / 1.7)*
Predictions for Properties:		
QP Polarizability (Angstroms ³)	= 48.479M	(13.0 / 70.0)
QP log P for hexadecane/gas	= 17.269M	(4.0 / 18.0)
QP log P for octanol/gas	= 41.651M	(8.0 / 35.0)*
QP log P for water/gas	= 33.727M	(4.0 / 45.0)
QP log P for octanol/water	= -1.812	(-2.0 / 6.5)
QP log S for aqueous solubility	= -1.553	(-6.5 / 0.5)
QP log S - conformation independent	= -1.734	(-6.5 / 0.5)
QP log K hsa Serum Protein Binding	= -1.050	(-1.5 / 1.5)
QP log BB for brain/blood	= -2.894	(-3.0 / 1.2)
No. of Primary Metabolites	= 9	(1.0 / 8.0)*
Predicted CNS Activity (-- to ++)	= --	
HERG K+ Channel Blockage: log IC50	= -5.282	(concern below -5)
Apparent Caco-2 Permeability (nm/sec)	= 3	(<25 poor
Apparent MDCK Permeability (nm/sec)	= 1M	(<25 poor
QP log Kp for skin permeability Jm	= -7.744	(Kp in cm/hr)
Lipinski Rule of 5 Violations	= 3	(maximum is 4)
Jorgensen Rule of 3 Violations	= 2	(maximum is 3)
% Human Oral Absorption in GI (+-20%)	= 0	(<25% is poor)
Qual. Model for Human Oral Absorption	= low	(>80% is high)

CONCLUSIONS

The molecular docking approach can be used to model the interaction between a small molecule (ligand) and a protein (receptor) at an atomic level; which allows us to understand the basic biochemical processes, enabling us to characterize the behavior of small molecules in the binding site of target proteins.

In this study; by examining the interaction between doxorubicin and Galectin-3, the most stable binding exposure between all binding poses were determined. Characterization of the interaction between ligand and protein and ADME profiles were also obtained as a result of molecular docking calculations.

When this tables are examined; The octanol / water value is -1.812, and this value (suggested values-2, 6.5) appears to be within the acceptable range, although the molecular weight of doxorubicin is acceptable at 561,668 (recommended values 130-725). The development of specific therapies targeting cancer stem cells may provide hope for prolonging the life span and improving quality.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- L.T.Ş., S.K.G.; Data Acquisition- L.T.Ş., S.K.G., Y.K.; Data Analysis/Interpretation- L.T.Ş., S.K.G.; Drafting Manuscript- L.T.Ş., A.Ş., S.K.G.; Critical Revision of Manuscript- I.A., S.K.G.; Final Approval and Accountability- L.T.Ş., S.K.G., A.Ş., B.B., Y.K., A.E.Ö., I.A.; Technical or Material Support- L.T.Ş., S.K.G., I.A., A.E.O.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study is supported by Istanbul University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project Number: 25945.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- L.T.Ş., S.K.G.; Veri Toplama- L.T.Ş., S.K.G., Y.K.; Veri Analizi/Yorumlama- L.T.Ş., S.K.G.; Yazı Taslağı- L.T.Ş., A.Ş., S.K.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- I.A., S.K.G.; Son Onay ve Sorumluluk- L.T.Ş., S.K.G., A.Ş., B.B., Y.K., A.E.Ö., I.A.; Malzeme ve Teknik Destek- L.T.Ş., S.K.G., I.A., A.E.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası 25945.

REFERENCES

1. Lovitt CJ, Shelper TB, Avery, VM. Doxorubicin resistance in breast cancer cells is mediated by extracellular matrix proteins. *BMC Cancer* 2018;18(1):41. [CrossRef]
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90. [CrossRef]
3. Demark-Wahnefried W, Campbell KL, Hayes SC. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer* 2012;118(Suppl. 8):2277-87. [CrossRef]
4. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2345-51. [CrossRef]
5. Gonzales JF, Barnard ND, Jenkins DJ, Lanou AJ, Davis B, Saxe G, Levin S. Applying the precautionary principle to nutrition and cancer. *J Am Coll Nutr* 2014;33(3):239-46. [CrossRef]
6. Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J* 2015;19(2):48-79. [CrossRef]
7. Kontoyannis A, Sweetland H. Adjuvant therapy for breast cancer. *Surgery (Oxford)* 2007;25(6):272-5. [CrossRef]
8. Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Adjuvant systemic therapies in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013;93(2):473-91. [CrossRef]
9. Berman, AT, Thukral AD, Hwang WT, Solin LJ, Vapiwala N. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. *Clin Breast Cancer* 2013;13(2):88-94. [CrossRef]
10. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr med Chem* 2009;16(25):3267-85. [CrossRef]
11. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Oerezzi P, Pol C, et al. Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. Peuceetius* var. *caesius*. *Biotechno Bioeng* 1969;11(6):1101-10. [CrossRef]
12. Cortés-Funes H, Coronado C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7(2):56-60. [CrossRef]
13. Weiss RB, The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? In: *Seminars in oncology*. Elsevier 1992: p. 670-86.
14. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-79. [CrossRef]
15. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and Genomics* 2011;21(7):440-6. [CrossRef]
16. Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J* 2002;19(7-9):507-15. [CrossRef]
17. Choi JH, Chun KH, Raz A, Lotan R. Inhibition of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide-induced apoptosis in breast cancer cells by galectin-3. *Cancer Biol Ther* 2004;3(5):447-52. [CrossRef]
18. Takenaka Y, Fukumori T, Yoshii T, Oka N, Inohara H, Kim HR, et al. Nuclear export of phosphorylated galectin-3 regulates its antiapoptotic activity in response to chemotherapeutic drugs. *J Mol Sci* 2004;24(10):4395-406. [CrossRef]
19. Meng Xuan-Yu, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des* 2011;7(2):146-57. [CrossRef]

20. McConkey BJ, Sobolev V, Edelman M. The performance of current methods in ligand–protein docking. *Curr Sci* 2002;83(7):845-56.
21. Friesner RA, Murphy RB, Repasky MP, Frye LL, Greenwood JR, Halgren TA, et al. Extra precision glide: Docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein– ligand complexes. *J Med Chem* 2006;49(21):6177-96. [\[CrossRef\]](#)
22. Halgren TA, Murphy RB, Friesner RA, Beard HS, Frye LL, Pollard WT, et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening. *J Med Chem* 2004;47(7):1750-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, Repasky MP, et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem* 2004;47(7):1739-49. [\[CrossRef\]](#)
24. Harder E, Damm W, Maple J, Wu C, Reboul M, Yu Xiang J, et al. OPLS3: a force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins. *J Chem Theory Comput* 2015;12(1):281-96. [\[CrossRef\]](#)
25. Guha P, Bandyopadhyaya G, Polumuri SK, Chumsri S, Gade P, Kalvakolanu DV, et al. Nicotine promotes apoptosis resistance of breast cancer cells and enrichment of side population cells with cancer stem cell-like properties via a signaling cascade involving galectin-3, $\alpha 9$ nicotinic acetylcholine receptor and STAT3. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(1):5-22. [\[CrossRef\]](#)
26. Bienert S, Waterhouse A, de Beer, Tjaart A. P. Tauriello G, Studer G, Bordoli L et al. The SWISS-MODEL Repository—new features and functionality. *Nucleic Acids Res* 2016;45(D1):D313-D319. [\[CrossRef\]](#)
27. Søndergaard CR, Olsson MH, Rostkowski M, Jensen JH. Improved treatment of ligands and coupling effects in empirical calculation and rationalization of pKa values. *J Chem Theory Comput* 2011;7(7):2284-95. [\[CrossRef\]](#)
28. Sastry GM, Adzhigirey M, Day T, Annabhimoju R, Sherman W. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *J Computer-Aided Mol Design* 2013;27(3):221-34. [\[CrossRef\]](#)
29. Oprea TI, Gottfries J. Toward minimalistic modeling of oral drug absorption. *J Mol Graph Model* 1999;17(5-6): 61-74. [\[CrossRef\]](#)

SCOPOLAMINE-INDUCED CONVULSIONS IN FASTED RATS AFTER FOOD INTAKE: THE EFFECT OF DURATION OF FOOD DEPRIVATION

AÇ SIÇANLARA SKOPOLAMİN UYGULANMASI VE YEM VERİLMESİ İLE OLUŞAN KONVÜLSİYONLAR: YEM YOKSUNLUĞU SÜRESİNİN ETKİSİ

Aslı ZENGİN TÜRKMEN¹ , Asiye NURTEN¹ , Nurhan ENGİNAR² 

¹Istanbul Yeni Yüzyıl University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: A.Z.T. 0000-0002-8309-8431; A.N. 0000-0001-7847-1716; N.E. 0000-0002-2225-0460

Cite this article as: Zengin Türkmen A, Nurten A, Enginar N. Scopolamine-induced convulsions in fasted rats after food intake: The effect of duration of food deprivation. J Ist Faculty Med 2019;82(1):47-51. doi: 10.26650/IUITFD.411169

ABSTRACT

Objective: Mice and rats fasted for 2 days and then treated with antimuscarinic drugs, scopolamine or atropine, develop convulsions soon after food intake. It has been demonstrated that deprivation of food for less than 48 h also causes convulsions in mice. Since there are differences in characteristics of the seizures between mice and rats, the present study evaluated whether rats also develop convulsions after being deprived of food for 3-24 h.

Material and Method: Rats were deprived of food for 3, 6, 18, 24 and 52 h. At the time of testing, the animals were treated i.p. with saline or 3 mg/kg scopolamine and given food 20 min later. All animals were observed for 30 min, checking for the incidence and onset of convulsions.

Results: The fasted animals treated with scopolamine developed convulsions after food intake. The incidence of convulsions was statistically significant in the 6, 18, 24 and 52 h deprived animals. However, neither the incidence nor the latency to seizures showed differences with respect to duration of food deprivation or fasting-induced weight loss.

Conclusion: The present results demonstrate that the scopolamine treated rats that fasted for 24 h or less developed seizures after refeeding intake, indicating that food deprivation in itself, rather than its duration, seems to be the principal factor in the development of these convulsions.

Keywords: Scopolamine, convulsion, food deprivation, rat

ÖZET

Amaç: İki gün aç bırakıldıktan sonra antimuskarinik, skopolamin veya atropin uygulanan fare ve sıçanlar yeniden yedikten hemen sonra konvülsiyon geçirmektedirler. Farelerin 48 saatten daha kısa süre yemden yoksun bırakılmasıyla da konvülsiyon oluştuğu gösterilmiştir. Fare ve sıçanlar arasında nöbet özelliklerinde farklar olduğu için, bu çalışmada 3-24 saat açlık sonrası sıçanlarda konvülsiyon oluşumu araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sıçanlar 3, 6, 18, 24 ve 52 saat yemden yoksun bırakıldı. Açlık sonrası, hayvanlara serum fizyolojik veya 3 mg/kg skopolamin i.p. uygulandı ve 20 dakika sonra yem verildi. Tüm hayvanlar konvülsiyon sıklığı ve konvülsiyon başlama süresi için 30 dakika izlendi.

Bulgular: Skopolamin uygulanan aç hayvanlar yem yedikten sonra konvülsiyon geçirdi. Konvülsiyon sıklığı 6, 18, 24 ve 52 saat yemden yoksun bırakılan hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak nöbet sıklığı ve başlama süresi açısından, yem yoksunluğu süresi veya açlığa bağlı ağırlık kaybı ile ilişkili bir farklılık ortaya çıkmadı.

Sonuç: Bu sonuçlar, 24 saat veya daha kısa süre aç bırakıldıktan sonra skopolamin uygulanan sıçanlarda yeniden yedikten sonra konvülsiyon oluştuğunu göstererek; sürenin değil, yemden yoksun kalmanın konvülsiyon oluşumunda ana etken olabileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Skopolamin, konvülsiyon, yem yoksunluğu, sıçan

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: asli.zengin@yeniyyuzuil.edu.tr

Geliş tarihi/Received Date: 30.03.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.12.2018

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

Mice and rats treated with scopolamine or atropine develop convulsions soon after being allowed to eat ad lib after fasting for 2 days (1, 2). Deprivation of food for 48 h produces significant changes in the kinetics of [³H] glutamate binding in the brain which are partly antagonized by scopolamine treatment and food intake. The additive effect of scopolamine treatment and access to food is essential in the induction of convulsions. All of the complicated acts that occur during eating (e.g. chewing and swallowing movements, smelling and tasting) and stimulation of the amygdala by repetitive oral and masticator movements are suggested to be triggers and underlying factors, because convulsions develop only after solid food intake, but not slurry or fluid feeding (3). Food deprivation in itself, but not its hypoglycemic consequence, seems to be critical in the development of convulsions, because prevention of hypoglycemia by glucose intake during fasting has no preventive effect. Chlorpromazine, haloperidol, noncompetitive N-methyl-D-aspartate (MK-801), clonidine and tizanidine provide effective treatments. However, most of the major and new antiepileptic drugs in clinical use are ineffective in suppressing the seizures (1, 4). Interestingly, the trigger factors and manifestations of the seizures evoked by eating in patients and fasted animals bear some similarities (5).

Various neurochemical changes have been reported in short- and long-term food deprived animals (6-8). Deprivation or restriction of food and subsequent body weight loss has been found sufficient to induce behavioral and cellular effects (6, 9). These findings might be evaluated as deprivation- and/or weight loss-induced contributing factors in the occurrence of convulsions in fasted animals. After fasting for 48 h, mice fall to approximately 80-85% of the starting body weights. Rats are more resistant to fasting and only lose 8-9% after the same period of deprivation. Thus, fasting was prolonged in rats to 52 h to yield at least 10-12% weight loss (2). Mice and rats also differ in seizure stages, response to antiepileptic drugs (2), and strain-related sensitivity to seizures (10). Shortening of the food deprivation period showed that fasting for even brief periods results in seizures in mice (11). The present study was performed to evaluate whether rats also develop convulsions after fasting for varying lengths of time less than 52 h.

MATERIALS AND METHODS

Animals

All studies were approved by the Istanbul University Local Ethics Committee on Animal Experiments (39/05.07.2007) and were in accordance with EU Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes.

Experiments

Inbred male Wistar albino rats (280-300 g) were weighed and deprived of food for 3, 6, 18, 24 and 52 h. During the fasting period, animals had free access to water. At the time of testing, animals were reweighed and treated i.p. with 3 mg/kg scopolamine hydrobromide (Sigma, St Louis, MO) or saline (n=7-9) and were then individually placed in wire mesh cages. Twenty minutes later, they were given food pellets and allowed to eat ad libitum. All animals were observed for 30 min for the incidence and onset of convulsions. Stages of seizure activity were; (0) no difference; (1) freezing; (2) tongue protrusion and neck spasms; (3) forelimb clonus; (4) forelimb clonus and tonic activity in the upper part of the body with rearing and/or falling over; (5) generalized convulsions with rearing, falling over and jumping. The animals were also observed for myoclonus of hindlimbs. A convulsive response was assessed as repeated (at least twice) buccal movements with an opening of the mouth and protrusion of the tongue with neck spasms (stage 2+). The onset of convulsions was defined as the time between refeeding and stage 2 activity. The incidence of convulsions was expressed as the percentage of animals displaying either stage 2+, 3, 4 or 5 activity. Experiments were carried out between 08:00 and 15:00 in a temperature controlled (21±2°C) quiet room. Observers were blind to the treatments.

The saline treated control animals did not even exhibit stage 1 activity. Therefore, in the tables, "Control" group refers to control groups in all deprivation regimens. Scopolamine treatment given to the control animals showed no effect on seizure susceptibility, regardless of the food deprivation duration (data not shown).

Statistical analysis

The body weight loss and onset of convulsions data were evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni multiple test and Tukey test, respectively. Fisher's exact test (n<20) was used for the evaluation of the frequency of the incidence of convulsions and seizure stages.

RESULTS

After fasting for 3, 6, 18, 24 and 52 h, the body weights of the animals fell to 98.5, 98.3, 95.5, 93.6 and 89.2% of the initial body weights, respectively. Food deprivation for 18, 24 and 52 h caused significant weight loss $F(4,36)=142.913$; $P<0.001$.

Scopolamine treatment caused convulsions in rats deprived of food for 6, 18, 24 and 52 h. When compared with the saline-treated control group, this effect was statistically significant in the 6-h ($P<0.01$), 18-h ($P<0.01$), 24-h ($P<0.05$) and 52-h ($P<0.05$) deprived groups (Table 1). The incidence of convulsions in the different time periods of deprivation (6, 18, 24 and 52 h) was insignificant when

Table 1: Effect of duration of food deprivation on the incidence and onset of scopolamine-induced convulsions in fasted rats after refeeding^a

Groups [n]	Convulsions Incidence (%)	Time of onset (min) (mean±SEM) ^b
Control [9]	0	-
Scopolamine 3 h fasted [7]	0	-
Scopolamine 6 h fasted [7]	86**	6.8±1.7
Scopolamine 18 h fasted [9]	78**	10.1±2.9
Scopolamine 24 h fasted [9]	56*	8.8±3.7
Scopolamine 52 h fasted [9]	56*	7.0±1.5

^aRats deprived of food for different periods of time were injected with saline or 3 mg/kg scopolamine and were given free access to food 20 min later.

^bCalculated from seizing animals.

[n] number of animals

* P<0.05, ** P<0.01, significantly different from control (saline) group, Fisher's Exact test.

Table 2: Number of animals showing seizure stages in each group in the experiment

Groups [n]	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 2+	Stage 3	Stage 4	Stage 5	Myoclonus of hindlimbs
Control [9]	9	-	-	-	-	-	-	-
Scopolamine 3 h fasted [7]	-	7	-	-	-	-	-	3
Scopolamine 6 h fasted [7]	-	-	1	-	5	-	1	-
Scopolamine 18 h fasted [9]	1	1	-	4	3	-	-	-
Scopolamine 24 h fasted [9]	1	3	-	4	-	1	-	1
Scopolamine 52 h fasted [9]	-	2	2	1	2	1	1	-

[n] number of animals

compared with each other. ANOVA yielded no statistically significant group effects for the onset of convulsions F(3,19)=0.384; P<0.05.

The seizure stages that developed in each group are given in Table 2. Myoclonus of hindlimbs occurred in 3 of 7 and 1 of 9 animals in the 3 h and 9 h deprived groups, respectively.

DISCUSSION

The present results demonstrate that rats deprived of food for 6 to 24 h develop convulsions after scopolamine treatment and food intake, as did the 52 h fasted animals. The development of a status-like activity, seizure behavior lasting for minutes, and recurrence of stages were common features in some of the seizing animals in all groups. As reported previously in the 52 h fasted rats (2), repetitive myoclonus of hindlimbs occurred starting before or after food intake in animals deprived of food for 3 or 24 h (Table 2). The percentage of animals displaying repeated buccal movements with an opening of the mouth and protrusion of the tongue with neck spasms

(either stage 2+, 3, 4 or 5) was statistically significant in the 6, 18, 24 and 52 h deprived groups. Animals in the 3 h deprived group only displayed stage 1 activity (Table 2). Continuous electroencephalogram (EEG) recordings from rats demonstrated an increased frequency of background activity and high-amplitude irregular spikes and sharp waves during stage 1 (unpublished data). The number of convulsing animals and the latency to develop convulsions was not significantly correlated with the length of food deprivation. Our previous study conducted on mice deprived of food for periods of 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 h showed that the incidence of convulsions was statistically significant in 2, 3, 12, 18 and 24 h fasted animals. Rats seem less prone to develop convulsions with shorter periods of fasting in comparison with mice because 6 h of fasting was required to reach the convulsive endpoint (stage 2+, 3, 4 or 5 activity).

Fasting for 3-52 h caused 1.5-10.8% body weight loss in rats. A marked effect of food deprivation on weight loss was observed at 18 h and thereafter. A deprivation or restriction of food and subsequent body weight loss

has been found sufficient to induce behavioral and cellular effects (6, 9, 12). However, in the present study, the convulsive response seemed to be unrelated to weight loss induced by fasting, because 6 h deprived animals develop convulsions without significant reductions in body weight. These results confirm previous findings that food deprivation or fasting stress, rather than the magnitude of weight loss, influences susceptibility to seizures (2, 11).

Based upon biochemical and behavioral data, we previously suggested adaptive adjustments in glutamatergic, dopaminergic and cholinergic systems as ways to meet the demands of food deprivation (11). Accordingly, our ongoing studies in mice evaluate fasting-induced M_1 and M_2 muscarinic receptor expression in different brain regions. Various neuroadaptive changes in the brain have been reported in rats deprived of food for 24 or 16-18 h (13, 14). However, the findings in the present study imply neuroadaptations as underlying mechanisms of these convulsions, which may occur even after a few hours of food deprivation in animals. Acute stress elicits a prominent form of synaptic plasticity in midbrain dopamine neurons (15) where basal extracellular dopamine levels are decreased by food deprivation (6). It has been suggested that acetylcholine and glutamate possess regulatory roles in dopaminergic function (16). Although speculative, food deprivation, which is regarded as a stressor, might also produce neuroadaptive changes in mesolimbic dopamine release, which mediates convulsions in fasted animals.

In conclusion, the present study demonstrates that deprivation of food for 6, 12, 18 and 24 h causes convulsions in scopolamine-treated and re-fed rats. In accordance with those observed in mice, the results indicate that convulsions are primarily affected by food deprivation stress, but not by weight loss, which provides additional data for the underlying mechanism(s) of this convulsion method.

Acknowledgement: The authors would like thank Mr. David F. Chapman (Language Editor, Istanbul Faculty of Medicine) for editing the manuscript.

Ethics Committee Approval: All studies were approved by the Istanbul University Local Ethics Committee on Animal Experiments (39/05.07.2007) and were in accordance with EU Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes.

Informed Consent: Not required.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- N.E., A.N., A.Z.T.; Data Acquisition- N.E., A.N., A.Z.T.; Data Analysis/Interpretation- N.E., A.N., A.Z.T.; Drafting Manuscript- N.E., A.N.,

A.Z.T.; Critical Revision of Manuscript- N.E., A.N., A.Z.T.; Final Approval and Accountability- N.E., A.N., A.Z.T.; Technical or Material Support- N.E., A.N., A.Z.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Teşekkür: Yazarlar, Sayın David F. Chapman'a (İstanbul Tıp Fakültesi Dil Editörü) metindeki dil düzeltmeleri için teşekkür ederler.

Etik Komite Onayı: Tüm çalışmalar İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi (39/05.07.2007) tarafından onaylandı ve bilimsel amaçlı kullanılan hayvanların korunmasına ilişkin 2010/63 / EU sayılı AB Direktifine uygun olarak yapıldı.

Bilgilendirilmiş Onam: Gerekli değil.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- N.E., A.N., A.Z.T.; Veri Toplama- N.E., A.N., A.Z.T.; Veri Analizi/Yorumlama- N.E., A.N., A.Z.T.; Yazı Taslağı- N.E., A.N., A.Z.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.E., A.N., A.Z.T.; Son Onay ve Sorumluluk- N.E., A.N., A.Z.T.; Malzeme ve Teknik Destek- N.E., A.N., A.Z.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

- Enginar N, Nurten A. Seizures triggered by food intake in antimuscarinic-treated fasted animals: Evaluation of the experimental findings in terms of similarities to eating-triggered epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(Suppl. 3):80-4. [\[CrossRef\]](#)
- Nurten A, Enginar N. The evaluation of antimuscarinic-induced convulsions in fasted rats after food intake. *Epilepsy Res* 2006;72(2-3):171-7. [\[CrossRef\]](#)
- Nurten A, Özerman B, Özen İ, Kara İ. The role of solid fluid intake in antimuscarinic-induced convulsions in fasted mice. *Epilepsy Behav* 2009;15(2):142-5. [\[CrossRef\]](#)
- Büget B, Zengin Türkmen A, Allahverdiyev A, Enginar N. Antimuscarinic-induced convulsions in fasted animals after food intake: Evaluation of the effects of levetiracetam, topiramate and different doses of atropine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch* 2016;389(1):57-62. [\[CrossRef\]](#)
- Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, Spina E, Mondello S, Labate A, et al. Generalized versus partial reflex seizures: a review. *Seizure* 2014;23(7):512-20. [\[CrossRef\]](#)
- Pothos EN, Creese I, Hoebel BG. Restricted eating with weight loss selectively decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and alters dopamine response to amphetamine, morphine, and food intake. *J Neurosci* 1995;15(10):6640-50. [\[CrossRef\]](#)
- Karami KJ, Coppola J, Krishnamurthy K, Llanos DJ, Mukherjee A, Venkatachalam KV. Effect of food deprivation and hormones of glucose homeostasis on the acetyl CoA carboxylase activity in mouse brain: a potential role of acc in the regulation of energy balance. *Nutr Metabol (Lond)* 2006;3:15. [\[CrossRef\]](#)

8. Wu Q, Lemus MB, Stark R, Bayliss JA, Reichenbach A, Lockie SH, et al. The temporal pattern of cfos activation in hypothalamic, cortical, and brainstem nuclei in response to fasting and refeeding in male mice. *Endocrinology* 2014;155(3):840-53. [\[CrossRef\]](#)
9. Hwang BH, Guntz JM. Downregulation of corticotropin-releasing factor mRNA, but not vasopressin mRNA, in the paraventricular hypothalamic nucleus of rats following nutritional stress. *Brain Res Bull* 1997;43(5):509-14. [\[CrossRef\]](#)
10. Enginar N, Nurten A, Zengin Türkmen A, Büyüklü Ç. Scopolamine-induced convulsions in fasted animals after food intake: Sensitivity of C57BL/6J mice and Sprague-Dawley rats. *Epilepsy Res* 2015;112:150-3. [\[CrossRef\]](#)
11. Enginar N, Nurten A, Özunal ZG, Zengin A. Scopolamine-induced convulsions in fasted mice: The effect of duration of food deprivation. *Epilepsia* 2009;50(1):143-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Squadrito F, Calapai G, Altavilla D, Cucinotta D, Zingarelli B, Campo GM, et al. Food deprivation increases brain nitric oxide synthase and depresses brain serotonin levels in rats. *Neuropharmacology* 1994;33(1):83-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Maniscalco JW, Rinaman L. Overnight food deprivation markedly attenuates hindbrain noradrenergic, glucagon-like peptide-1 and hypothalamic neural responses to exogenous cholecystokinin in male rats. *Physiol Behav* 2013;121:35-42. [\[CrossRef\]](#)
14. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003;37(4):577-82. [\[CrossRef\]](#)
15. Adell A, Artigas F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28(4):415-31. [\[CrossRef\]](#)

İLAÇ UYUMUNU BİLDİRİM ÖLÇEĞİ'NİN TÜRKÇE UYARLAMASININ GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI

THE VALIDITY AND RELIABILITY STUDY OF THE TURKISH ADAPTATION OF MEDICAL ADHERENCE REPORT SCALE

Esin TEMELOĞLU ŞEN¹ , Özlem SERTEL BERK¹ , Dilşad SİNDEL² 

¹İstanbul Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: E.T.Ş. 0000-0002-1941-4786; Ö.S.B. 0000-0002-3045-3903; D.S. 0000-0002-3034-4635

Cite this article as: Temeloğlu-Şen E, Sertel-Berk Ö, Sindel D. The validity and reliability study of the Turkish adaptation of the medical adherence report scale. J Ist Faculty Med 2019;82(1):52-61. doi: 10.26650/IUITFD.413637

ÖZET

Amaç: Kronik fiziksel hastalığı olan bireylerin ilaca uyum göstermesi tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Hastanın ilaç tedavisine uyumunu değerlendirmek hem uyumun tanımlanmasının zorluğu hem de hastanın olumsuz bildirmede zorlanması sebebiyle zor olmaktadır. Klinik araştırmalarda ve uygulamada ilaç uyumunu değerlendirmek için klinik ölçümler ve öz bildirim ölçüm araçları olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Hem ekonomik hem de tutarlı bir değerlendirme sunması sebebiyle öz bildirim ölçüm araçlarına alanda sıklıkla başvurulmaktadır. Türkçe literatürde ilaç uyumunu ölçen bazı ölçekler olmasına rağmen boyutsal ve jenerik değerlendirme sunan bir ölçeğin eksikliği dikkat çekmektedir. İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği (İÜBÖ) medikal tedavide ilaç uyumunu kısa ve doğru değerlendirmek amacıyla geliştirilen bir öz bildirim ölçeğidir. Bu çalışmanın amacı İÜBÖ'nün kronik fiziksel hastalığı olan bireylerde Türkçe güvenilirlik ve geçerliliğinin incelenmesidir.

Yöntemler: Araştırmanın örneklemini kronik fiziksel hastalığı nedeniyle farklı tanımlarla ayaktan tedavi gören ve ilaç kullanan yaşları 18 ile 65 arasında değişen 234 kişi oluşturmaktadır. Araştırmanın katılımcılarından Sosyodemografik Form, İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği (İÜBÖ), Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçeği-5 Boyut (EQoL-5D), Morisky Uyum Ölçeği (MUÖ) ve Kısa Semptom Envanterini (KSE) doldurmaları istenmiştir.

Bulgular: Uygulanan açımlayıcı (KMO=0,79; Barlett p=0,000) ve doğrulayıcı faktör analizleri (GFI=0,98, AGFI=0,93, CFI=0,97, NFI=0,96, sRMR=0,040, RMSEA=0,089) ölçeğin orijinal formu ile tutarlı olarak tek faktörlü yapıyı desteklediğini göstermiştir. Ayrıca, Türkçe formun iç tutarlılık katsayısı (Cronbach α =0,78) ve toplam madde korelasyonları (0,35 ile 0,71 arasında) orijinal versiyonla benzer psikometrik özelliklere sahip olduğunu desteklemiştir.

Sonuç: Yapılan çalışma, İÜBÖ'nün Türkçe formunun güvenilir ve geçerli bir ölçüm aracı olduğuna dair yeterli kanıtlar sunmaktadır. Ölçüm aracı bu haliyle farklı kronik hastalık tanısı ile takip edilen hastalarda ilaç uyumunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik fiziksel hastalık, ilaç uyumu, ilaç uyumunu bildirim ölçeği, güvenilirlik, geçerlik

ABSTRACT

Objective: The medication adherence of patients with chronic physical illnesses is an important aspect of the treatment. However it's difficult to assess the patient's adherence with medication treatment, both because of the difficulty of defining adherence and the patients reluctance for reporting nonadherence. Two different methods are used to evaluate medication adherence which employ clinical measures and self-report measures. Due to the fact that it provides an economical and consistent evaluation, self-report tools are frequently used in the field. Although there are some scales that measure medication adherence in the Turkish literature, the lack of a scale that provides dimensional and generic evaluation is noteworthy. Medication Adherence Report Scale (MARS) is a generic self report scale developed to assess medication adherence in medical treatment. The aim of this study is to examine the Turkish reliability and validity of MARS in patients with chronic physical illnesses.

Methods: The sample of the study consisted of 234 patients who were treated with different diagnoses in chronic physical illness. Participants were asked to fill in the Sociodemographic Form, Medication Adherence Report Scale (MARS), the European Quality of Life Scale-5 Dimension (EQoL-5D), the Morisky Adherence Scale (MAS), and the Brief Symptom Inventory (BSI).

Results: The exploratory (KMO=0.79; Barlett p=0.000) and confirmatory factor analysis (GFI=0.98, AGFI=0.93, CFI=0.97, NFI=0.96, srmR=0.040, RMSEA=0.089) revealed a uni-factor structure consistent with the original form. In addition, the internal consistency coefficient of the Turkish version (Cronbach α =0.78) and total item correlations (between 0.35 and 0.71) showed similar psychometric properties to those of the original version.

Conclusion: The study provides sufficient evidence that the Turkish version of the MARS is a reliable and valid measurement tool. Thus MARS can be used to assess medication adherence in cases of different chronic illnesses.

Keywords: Chronic physical disease, medication adherence, medication adherence report scale, reliability, validity

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: esin_tmgl@windowslive.com

Geliş tarihi/Received Date: 09.04.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.01.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Kronik hastalıklar, yavaş ilerleyen, üç ay veya daha uzun süren, birden fazla nedene sahip olabilen, yaşam kalitesini etkileyen, sürekli tıbbi hizmet gerektiren ve böylece bir kişinin günlük yaşantısını kısıtlayan zorlayıcı durumlar olarak tanımlanır (1). Biyomedikal model, kronik hastalıkların tedavisinde temel paradigma olarak kullanılmaktadır. Model, hastalığın nedenini bedeni oluşturan anatomik parçalarla açıklamaktadır. Tedavide ilaç, cerrahi müdahale ve teknolojik destekler kullanılmaktadır. İlaçla tedavi, kronik fiziksel hastalıklarda hem en sık hem de en uzun süreyle kullanılan yöntemdir (2). Uzun süren bu tedaviye uyum göstermek, hastalığın seyri etkileyen önemli değişkenlerden birisidir. Bir başka deyişle, kronik hastalığı olan hastalarda ilaç uyumu hastalığın tedavisi ve semptomların kontrolü için önemli bir sağlık davranışıdır (3, 4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, tedavi uyumu genel ya da medikal sağlık önerilerini içselleştirme, ilaç alma, diyetle uyum sağlama ve yaşam stilineki değişiklikleri devam ettirme gibi davranışların kesişimi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere uyum çok boyutlu bir kavramdır (5). İlaç tedavisine uyum ise hastanın ilaçlarının reçete edilmesi, ilaçlara başlama (ilk dozun alınacağı zamanlama), devam etme (kullanıldığı zaman içerisinde her dozun alınma özellikleri) ve ilaçları sonlandırma (ilacı almayı bırakma) süreçlerine ve bu süreçte aldığı önerileri uygulama kararlarının tümüne verilen isimdir (6, 7).

Uyumla ilgili 1960'ların sonundan beri birçok çalışma yürütülmektedir. Yapılan çalışmalar uyumu doğru değerlendirecek bir ölçek geliştirme, uyumla ilişkili faktörleri daha iyi anlamak ve uyumu arttıracak müdahaleler geliştirmeyi amaçlamaktadır. Ancak tüm bunlara rağmen hala kronik fiziksel hastalığı olan bireylerin neredeyse %50'sinin reçetelerini tarif edildiği gibi kullanmadığı dikkat çekmektedir (8-10). İlaç uyumunun düşük olması, hasta memnuniyetini düşürebilmesinin, kişilerin sağlıklı olma şansını ellerinden kaybetmesinin ve hastalanma/ölümlülük oranlarını arttırmasının yanında ülkelerin milli gelirine ciddi bir yük oluşturmaya ve kaynakların boşa harcanmasına neden olmaktadır. Yani ilaç uyumsuzluğunun bireysel ve küresel ölçekte çokça zararı bulunmaktadır. Bu nedenle hem teorik hem de pratik perspektifte ilaç uyumunun doğru değerlendirilmesi önem taşımaktadır (11, 12).

İlaç uyumu kavramı hem tanımının zorluğu ve karmaşıklığı (13) hem de uyumsuzluğun yarattığı kişisel rahatsızlıkla baş etmekte zorlanma ve sosyal istenirlik kaygısı (9) sebebiyle değerlendirilmesi zor bir kavramdır (14). İlaç uyumunu değerlendirmek amacıyla hasta günlükü, öz bildirim ölçeklerinin kullanımı gibi hastaların bildirimine dayalı ya da hap sayımı, kan sayımındaki ilaç oranına bakma, elektronik göstergeler gibi objektif ölçümler kullanılmaktadır. Bunca yöntemle rağmen, bir yöntemin diğerine göre üs-

tün olduğunu gösteren bir çalışma literatürde yer almamaktadır (9). Literatürde ilaç uyumunu değerlendirmede kısa ve doğru bir bilgilendirme sunan öz bildirim ölçeklerinin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (14). Morisky Uyum Ölçeği (MUÖ) bu amaçla en sık kullanılan jenerik ve ilaç uyum davranışına kapsamlı bir tanım getirmesi açısından önemli bir ölçektir. Ancak ölçek ilaç uyumunu kategorik bir değerlendirme ile var/yok olarak ele alması ve iç tutarlılık katsayısının düşüklüğü açısından eleştirilmektedir (15). MUÖ'nün sözü edilen bu dezavantajlarını da dikkate alarak geliştirilmiş ölçeklerden biri olan İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği (İUBÖ) (orijinal adıyla Medication Adherence Report Scale), olumsuz ilaç uyumu davranışını içeren beş farklı ifadeden (ilaç dozunu atlamaya karar vermek, ilacı almayı unutmak, ilaç dozunu değiştirmek, bir süreliğine ilaç alımını durdurmak ve tarif edildiğinden az doz almak) oluşmaktadır (16). İUBÖ, geliştirilen pek çok ölçeğin aksine uyum davranışının sürekliliğine vurgu yapmaktadır. Ancak bunun yanında ölçekten elde edilen toplam ilaç uyum puanına göre kategorik bir değerlendirme yapabilmek de mümkündür (16, 17).

Öte yandan ilaç uyumunu etkileyen pek çok değişken söz konusudur. Bunlardan ilkinin çoklu ilaç kullanımı olabileceği ifade edilmektedir. Çoklu ilaç kullanan bireylerin ilaç uyumlarının düşük olduğu belirtilmektedir (18, 19). İlaç uyumu ile ilişkili diğer değişkenler ise yaşam kalitesi ve psikolojik belirti düzeyidir. Literatürde ilaç uyumu yüksek olan bireylerin yaşam kalitelerinin yüksek ve psikolojik şikayetlerinin düşük olacağı belirtilmektedir (20,23). Yapılan çalışmalarda İUBÖ'nün yaşam kalitesi ile düşük ancak anlamlı ilişki gösterdiği (20, 22, 23), psikolojik belirtiler ile yüksek ve anlamlı ilişkide olduğu (21, 22) görülmüştür. Bu nedenle ölçeğin Türkçe adaptasyon çalışmasında yaşam kalitesi ve psikolojik belirtilerle olan ilişkisinin incelenmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

İUBÖ'nün orijinal çalışmasında ölçeğin tek faktörlü bir yapıdan oluştuğu, kriter ve ayırt edici geçerlilik bakımından iyi ve yeterli güvenilirliğe sahip olduğu (Cronbach Alpha=0.85) görülmüştür (16). Ölçek astım (24, 25), KOAH (26), kardiyovasküler hastalıklar (23), diyabet (27), inflamatuvar bağırsak hastalığı (28), depresyon (27) ve bipolar bozukluklar (24) gibi kronik hasta popülasyonlarında ilaç uyumu değerlendirmek için kullanılmaktadır (17). Bunun yanında ölçeğin Almanca, Danca, Hintçe, Arapça, Lehçe, Yunanca, Fransızca, İtalyanca ve İspanyolca dillerine de uyarlaması mevcut olup, uyarlama çalışmalarında orijinal form ile benzer psikometrik özellikler gösterdiği görülmektedir (11, 23).

Bu çalışmada İUBÖ'nün Türkçe uyarlamasının yapılması amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda yapı geçerliği kapsamında ölçeğin faktör yapısının orijinalindeki gibi tek boyutlu olması, maddelerin ayırt edici olması, aynı zamanda yakınsak geçerliği için, ilaç uyumunu ölçen başka bir öl-

çüm aracı ile de güçlü ilişki gösteriyor olması beklenmektedir. Yanı sıra ilaç uyum davranışının yukarıda da özetlendiği üzere ilişkili olabildiği önemli değişkenler olan yaşam kalitesi ve psikolojik sağlıkla da yine anlamlı ilişkiler gösteriyor olması öngörülmektedir. Ayrıca, ayırt edici geçerlilik kapsamında çoklu tanının ilaç uyumu toplam puanı üzerindeki etkisinin de değerlendirilmesi planlanmaktadır. Ölçeğin güvenilirliği açısından da yeterli iç tutarlık göstermesi beklentiler arasındadır.

YÖNTEMLER

Katılımcı Özellikleri

Örnekleme en fazla iki kronik fiziksel hastalık tanısı almış, ayaktan tedavi gören ve sürekli ilaç kullanan yetişkin 234 hasta oluşturmaktadır. Kronik fiziksel hastalıklar ICD 10 kodları temel alınarak sınıflandırılmıştır (29). Katılımcıların hastalık türleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Örnekleme oluşturan 61 (%26) hastanın birden fazla kronik fiziksel hastalığı olduğu görülmüştür. Katılımcıların yaşları 18 ile 65 (ort: 44,48; ss: 13,21) arasında değişmektedir. Örneklemin %76'sı kadın (n=178), %24'ü (n=56) erkek; %68'i evli, %20'si bekar; %3'ü boşanmış ve %7'si dul; %7'si okuma yazma bilmeyen, %25'i ilkökul mezunu, %11'i ilköğretim mezunu, %33'ü lise mezunu, %6'sı yüksekokul mezunu, %14'ü üniversite mezunu ve %6'sı lisansüstü eğitimi almıştır. Katılımcılardan %6'sı gelir seviyesini alt, %12'si alt orta, %76'sı orta ve %6'sı üst orta olarak algılamakta; %34'ü çalışmakta, %63'ü çalışmamakta, %3'ü ise hastalıktan dolayı işini bırakmak zorunda kaldığını bildirmektedir. Araştırmaya katılan kişilerin %6'sı 3-6 ay arasında, %10'u 6 ay-1 yıl aralığında, %13'ü 1-3 yıl arasında, %14'ü 3-5 yıl aralığında, %57'sinin ise 5 yıldan uzun süredir ilaç kullan-

dıkları ve %23'ünün psikiyatrik destek aldığı görülmüştür. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine Tablo 2'de yer verilmiştir.

Kanser tanısı ile tedavi görmek hem prognozu hem de klinik görüntüleri bakımından diğer hastalıklardan farklılık gösterebilmesi ve 65 yaş üstü bireylerde polifarmasinin daha sık görülmesi ve bu doğrultuda ilaç uyumunun değerlendirilmesinin zorlaşması sebebiyle bu iki durum çalışmada dışlama kriteri olarak seçilmiştir.

Ölçekler

Çalışmada Sosyodemografik ve Hastalıkla İlgili Bilgiler Formu, İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği, Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçeği-5 Boyut, Morisky Uyum Ölçeği ve Kısa Semptom Envanteri kullanılmıştır. Tüm ölçekler, katılımcıların araştırmayla ilgili bilgilendirilmiş onamlarının alınmasıyla uygulanmıştır.

Sosyodemografik ve Hastalıkla İlgili Bilgiler Formu

Katılımcıların cinsiyetlerinin, yaşlarının, medeni durumlarının, gelir durumlarının, eğitim durumlarının, tanılarının ne olduğu, kaç senedir bu tanı/lar ile tedavi gördüklerinin, kullandıkları ilaçların ve ilaç kullanma sürelerinin değerlendirildiği form araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Katılımcılardan alınan bilgiler forma kaydedilmiştir.

İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği- Orijinal Form (İÜBÖ)

Horne ve Hankins (2001) tarafından ilaç uyumunu değerlendirmek amacıyla geliştirilen Medication Adherence Report Scale (MARS) jenerik bir ölçek olup hastalık türüne göre özelleştirilebilmektedir (30). İÜBÖ'nün tansiyon, diyabet, romatoid artrit, astım, COPD, iki uçlu duygu durum bozukluğu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hiperlipidemi

Tablo 1. Örnekleme Özellikleri*

	Kadın (N)	Erkek (N)	Toplam	Yüzde
Endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar	45	14	59	25
Sindirim sistemi hastalıkları	0	2	2	1
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları	52	14	66	28
Dolaşım sistemi bozuklukları hastalıkları	39	19	58	25
Kronik hastalıklar Kan ve kan oluşturan organların hastalıkları hematolojik ve immün sistemle bağırsıklıkla ilgili hastalıklar	12	1	13	6
Cilt ve derialtı doku hastalıkları	3	1	4	2
Tümörler	4	0	4	2
Kulak ve mestoid hastalıkları	3	0	3	1
Sinir sistemi hastalıkları	7	3	10	4
Bazı enfeksiyonlar ve paraziter hastalıklar	3	2	5	2
Solunum sistemi hastalıkları	10	0	10	4
Toplam	178	56	234	100

*Bazı katılımcıların birden fazla kronik hastalığı olup bu tabloda primer olarak bildirdikleri tanıları dikkate alınmıştır.

Tablo 2. Katılımcıların Sosyodemografik Dağılımları

	N	%	Ort.	ss	Min.	Max
Hastalık sayısı						
Tek hastalık	173					
Birden fazla hastalık	61	26,07				
Yaş			44,48	13,21	18	65
Cinsiyet						
Kadın	178	76,1				
Erkek	56	23,9				
Medeni durum						
Evli	160	68,4				
Bekâr	46	19,7				
Boşanmış	6	2,6				
Dul	22	9,4				
Eğitim Durumu						
Okuma yazma bilmiyor	16	6,8				
İlkokul mezunu,	59	25,2				
İlköğretim mezunu	25	10,7				
Lise mezunu	76	32,5				
Yüksekokul mezunu	13	5,6				
Üniversite mezunu	32	13,7				
Lisansüstü mezunu	13	5,6				
Gelir seviyesi						
Alt	14	6				
Alt orta	27	11,5				
Orta	178	76,1				
Üst orta	15	6,4				
Çalışma durumu						
Çalışıyor	79	33,8				
Çalışmıyor	147	62,8				
Hastalık sebebiyle işini bırakma	8	3,4				
İlaç Kullanma Süresi						
3-6 ay aralığı	14	6				
6 ay-1 yıl aralığı	22	9,4				
1-3 yıl aralığı	30	12,8				
3-5 yıl aralığı	33	14,1				
5 yıldan uzun süre	135	57,9				
Psikiyatrik eş tanı						
Var	53	22,6				
Yok	178	76,1				
Toplam	234	100				

ve kronik ağrı gibi pek çok hastalığa yönelik uyarlamaları literatürde yer almaktadır (17). Katılımcılardan 5 ifadenin her birisinin kendilerinde görülme sıklıklarını belirtmeleri istenmektedir. Ölçek 5=hiç bir zaman, 4=nadiren, 3=bazen, 2=sık sık ve 1=çok sık olacak şekilde 5'li likert tipi ile değerlendirilmektedir. Maddelerden elde edilen puanlar toplanarak toplam test skoru elde edilmektedir. Ölçekten alınan puanlar 5 ile 25 arasında değişmektedir. Elde edilen puanlardaki yükselme uyumluluğa, puanlardaki düşme ise uyumsuzluğa işaret etmektedir (30). İUBÖ'nün tek faktör yapısı ile değerlendirildiği, kriter ve ayırt edici geçerlilik ve güvenilirlik (Cronbach Alpha=0,85) bakımından iyi düzeyde olduğu bulunmuştur (16).

İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği - Türkçe Formu

İUBÖ'nün Türkçe'ye adaptasyonu için orijinal formun yazarlarından izin alındıktan sonra ölçek 2 İngilizce dil uzmanı tarafından orijinal dilinden Türkçeye çevrilmiştir. Oluşturulan iki Türkçe metin alanında uzman 5 psikolog tarafından her bir maddesi üzerine tartışılarak tek bir metin haline getirilmiştir. Türkçe metin iki Türk dili uzmanı tarafından ele alınmıştır. Türk dili uzmanlarının değerlendirdiği metinler, alanında uzman iki psikolog tarafından tekrar ele alınarak tek bir metin haline getirilmiştir. Oluşturulan metin yaşları 20-65 yaş arasında değişen 10 katılımcıya uygulanmıştır. Pilot çalışma kapsamında katılımcılardan maddelerin anlaşılabilirlik düzeylerinin değerlendirilmesi istenmiştir. Pilot çalışmanın sonuçlarına göre yeniden düzenlenen son metin tekrar iki ayrı dil uzmanı tarafından orijinal diline geri çevrilerek orijinal ölçeği geliştiren yazarlardan geri çevirinin uygunluğuna dair onay alınmıştır. Ölçeğin bu son hali geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının veri toplama aşamasında kullanılmıştır.

Morisky Uyum Ölçeği (MUÖ)

Ölçek kronik hastalığı olan bireylerin ilaç uyumlarını kısa ve doğru değerlendirmek amacıyla Morisky, Gren ve Levine (1986) geliştirilmiştir. MUÖ, dört sorudan oluşan bir öz bildirim ölçeğidir (31). Sorular "evet (1 puan) ve hayır (0 puan) şeklinde yanıtlanmaktadır. 0 puan ilaç uyumu yüksek, bir veya iki soru "evet" ise (1-2 puan arası) orta, üç veya dört soru "evet" (3-4 puan arası) ilaç uyumu düşük olarak değerlendirilir. Ölçeğin ilk çalışmadaki Cronbach alpha değeri 0,61 olarak bulunmuştur (31). Uyarlama çalışması Yılmaz (2004) tarafından psikiyatrik hastalarla yapılmış ve Cronbach alpha katsayısı 0,52 olarak bulunmuştur (32). Ölçek bu çalışmada İUBÖ'nün yapı geçerliliği kapsamında yakınsak geçerliliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçeği- 5 boyut (EQoL-5D)

EuroQoL Grup tarafından 1987 senesinde geliştirilen, 1990 yılında yayınlanan ölçek fiziksel hastalığı olan bireylerin 5 alandaki (sağlık, hareketlilik, kişisel bakım, günlük aktivite, ağrı ve anksiyete/depresyon) işlevselliğini ve VAS (Visual Analogue Scale) ile değerlendirilen genel sağlık

inancını sorgulayan 2 kısımdan oluşmaktadır. İndeks kısmı 3'lü likert tipi ile değerlendirilmektedir (33). EQoL-5D'nin indeks puan hesaplanmasında Dolan ve arkadaşlarının (1996) çalışmalarında kullandıkları katsayılar kullanılmaktadır (34). Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Kahyaoğlu-Süt (2009) tarafından akut koroner sendromlu (AKS) hastalar ile yapılmıştır. Çalışmada EQoL-5D'nin güvenilirlik katsayısı Cronbach $\alpha=0,86$ olduğu ve alt boyutların güvenilirlik katsayıları ise 0,87 ile 0,89 arasında değiştiği görülmüştür (34). Buna göre EQoL-5D'nin akut kalp sendromu hastalarında güvenilir bir ölçek olduğu söylenebilmektedir (34). Ölçek bu çalışmada İUBÖ'nün yapı geçerliliği kapsamında diğer ölçeklerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

Kısa Semptom Envanteri (KSE)

KSE, Derogatis (1977) tarafından, kişilerin belirti düzeyini ve seyrini değerlendirme ve tanıya yardımcı olması amacıyla geliştirilmiş olan Psikolojik Belirti Tarama Testi'nin (SCL-90) formunun kısaltılmış halidir (35). KSE, 53 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. KSE, 5 dereceli Likert tipi ile değerlendirilmektedir. 9 alt test ve 1 ek skala olmak üzere toplam 10 semptom gurubundaki psikolojik belirtilerin zorlanma düzeylerini ele almaktadır. Her alt ölçek ayrı ayrı değerlendirileceği gibi genel durum 'genel semptom ortalaması' olarak da puanlanabilmektedir. Genel Semptom Ortalaması (GSO) tüm maddelerin toplanıp madde sayısına bölünmesi ile elde edilmektedir (35). Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Şahin ve Durak (1994) tarafından yapılmıştır. Güvenirliğine ilişkin sonuçlar, testin Cronbach Alpha iç tutarlılık katsayılarının 0,95 ve 0,96 arasında değiştiğini göstermiştir (36). Ölçek bu çalışmada İUBÖ'nün yapı geçerliliği kapsamında diğer ölçeklerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

İşlem

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Etik Kurulundan ve hasta alımı için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Anabilim Dalı Kürsü Kurulundan onaylar alınmıştır. Gerekli izinler alındıktan sonra veri toplama süreci iki şekilde devam etmiştir. Bir yandan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Anabilim Dalına başvuran hastalardan herhangi bir kronik fiziksel hastalığı olan katılımcılara ulaşılmıştır. Bir yandan da İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü öğrencilerinin yakınlarından kronik fiziksel hastalığı olanlara ulaşmaları istenmiştir. Her iki süreçte de araştırma konusunda ve ölçeğin uygulanmasında eğitilmiş 30 öğrenciden destek alınmıştır. Uygulamada katılımcılardan Bilgilendirilmiş Onam Formunu incelemeleri istenmiş ve gönüllü olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde IBM SPSS for Windows 21.0 (ABD) paket programı kullanılmıştır.

ve istatistiksel olarak anlamlılık p değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Yapı geçerliliği kapsamında önce madde analizi incelenmiş, bu amaçla madde toplam puan korelasyonları hesaplanmıştır. Ardından temel bileşenler analizi ve varimax döndürmesi ile açımlayıcı faktör analizi (KMO değeri) yürütülmüş, doğrulayıcı faktör analizi yapısal eşitlik modellemesi (uyum değerleri) ile değerlendirilmiştir. Bunun için Lisrel 8,51 versiyonu kullanılmıştır. Yine yapı geçerliliği doğrultusunda yakınsak geçerlik ve diğer ölçeklerle olan ilişkileri amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Güvenirliliği için Cronbach alpha iç tutarlılık katsayısı hesaplanmıştır. İki farklı kronik hastalık sebebiyle ilaç kullanılmasının ilaç uyumunda farklılık oluşturma durumu Bağımsız Örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

İUBÖ'nün yapı geçerliliği kapsamında önce madde analizi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle göre korelasyon değerinin pozitif ve 0,20'nin üzerinde olması beklenmektedir (37). Buna göre, madde-toplam puan korelasyonları 0,20'nin altında olan hiçbir maddeye rastlanmamıştır. Madde toplam korelasyonu en düşük maddenin 1. Madde ($r=0,35$) olduğu, diğer maddelerin korelasyonunun ise 0,54 ile 0,71 arasında değiştiği görülmüştür (bkz. Tablo 3).

Ölçeğin yapı geçerliliğinin değerlendirilmesi amacıyla açımlayıcı faktör analizi yapılmıştır. Faktör analizinin değerlendirilmesinde kullanılan Kaiser-Meyer-Olkin değeri 0,79 bulunmuş ve Barlett Küresellik testi sonucunda (Ki kare=341,295; $p=0,000$) anlamlı farklılık görülmüştür. Bu değerler verinin açımlayıcı faktör analizi için uyum sağladığını göstermektedir. Çalışmamızda İUBÖ'nün orijinal formu gibi tek faktörlü yapı gösterdiği ve tek faktörün

varyansın %54'ünü açıkladığı görülmektedir. Literatürde bir maddenin ölçeğin içinde yer alabilmesi için en az 0,30 faktör yükünde olması gerektiği, 0,60'ın üstünde değerin ise yüksek faktör yükünü gösterdiği belirtilmektedir (38). Analiz sonucunda 1. Madde dışındaki diğer maddelerin yüksek faktör yükü gösterdiği görülmüştür (bkz. Tablo 3).

Ölçeğin belirlenen faktör yapısının doğrulanıp doğrulanmayacağını değerlendirmek amacıyla doğrulayıcı faktör analizi (DFA) yapılmıştır. Yapılan çalışmada doğrulayıcı faktör analizi için Lisrel Yapısal Eşitlik Modellemesi programı kullanılmıştır. DFA kuramsal bir temelden beslenerek pek çok değişkenden oluşan faktörlerin veri seti ile uyumunu değerlendirmeyi hedefler. DFA değişkenlerin bir kuram temelinde önceden belirlenmiş faktör ağırlıklarına yönelik hipotezin sınanmasını içerir. DFA'da oluşturulan modelin yeterliliğini belirlemek için pek çok uyum indeksinden yararlanılmaktadır (39). Veri setinin belirlenen uyum değerlerinin iyi olduğu görülmüştür (GFI=0,98, AGFI=0,93, CFI=0,97, NFI=0,96, sRMR=0,040) (bakınız Şekil 1). Sadece RMSEA değerinin ($=0,089$) uyum eşliğinin hemen altında kalması dikkat çekmektedir. Bu durumun RMSEA değerinin örneklem büyüklüğünden etkilenen bir değer olmasından kaynaklandığına dair açıklamalar mevcuttur (40). Ancak bu hali ile ölçeğin tek faktörlü yapıya uyum gösterdiği görülmektedir.

İUBÖ'nün yakınsak geçerliliğinin değerlendirilmesi amacıyla alanda kullanılan diğer ilaç uyum ölçeği MUÖ, ilişkili değişkenler olan EQoL-5D ve KSE ile korelasyonları değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 4). İUBÖ'nün MUÖ ile pozitif yönde, KSE ile negatif yönde anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. Ancak İUBÖ'nün EQoL-5D'nin alt ölçekleri ve toplam puanı ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 3. İUBÖ Maddeleri ve Maddelerin Faktör Yükleri

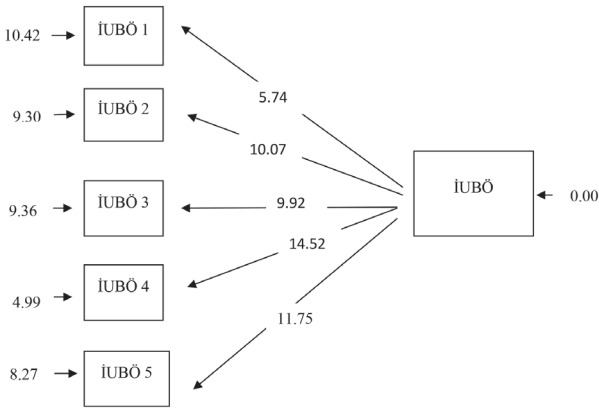
	Faktör Yüğü	Ortak Varyans	Madde Toplam Puan Korelasyonu
4) Bir dozu atlamaya karar veririm.	0,86	0,74	0,71
5) Söylenenden daha az alırım.	0,79	0,62	0,60
3) Bir süreliğine almayı bırakırım.	0,74	0,55	0,58
2) Dozunu değiştiririm.	0,74	0,54	0,54
1) Almayı unuturum.	0,51	0,26	0,35

Açıklanan varyans, %54,26

Tablo 4. İUBÖ'nün Yapı Geçerliliği Kapsamında Pearson Momentler Korelasyon Analizi

	MUÖ	KSE	EQoL-A	EQoL-B	EQoL-C	EQoL-D	EQoL-E	Toplam EQoL-5D
İUBÖ	0,557**	-0,232**	0,013	0,114	-0,001	0,017	-0,075	-0,064

** $p < 0,01$, * $p < 0,05$



Chi Square = 14.32, df=5, p= 0.01368, RMSEA= 0.089

Şekil 1: İÜBÖ'nün Lisrel testi tahmin değerleri

İÜBÖ'nün güvenilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla iç tutarlılık analizi yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılığının yüksek (Cronbach $\alpha=0,78$) olduğu görülmüştür.

Örnekleme oluşturan katılımcıların İÜBÖ ile değerlendirilen ilaç uyumlarının komorbidite durumuna göre (komorbidite var/yok) değişip değişmediğini sorgulamak için ise Mann Withney U testi uygulanmıştır. Yapılan analiz sonucunda komorbiditesi olan (n=61) ve olmayan (n=173) hastaların İÜBÖ toplam puanları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Z=-0,966, p>05).

TARTIŞMA

Hastaların tıbbi tedaviden yarar sağlamanın en temel şartı ilaç uyumunun gerçekleşmesidir (7). Bu nedenle ilaç uyumunun doğru değerlendirilmesi oldukça önemli olmaktadır. İlaç uyumunun değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın yöntem öz bildirim dayalı ölçeklerin kullanılmasıdır. Öz bildirim dayalı ölçekler basit ve ekonomik değerlendirme sağlaması sebebiyle tercih edilmektedir. Ancak öz bildirim ölçekleri iki temel ön yargı içerebilmektedir. Bunlardan ilki hastalar doktorlarını memnun etmek ya da doktorlar/diğer sağlık uzmanları tarafından yargılanmaktan kaçınmak için uyumlarını olduğundan iyi gösterme eğiliminde olabilmektedirler. İkincisi ise hastaların beyanlarının hatalı olma ihtimalidir. Bu iki olasılık sebebiyle özellikle "uyum"u değerlendiren öz bildirim ölçeklerinde daha da dikkatli olunmasını gerektirmektedir (41).

İki uçlu değerlendirme yapan ölçekler uyumsuzluğu yakalamada daha hızlı bir değerlendirme imkânı sağlayabilmektedir. Ancak hastalar çeşitli derecelerde uyumsuzluk göstermektedir, uyumluluk ya da uyumsuzluğu tek bir derecede toplamak oldukça güç olmaktadır. Bunun yanında iki uçlu değerlendirme yapan ölçeklerin hastaları "uyumsuz" olarak etiketliyor olması da hastaların kendilerini dürüstlikle açmasını engelleyebilmektedir. Örneğin

bir hastanın "bazen" ilaçlarının dozunu değiştirdiğini düşünelim; bu soruya hasta "evet" derse klinisyen hastanın her zaman doz değiştirdiği sonucunu çıkarabilecektir. Hasta bu sonuçtan çekindiği için kendisini olduğundan iyi gösterme eğilimine girebilmektedir. Bu amaçla uyumu değerlendirmede boyutsal değerlendirme önerilmektedir (23). İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği (İÜBÖ) ilaç uyumunu değerlendiren diğer ölçeklerden farklı olarak araştırmacılara boyutsal değerlendirme imkânı sağlamaktadır. İÜBÖ'nün ilaç uyumundaki riski yakalamada iyi çalışan bir ölçek olduğu görülmüştür. Ölçek uyumsuzluk davranışını göstermesi ve ilaç kullanımları üzerine konuşmayı sağlaması sebebiyle rutin tedavilerde kullanılabilir kısa ve etkili bir ölçektir (30).

Yapılan çalışmada İÜBÖ'nün orijinaldeki gibi tek faktörlü yapı gösterdiği ve faktör yüklerinin iyi ve yüksek düzeyde çıktığı görülmüştür (16). Aynı şekilde yapılan diğer adaptasyon çalışmalarında ölçeğin tek faktörlü olduğu ve faktör yüklerinin 0,60-0,76 arasında değiştiği görülmektedir (23, 42, 43). Bu özelliği bakımından İÜBÖ'nün Türkçe formunun tek faktörlü ve faktör yükü bakımından orijinal forma ve diğer adaptasyonlara benzerlik gösterdiği dikkat çekmiştir.

Türkçe formun doğrulayıcı faktör analizinde RMSEA değeri dışındaki diğer uyum puanlarının iyi çıktığı görülmüştür. Lisrel uyum değerlerinin her birinin iyi çıkması modelin uyumunun değerlendirilmesi için çok önemli olmaktadır. Ancak, literatür incelendiğinde RMSEA değerinin örneklem büyüklüğünden etkilenebildiği dikkat çekmiştir (40). 5 soruluk bir ölçek olan İÜBÖ'nün psikometrik incelemesi için 234 kişiye ulaşılabildiği olması bir taraftan örneklemin evreni temsil gücünü arttırmış ancak bir taraftan da örneklem büyüklüğünden etkilenen RMSEA değerinin sınırın altında kalmasına sebep olmuştur. Tek faktörlü model diğer uyum değerlerinin iyi çıkmasından dolayı kabul edilebilir bulunmuştur. İÜBÖ ile yapılan diğer modelleme çalışmalarında da ölçeğin tek faktörlü yapıyı desteklediği ve uyum değerlerinin iyi olduğu dikkat çekmiştir (14-16).

Ölçeğin orijinal iç tutarlılık katsayısı 0,85 iken Türkçe adaptasyon çalışmasında Cronbach alpha değeri 0,78 olarak bulunmuştur. Diğer adaptasyon çalışmaların iç tutarlılık katsayıları 0,60 ile 0,70 arasında değişmektedir (23, 42, 43). Diğer adaptasyon çalışmalarına göre oldukça iyi bir Cronbach Alpha değeri gösteren Türkçe formun iç tutarlılığının yeterli olduğu görülmüştür. Hem faktör yapısı hem de güvenilirliği nedeniyle literatürle uyumlu özellikler gösteren İÜBÖ'nün yapı geçerliliğine dair öte sinaması kapsamında yakınsak geçerliliği ve diğer ölçeklerle ilişkisine bakılmıştır. Yakınsak geçerliliğin değerlendirilmesi için hem ilaç uyumunu değerlendiren paralel form hem de ilişkili olduğu literatürde de desteklenen yaşam kalitesi ve psikolojik belirti ölçeği ile İÜBÖ'nün korelasyonu değerlendirilmiştir.

Araştırmada İUBÖ ile psikolojik belirti düzeyi yüksek düzeyde negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Bir başka deyişle literatürle uyumlu olarak, araştırmada ilaç uyumundaki yükselmenin psikolojik belirti düzeyindeki düşüklükle ilişkili olduğu görülmüştür (21, 22). Düşük ilaç uyumunun psikiyatrik eş tanı durumu ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (44, 45). Bu nedenle katılımcıların psikolojik belirtilerinin şiddetinin değerlendirilmesinin önemli olabileceği ve bunun ilaç uyumunu etkileyebileceği düşünülebilir. Bu bulgu ölçeğin geçerliğine dair literatürle uyumlu bir kanıt sunmaktadır.

Diğer taraftan, orijinal çalışmanın aksine araştırmada yaşam kalitesi ile ilaç uyumunun ilişkisi anlamlı bulunamamıştır. İlaça uyum göstermeyen bir hastanın tedavisinin başarılı olamayacağı ve yaşam kalitesinin birçok alanında zorlanma yaşayacağı düşünülse de (23), literatür incelendiğinde İUBÖ'nün yaşam kalitesi ile anlamlı fakat düşük düzeyde ve güçte korelasyon gösterdiği görülmüştür (20, 22, 23). Bu durumun üç nedenden kaynaklandığı düşünülebilir. Birincisi, araştırmada yaşam kalitesi Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçeği ile ele alınmıştır. Ölçek, yaşam kalitesinin klinik ortamda kısa ve doğru bir şekilde ölçülmesini sağlasa da araştırmalarda klinik gözlem olmaksızın doğru bir değerlendirme sağlamayabileceği ifade edilmektedir (46). Bu nedenle İUBÖ'nün farklı bir yaşam kalitesi ölçeği ile ilişkisine bakıldığında sonucun değişebileceği ön görülebilir. Bir diğer neden ise, kesitsel bir değerlendirme sunan araştırmada, tedavi sürecine uyumdaki dalgalanmaların kısa vadede hastaların yaşam kalitelerine olan etkisinin gözlenememiş olabileceği yönündedir. Boylamsal bir araştırma deseninde aynı ölçeklerin kullanılması durumunda değişimin daha anlamlı bir şekilde ölçümlenebileceği düşünülebilir. Son olarak örnekleme yer alan toplam 11 tane farklı kronik fiziksel hastalığın her birinin yaşam kalitesine etkisi de farklı düzeylerde olabilir. Örneğin dolaşım sistemi bozuklukları hastalıklarında ilaç uyumsuzluğu yaşam kalitesini daha uzun vadede ve dramatik etkilerken kas ve iskelet sistemi hastalıklarında ilaç uyumsuzluğu ağrı ve hareketlerde zorlanma üzerinden yaşam kalitesini daha kısa vadede etkileyebilmektedir (2). Bu nedenle bu etkinin her hastalık için ayrı ayrı değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Son olarak İUBÖ'nün yapı geçerliği kapsamında ayırt edici geçerliği de sınanmıştır. Bu amaçla örnekleme yer alan ve %26'sı iki kronik fiziksel hastalık tanısı bildirmiş olan bireyler ile geri kalan %74'ü yalnızca tek bir kronik fiziksel hastalık beyan etmiş olan katılımcıların İUBÖ puanlarının komorbidite durumuna göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir. Ancak literatürün aksine (18, 19) çoklu tanının varlığının ilaç uyumunda farklılaştırma oluşturmadığı görülmüştür. Bu durumun örneklemin sadece çeyreğini oluşturan çoklu ilaç kullanımı ile sayıca daha fazla olan tek tip ilaç kullanımının karşılaştırılmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Bu noktada tek ya da birden fazla kronik

fiziksel hastalıkla tedavi gören bireylerin gruplara benzer sayılarda dağıtıldığı bir örnekleme, hipotezin tekrar test edilmesinin daha doğru değerlendirmeye hizmet edeceği düşünülmüştür. Bununla birlikte bir diğer olası açıklama ise çoklu tanı katılımcılarının yanında tek tanı bildiren katılımcıların içerisinde de çoklu tanıya sahip katılımcıların olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çoklu tanının sonucunda çoklu ilaç kullanımı görülebilmemesine rağmen bu araştırmada çoklu ilaç kullanımı sorgulanmamıştır. Dolayısıyla katılımcılar tek bir tedavi ile de birden fazla ilaç kullanıyor ve bu nedenle de İUBÖ puanları farklılaşmamış olabilir. İleriki araştırmalarda çoklu tanı ve ilaç kullanım seviyelerine de dikkat edilerek çalışma yürütülmesinin uygun olabileceği görülmüştür.

Toplam 11 farklı kronik hastalık tanısı almış katılımcılardan oluşan bir örnekleme rağmen bu çalışmada farklı tanılardaki hastaların sayılarının eşit olmaması gruplar arası karşılaştırmalara imkân vermemiştir. İlerideki çalışmalarda bu sayılar artırıldığı takdirde İUBÖ puanları ile ölçülen ilaç uyumunun farklı tanıları göre nasıl değiştiği de sorgulanabilir. İkinci önemli kısıtlılık ise primer kronik fiziksel hastalıkların belirlenmesinde sadece hastaların bildirimlerinin dikkate alınmasıdır. Hastaların bildirimlerinin dışında doktorlardan da bilgi alınmamış olması çalışmanın önemli bir sınırlılığıdır. İleriki çalışmalarda kronik fiziksel hastalık varlığının hastaların bildirimlerinin yanında doktorun bildirdiği tanıları kapsamında ele alınmasının ve bu doğrultuda da ilaç uyumunun değerlendirilmesinin alternatif ve daha geçerli bir yöntem olacağı düşünülmektedir. Bir diğer önemli husus çoklu tanı varlığının tespitine ilişkindir. Yine burada da yalnızca katılımcıların değerlendirmesine başvurulmuş olması hem öznellik unsurudur hem de ayırt edici geçerlik kapsamında çoklu ve tek tanı gruplarının İUBÖ puanları arasında fark çıkmamasında da rol oynamış olabilir. Dolayısı ile yine doktorlar tarafından bildirilen çoklu tanı varlığının ilaç uyumu üzerindeki etkisi gelecekte yapılacak çalışmalarda ele alınabilir. Son olarak hastaların ilaç uyumu üzerinde önemli bir etkisi olabileceği varsayılan çoklu ilaç kullanımı da bu çalışmada dikkate alınmamıştır. İleriki araştırmalarda yine katılımcıdan değil doktordan elde edilen bilgilere göre çoklu ilaç kullanımının ilaç uyumu üzerindeki etkilerinin İUBÖ ile değerlendirilmesi mümkün olabilir. Son olarak araştırmaya katılım göstermede sadece gönüllüğün temel alınmasının bir yanlılık oluşturabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında değerlendirmenin sadece hastaların öz bildirimine dayanan ölçekler ile yapılmış olması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığı olmaktadır. Bu noktada ilaç uyumu gibi hassas bir konunun sosyal istenirlikten etkilenme olasılığı da gelecekteki çalışmalarda kontrol edilebilir.

Bu çalışmada farklı kronik fiziksel hastalıklara sahip bir grup katılımcı ile İUBÖ'nün adaptasyonu yapılmıştır. Jenerik bir ölçek olan İUBÖ, hem psikomerik özellikleri açısından hem de ilaç uyumunu boyutsal olarak ele alma-

sından ötürü alanda ilaç uyumu ve ilişkili faktörleri değerlendirmesi, klinik uygulama ve araştırmalarda kullanılabilmesi açısından ümit vaat etmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada İlaç Uyumunu Bildirim Ölçeği'nin Türkçeye uyarlamasının yapılması hedeflenmiştir. Yapılan analizler neticesinde ölçeğin güvenilirlik ve geçerlilik değerleri bakımından iyi olduğu ve bu hali ile kullanıma uygun olduğu görülmüştür. Gelecek araştırmalarda, farklı tanı grubundaki hastaların ilaç uyumunun değerlendirilmesinde ölçeğin kullanılması önerilmektedir. Bunun yanında çalışmada yer alan tanı gruplarındaki katılımcıların sayıca artırılması ve gruplar arası karşılaştırılmanın yapılabilmesine imkân sağlanmasının da faydalı olacağı düşünülmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.T.Ş., Ö.S.B.; Veri Toplama- E.T.Ş., D.S.; Veri Analizi/Yorumlama- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.; Yazı Taslağı- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.S.B., D.S.; Son Onay ve Sorumluluk- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.; Malzeme ve Teknik Destek- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Ethical Committee of Istanbul University, Social Sciences.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.T.Ş., Ö.S.B.; Data Acquisition- E.T.Ş., D.S.; Data Analysis/Interpretation- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.; Drafting Manuscript- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.; Critical Revision of Manuscript- Ö.S.B., D.S.; Final Approval and Accountability- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.; Technical or Material Support- E.T.Ş., Ö.S.B., D.S.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. 2010; Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/

2. Lubkin IM, Larsen PD. Chronic Illness: Impact and Intervention. Burlington: Jones and Bartlett Publishers; 2013.
3. Altuntaş O, Akı E, Huri M. Kronik Hastalıklarda İlaç Kullanımının Yaşam Kalitesi ve Sosyal Katılıma Etkisi Üzerine Nitel Bir Çalışma. Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi 2015;3(2):79-86.
4. Kelly M, McCarthy S, Sahn LJ. Knowledge, Attitudes and Beliefs of Patients and Carers Regarding Medication Adherence: A Review of Qualitative Literature. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:1423-31. [CrossRef]
5. Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D, McCabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: a preliminary study. Patient Educ Couns 2010;81(2):182-6. [CrossRef]
6. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. Respir Med 2013;107(10):1481-90. [CrossRef]
7. Ruppert TM, Dobbels F, Lewek P, Matyjaszczyk M, Siebens K, De Geest SM. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Improvement of Medication Adherence. Int J Behav Med 2015;22:699-708. [CrossRef]
8. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. Int J Clin Pract 2008;62(1):76-87. [CrossRef]
9. Gossec L, Tubach F, Dougados M, Ravaud P. Reporting of Adherence to Medication in Recent Randomized Controlled Trials of 6 Chronic Diseases: A Systematic Literature Review. Am J Med Sci 2007;334(4):248-54. [CrossRef]
10. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003, Geneva; Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
11. Horne R, Chapman SCE, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long Term Conditions: A Meta Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework. PLoS ONE 2013;8(12):1-24. [CrossRef]
12. Van Mierlo T, Fournier R, Ingham M. Targeting Medication Non-Adherence Behavior in Selected Autoimmune Diseases: A Systematic Approach to Digital Health Program Development. PLoS ONE 2015;10(6):1-17. [CrossRef]
13. Vrijens B, Geest SD, Hughes D, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medication. Br J Clin Pharmacol 2012;73(5):691-705. [CrossRef]
14. Nicklas LB, Dunbar M, Wild M. Adherence to Pharmacological Treatment of Non-Malignant Chronic Pain: The Role of Illness Perceptions and Medication Beliefs. Psychol Health 2010;25(5):601-15. [CrossRef]
15. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10:348-54. [CrossRef]
16. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. Psychol Health 2002;17:17-32. [CrossRef]

17. Sandy R, Connor U. Variation in medication adherence across patient behavioral segments: a multi-country study in hypertension. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1539-48. [\[CrossRef\]](#)
18. Kutsal YG. Yaşlılarda Çoklu İlaç Kullanımı. *Turk J Geriatr* 2006;Özel Sayı:37-44.
19. Öztürk Z, Gülen-Uğraş K. Yaşlı hastalarda ilaç kullanımı ve polifarmasi. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 2017;27(2):103-8.
20. Ágh T, Dömötör P, Bártfai Z, Inotai A, Fujsz E, Mészáros Á. Relationship between medication adherence and health-related quality of life in subjects with COPD: a systematic review. *Respir Care* 2015;60:297-303. [\[CrossRef\]](#)
21. Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne Pet al. Predictors of Medication Adherence in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1417-26. [\[CrossRef\]](#)
22. Hughes LD. Psychological Adjustment to the Onset of Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Evaluation of Perceptions of and Adherence to Medication (thesis). Hertfordshire: Hertfordshire Üniversitesi; 2011.
23. Mahler C, Hermann K, Horne R, Ludt S, Haefeli WE, Szecsenyi Jet al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract* 2010;16(3):574-79.
24. Clatworthy J, Price D, Ryan D, Haughney J, Horne R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J* 2009;18(4):300-5. [\[CrossRef\]](#)
25. Cohen RT, Canino GJ, Bird HR, Celedón JC. Violence, abuse, and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:453-9. [\[CrossRef\]](#)
26. George J, Kong DCM, Thoman R, Stewart K. Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. *Chest* 2005;128:3198-204. [\[CrossRef\]](#)
27. Tibaldi V, Isaia G, Scarafioti C, et al. Hospital at home for elderly patients with acute decompensation of chronic heart failure: a prospective randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169(17):1569-75. [\[CrossRef\]](#)
28. Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(6):837-44. [\[CrossRef\]](#)
29. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
30. Horne R, Hankins M. The Medication Adherence report Scale (MARS), 2001. (manuscript submitted for publication).
31. Morisky DE, Gren LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74. [\[CrossRef\]](#)
32. Yılmaz, S. Psikiyatri hastalarında ilaç yan etkileri ve ilaç uyumu (thesis). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2004.
33. Drummond MF, O'Brien BJ, Torrance GW, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997. p.39-70.
34. Kahyaoğlu-Süt, H. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Yaşam Kalitesi: EQ-5D Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması (thesis). Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009.
35. Derogatis LR. SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual. 1st ed. Baltimore: Clinical Psychometric Research; 1977. p.1-61.
36. Şahin NH, Durak A. Kısa Semptom Envanteri: Türk gençleri için uyarlanması. *Turk J Psychol* 1994;9(31):44-56.
37. Büyükoztürk Ş. Sosyal Bilimler için Veri Analizi El Kitabı. 7th ed. Ankara: Pegem Yayınları; 2004. p.170-214.
38. Kline P. An easy guide to factor analysis. 1st ed. New York: Routledge; 1994. p.1-14.
39. Sümer, N. Yapısal eşitlik modelleri: Temel kavramlar ve örnek uygulama. *Turk W Psychol* 2000;3(6):49-73.
40. Fan X, Thompson B, Wang L. Effects of Sample Size, Estimation Methods, and Model Specification on Structural Equation Modeling Fit Indexes. *Struct Equ Modeling* 1999;6(1):56-83. [\[CrossRef\]](#)
41. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 1999;47:555-67. [\[CrossRef\]](#)
42. Alsous M, Alhalaqa F, Abu Farha R, Abdel Jalil M, McElney J, Horne R. Reliability and validity of Arabic translation of Medication Adherence Report Scale (MARS) and Beliefs about Medication Questionnaire (BMQ) specific for use in children and their parents. *PLoS ONE* 2017;12(2):1-14. [\[CrossRef\]](#)
43. Jacobsen R, Møldrup C, Christrup L, Sjögren P, Hansen OB. The Danish version of the Medication Adherence Report Scale: Preliminary Validation in Cancer Pain Patients. *Pain Pract* 2009;9(1):1-7. [\[CrossRef\]](#)
44. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929-33. [\[CrossRef\]](#)
45. Shale MJ, Riley A. Studies of compliance with delayed release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:191-8. [\[CrossRef\]](#)
46. Fitzsimmons D, Gilbert J, Howse F, et al. A systematic review of the use and validation of health-related quality of life instruments in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2010;45(1):19-32. [\[CrossRef\]](#)

PUBLICATION RATE OF SPECIALIZATION IN MEDICINE THESES IN MEDICAL ECOLOGY AND HYDROCLIMATOLOGY IN TURKEY: A CROSS-SECTIONAL STUDY

TÜRKİYE'DE TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ TIPTA UZMANLIK TEZLERİNİN YAYINLANMA ORANI: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

Sinan KARDEŞ¹ 

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Ecology and Hydroclimatology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the author: S:K. 0000-0002-6311-8634

Cite this article as: Kardeş S. Publication rate of specialization in medicine theses in medical ecology and hydroclimatology in Turkey: A cross-sectional study. J Ist Faculty Med 2019;82(1):62-8. doi: 10.26650/IUITFD.0015

ABSTRACT

Objective: To determine the conversion rate of specialization in medicine theses into full-text journal articles in medical ecology and hydroclimatology.

Material and Method: National Thesis Center was searched using "Medical Ecology and Climatology" as the subject and "Specialization in Medicine" as the thesis type. The Web of Science, TR Dizin, Dergi Park, Atif Dizini, Pubmed, Google Scholar and Google databases were searched to identify the publications produced from theses.

Results: A total of 24 theses were identified. The years of the theses ranged from 1980 to 2017. The 3 theses (20.00%) among the 15 theses between 1980 and 2002, and 4 (44.44%) theses among the 9 theses between 2009 and 2017 resulted in publication. Hence, overall, 7 (29.17%) out of 24 theses resulted in publication as a full-text article in a peer-reviewed journal. In all publications, the thesis author was the first author. Six theses were published in the journals indexed in Science Citation Index-Expanded (SCI-E). In these articles, the mean time to online publication was 3.00±1.83 years.

Conclusion: A quarter of the theses in medical ecology and hydroclimatology specialty were published in SCI-E journals; however, the rate has nearly reached to the half of the theses in the last decade.

Keywords: Thesis, academic dissertations, education, medical residency, medical ecology and hydroclimatology, balneology

ÖZET

Amaç: Tıbbi ekoloji ve hidroklimatoloji tıpta uzmanlık tezlerinin tam metin dergi makalelerine dönüşüm oranını belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Ulusal Tez Merkezi, tez konusu "Tıbbi Ekoloji ve Klimatoloji" ve tez türü "Tıpta Uzmanlık" kullanılarak arandı. Tezlerden üretilen yayınları tespit etmek için Web of Science, TR Dizin, Dergi Park, Atif Dizini, Pubmed, Google Akademik ve Google veritabanları arandı.

Bulgular: Toplam 24 tez tespit edildi. Tezlerin yılı 1980 ile 2017 arasında değişmektedir. 1980-2002 yılları arasındaki 15 tezdən 3 tez (%20,00) ve 2009-2017 yılları arasındaki 9 tezdən 4 (%44,44) tez yayınlanmıştır. Dolayısıyla, toplamda, 24 tezin 7'si (%29,17), hakemli bir dergide tam metin makale olarak yayınlanmıştır. Tüm yayınlarda tez yazarı ilk yazardı. Altı tez Science Citation Index-Expanded (SCI-E) indeksli dergilerde yayınlanmıştır. Bu makalelerde, çevrimiçi yayına olan ortalama süre 3,00±1,83 yıldır.

Sonuç: Tıbbi ekoloji ve hidroklimatoloji uzmanlık tezlerinin dörtte biri SCI-E indeksli dergilerde yayınlanmıştır; ancak, bu oran son on yılda tezlerin neredeyse yarısına ulaşmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tez, akademik tezler, eğitim, asistanlık, tıbbi ekoloji ve hidroklimatoloji, balneoloji

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sinan.kardes@istanbul.edu.tr; snnkrds@gmail.com

Geliş tarihi/Received Date: 24.09.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.01.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

A thesis can be defined as a “dissertation involving personal research, written by a candidate for a university degree” (1). According to the Turkish Regulation on the Education of Specialization in Medicine and Dentistry, a student of specialization in medicine must prepare a thesis on a subject concerning relevant specialty, and must defend the thesis before the jury of 3 academician, and the thesis must be accepted by the jury in order to be able to take a specialization exam (2). Although publishing a thesis in scientific journals, and publishing or making publicly available the results of a thesis is not legally compulsory for the student or for the supervisor, as with any research, is an ethical responsibility of investigators (3). The publication of a thesis as a full-text article in a peer-reviewed journal is critical in the dissemination of thesis findings to the community and scientists by indexing and availability (4-6). In addition, it is a central step to contribute to the medical knowledge, clinical practice, and the progression of science (4-6). On the other hand, publishing a thesis in a refereed journal can be viewed as an indirect indicator of its scientific value and quality (6).

In Turkey, several studies have investigated the publication rate of specialization in medicine theses in a variety of departments including emergency medicine (7), family medicine (8), general surgery (9), gynecology and obstetrics (10), medical microbiology (11), clinical microbiology and infectious diseases (11), neurosurgery (12), ophthalmology (13), otorhinolaryngology (14), orthopedics and traumatology (15), public health (16), and urology (17). However, no study has yet examined the publication rate of theses in medical ecology and hydroclimatology specialty.

The objective of this study was to determine the conversion rate of specialization in medicine theses into full-text journal articles in medical ecology and hydroclimatology.

MATERIALS AND METHODS

This was an observational cross-sectional study. Formal ethics approval was not required since the study involved no human subjects and comprised publicly available data. However, the study was conducted in accordance with the Turkish Council of Higher Education National Thesis Center’s legislation and legal notice (<https://tez.yok.gov.tr>).

National Thesis Center search and thesis collection

The Council of Higher Education National Thesis Center provides electronic records of all postgraduate theses including specialization in medicine thesis conducted in universities affiliated to Council of Higher Education (<https://tez.yok.gov.tr>).

On August 18, 2018, Council of Higher Education National Thesis Center was searched using “Tıbbi Ekoloji ve Klimatoloji = Medical Ecology and Climatology” as the subject and “Specialization in Medicine” as the thesis type. No time period restriction was applied to the search. The theses conducted in other departments from the “Medical Ecology and Hydroclimatology” were excluded. The characteristics including the author, year, title, supervisor, and institution were obtained for each thesis.

Publication status and journal characteristics

On August 18, 2018, multidisciplinary databases (i.e. Web of Science [<https://webofknowledge.com>], TR Dizin [<http://trdizin.gov.tr>], Dergi Park [<http://dergipark.gov.tr>], Atif Dizini [<http://www.atifdizini.com>]), medical database (i.e. Pubmed [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>]), academic search engine (i.e. Google Scholar [<https://scholar.google.com>]) and search engine (i.e. Google [<https://www.google.com/>]) were searched by the combinations of the author, title, keywords, or supervisor to identify the publications produced from the theses. A publication was considered as a pertinent if the publication content were retrieved from the thesis. The characteristics of the journals including Journal Citation Reports 2017 impact factor (<https://webofknowledge.com>) and the indexing status for Science Citation Index-Expanded (SCI-E) (<http://mjl.clarivate.com>), Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), and TR Dizin (<http://trdizin.gov.tr>) were obtained.

Analysis

Descriptive statistics are presented as frequency and percentage for categorical variables and as mean and standard deviation for continuous variables. The publication rate was calculated by dividing the number of the thesis published as an article by the total number of the thesis.

RESULTS

A total of 24 theses were identified and examined. The characteristics of these theses are detailed in Supplementary Table 1. The year of theses ranged from 1980 to 2017. There were no theses between the years 2003 to 2008. There was a mean of 0.65 ± 1.00 theses submitted per year between 1980 and 2002, and a mean of 1.00 ± 1.15 theses were submitted per year between 2009 and 2017. Among the theses, the great majority ($n=22$; 91.7%) were conducted in Istanbul Faculty of Medicine and the others ($n=2$; 8.3%) were conducted in Gulhane Military Medical Academy. Regarding the supervisors, the information was not available in 7 theses, and 6 supervisors directed the remaining 17 theses, with 5 theses Müfit Zeki Karagülle was the one who directed the most theses; Nurten Usman Özer supervised 4 theses; Nergis Yüzbaşıoğlu Erdoğan supervised 3 theses; Hatice Gürdal supervised 2 theses; Mine Karagülle supervised 2 theses; and Ersin Odabaşı supervised 1 thesis.

Supplementary Table 1 The characteristics of the 24 theses.

Author	Year	Title (Turkish/ English)	Supervisor	Institution
Sinan Kardeş	2017	Osteoartritli geriatric hastalarda balneolojik tedavilerin (hidroterapi ve peloidoterapi) etkinliği/ Effectiveness of balneological treatments (hydrotherapy and peloidoteraphy) in geriatric patients with osteoarthritis	Mine Karagülle	Istanbul Faculty of Medicine
Fatih Karaarslan	2015	Bolu Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi'nde yatarak kaplıca kür tedavisi alan generalize osteoartritli hastaların plazma asimetrik di-metil arjinin (ADMA) düzeylerinde ve altı dakika yürüme testindeki değişimler ve klinik ölçeklerle korelasyonu: Non-randomize kontrollü bir çalışma/ Changes in plasma asyetric di-metil arginine (ADMA) levels and six minute walking test and correlation with clinical scale in patients with generalized osteoarthritis receiving Spa cure treatment in Bolu Physical Therapy and Rehabilitation Hospital: Non-randomized controlled study	Nergis Erdoğan	Istanbul Faculty of Medicine
Serap Seringeç Karabulut	2015	Fibromiyalji hastalarında balneolojik tedavinin uyku ve klinik semptomlar üzerine etkisinin kan leptin ve ghrelin düzeylerindeki değişim ile ilişkisinin incelenmesi/ The effect of balneological treatment on sleep and clinical symptoms in fibromyalgia patients and this effect's relation with the alterations of serum ghrelin and leptin levels	Hatice Gürdal	Istanbul Faculty of Medicine
Ali Onay	2015	Diz osteoartritli hastalarda termomineral su banyosu ile birlikte elektroterapi kullanımının ve peloidoterapinin etkinliğinin karşılaştırılması/ Comparison of the use of thermo-mineral water bath with electrotherapy and mud pack therapy in patients with knee osteoarthritis	Ersin Odabaşı	GATA, Faculty of Medicine
Fatma Begüm Berköz	2012	Generalize osteoartritte kaplıca tedavisi: Fransa, aix-les-bains ulusal kaplıca tesisinde 99 kişilik açık, gözlemsel çalışma/ Spa therapy in generalized osteoarthritis: an open observational study on 99 patients in Aix-les-bains national spa center-France	Nergis Erdoğan	Istanbul Faculty of Medicine
Fulya Demircioğlu	2012	Romatoid artritli hastalarda peloidoterapi uygulamasının ağrı, eklem fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri; randomize kontrollü bir çalışma/ Short and middle term effects of peloidotherapy on pain, function and quality of life Assessments in patients with rheumatoid arthritis; a randomized controlled study	Mine Karagülle	Istanbul Faculty of Medicine
Mehmet Fırat Satak	2012	El osteoartriti hastalarında balneolojik yöntemlerden peloidoterapi ve termomineral suya immersiyonun ağrı ve fonksiyona etkilerinin karşılaştırılması/ Comparing the effects of two balneological methods ? immersion in thermal mineral water and local mud pack therapy ? on pain and function of patients with osteoarthritis	M. Zeki Karagülle	Istanbul Faculty of Medicine
Kağan Özkuk	2010	Diz osteoartritli hastalarda aynı balneoterapötik yöntemlerin farklı süreler içinde uygulanmasının etkinliğinin karşılaştırılması/ The comparison of effectiveness of same balneotherapeutic method application within different time periods in patients with knee osteoarthritis	Hatice Gürdal	Istanbul Faculty of Medicine
Yasemin Barut	2009	Diz osteoartritte balneoterapi ve peloidoterapi kombinasyonunun etkinliği/ NA	M. Zeki Karagülle	Istanbul Faculty of Medicine
Bilal Uysal	2002	Diz osteoartritte balneoterapinin etkinliği/ NA	NA	Istanbul Faculty of Medicine
Kerem Gün	2002	Türkiye'deki ruhsatlı şişelenmiş mineral suların balneolojik değerlendirilmesi/ NA	NA	Istanbul Faculty of Medicine

N. Haluk Aksoy	2002	Kaplıca tedavisinin primer osteoartritli hastalarda plazma malondialdehit ve total antioksidan aktivite seviyeleri üzerine etkisi/ NA	NA	Istanbul Faculty of Medicine
Kayhan Oğuz Karagülle	2001	Soğuk, CO ₂ 'li önkol su banyosunun cilt kan dolaşımı ve ağrı eşiklerine etkisi/ The effects of cold, CO ₂ containing forearm water bath on skin blood flow and pain thresholds	Müfit Zeki Karagülle	Istanbul Faculty of Medicine
Mine Karagülle	1999	Romatoid artrit, diz osteoarriti ve fibromiyaljili hastalarda hava duyarlılığı ve ağrı ilişkisi/ NA	NA	Istanbul Faculty of Medicine
Selahattin Sürgit	1998	Akratotermal su ile yapılan iki farklı kompleks balneoterapi uygulamasının hematolojik parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılması/ NA	NA	Istanbul Faculty of Medicine
Ayşe Eşref	1997	Akratotermal su ile banyo ve sodyum bikarbonatlı su ile içme kürü şeklinde bir balneoterapötik uygulamanın glukoz toleransı bozuk (IGT) ve tip 2 diyabetik hastalarda glukoz regülasyonu üzerine etkisi/ The Effect of balneotherapeutic application as bath with achrothermal water and sodium bicarbonate water drinking cure on glucose regulation on impaired glucose tolerance (IGT) and type 2 diabetic patients	M. Zeki Karagülle	Istanbul Faculty of Medicine
M. Kerem Öztürk	1997	İstanbul'da migrenli bir grup hastanın atakları ile mevsimler, meteorolojik koşullar, yersel ve yerötesi faktörlerin ilişkileri/ Relationship between seasons, meteorological conditions, terrestrial factors and migraine attacks recorded by a group of patients in Istanbul	Nurten Özer	Istanbul Faculty of Medicine
Hüsniye Alzafer (Balkan)	1997	Sivas Kangal Balıklı Kaplıca'nın geleneksel kullanımı ve balneolojik açıdan değerlendirilmesi/ Traditional use of Sivas-Kangal Balıklı Kaplıca (Spa) and its balneological evaluation	Nergis Yüzbaşıoğlu	Istanbul Faculty of Medicine
Ersin Odabaşı	1997	Afyon Sandıklı Kaplıcası'nda iki farklı geleneksel kür uygulamasının gonartrozda etkinliğinin karşılaştırılması / Effectivity of two different traditional cure on gonartrosis in Afyon Sandıklı Spa Center	Zeki Karagülle	GATA, Haydarpaşa Education Hospital
Arif Dönmez	1990	Romatoid artritli hastalarda lokal soğuk uyarana termoregülatuar yanıtın değerlendirilmesi/ NA	NA	Istanbul Faculty of Medicine
Ahmet Karaçallık	1986	İstanbul'daki peptik ülser kanamaları (hematemez-melena) ile meteorolojik elemanlar ve atmosferik olaylar arasındaki ilişkiler/ NA	NA	Istanbul Faculty of Medicine
Nergis Yüzbaşıoğlu	1985	İstanbulda adveksiyon ve basınç sistemleri ile akut serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiler/ NA	Nurten Özer	Istanbul Faculty of Medicine
Zeki Karagülle	1983	Akciğer tüberkülozunda hemoptizi oluşması ile meteorolojik elemanlar ve atmosferik olaylar arasındaki bağıntılar/ NA	Nurten Özer	Istanbul Faculty of Medicine
Gülşen Demirci	1980	Termomineral kürün (Bursa Asker Hastanesi) üropepsin atımı üzerine etkisi/ NA	Nurten Usman Özer	Istanbul Faculty of Medicine

NA not available, GATA Gulhane Military Medical Academy

The publication status of the theses and journal characteristics are detailed in Supplementary Table 2. Three theses (20.00%) among the 15 theses between 1980 and 2002, and 4 (44.44%) theses among the 9 theses between 2009 and 2017 resulted in publication. Hence, overall, 7 (29.17%) out of 24 theses resulted in publication as a full-text article in a peer-reviewed journal. Because two articles were derived from one of these 7 theses, a total of 8 publications were identified (18-25). Six of them (18, 20, 22-25) were written in English, and one thesis each was written in German (19) and Turkish (21). In all publications,

the thesis author was the first author. The articles were published in 6 different journals, the most popular of which were the International Journal of Biometeorology and Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin, with 2 articles for each. Six articles (18, 19, 22-25) were published in the journals indexed in SCI-E and 4 articles (22-25) were published in the journals indexed in the Medline. The mean time to online publication was 3.00 ± 1.83 years and the mean impact factor of publishing journals was 1.43 ± 0.91, in the articles published in SCI-E journals.

Supplementary Table 2 The publication status of the theses and journal characteristics.

Thesis author/ year	Journal article title/ Journal/ Online first year	Journal indexing [†]	Impact Factor [‡]
Sinan Kardeş/ 2017	Outpatient balneological treatment of osteoarthritis in older persons : A retrospective study/ Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie/ 2018 (25)	SCI-E, Medline	1.160
Fatih Karaarslan/ 2015	How does spa treatment affect cardiovascular function and vascular endothelium in patients with generalized osteoarthritis? A pilot study through plasma asymmetric di-methyl arginine (ADMA) and L-arginine/ ADMA ratio/ International Journal of Biometeorology/ 2017 (24)	SCI-E, Medline	2.577
Serap Seringeç Karabulut/ 2015	-		
Ali Onay/ 2015	-		
Fatma Begüm Berköz/ 2012	Spa therapy for generalized osteoarthritis: an open, observational, preliminary study/ Thérapie/ 2014 (23)	SCI-E, Medline	1.524
Fulya Demircioğlu/ 2012	-		
Mehmet Fırat Satak/ 2012	-		
Kağan Özkük/ 2010	Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine?/ International Journal of Biometeorology/ 2016 (22)	SCI-E, Medline	2.577
	An Alternative Approach To The Duration Of Balneological Treatment Of Knee Osteoarthritis Patients/ Aegean Journal of Medical Sciences/ 2018 (21)	-	-
Yasemin Barut/ 2009	-		
Bilal Uysal/ 2002	Effectiveness of balneotherapy in knee osteoarthritis/ Experimental Biomedical Research/ 2018 (20)	-	-
Kerem Gün/ 2002	-		
N. Haluk Aksoy/ 2002	-		
Kayhan Oğuz Karagülle/ 2001	The Acute Effects of Cold, CO ₂ Containing Forearm Water Bath on Skin Microcirculation and Pain Thresholds/ Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin/ 2003 (19)	SCI-E	0.358
Mine Karagülle/ 1999	-		
Selahattin Sürgit/ 1998	-		
Ayşe Eşref/ 1997	-		
M. Kerem Öztürk/ 1997	-		
Hüsniye Alzafer (Balkan)/ 1997	-		
Ersin Odabaşı/ 1997	Comparison of two traditional spa therapy regimens in patients with knee osteoarthritis/ Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin/ 2002 (18)	SCI-E	0.358
Arif Dönmez/ 1990	-		
Ahmet Karaçalılık/ 1986	-		
Nergis Yüzbaşıoğlu/ 1985	-		
Zeki Karagülle/ 1983	-		
Gülşen Demirci/ 1980	-		

[†]Indexing status for Science Citation Index-Expanded (SCI-E), Medline and TR Dizin. [‡]Journal Citation Reports 2017 impact factor.

DISCUSSION

This study was the first of its kind at determining the conversion rate of specialization in medicine theses into full-text journal articles in medical ecology and hydroclimatology. The number of theses increased after 2009 compared to the past. In addition, a quarter of the theses were published in SCI-E journals; however, the rate has nearly reached to half of the theses in the last decade. In these publications, the mean time to online publication was 3 years. Furthermore, the thesis author was the first author in all publications.

No medical ecology and hydroclimatology vacancy was opened in Medical Specialty Exam (TUS) during six years, which explains the absence of thesis record between the years 2003 to 2008. Then, however, the number of theses increased over time. Similarly, the previous studies observed the increase of the number of theses by time in the field of emergency medicine (7) and otorhinolaryngology (14) as a reflection of the increasing vacancies in medical specialty exam.

Theses were found to be conducted in Istanbul Faculty of Medicine and Gulhane Military Medical Academy. This can be expected, as only these two institutions were the educational institutions for the medical ecology and hydroclimatology specialty in the evaluated time frame.

During the past decades, several studies investigated the publication rate of specialization in medicine theses in SCI-E journals in a variety of departments (7-17). In emergency medicine 14.9% of the theses between 1998 and 2013 (7); 22% of the theses in general surgery between 2006-2008 (9); 19.9% of the theses in gynecology and obstetrics between 2007-2008 (10); 10.7% of the theses in medical microbiology between 1997 and 2007 (11); 10.2% of the theses in clinical microbiology and infectious diseases between 1997 and 2007 (11); 18% of the theses in neurosurgery between 2004 and 2013 (12); 20.4% of the theses in ophthalmology between 1986 and 2010 (13); 12.5% of the theses in orthopedics and traumatology between 1974 and 2014 (15); and 32.7% of the theses in urology between 2008-2011 (17) were published in SCI/SCI-E journals. It was found in the present study that 25.0% of the theses between 1980 and 2017 were published in SCI-E journals. However, the direct comparison of this study with earlier studies is limited by differences in study designs, article search methods, and evaluated time frame.

This study has some limitations. First, National Thesis Center provides only theses conducted in the universities. Therefore, the theses that were conducted in education and training hospitals could not be included; however, this is unlikely to influence the study results, as there was no specialty in medical ecology and hydroclimatology in any of the education and training hospital in Tur-

key. Additionally, the theses that were not either archived or correctly recorded in the National Thesis Center may have been missed. Second, although the study searched 7 databases, the articles that were not published in journals indexed in these databases might be missed. Hence, the study might underrate the publication rate of theses. Despite these limitations, the insights generated from this study provide important information on the conversion rate of medical ecology and hydroclimatology specialty theses into full-text journal articles.

In conclusion, a quarter of medical ecology and hydroclimatology specialty theses were published in SCI-E journals; however, the rate has nearly reached to half of the theses in the last decade. Further studies are needed to determine the barriers to the conversion of theses into full-text articles.

Acknowledgments: The author thanks medical writer Kadriye Gümüş, from Publication Support Unit, Istanbul Faculty of Medicine, for English editing of the manuscript.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.K.; Data Acquisition- S.K.; Data Analysis/Interpretation- S.K.; Drafting Manuscript- S.K.; Critical Revision of Manuscript- S.K.; Final Approval and Accountability- S.K.; Technical or Material Support- S.K.

Conflict of Interest: Author declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Author declared no financial support.

Teşekkür: Yazar, İstanbul Tıp Fakültesi Yayın Destek Birimi'nden tıbbi yazarı Kadriye Gümüş'e, yazının İngilizce düzenlemesi için teşekkür eder.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.K.; Veri Toplama- S.K.; Veri Analizi/Yorumlama- S.K.; Yazı Taslağı- S.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.K.; Son Onay ve Sorumluluk- S.K.; Malzeme ve Teknik Destek- S.K.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Destek: Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

REFERENCES

1. Oxford English Dictionary. <https://en.oxforddictionaries.com/>. Accessed 16 August 2018.
2. Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği. <http://www.mevzuat.gov.tr/>. Accessed 16 August 2018.
3. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving humans subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4. [CrossRef]

4. Yılmaz Ö, Yüksel H. Thesis in medical specialty education at a glance: problems and solution proposals. *Bulletin of Pleura* 2013;7:33-36. [CrossRef]
5. Everekliöglu C. How to write a thesis and turn it into publication. *Erciyes Med J* 2014;36(1):1-5. [CrossRef]
6. Al-Busaidi IS, Alamri Y. Publication rates and characteristics of undergraduate medical theses in New Zealand. *NZ Med J* 2016;129(1442):46-51.
7. Cevik E, Karakus Yılmaz B, Acar YA, Dokur M. Systematic Analysis of Theses in the Field of Emergency Medicine in Turkey. *Turk J Emerg Med* 2015;15(1):28-32. [CrossRef]
8. Yaman H, Kara İH, Baltacı D, Altuğ M, Akdeniz M, Kavukçu E. Qualitative evaluation of theses written in area of family medicine in Turkey. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011;3(3):1-6.
9. Mayir B, Bilecik T, Çakır T, Doğan U, Gündüz UR, Aslaner A, et al. Analysis of the publishing rate and the number of citations of general surgery dissertations. *Turk J Surg* 2017;33(1):33-6. [CrossRef]
10. Akpınar Mayir A, Mayir B, Erkal N, Eren Yazıcı L. Üniversite hastanelerinin kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinde yapılan tez çalışmalarının yayınlanma oranları ve atıf sayılarının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2016;26(4):232-6. [CrossRef]
11. Sipahi OR, Çağlayan Serin D, Pullukcu H, Taşbakan M, Köseli Ulu D, Yamazhan T, et al. Publication rates of Turkish medical specialty and doctorate theses on Medical Microbiology, Clinical Microbiology and Infectious Diseases disciplines in international journals. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(2):341-5. [CrossRef]
12. Öğrenci A, Ekşi MŞ, Özcan-Ekşi EE, Koban O. From idea to publication: Publication rates of theses in neurosurgery from Turkey. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50(1):45-7. [CrossRef]
13. Bayramlar H, Karadag R, Kanra Gurturk AY, Ocal A, Dag Y, et al. Publication patterns of ophthalmology residency dissertations in Turkey. *Eur J Gen Med* 2015;12:213-6.
14. Kalcioğlu MT, Eğilmez OK, Karaca S, Hanege FM, İleri Y. Publication rates of otolaryngology theses from Turkey in peer-reviewed journals. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2016;26(3):143-51. [CrossRef]
15. Koca K, Ekinci S, Akpancar S, Gemci MH, Erşen Ö, Akyıldız F. An analysis of orthopaedic theses in Turkey: Evidence levels and publication rates. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2016;50(5):562-6. [CrossRef]
16. Sipahi H, Durusoy R, Ergin I, Hassoy H, Davas A, Karababa A. Publication rates of public health theses in international and national peer-review journals in Turkey. *Iran J Public Health* 2012;41(9):31-5.
17. Yüksel M, İpekçi T, Tunçkiran A. Publication rates of dissertations written in medical faculties of Turkey in the field of urology between the years 2008, and 2011, and citation analysis: A cross-sectional study. *Turk J Urol* 2018;44(4):341-5. [CrossRef]
18. Odabaşı E, Karagulle MZ, Karagulle M, Turan M, Karagülle O. Comparison of two traditional spa therapy regimens in patients with knee osteoarthritis. *Phys Med Rehabil Kuror* 2002;12(6):337-41. [CrossRef]
19. Karagülle O, Candir F, Kalinin J, Gehrke A, Karagülle MZ, Gutenbrunner C. Akutwirkungen kalter CO₂-Teilbäder auf Mikrozirkulation und Schmerzempfindlichkeit. *Phys Med Rehab Kuror* 2004;14(1):13-7. [CrossRef]
20. Uysal B, Ozkuk K. Effectiveness of balneotherapy in knee osteoarthritis. *Exp Biomed Res* 2018;1(2):46-54. [CrossRef]
21. Özkuk K, Gürdal H, Karagülle M, Karagülle MZ. An alternative approach to the duration of balneological treatment of knee osteoarthritis patients. *Aegean J Med Sci* 2018;1(1):1-6.
22. Özkuk K, Gürdal H, Karagülle M, Barut Y, Eröksüz R, Karagülle MZ. Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? *Int J Biometeorol* 2017;61(4):719-28. [CrossRef]
23. Erol FB, Forestier RJ, Güneri FD, Karagülle MZ, Erdoğan N. Spa therapy for generalized osteoarthritis: an open, observational, preliminary study. *Therapie* 2015;70(3):273-81. [CrossRef]
24. Karaarslan F, Ozkuk K, Seringec Karabulut S, Bekpınar S, Karagulle MZ, Erdogan N. How does spa treatment affect cardiovascular function and vascular endothelium in patients with generalized osteoarthritis? A pilot study through plasma asymmetric di-methyl arginine (ADMA) and L-arginine/ADMA ratio. *Int J Biometeorol* 2018;62(5):833-842. [CrossRef]
25. Kardeş S, Karagülle M, Geçmen İ, Adıgüzel T, Yücesoy H, Karagülle MZ. Outpatient balneological treatment of osteoarthritis in older persons : A retrospective study. *Z Gerontol Geriatr*. 2018 [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00391-018-1370-3 [CrossRef]