



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
YAYINEVİ

jmed.istanbul.edu.tr

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi



Journal of Istanbul
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
Yeditepe Üniversitesi, TÜRKİYE
Yeditepe University, TURKEY

Abdullah KUTLAR
Augusta Üniversitesi, ABD
Augusta University, USA

Sacit Bülent OMAV
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 KAPSAM VE YAYIN STANDARTLARI

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 Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim 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 ve editöre mektuplar 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 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) organizasyonlarının 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.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 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 hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Yayınlanan tüm içeriğe ücretsiz olarak erişilebilir.

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 SCOPE AND PUBLICATION STANDARDS

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) 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 January, April, July and October. 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 ULAKBIM 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 expenses of the journal are covered by the İstanbul University.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of İstanbul 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.

All published content is available online, free of charge.

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 Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim 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 ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

EDİTÖRYAL POLİTİKALAR VE HAKEM SÜRECİ

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) organizasyonlarının 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. 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 verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, 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 tespiti 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;
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.

YAZARLARA BİLGİ

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 hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütuf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütuf 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. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Ku-

ru'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konuda ki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 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 hiç bir 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, tanısallık 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 <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> 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 Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

YAZARLARA BİLGİ

Yazarların; Telif Hakkı Devir Formu, Yazar Formu ve IC-MJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilmektedir.

Kapak sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak 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, telefonu (cep telefonu dahil), faks 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 söz-

cükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

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.

Editöryel Yorum: 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 yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan,

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

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 eksik 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 ay-

rılan 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, üretildiği 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.

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 duru-

YAZARLARA BİLGİ

munda 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.

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 stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

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 se-

curity 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>.

SON KONTROL LİSTESİ

- Editöre mektup
 - Makalenin türü
 - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
 - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
 - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
 - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
 - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
 - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği



YAZARLARA BİLGİ

- Telif Hakkı Devir Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntem" bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntem" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Makale kapak sayfası
 - Makalenin kategorisi
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
 - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
 - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
 - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumunda 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
 - Anahtar Kelimeler: 3-6 Türkçe ve 3-6 İngilizce
 - Makale ana metin bölümleri
 - Kaynaklar
 - Teşekkür (varsa belirtiniz)
 - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılıyla)

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



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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 Faculty of Medicine of İstanbul University and it is published quarterly on January, April, July and October. 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.

EDITORIAL POLICIES AND PEER REVIEW PROCESS

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.



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

(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 İstanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>) 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 İstanbul 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 ombudsperson 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.

Journal of İstanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>). 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 İstanbul 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.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with 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>). 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 <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide> 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 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/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>

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) and fax 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 (<http://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, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. 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.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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 subheadings. 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)

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

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 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.

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.

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,

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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: Bengisson S. Sothem 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 Aktivitelerine 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.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 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>.

SUBMISSION CHECKLIST

- Cover letter to the editor
 - The category of the manuscript
 - Confirming that "the paper is not under consideration for publication in another journal".
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
 - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
 - Confirming that last control for fluent English was done.
 - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
 - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Transfer Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
 - Acknowledgement of the study "in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
 - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".
- Title page
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors' names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author's email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCIDs of all authors.



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- Main Manuscript Document
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report's abstract limit is 200 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - Acknowledgement (if exists)
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

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

- 127** **Evaluating the Causes for Rejection of Potential Live-Renal Donors: Single Center Experience**
Potansiyel Canlı Böbrek Vericilerinin Reddedilme Nedenlerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
Serkan Feyyaz YALIN, Ergün PARMAKSIZ, Meral MEŞE, Zuhal DOĞU, Nihal Derin ÇEÇEN, Zerrin BİÇİK BAHÇEBAŞI
- 131** **Analysis of Risk Factors for Mortality in Methicillin-sensitive Staphylococcus Aureus Bacteraemia: Cefazolin is Associated with Better Outcome**
Staphylococcus Aureus Bakteriyemilerinde Mortalite Risk Faktörlerinin Analizi: Sefazolin Daha İyi Sonuçla İlişkili
Seniha BAŞARAN, Serap ŞİMŞEK YAVUZ, Betül SADIÇ ÇOPUR, Asiye YİR, Atahan ÇAĞATAY, Oral ÖNCÜL, Halit ÖZSÜT, Haluk ERAKSOY
- 139** **Üçüncü Basamak Bir Merkezdeki Operatif Vajinal Doğum Sıklığının Dekatlar Arasındaki Değişiminin Retrospektif Olarak İncelenmesi**
Retrospective Evaluation of Changing Rates for Operative Vaginal Delivery over the Decades in a Single Tertiary Health Care Center
Atakan TANAÇAN, Mehmet Sinan BEKSAÇ
- 144** **Yaşamın İlk Altı Ayında Anne ve Bebeklerinde Hepatit A Serolojisi**
Hepatitis a Serology in Mothers and Their Babies in the First Six Months of Life
Gonca KESKİNDEMİRCİ, Esra DEVECİOĞLU KARAPINAR, Perran BORAN, Tijjen EREN, Gonca YILMAZ, Selim BADUR, Gülbin GÖKÇAY
- 149** **2009-2016 Yıllarında Türkiye'deki Ölümün Epidemiyolojik Yönden İncelenmesi ve Ölüm Bildirim Sisteminin Önemi**
The Epidemiological Study of Death in Turkey between 2009-2016 and the Importance of the Death Statement System
Kezban YAVUZ EMİK, Ayşe Emel ÖNAL
- 156** **A Novel Herbal Extract Medicine for Liver Hemostasis: an Experimental Animal Study**
Karaciğer Hemostazında Yeni Bir Bitkisel İlaç: Deneysel Bir Hayvan Çalışması
Enver KUNDUZ, Zeyneb Afra DİNÇEL, Büşra ŞEKER, Hatice Kübra SAYLAK, Okan DEMİR, Hüseyin AKBULUT, Erhan AYŞAN

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 162** **Genetic Syndromes as a Cause of Treatment Resistance in Schizophrenia: a Case with Triple X Syndrome**
Şizofrenide Tedaviye Direnç Nedeni Olarak Genetik Sendromlar: Triple X Sendromlu Bir Olgu
Bahadır TURAN, Mehmet Akif AKINCI, İbrahim Selçuk ESİN, Onur Burak DURSUN
- 164** **Approach to Scorpion Stings During Pregnancy: Case Report**
Gebelikte Akrep Sokmalarına Yaklaşım-Olgu Sunumu
Ömer DEMİR, Harika YUMRU ÇELİKSOY, Cihan COMBA

EVALUATING THE CAUSES FOR REJECTION OF POTENTIAL LIVE-RENAL DONORS: SINGLE CENTER EXPERIENCE

POTANSİYEL CANLI BÖBREK VERİCİLERİNİN REDDEDİLME NEDENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Serkan Feyyaz YALIN¹ , Ergün PARMAKSIZ¹ , Meral MEŞE¹ , Zuhal DOĞU² , Nihal Derin ÇEÇEN² , Zerrin BİÇİK BAHÇEBAŞI¹ 

University of Health Sciences Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital, ¹Department of Nephrology, ²Department of Transplant Coordinator, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: S.F.Y. 0000-0002-8146-6966; E.P. 0000-0002-9009-376X; M.M. 0000-0002-6104-2058; Z.D. 0000-0002-7358-5893; N.D.Ç. 0000-0003-0564-0835; Z.B.B. 0000-0003-4740-2333

Cite this article as: Yalın SF, Parmaksız E, Meşe M, Doğu Z, Çeçen ND, Biçik-Bahçebaşı Z. Evaluating the causes for rejection of potential live-renal donors: Single center experience. J Ist Faculty Med 2019;82(3):127-30. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0015

ABSTRACT

Objective: Renal transplantation provides better outcomes for end stage renal disease patients in comparison to dialysis. Living kidney donation provides better long-term patient and graft survival compared to deceased-donor transplantations. In the long term, complications such as mild proteinuria, an increase in blood pressure, preeclampsia, end stage renal disease and mortality are the main problems for donors. In this study, we aimed to evaluate the causes of kidney donor rejections in our hospital.

Material and Method: The medical files of individuals presented as donor candidates were retrospectively examined. Screening tests, cross match test, tissue typing, routine evaluation of cardiologic system, respiratory system, psychiatric condition and cancer screenings, if necessary, were performed as part of the donor candidate work-up. Data was expressed as mean±SD.

Results: Two hundred and forty five individuals presented themselves as donor candidates in our hospital. Of these, 118 patients could not be donors. Of these 118 individuals, 21 potential donors were rejected despite completing all evaluations. The main causes for rejection of 97 individuals were hypertension, diabetes mellitus-obesity and asymmetry in glomerular filtration rate/parenchymal abnormalities. In addition, we diagnosed cancer in 5 potential donors.

Conclusion: Potential kidney donor evaluation is of paramount importance in order to minimize possible risks.

Keywords: Renal transplantation, living kidney donor candidate, hypertension

ÖZET

Amaç: Böbrek nakli diyaliz tedavisine göre son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Canlıdan böbrek nakli ise kadavradan böbrek nakline göre daha iyi hasta ve greft sağ kalımı sağlar. Öte yandan, uzun dönem komplikasyonlar olarak hafif proteinüri, kan basıncında artış, preeklampsi, son dönem böbrek hastalığı ve ölüm hala vericiler için önemli sorunlardır. Bu çalışmada, hastanemizdeki böbrek verici reddedilme nedenlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Verici adaylarının tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Tarama testleri, cross match testi, doku tiplen-dirilmesi, rutin kardiyolojik, solunum sistemi, psikiyatrik durumlarının değerlendirilmesi ve gerekirse kanser taraması yapıldı. Veriler ortalama±standard sapma olarak gösterildi.

Bulgular: İki yüz kırkbeş birey verici adayı olarak başvurdu. Bunlardan 118'i donor olamadı. Bunların 21 tanesi tüm değerlendirmeler yapıldıktan sonra verici olmaktan vazgeçti. Kalan 97 bireyin en sık reddedilme nedenleri hipertansiyon, diyabetes mellitus-obezite, glomerular filtrasyon oranında asimetri-parankimel bozukluklar idi. Ayrıca, beş verici adayında kanser tanısı koyduk.

Sonuç: Potansiyel böbrek verici adaylarının değerlendirilmesi, ileride çıkabilecek riskleri azaltmak için hayati önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, canlı böbrek verici adayı, hipertansiyon

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: serkanfyalin@yahoo.com

Submitted/Başvuru: 08.02.2019 • **Accepted/Kabul:** 15.02.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 25.03.2019

©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

INTRODUCTION

Renal transplantation provides better outcomes for end stage renal disease (ESRD) patients in comparison to dialysis in the long-term (1). Therefore, it is the best treatment option for selected patients. In the 2008 National Kidney Foundation (NKF)-K/DOQI conference, the identification of potential living donors was recommended because of the shortage of cadaveric donors (2). Aside from this, living kidney donation provides better long-term patient and graft survival compared to deceased-donor transplantations. As a result, living kidney donation is increasing in many countries and Turkey is the most active country for living kidney transplantation per million of population (3-5). Additionally, short term per-operative complications and long term complications such as mild proteinuria, an increase in blood pressure, preeclampsia, ESRD and mortality should always be kept in mind for kidney donors (6-11). Consequently, donor evaluation is vital in order to minimize possible risks.

In this study, we aimed to evaluate the causes of kidney donor rejections in our hospital.

MATERIAL AND METHOD

The medical files of individuals presented as donor candidates between January 2012 and December 2018 were retrospectively examined. The medical files were evaluated and demographic, clinical and laboratory data were collected. Data from the medical records was collected by a physician who was not aware of the plans for those individuals.

Our study work-up for donor candidates:

- 1- Screening tests: Blood type, Body mass index (BMI), Blood pressure measurement (office-home-ambulatory blood pressure monitoring), blood count, electrolytes, blood glucose, urea, creatinine, liver function tests, lipid profile, urine dipstick, 24-hours urine sampling, Cytomegalovirus, hepatitis serology B, C, HIV, metabolic panel for those with a history of kidney stones, abdomen ultrasonography, ECG, lung graphy, PPD, Beta-HCG for females.
- 2- Cross match test, tissue typing and donor specific antibody evaluation.
- 3- Routine evaluation of cardiologic system, respiratory system, psychiatric condition.
- 4- Mammography evaluation for females over 40 years old, gynaecological examination and smear for females over 21 years old.
- 5- Urologic cancer evaluation for males over 50 years old (at an earlier age if there is family history).
- 6- Gastrointestinal evaluation including colonoscopy and endoscopy if necessary.
- 7- Fundus examination if necessary.
- 8- DTPA scintigraphy, Renal MR angiography.

Contraindications for kidney donation in our centre were mostly in line with Organ Procurement and Transplant Network¹² (Table 1).

Table 1: Contraindications for kidney donation

- 1- Uncontrolled hypertension with at least two drugs or history of hypertension with end-organ damage
- 2- Diabetes mellitus
- 3- Morbid obesity, most commonly defined as BMI >35 kg/m²
- 4- Active viral infection
- 5- Active or incompletely treated cancer
- 6- Mentally incapable of making an informed decision
- 7- High suspicion of illegal financial exchange between donor and recipient
- 8- Uncontrolled, diagnosable psychiatric conditions
- 9- ABO incompatibility
- 10- Proteinuria (>150mg/day proteinuria, >30mg/day microalbuminuria) and/or hematuria
- 11- Impaired renal function
- 12- History of malignancy, especially lung, breast, renal or urologic, gastrointestinal, or hematologic cancers and melanoma
- 13- Asymmetry in GFR, parenchymal abnormalities, vascular abnormalities, or urological abnormalities

Statistical Analysis

Data was expressed as mean±SD. All computations were made using the SPSS for Windows v.17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

One hundred and eighty two kidney transplantations were performed during this period. One hundred and twenty seven of them were from live donors (69.7%). Two hundred and forty five individuals presented themselves as donor candidates in our hospital between January 2012 and December 2018. Of these, 118 individuals could

Table 2: Demographic, clinical and laboratory findings of potential donors

Findings	n:118
Age (year)	50.8±12.8
Gender (female/ male)	66 (55.9%) / 52 (44.1%)
Body Mass Index	27±4.67
Creatinine (mg/dL)	0.76±0.12
Proteinuria (mg/dl)	126.5±46.3
Microalbuminuria (mg/dl)	20.6±16.2
Potassium (mEq/L)	4.2±1.1
Sodium (mEq/L)	134.5±4.5
Glucose (mg/dL)	112.2±22.4

not be a donor. The demographic and laboratory findings of these 118 patients are shown in Table 2.

There was a male predominance among potential donors (55.9%). The potential donors ranged in age from 26 years to 79 years. They had BMI between 18.7 kg/m² and 39.7 kg/m².

Sixty three of the individuals (53.8%) had a genetic relationship with the recipient. Most of them were either parents (55.5%) or siblings (28.5%). The remainder were either offspring or uncles. In terms of non-genetically related potential donors, most of them were spouses (72.2%), the rest of them were friends.

Of 118 individuals, 21 potential donors were rejected despite completing all evaluations. Seven of them (33.3%) were siblings, six of them (28.5%) were friends. Three of them were spouses, four of them were parents, one of them was an uncle.

The main causes for rejection out of the 97 potential donors are shown in Table 3. Hypertension, diabetes mellitus, asymmetry in GFR/parenchymal abnormalities, cross match positivity/DSA with MFI value higher than 5000, obesity and nephrolithiasis were the most frequent causes for rejection, respectively. In terms of hypertension, 10 patients had uncontrolled hypertension with at least two drugs, three patients had hypertensive retinopathy, two patients had microalbuminuria and two patients had left ventricular hypertrophy.

Table 3: Main causes for rejection

	n:97 (%)
Hypertension	17 (17.6%)
Diabetes Mellitus	14 (14.5%)
Asymmetry in GFR, parenchymal abnormalities	11 (11.4%)
Cross match positivity/ Presence of DSA	11 (11.4%)
Obesity	10 (10.3%)
Nephrolithiasis	10 (10.3%)
Malignity	5 (5.1%)
Persistent proteinuria and/or hematuria	5 (5.1%)
Presence of hepatitis B	4 (4.1%)
Persistent low glomerular filtration rate	3 (3.1%)
Cardiologic problems	1 (1%)
Psychiatric disorders	1 (1%)
Ethical problems	5 (5.1%)

We diagnosed cancer in 5 potential donors. Three of them were thyroid papillary carcinoma, one of them was

renal cell carcinoma and one of them was cervical carcinoma. Interestingly, we detected a patient with Fabry disease mutation while evaluating persistent hematuria.

DISCUSSION

This study showed that our multidisciplinary donor work-up rejected 48.1% of the potential donors. This ratio was similar to the ratio in the studies of Perlis et al. and Larsen et al. (50.2%, 48%, respectively) (13,14). However, Thuesen et al. found that rejection rate was only 22% in their study (15). On the other hand, Saunders et al. reported that 87% of potential donors failed to proceed to organ donation (16). We believe that it is difficult to compare rejection of donor candidates in various studies because of the variability in the overall work up process.

In terms of causes of rejections, hypertension was the most seen etiology (17.6%) in our study. Whereas, Thuesen et al. from Denmark showed that hypertension was only 5.9% of the rejections. However, it should be noted that the prevalence of hypertension in Turkey is 1.5 fold compare to Denmark possibly due to geographical dietary habits (17, 18).

Regarding other causes of rejection, the ratio of diabetes mellitus-obesity was similar to the ratio in the study of Thuesen et al.

We diagnosed cancer in 5 patients. Three of them were thyroid papillary carcinoma. We performed a thyroid ultrasonography on these three donor candidates due to the fact that these patients had a history of thyroid nodule. However, most of the guidelines for potential donors do not recommend a routine thyroid ultrasonography. We believe that thyroid ultrasonography which is a cheap and easy method to detect nodules and malignity, may be added to kidney donor work up.

We eliminated 10.4% of potential donors due to nephrolithiasis. One of the patients had hypocitraturia with a history of nephrolithiasis. Such metabolic abnormalities may indicate a risk of nephrolithiasis in the future. Therefore, they should be a part of evaluation in patients with a history of nephrolithiasis.

In our study, 21 patients were rejected as donors despite completing all evaluations. Most of them were either siblings or friends. Potential donors can sometimes be pressured into the process by the recipient. However, when donation time comes closer, they may give up due to pressure placed on them by their own families. In addition, rumours about the risk of donation is another problem in our country. Therefore, transplant nephrologists should be involved in providing information about transplantation.

The most important limitation of our study is its retrospective nature. It may not be appropriate to infer cau-

sality in retrospective studies. Despite its limitation, this study is important due to the fact that it shows our experience while evaluating potential donors.

In conclusion, a donor becomes a patient in order to improve the outcome and survival of another individual though he/she is not a patient prior to surgery. Therefore, the potential donor evaluation is of paramount importance in order to minimize possible risks.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.F.Y., E.P., M.M., Z.B.B.; Data Acquisition- N.D.Ç., Z.D.; Drafting Manuscript- S.F.Y., E.P., M.M., Z.B.B., N.B.Ç., Z.D.; Final Approval and Accountability- S.F.Y., E.P., M.M., Z.D., N.D.Ç., Z.B.B.; Technical or Material Support- N.D.Ç., Z.D.; Supervision- Z.B.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.F.Y., E.P., M.M., Z.B.B.; Veri Toplama- N.D.Ç., Z.D.; Yazı Taslağı- S.F.Y., E.P., M.M., Z.B.B., N.B.Ç., Z.D.; Son Onay ve Sorumluluk- S.F.Y., E.P., M.M., Z.D., N.D.Ç., Z.B.B.; Malzeme ve Teknik Destek- N.D.Ç., Z.D.; Süpervizyon- Z.B.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

REFERENCES

1. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):701-4. [CrossRef]
2. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy forend-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):471-80. [CrossRef]
3. Reese PP, Boudville N, Garg AX. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. *Lancet* 2015;385(9981):2003-13. [CrossRef]
4. Horvat LD, Shariff SZ, Garg AX. Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int* 2009;75(10):1088-98. [CrossRef]
5. Nurhan Seyahi, Kenan Ateş, Gültekin Süleymanlar. Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2015 Summary Report. *TurkNeph Dial Transpl* 2017;26(2):154-60.
6. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017;101(8S Suppl 1):S1-S109.
7. Garg AX, Prasad GV, Thiessen-Philbrook HR, Ping L, Melo M, Gibney EM, et al. Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Cardiovascular disease and hypertension risk in living kidney donors: an analysis of health administrative data in Ontario, Canada. *Transplantation* 2008;86(3):399-406. [CrossRef]
8. Doshi MD, Goggins MO, Li L, Garg AX. Medical outcomes in African American live kidney donors: a matched cohort study. *Am J Transplant* 2013;13(1):111-8. [CrossRef]
9. Mjølén G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86(1):162-7. [CrossRef]
10. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311(6):579-86. [CrossRef]
11. Garg AX, McArthur E, Lentine KL. Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med* 2015;372(15):1469-70.
12. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)/United Network for Organ Sharing (UNOS). National data reports, transplants by donor type, latest data. Son güncellenme ya da ziyaret tarihi Available from: URL: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data>.
13. Perlis N, Connelly M, D'A Honey JR, Pace KT, Stewart R. Evaluating potential live-renal donors: Causes for rejection, deferral and planned procedure type, a single-centre experience. *Can Urol Assoc J* 2013;7(1-2):41-5. [CrossRef]
14. Larsen J, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen B. Can value for money be improved by changing the sequence of our donor work-up in the living kidney donor program. *Transplant Int* 2009;22(8):814-20. [CrossRef]
15. Thuesen AD, Carstens J, Weble TC, Baerentsen ID, Thiesson HC, Hansen LU, et al. Living Kidney Donor Evaluation and Rejection: A Danish Single-Centre Experience. *J Clin Nephrol Kidney Dis* 2018;3(1):1013.
16. Saunders R, Elwell R, Murphy GJ, Horsburgh T, Carr SJ, Nicholson ML. Workload generated by a living donor programme for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1667-72. [CrossRef]
17. Altun B, Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Ecder T, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension inadults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res* 2012;36(1):36-46. [CrossRef]
18. Kronborg CN, Hallas J, Jacobsen IA. Prevalence, awareness, and control of arterial hypertension in Denmark. *J Am Soc Hypertens* 2009;3(1):19-24. [CrossRef]

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR MORTALITY IN METHICILLIN-SENSITIVE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTERAEMIA: CEFAZOLIN IS ASSOCIATED WITH BETTER OUTCOME

STAPHYLOCOCCUS AUREUS BAKTERİYEMİLERİNDE MORTALİTE RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ: SEFAZOLİN DAHA İYİ SONUÇLA İLİŞKİLİ

Seniha BAŞARAN¹ , Serap ŞİMŞEK YAVUZ¹ , Betül SADIÇ ÇOPUR¹ , Asiye YİR¹ , Atahan ÇAĞATAY¹ , Oral ÖNCÜL¹ , Halit ÖZSÜT¹ , Haluk ERAKSOY¹ 

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: S.B. 0000-0002-3402-2510; S.Ş.Y. 0000-0002-4675-169X; B.S.Ç. 0000-0001-5534-1388; A.Y. 0000-0001-9473-5099; A.Ç. 0000-0002-3051-8199; O.Ö. 0000-0002-1681-1866; H.Ö. 0000-0002-5222-9320; H.E. 0000-0002-5790-0806

Cite this article as: Basaran S, Simsek-Yavuz S, Sadic-Copur B, Yir A, Cagatay A, Oncul O, Ozsut H, Eraksoy H. Analysis of risk factors for mortality in methicillin-sensitive *staphylococcus aureus* bacteraemia: cefazolin is associated with better outcome. J Ist Faculty Med 2019;82(3):131-8. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0009

ABSTRACT

Objective: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) is frequent cause of bacteraemias and associated with substantial mortality. We defined risk factors for mortality among patients with either community-acquired (CA) or healthcare-associated (HCA) MSSA bacteraemia with special emphasis on treatment options including cefazolin and other antimicrobials (mainly ampicillin-sulbactam).

Material and Method: All adult patients who were hospitalized and whose blood cultures were positive for MSSA between 2009 and 2014 were included. Patients with CA and HCA MSSA bacteraemia were compared.

Results: 83% of the 127 patients with MSSA bacteraemia had HCA. The mortality rate of patients was 20.5% and this did not differ between patients with either CA or HCA MSSA bacteraemia. In the multivariate analysis, higher comorbidity index (HR 1.557), presence of metastatic foci (HR 2.883), and requirement for ICU support (HR 16.239) were found as independent risk factors for mortality, and cefazolin use was found to be protective against mortality (HR 0.178).

Conclusion: Patients with MSSA bacteraemia should be treated with cefazolin instead of other antimicrobial options, especially in countries where anti-staphylococcal penicillins are not available or in patients who cannot tolerate anti-staphylococcal penicillins, as cefazolin was found to be protective against mortality.

Keywords: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, healthcare associated bacteraemia, cefazolin

ÖZET

Amaç: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), önemli bir bakteriyemi etkeni olup, hastalarda ciddi mortaliteye neden olur. Bu çalışmada, toplum kaynaklı (TK) veya sağlık bakımı (SB)'yla ilişkili MSSA bakteriyemilerinde mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca MSSA bakteriyemilerinin tedavi seçeneklerinden sefazolin ve özellikle ampicilin-sulbaktam olmak üzere diğer antimikrobiklerin tedavideki yeterlikleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2009-2014 yılları arasında hastanemizde yatarak tedavi edilen ve MSSA bakteriyemisi tanısı konulan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. TK veya SB ilişkili MSSA bakteriyemisi olan hastalar karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 127 MSSA bakteriyemili hastanın %83'ü SB ile ilişkiliydi. Mortalite oranı %20,5 olup, TK ve SB MSSA bakteriyemili hastalar arasında fark yoktu. Çok değişkenli analizde yüksek komorbidite indeksi (HR 1,557), metastatik enfeksiyon odağı varlığı (HR 2,883) ve yoğun bakım desteğine ihtiyacın olması (HR 16,239) mortalite için bağımsız risk faktörleri, tedavide sefazolin kullanımı ise mortaliteyi azaltan bir faktör olarak saptandı (HR 0,178).

Sonuç: Diğer antimikrobiyallerle karşılaştırıldığında sefazolinle tedavi edilen MSSA bakteriyemilerinde klinik sonuçlar daha iyi belirlendiği için, özellikle antistafilokoksik penisilinlerin bulunmadığı yerlerde veya bu ajanları tolere edemeyen hastalarda diğer antimikrobiklerin yerine sefazolin tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, sağlık bakımı ile ilişkili bakteriyemi, sefazolin

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: senihabasaran@yahoo.com

Submitted/Başvuru: 22.01.2019 • **Accepted/Kabul:** 26.03.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 29.04.2019

©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

Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) is one of the most frequently isolated causative agents of both healthcare-associated (HCA) and community-acquired (CA) bacteraemia. Mortality related to *S. aureus* bacteraemia is high, ranging from 20% to 30%, and varies as a function of underlying comorbid conditions, presence or absence of metastatic foci, and some features of the microorganism itself, such as a higher vancomycin minimum inhibitory concentration (MIC) level (1-6). Some studies reported an increased risk of mortality among patients with CA MSSA bacteraemia, but there are also reports with conflicting results (7, 8). Although cefazolin is the first choice in most of the current guidelines for the treatment of MSSA bacteraemia in the case of unavailability of anti-staphylococcal penicillins (ASP) like being in our country, other beta-lactams including ampicillin-sulbactam or other cephalosporins, glycopeptides and daptomycin are also used frequently (9). In this study, we analysed the risk factors for mortality among patients with MSSA bacteraemia with special emphasis on CA or HCA infections, and treatment with cefazolin and other antimicrobial treatment options.

MATERIALS AND METHODS

All adult (aged >18 years) patients who were hospitalized in our hospital and whose 2 blood cultures were positive for MSSA in the microbiology laboratory between January 2009 and December 2014 were included in the study. Patients with polymicrobial bacteraemia and those who died without antimicrobial therapy were excluded from the study.

Patients with positive blood cultures for MSSA and clinical and laboratory characteristics of them were retrospectively obtained from the laboratory and hospital databases. The following variables were recorded on previously prepared forms: age, sex, hospital ward (surgical or internal), requirement for intensive care unit (ICU) support, comorbid conditions (cancer, diabetes mellitus, cardiac valve disease, chronic renal failure, haemodialysis, cirrhosis, cerebrovascular accident), Charlson comorbidity index (CCI) (10), presence of echocardiographic examination and metastatic foci, laboratory values such as serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, C-reactive protein (CRP) levels and white blood cell counts at the time of diagnosis of the infection, type of the antibacterial used for the treatment, outcome (mortality), and duration of hospitalization from the blood culture positivity until discharge from hospital or death.

MSSA bacteraemia was defined as the isolation of MSSA from at least two or more bottles of blood cultures with associated symptoms and signs of systemic infection.

Cases of *S. aureus* bacteraemia were classified as HCA or CA. CA bacteraemia was defined as a positive blood culture result obtained at the time of hospital admission or

within 48 hours of hospital admission. HCA bacteraemia was defined either nosocomial, (as positive blood culture result obtained from patients who had been hospitalized for ≥ 48 hours), or non-nosocomial (as a positive blood culture result obtained from a patient within 48 hours of admission if the patient (a) had intravenous medical therapy in the previous 30 days; (b) attended a hospital or haemodialysis clinic or received intravenous chemotherapy in the previous 30 days; (c) was hospitalised in an acute care hospital for 2 days in the previous 90 days; or (d) resided in a nursing home or long-term care facility) (11).

A BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) automatic blood culture system was used for blood cultures. Classic methods (Gram-staining, catalase, coagulase, DNase and ceftoxime susceptibility tests) were used for the identification of MSSA.

Statistical Analysis

Statistical analysis were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For analysis of risk factors for mortality and comparison of patients with CA and HA MSSA bacteraemia, χ^2 and Student's t-test were used for the univariate analysis of categorical and continuous variables of patients' characteristics, respectively. The univariate effect of the type of antimicrobial treatment on patient survival was investigated using log-rank test. Kaplan-Meier survival estimates were calculated. Cox regression analysis with backward selection was used to determine independent predictors of mortality. Variables found to be significant ($p < 0.05$) in the univariate analysis or reported to be risk factors for mortality in the literature were included in the Cox regression analyses. Among correlated factors with similar effects on survival, only those with clinical significance were included. The proportional hazards assumption and model fit were assessed by means of residual (Schoenfeld and Martingale) analysis.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethic Review Board of Hospital.

RESULTS

A total of 147 adult patients with clinically significant MSSA bacteraemia were identified between January 2009 and December 2014 from the database of the microbiology laboratory. Twenty patients were excluded from the study; 16 were excluded because they received outpatient management, and 4 patients died without receiving antimicrobial treatment. A total of 127 patients were included in the final analysis. Eighty-two (64.6%) patients were men and the median age was 54.4 ± 17.0 years. One hundred five of the 127 (82.7%) patients had HCA MSSA, and 22 (17.3%) had CA MSSA. The comparison of patients with HCA MSSA and CA MSSA is shown in Table 1.

Table 1. Comparison of patients with community acquired methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia and health-care associated methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia.

Characteristics	All patients (n=127)	Community- acquired MSSA bacteraemia (n=22)	Healthcare- associated MSSA bacteraemia (n=105)	p
Sex (male), n (%)	82 (64.6)	17 (77.3)	65 (61.9)	0.171
Age (mean±SD)	54.38±16.98	49.91±16.41	55.31±17.03	0.116
Hospital service (medical), n (%)	87 (68.5)	21 (95.5)	66 (62.9)	0.002
Duration of hospital stay, (mean±SD)	20.10±19.82	25.64±19.39	18.94±19.80	0.092
Need for ICU support, n (%)	33 (26.0)	6 (27.3)	27 (25.7)	0.880
Charlson comorbidity index (mean±SD)	4.52±2.41	3.04±1.61	4.83±2.44	0.001
Echocardiographic investigation, n (%)	57 (44.9)	15 (68.2)	42 (40.0)	0.016
Presence of metastatic foci, n (%)	24 (18.9)	13 (59.1)	11 (10.5)	<0.001
WBC, (mean±SD)	12459±8348	15459±7265	11831±8454	0.019
Serum CRP level (mean±SD)	209±138	208±108	209±144	0.731
Serum ALT level (mean±SD)	61±120	54±62	62±129	0.443
Serum AST level (mean±SD)	60±123	60±104	60±127	0.426
Serum creatinine level (mean±SD)	1.95±2.01	1.22±0.79	2.10±2.14	0.475
Mortality, n (%)	26 (20.5)	5 (22.7)	21 (20.0)	0.773
Comorbid conditions				
Malignity, n (%)	44 (34.6)	4 (18.2)	40 (38.1)	0.088
Diabetes mellitus, n (%)	27 (21.3)	4 (18.2)	23 (21.9)	1.000
Chronic renal failure, n (%)	33 (26.0)	1 (4.5)	32 (30.5)	0.014
Heart valve disease, n (%)	27 (21.3)	9 (40.9)	18 (17.1)	0.013
Cerebrovascular accident, n (%)	9 (7.1)	0	9 (8.6)	0.357
Cirrhosis, n (%)	4 (3.1)	0	4 (3.8)	1.000
Immunosuppressive treatment, n (%)	13 (10.2)	1 (4.5)	12 (11.4)	0.464
None, n (%)	18 (14.2)	5 (22.7)	13 (12.4)	0.206
Source of bacteraemia				
Intravenous catheter, n (%)	55 (43.3)	0	55 (52.4)	<0.001
Primary, n (%)	16 (12.6)	4 (18.2)	12 (11.4)	0.477
Pneumonia, n (%)	15 (11.8)	3 (13.6)	12 (11.4)	0.724
Surgical site infection, n (%)	13 (10.2)	0	13 (12.4)	0.123
Skin and soft tissue infection, n (%)	11 (8.7)	2 (9.1)	9 (8.6)	1.000
Infective endocarditis, n (%)	11 (8.7)	8 (36.4)	3 (2.9)	<0.001
Bone and joint infection, n (%)	6 (4.7)	5 (22.7)	1 (0.9)	0.001
Antimicrobial treatment				
Ampicillin-sulbactam, n (%)	47 (37.0)	7 (31.8)	40 (38.1)	0.579
Cefazolin, n (%)	30 (23.6)	9 (40.9)	21 (20.0)	0.036
Other beta-lactams ¹ , n (%)	24 (18.9)	2 (9.1)	22 (21.0)	0.245
Vancomycin, n (%)	5 (3.9)	2 (9.1)	3 (2.9)	0.207
Vancomycin plus beta-lactam, n (%)	18 (14.2)	2 (9.1)	16 (15.1)	0.737
Daptomycin, n (%)	3 (2.4)	0	3 (2.9)	1.000

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; ICU: intensive care unit; WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase

¹Other beta-lactams (number of patients): Piperacillin-tazobactam (16), ceftriaxone (4), imipenem (2), meropenem (2).

Presence of intravenous catheters (52.4% vs 0%, $p<0.001$), chronic renal failure (30.5% vs 4.5%, $p=0.014$) and higher CCI (Charlson comorbidity index) (4.83 vs 3.04, $p=0.001$) were more frequently seen in patients with HCA MSSA than pa-

tients with CA-MSSA. Patients with CA-MSSA underwent more frequent echocardiographic investigations (68% vs 40%, $p=0.016$), were more likely to have heart valve disease (40.9% vs 17.1%, $p=0.013$), infective endocarditis (36% vs 3%,

Table 2. Comparison of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia patients with and without mortality.

Characteristics	Patients without mortality (n=101)	Patients with mortality (n=26)	p (univariate analysis)	p (multivariate analysis)	HR	%95 CI
Age, year (mean±SD)	53.55±16.76	57.58±17.80	0.286			
Sex (male), n (%)	62 (61.4)	20 (76.9)	0.140			
Hospital service (medical), n (%)	70 (69.3)	17 (65.4)	0.701			
Community acquired infection, n (%)	17 (16.8)	5 (19.2)	0.773			
Duration of hospital stay, (mean±SD)	23.04±20.28	8.69±12.8	<0.001			
Need for ICU support, n (%)	12 (11.9)	21 (80.8)	<0.001	<0.001	16.239	6.021-43.799
Presence of metastatic foci, n (%)	17 (16.8)	7 (26.9)	0.241	0.047	2.883	1.013-8.210
Echocardiographic investigation, n (%)	49 (48.5)	8 (30.8)	0.105			
WBC, (mean±SD)	12491±8394	12336±8332	0.903			
Serum CRP level (mean±SD)	197.9±127.8	253.7±171.1	0.158			
Serum ALT level (mean±SD)	43.7±58.0	132.1±229.9	0.065			
Serum AST level (mean±SD)	38.0±50.50	149±238.4	0.003			
Serum creatinine level (mean±SD)	1.94±2.12	1.97±1.52	0.423			
Charlson comorbidity index (mean±SD)	2.98±1.75	4.15±1.59	0.001	<0.001	1.557	1.234-1.964
Comorbid conditions						
Malignity, n (%)	34 (33.6)	10 (38.5)	0.647			
Diabetes mellitus, n (%)	22 (21.8)	5 (19.2)	0.772			
Chronic renal failure, n (%)	25 (24.7)	8 (30.8)	0.533			
Heart valve disease, n (%)	19 (18.8)	8 (30.8)	0.184			
Cerebrovascular accident, n (%)	7 (6.9)	2 (7.7)	1.000			
Cirrhosis, n (%)	2 (1.9)	2 (7.7)	0.186			
Immunosuppressive treatment, n (%)	12 (11.9)	1 (3.8)	0.302			
Hemodialysis, n (%)	15 (14.9)	3 (11.5)	1.000			
None, n (%)	17 (16.8)	1 (3.8)	0.119			
Source of bacteraemia						
Intravenous catheter, n (%)	47 (46.5)	8 (30.8)	0.148			
Primary, n (%)	11 (10.9)	5 (19.2)	0.253			
Pneumonia, n (%)	9 (8.9)	6 (23.1)	0.046			
Surgical site infection, n (%)	9 (8.9)	4 (15.4)	0.466			
Skin and soft tissue infection, n (%)	11 (10.9)	0	0.118			
Infective endocarditis, n (%)	8 (7.9)	3 (11.5)	0.695			
Bone and joint infection, n (%)	6 (5.9)	0	0.346			
Antimicrobial treatment						
Ampicillin-sulbactam, n (%)	38 (37.6)	9 (34.6)	0.824			
Cefazolin, n (%)	28 (27.7)	2 (7.7)	0.038	0.037	0.178	0.035-0.904
Other beta-lactams ¹ , n (%)	15 (13.5)	9 (34.6)	0.022			
Vancomycin, n (%)	3 (3.0)	2 (7.7)	0.271			
Vancomycin plus beta-lactam, n (%)	15 (14.8)	3 (11.5)	1.000			
Daptomycin, n (%)	2 (2.0)	1 (3.8)	0.500			

ICU: intensive care unit; WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase
¹Other beta-lactams (number of patients): Piperacillin-tazobactam (16), ceftriaxone (4), imipenem (2), meropenem (2).

$p < 0.001$), bone and joint infection (22.7% vs 0.9%, $p = 0.001$), metastatic focus (59% vs 10%, $p < 0.001$) and had higher WBC count (15.459 vs 11.831, $p = 0.019$) than patients with HCA-MSSA. The mean mortality rate of patients was 20.5% and did not differ between patients with either CA or HCA MSSA ($p = 0.77$). The comparison of patients' characteristics with and without mortality is shown in Table 2.

Vancomycin alone was used for 5 patients because of empiric choice and allergies against beta-lactam in 3 and 2 patients, respectively. Combined vancomycin and beta-lactam treatment were given empirically to the patients with either health-care (16 patients) or community acquired (2 patients) sepsis. Daptomycin was given to 3 patients with health-care associated infections empirically.

Durations of treatment were not found to be different among patients treated with different types of antimicrobials ($p > 0.005$). Mean durations (\pm SD) of treatment were

found to be 25 ± 24 and 18 ± 18 days for patients treated with cefazolin and other antimicrobials, respectively ($p = 0.073$); 19 ± 18 and 20 ± 20 days for patients treated with ampicillin-sulbactam and other antimicrobials, respectively ($p = 0.935$); and 22 ± 19 and 19 ± 19 days for patients treated with vancomycin + other beta-lactams and other antimicrobials, respectively ($p = 0.483$).

In the univariate analysis, the requirement for ICU support ($p < 0.001$), higher CCI ($p = 0.001$), AST level ($p = 0.003$) and treatment with antimicrobials other than cefazolin ($p = 0.038$) or other beta-lactams (including piperacillin-tazobactam, ceftriaxone, imipenem, meropenem) ($p = 0.022$) were determined as risk factors for mortality among patients with MSSA.

In the analysis of the univariate effect of types of antimicrobial treatment on survival, it was found that cefazolin was associated with improved survival (log-rank test $p = 0.023$).

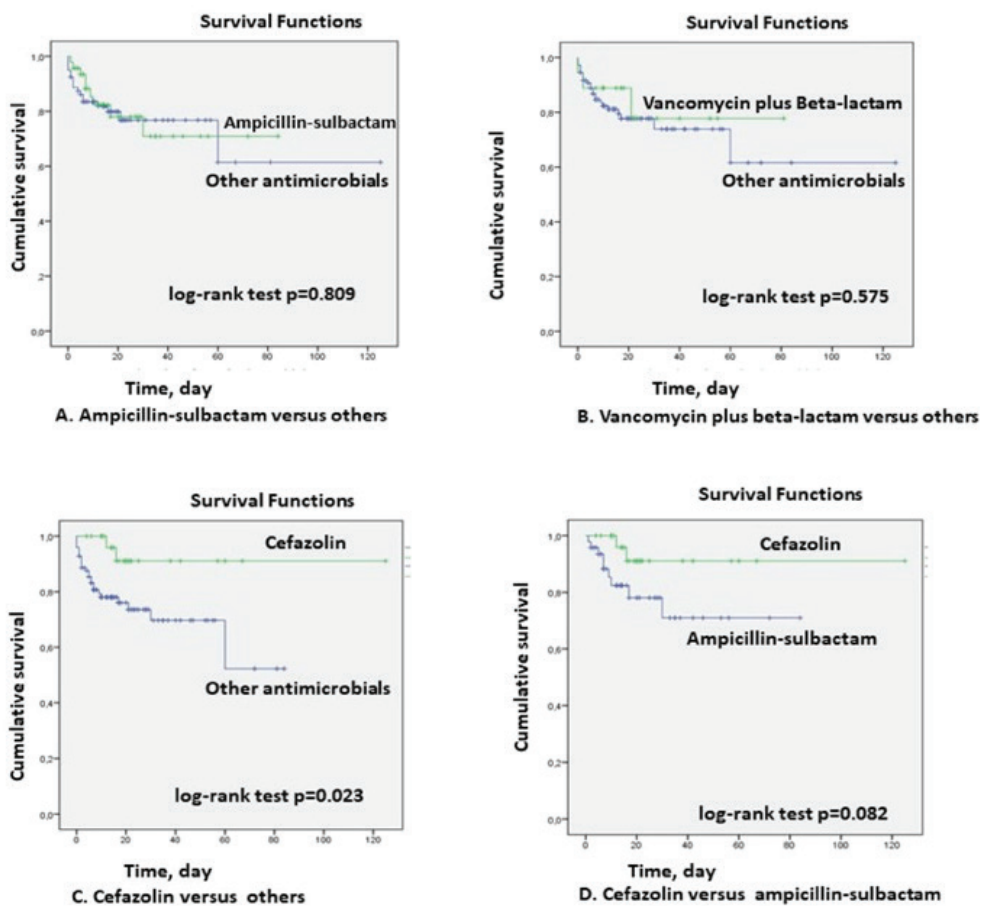


Figure 1: Effects of antimicrobial treatment on survival among patients with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia. A. Comparison of survival between patients treated with ampicillin-sulbactam and all other antibiotics. B. Comparison of survival between patients treated with vancomycin plus beta-lactam (including piperacillin-tazobactam, imipenem, meropenem) and all other antibiotics. C. Comparison of survival between patients treated with cefazolin and all other antibiotics. D. Comparison of survival between patients treated with cefazolin and ampicillin-sulbactam.

In the subgroup analysis of patients treated with either cefazolin (n=30) or ampicillin-sulbactam (n=47), it was found that the mortality rate of patients treated with cefazolin (2/30, 6.6%) was lower than in patients treated with ampicillin-sulbactam (9/47, 19%); however, it did not reach statistical significance (log-rank $p=0.082$) (Figure 1).

In the multivariate analysis, higher CCI (HR 1.557), presence of metastatic foci (HR 2.883), and requirement for ICU support (HR 16.239) were found as independent risk factors for mortality among patients with MSSA, and cefazolin use was found to protect against mortality (HR 0.178).

DISCUSSION

In our study, MSSA bacteraemias mainly resulted from HCA infections, 82.7% of the cases had either nosocomial (acquired during hospitalization) or non-nosocomial (acquired in other type of health-care centers like haemodialysis units, nursing home or long-term care facility, etc). The reported rate of HCA infections among MSSA bacteraemia cases is wide ranging, between 27 and 81%, because the increasing numbers of individuals who are treated in outpatient programs make CA and HCA infections progressively overlapped (6, 12-14). Especially after the definition of non-nosocomial HCA infections, it was noticed that like MRSA bacteraemia, MSSA bacteraemia also originated mainly from healthcare-associated infections (15). It is especially important to be aware of preventable risk factors that predispose patients to MSSA bacteraemia because the mortality rate of MSSA bacteraemia is still very high, 20% in our study, which is in accordance with the other reports (16, 17) and healthcare associated infections can be prevented. In a study from Australia, at least one preventable risk factor was defined among 33% of MSSA blood stream infections, and feedback about preventable factors was associated with a reduction in HCA *S. aureus* bacteraemia rates (18). In our study, 43% and 10% of MSSA bacteraemias resulted from IV catheter or surgical site infections, respectively. As a result, nearly 50% of cases had at least one preventable factor of this blood stream infection. Fourteen percent of our patients had undergone haemodialysis and this finding once again highlights the increased risk of this group of patients for MSSA bacteraemia (1). Patients with HCA MSSA had higher CCI and more frequent catheter-related infections and surgical unit hospitalization ($p<0.05$) than patients with CA MSSA, and patients with CA MSSA were more frequently associated with IE, bone and joint infections, metastatic foci, and underwent more echocardiographic evaluations and cefazolin treatment ($p<0.05$) than those with HCA MSSA. The mortality rate of HCA and CA MSSA bacteraemia did not differ significantly in our study ($p=0.77$). The increased risk of mortality reported among patients with

HCA *S. aureus* bacteraemia could be attributed to the inclusion of patients with MRSA, confusion of community-onset HCA with community-onset CA infections, or increased risk of comorbidities among HCA infections (1, 7-9). After eliminating all of these confounding factors through the inclusion of only MSSA bacteraemia, using up-to-date definitions for HCA and CA bacteraemia, and analysing independent risk factors, the mortality rate of MSSA bacteraemia was found the same between HCA and CA MSSA bacteraemia in our study. There are also some reports of increased risk of mortality among CA MSSA bacteraemia related to increased complications, especially metastatic foci due to delayed diagnosis and treatment of disease (19). The diagnosis of HCA MSSA bacteraemia could be more rapid than the diagnosis of CA MSSA, which probably contributed to the increased risk of complication and death among patients with CA MSSA reported in some studies (20, 21). In accordance with some published studies (4), the higher CCI of patients with HCA MSSA and higher incidence of metastatic foci among patients with CA MSSA probably contributed to the lack of difference in mortality rates between patients with HCA or CA MSSA in our study.

The presence of metastatic foci was found to be an independent risk factor for mortality in our study and confirms results of other studies (20). It has been clearly described that risk of metastatic foci is significantly increased with prolonged duration of bacteraemia (19). Since the tendency of *S. aureus* for metastatic infection is well known, it is especially important to search with a clinical scoring system, TEE or PET/CT, to find and treat properly metastatic foci in order to decrease the risk of mortality in patients with MSSA bacteraemia (20, 22, 23). Comorbid conditions defined as increased CCI and severity of infection documented as a need to ICU support were found to increase mortality significantly in our study, which have already been demonstrated in several other studies (9, 22).

Cefazolin was found as an independent protective factor against mortality in our study. Although cefazolin has been shown to be effective equally with anti-staphylococcal penicillins (24-28) or have a mortality benefit (29) for treatment of MSSA bacteremia, there have not been studies comparing the effectiveness of cefazolin and other beta-lactams for this indication in situations where ASPs are not available. In accordance with our study, in a retrospective cohort study of 498 patients with MSSA bacteraemia, treatment with cefazolin was not significantly different from treatment with cloxacillin, whereas treatment with other beta-lactams, including beta-lactam/beta-lactamase inhibitors, second- and third-generation cephalosporins, were associated with higher mortality (12). In a recent study of patients with MSSA bacteraemia and penicillin allergy, cefazolin was found superior to vancomycin for the treatment of MSSA bacteraemia,

with significant difference in mortality rates between patients treated with either cefazolin or vancomycin (19.6% vs 5.9%) (30). It is common practice to use either cefazolin or ampicillin-sulbactam for the treatment of infections caused by MSSA in our country because ASPs are not available. Therefore, we performed a subgroup analysis of patients treated with either cefazolin or ampicillin-sulbactam and found that the mortality rate of patients treated with cefazolin was lower than in patients treated with ampicillin-sulbactam (6.6 % versus 19.1%), although it did not reach statistical significance because of the lower number of patients. Additional studies are needed to compare the effectiveness of cefazolin and specific beta-lactam agents including ampicillin-sulbactam in the treatment of MSSA bacteraemia.

Our study has some limitations. Although the first choice of *S. aureus* bacteremia is anti-staphylococcal penicillins (ASP) at the moment, we were unable to use them because of the unavailability of this agents in our country. As well as vancomycin and daptomycin are not recommended treatments for MSSA bacteremia, some of our patients were given either vancomycin combined with other beta-lactams or daptomycin because of severe health-care associated sepsis. Some of the variables that could have an effect on the mortality rate such as the duration of blood culture positivity could not be obtained because of retrospective design of the study. Also, meta-static foci could not be investigated properly with TEE or PET/CT in most patients.

Either HAC or CA, MSSA bacteraemia is associated with a high mortality rate, reaching 20%. Like MRSA bacteraemia, the proportion of nosocomial and non-nosocomial HCA infections is quite high, also in MSSA bacteraemia. Consequently, preventive measures are of vital importance. Patients with MSSA bacteraemia should be treated with cefazolin instead of other options including other beta-lactams, glycopeptides and daptomycin because of the associated lower mortality rate with cefazolin, especially in countries where anti-staphylococcal penicillins are not available or in patients who cannot tolerate anti-staphylococcal penicillins.

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

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 S.B., S.Ş.Y., A.Ç., A.Ö.; Data Acquisition- B.S.Ç, A.Y.; Data Analysis/Interpretation- S.B., S.Ş.Y., H.Ö., H.E.; Drafting Manuscript- S.B., S.Ş.Y., B.S.Ç., A.Y.; Critical Revision of Manuscript- A.Ç., O.Ö., H.Ö.,

H.E.; Final Approval and Accountability- S.B., S.Ş.Y., B.S.Ç., A.Y., A.Ç., O.Ö., H.Ö., H.E.; Technical or Material Support- S.B., S.Ş.Y., B.S.Ç., A.Y.; Supervision- A.Ç., O.Ö., H.Ö., H.E.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

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

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.B., S.Ş.Y., A.Ç., A.Ö.; Veri Toplama- B.S.Ç, A.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- S.B., S.Ş.Y., H.Ö., H.E.; Yazı Taslağı- S.B., S.Ş.Y., B.S.Ç., A.Y.; İçeriğın Eleştirilme İncelemesi- A.Ç., O.Ö., H.Ö., H.E.; Son Onay ve Sorumluluk- S.B., S.Ş.Y., B.S.Ç., A.Y., A.Ç., O.Ö., H.Ö., H.E.; Malzeme ve Teknik Destek- S.B., S.Ş.Y., B.S.Ç., A.Y.; Süpervizyon- A.Ç., O.Ö., H.Ö., H.E..

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser M, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 2237-71.
2. Deodhar D, Varghese G, Balaji V, John J, Rebekah G, Janardhanan J, et al. Prevalence of toxin genes among the clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and its clinical impact. J Glob Infect Dis 2015;7(3):97-102. [CrossRef]
3. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine 2003;82(5):322-32. [CrossRef]
4. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza, A, Sanz F, Rodriguez-Otero J, Gómez-Gonzalez C, et al. High vancomycin MIC and complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Emerg Infect Dis 2011;17(6):1099-102. [CrossRef]
5. Holmes NE, Turnidge JD, Munchhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MVN, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. J Infect Dis 2011;204(3):340-7. [CrossRef]
6. Topeli A, Ünal S, Akalın HE. Risk factors influencing clinical outcome in *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Turkish university hospital. Int J Antimicrob Agents 2000;14(1):57-63. [CrossRef]
7. Melzer M, Welch C. Thirty-day mortality in UK patients with community-onset and hospital-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Hosp Infect 2013;84(2):143-50. [CrossRef]

8. Lytikäinen O, Ruotsalainen E, Järvinen A, Valtonen V, Ruutu P. Trends and outcome of nosocomial and community-acquired bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* in Finland, 1995-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(6):399-404. [CrossRef]
9. Yılmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:7. [CrossRef]
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40(5):373-84. [CrossRef]
11. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated blood-stream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137(10):791-7. [CrossRef]
12. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;17(10):1581-6. [CrossRef]
13. Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, Tamura K, Nakaharai K, et al. Predictive factor for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci* 2015;349(1):24-8. [CrossRef]
14. Forsblom E, Ruotsalainen E, Mölkänen T, Ollgren J, Lytikäinen O, Järvinen A. Predisposing factors, disease progression and outcome in 430 prospectively followed patients of healthcare and community-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2011;78(2):102-7. [CrossRef]
15. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006;34(10):2588-95. [CrossRef]
16. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):362-86. [CrossRef]
17. Holland T L, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* 2014;312(13):1330-41. [CrossRef]
18. Kok J, O'Sullivan MV, Gilbert GL. Feedback to clinicians on preventable factors can reduce hospital onset *Staphylococcus aureus* bacteraemia rates. *J Hosp Infect* 2011;79(2):108-14. [CrossRef]
19. Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, Remy V, Hopkins S, Martinot M, et al. Positive surveillance blood culture is a predictive factor for secondary metastatic infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect* 2004;48(3):245-52. [CrossRef]
20. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Fridomdt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2002;162(1):25-32. [CrossRef]
21. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microb Infect* 2006;12(4):345-52. [CrossRef]
22. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011;11(3):208-22. [CrossRef]
23. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, et al. Predicting risk of endocarditis using a clinical tool (PREDICT): scoring system to guide use of echocardiography in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;61(1):18-28. [CrossRef]
24. Li J, Echevarria KL, Traugott KA. Beta-lactam therapy for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A comparative review of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *Pharmacotherapy* 2017;37(3):346-60. [CrossRef]
25. Davis JS, Turnidge J, Tong S. A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52(2):297-300. [CrossRef]
26. Pollett S, Baxi SM, Rutherford GW, Doernberg SB, Bacchetti P, Chambers HF. Cefazolin versus nafcillin for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a California Tertiary Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(8):4684-89. [CrossRef]
27. Lee S, Song KH, Jung SI, Park WB, Lee SH, Kim YS, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective multicentre cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect* 2017;24(2):152-8. [CrossRef]
28. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M, Yazdanpanah Y, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(2):125-32. [CrossRef]
29. McDaniel JS, Roghmann MC, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus nafcillin or oxacillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia: A nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2017;65(1):100-6. [CrossRef]
30. Blumenthal KG, Parker RA, Shenoy ES, Walensky RP. Improving clinical outcomes in patients with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia and repoted penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2015;61(5):741-9. [CrossRef]

ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR MERKEZDEKİ OPERATİF VAJİNAL DOĞUM SIKLIĞININ DEKATLAR ARASINDAKİ DEĞİŞİMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CHANGING RATES FOR OPERATIVE VAGINAL DELIVERY OVER THE DECADES IN A SINGLE TERTIARY HEALTH CARE CENTER

Atakan TANAÇAN¹ , Mehmet Sinan BEKSAÇ¹ 

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID IDs of the authors: A.T. 0000-0001-8209-8248; M.S.B. 0000-0001-6362-787X

Cite this article as: Tanacan A, Beksac MS. Retrospective evaluation of changing rates for operative vaginal delivery over the decades in a single tertiary health care center. J Ist Faculty Med 2019;82(3):139-43. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0022

ÖZET

Amaç: Kliniğimizdeki operatif vajinal doğum (OVD) sıklığının, dekatlar içerisindeki değişimini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Mevcut çalışma retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya 1976, 1986, 1996, 2006 ve 2016 yıllarında gerçekleşmiş olan toplam 10458 doğum dahil edilmiştir. Vakalar doğumun gerçekleştiği yıllara göre beş gruba ayrılmıştır: grup 1 (1976, n=2668), grup 2 (1986, n=2393), grup 3 (1996, n=1751), grup 4 (2006, n=1751) ve grup 5 (2016, n=1895). Çalışma yılları arasında toplam operatif doğumların yüzdesi, forseps ile doğumların yüzdesi, vakum ekstraksiyonlarının yüzdesi ve sezaryen ile doğumların yüzdesi karşılaştırılmıştır.

Bulgular: OVD sıklığı 1976, 1986, 1996, 2006 ve 2016 yıllarında sırası ile %16,4, %17,1, %5,1, %1,9 ve %0 olarak bulunmuştur. OVD'lar içerisinde forseps uygulamalarının sıklığı çalışma yıllarına göre ise sırasıyla %99,3, %99,58, %99,83, %99,94 ve %0 olarak bulunmuştur. Çalışma yıllarındaki sezaryen oranları ise sırasıyla %11,4, %19,2, %44,7, %69,3 ve %77,9'dur. Çalışma yılları arasında toplam operatif doğumların yüzdesi, forseps ile doğumların yüzdesi, vakum ekstraksiyonlarının yüzdesi ve sezaryen ile doğumların yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,001$).

Sonuç: Tüm dünyada olduğu gibi kliniğimizde dekatlar içerisinde OVD uygulamaları dramatik olarak azalmış, sezaryen ile doğum ise belirgin olarak artmıştır. OVD uygulamalarının desteklenmesi ve bu alanda yeterli tecrübeye sahip hekimlerin sayısının artırılması artan sezaryen sıklığını azaltmaya katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Operatif vajinal doğum, sezaryen, vakum, forseps

ABSTRACT

Objective: To evaluate the changing rates for operative vaginal delivery (OVD) over the decades in our institution.

Material and Methods: This is a retrospective and descriptive study. A total of 10458 births in 1976, 1986, 1996, 2006 and 2016 were included in the study. Cases were divided into five groups according to years of delivery: group 1 (1976, n=2668), group 2 (1986, n=2393), group 3 (1996, n=1751), group 4 (2006, n=1751), and group 5 (2016, n=1895). The percentage of total operative deliveries, the percentage of births with forceps, the percentage of vacuum extractions and the percentage of births by cesarean were compared between the study years.

Results: The frequency of OVD was 16.4%, 17.1%, 5.1%, 1.9% and 0% in 1976, 1986, 1996, 2006 and 2016, respectively. The frequency of forceps applications in OVDs was 99.3%, 99.58%, 99.83%, 99.94% and 0%, respectively. The cesarean rates in the study years were 11.4%, 19.2%, 44.7%, 69.3% and 77.9%, respectively. There was a statistically significant difference in the percentage of total operative deliveries, percentage of births with forceps, percentage of vacuum extractions, and percentage of cesarean delivery ($p < 0.001$).

Conclusion: As in the rest of the world, OVD applications within the decades have decreased dramatically, and cesarean delivery has increased significantly. Supporting OVD practices and increasing the number of physicians with sufficient experience in this area may contribute to reducing the increased cesarean section frequency.

Keywords: Operative vaginal delivery, cesarean section, vacuum extraction, forceps

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: atakantanacan@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 17.10.2018 • **Kabul/Accepted:** 26.03.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 01.07.2019

©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

Maternal ve fetal endikasyonlar varlığında doğum eylemini güvenli bir şekilde gerçekleştirmek veya hızlandırmak için forseps ve vakum gibi aletlerin yardımı ile fetusun vajinal yoldan doğurtulmasına operatif vajinal doğum denilmektedir (OVD) (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2015 yılındaki OVD sıklığı %3,1'dir. Bu doğumların %0,56'sı forseps ile %2,58'i ise vakum ekstraktör ile gerçekleştirilmiştir (2). Diğer taraftan, OVD uygulanma sıklığı açısından bölgeler arasında önemli farklılıklar mevcuttur (%1 ile %23 arasında) (3). Bu değişken oranlar, operatif doğuma dair kanıta dayalı klavuzlarının yetersizliğini ve doğum hekimlerinin giderek bu uygulamalara yabancılaşmaya başladığını işaret etmektedir (3). Dünyadaki OVD sıklığı ise klinik uygulamadaki farklılıklar ve bu alanda uzmanlaşmış hekimlerin sayısına bağlı olarak değişim göstermektedir (4, 5).

Annenin ileri derecede yorgun düşmesi ve bebeği etkin olarak itememesi, doğumun ikinci evresinin uzamasının anne açısından sakıncalı olacağı medikal durumlar (kardiyak, pulmoner ve nörolojik hastalıklar gibi), doğumun ikinci evresinde güven vermeyen fetal kalp atım trasesinin mevcudiyeti, fetal başın ilerleyişinin ve rotasyonunun durması, doğumun ikinci evresinin uzaması operatif vajinal doğum için en sık karşılaşılan endikasyonlardır (1). Diğer taraftan, ileri derecede prematurite, fetal demineralizasyon hastalıkları (osteogenesis imperfecta gibi), fetal kanama diyatezleri (fetal hemofili ve neonatal alloimmun trombositopeni gibi), angaje olmamış fetal başın varlığı, fetal pozisyonun öngörülememesi, alın ve yüz gelişleri, sefalopelvik uygunsuzluk gibi durumlarda OVD uygulamaları kontraendike olarak kabul edilmektedir (1).

Randomize kontrollü çalışmaları içeren sistematik bir derlemede forseps uygulamalarının yaklaşık olarak %9'unun ve vakum uygulamalarının yaklaşık olarak %14'ünün başarısızlık ile sonuçlandığı bulunmuştur (6). Anal sfinkter yaralanmaları, geniş laserasyonlar, üriner ve fekal inkontinans, neonatal intrakraniyal hemoraji, sefal hematoma, nörolojik yaralanmalar, retinal hemoraji ve hiperbilirubinemi gibi komplikasyonlar OVD uygulamalarında izlenebilmektedir (1). Öte yandan, bahsi geçen komplikasyonların bir kısmının sıklığı doğumun ikinci evresinden sezaryene alınan vakalarda da artış gösterebilmektedir (1). Burada sadece işlemin kendisinin değil, operatif doğum endikasyonu oluşturan sebeplerin de bahsedilen komplikasyonların gelişmesinde rolü olduğu unutulmamalıdır (1).

Her ne kadar deneyimli ellerde hayat kurtarıcı ve sezaryen ile doğuma nazaran daha güvenli bir uygulama olsa da, OVD medikolegal kaygılar ve eğitim zincirinde meydana gelen aksaklıklar nedeniyle zaman içerisinde azalma göstermiştir (3, 5). Öte yandan, sezaryen ile doğum oranlarında tüm dünyada ciddi bir artış meydana gelmiştir (7, 8). Bu durum önemli bir mali yükün yanında, artmış maternal ve

neonatal morbidite/mortalite riskini de beraberinde getirmektedir (7, 8). Dolayısıyla, doğru endikasyonlarla tecrübeli hekimler tarafından uygulanan OVD uygulamaları, maternal ve neonatal komplikasyonları arttırmadan, sezaryen ile doğum oranlarını azaltmada yardımcı olabilir (9, 10).

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizdeki OVD sıklığının, dekatlar içerisindeki değişimini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mevcut çalışma retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya 1976, 1986, 1996, 2006 ve 2016 yıllarında gerçekleşmiş olan toplam 10458 doğum dahil edilmiştir. Vakalar doğumun gerçekleştiği yıllara göre beş gruba ayrılmıştır: grup 1 (1976, n=2668), grup 2 (1986, n=2393), grup 3 (1996, n=1751), grup 4 (2006, n=1751) ve grup 5 (2016, n=1895). Çalışma yılları arasında toplam operatif doğumların yüzdesi, forseps ile doğumların yüzdesi, vakum ekstraksiyonlarının yüzdesi ve sezaryen ile doğumların yüzdesi karşılaştırılmıştır. Kliniğimizde sadece çıkımda forseps uygulaması kabul görmektedir ve bu amaçla Tucker-McLane forseps uygulanmaktadır. 1976 ve 1986 yıllarındaki az sayıdaki farklı tip forseps uygulamaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Operatif doğum kararı klinisyenlerin deneyimi, vakaların klinik özellikleri ve vajinal muayene bulgularına göre alınmıştır (11). Çalışma yılları arasında toplam operatif doğumların yüzdesi, forseps ile doğumların yüzdesi, vakum ekstraksiyonlarının yüzdesi ve sezaryen ile doğumların yüzdesi çapraz tablolar kullanılarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versiyon 22,0, Windows için, Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri (Ki-kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda) kullanılarak karşılaştırılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

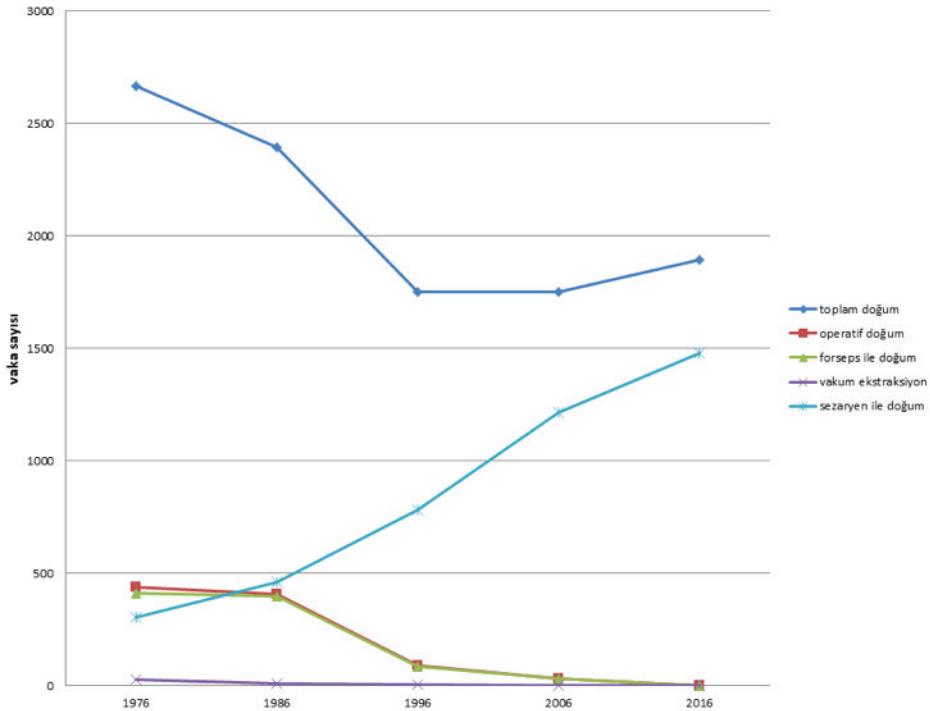
Çalışma için gerekli olan etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan elde edilmiştir.

BULGULAR

Toplam operatif doğumların yüzdesi, forseps ile doğumların yüzdesi, vakum ekstraksiyonlarının yüzdesi ve sezaryen ile doğumların yüzdesi Tablo 1 ve Şekil 1'de görülmektedir. Bin dokuz yüz yetmiş altı yılındaki toplam 2668 doğumun 438'i (%16,4) operatif doğum olarak gerçekleştirilmiştir. Aynı yıldaki sezaryen doğum sayısı ise 304'tür (%11,4). Bin dokuz yüz seksen altı yılındaki toplam 2393 doğumun 409'u (%17,1) operatif doğum olarak gerçekleştirilmiştir ve bu yıldaki sezaryen ile doğum sayısı 459 (%19,2)'dir. Bin dokuz yüz doksan altı yılına geldiğinde 1751 toplam

Tablo 1: Operatif doğum (forsesps ve vakum) uygulamaları ile sezaryen oranlarının çalışma yılları içerisindeki yüzdelere karşılaştırılması.

	1976 (n=2668)	1986 (n=2393)	1996 (n=1751)	2006 (n=1751)	2016 (n=1895)	P değeri
Toplam operatif doğum (n,%)	438 (%16,4)	409 (%17,1)	89 (%5,1)	33 (%1,9)	0 0%	<0,001
Forsesps ile doğum (n,%)	412 (%99,03)	399 (%99,58)	86 (%99,83)	32 (%99,94)	0 0%	<0,001
Vakum ekstraksiyon (n,%)	26 (%0,97)	10 (%0,42)	3 (%0,17)	1 (%0,06)	0 0%	<0,001
Sezaryen ile doğum (n,%)	304 (%11,4)	459 (%19,2)	783 (%44,7)	1213 (%69,3)	1477 (%77,9)	<0,001



Şekil 1: Toplam doğum sayısı, operatif (forsesps ve vakum) doğum sayısı ve sezaryen ile doğum sayısının yıllar içerisindeki değişimini gösteren çizgisel grafik.

doğumun 89 tanesi (%5,1) operatif doğum olarak gerçekleştirilmiştir. Aynı yıldaki doğumların 783 (%44,7)'ü ise sezaryen ile gerçekleştirilmiştir. İki bin altı yılındaki toplam 1751 doğumun 33'ü (%1,9) operatif doğum olarak gerçekleştirilmiştir. Mevcut yıldaki sezaryen ile doğum sayısı ise 1213'tür (%69,3). İki bin on altı yılında toplam 1895 doğum gerçekleştirilmiştir ve bu yılda uygulanan hiçbir operatif doğum uygulaması bulunmamaktadır. Aynı yıldaki sezaryen ile doğumların sayısı ise 1477'dir (%77,9).

Çalışma yılları arasında toplam operatif doğumların yüzdesi, forcesps ile doğumların yüzdesi, vakum ekstraksiyonlarının yüzdesi ve sezaryen ile doğumların yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0.001$).

TARTIŞMA

OVD uygulamalarının sıklığı son yıllarda kayda değer bir azalma göstermiş, buna karşın sezaryen ile doğumlarda belirgin bir artış gözlenmiştir (1, 10). ABD'de uygulanan

OVD sıklığı 1992-2013 yılları arasındaki değer olan %9'dan, 2015 yılında %3,1'e gerilemiştir (1, 2). Diğer taraftan, sezaryen ile doğumlar ABD'de gerçekleştirilen tüm doğumların yaklaşık olarak üçte birini oluşturmakta ve yılda 1,2 milyon üzerinde sezaryen operasyonu yapılmaktadır (12). OVD annenin bebeği itme gücünün yetersiz kaldığı ve doğumun ikinci evresinin kısa tutulması gereken durumlarda sezaryen ile doğum ihtiyacını ortadan kaldırabilir (10). Buna karşın son yıllarda değişen sosyoekonomik koşullar, artan medikolegal olaylar, hekimlerin hastaya, hastanın ve sağlık sisteminin obstetrik komplikasyonlara karşı toleransının ileri derecede azalması gibi faktörler doğum hekimliği uygulamalarında belirgin değişimler yaşanmasına yol açmıştır (7, 8, 13). Oysa ki OVD, hala modern doğum hekimliğinin önemli bir parçası olarak kabul edilmekte ve uygun şartlar altında uygulandığında sezaryen ile doğuma nazaran daha güvenli bir alternatif olarak önerilmektedir (1). Sezaryen ile gerçekleştirilen doğumlar artmış kanama, komşu organ yaralanmaları, hastane kaynaklı enfeksiyonlar, derin ven trombozu ve neonatal morbidite gibi erken dönem sorunlarının yanı sıra; uterus rüptürü, plasenta invazyon anomalileri ve sezaryen skar gebeliği gibi geç komplikasyonlara yol açmaktadır (7, 10).

OVD sıklığındaki azalmanın en önemli sebeplerden biri işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlara karşı duyulan korkudur (1, 14). Oysa ki, OVD ile ilişkili komplikasyonları inceleyen araştırmaların çoğu operatörün işlemi uygulamadaki yeterlilik durumu, doğum hekimliğinde zamanla pratik uygulama ve tanımlamaların değişmesi, hasta grupları arasındaki homojenitenin tam olarak sağlanamaması, kullanılan istatistiksel yöntemlerin tartışılabilir olması gibi faktörlerden etkilenmiştir (1, 14, 15). Ayrıca, doğumun ikinci evresinde gerçekleştirilen sezaryen operasyonlarının artmış maternal ve neonatal riskler taşıdığı da unutulmamalıdır. Doğumun ikinci evresinde gerçekleştirilen sezaryen doğumlarda mesane hasarlanması, bağırsak zedelenmesi, üreter ligasyonu, transfüzyon ihtiyacı ve postoperatif yoğun bakım gereksinimi gibi maternal komplikasyonlarda artış olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, neonatal ölümler, düşük APGAR skoru ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi gibi neonatal komplikasyonlar da artmaktadır (16). OVD uygulamalarının azalmasındaki bir diğer önemli etken de bu uygulamaları yapabilecek donanıma sahip hekimlerin sayısının giderek azalması ve asistan eğitiminde OVD uygulamalarına yer verilememesidir. Özellikle ülke çapında, OVD konusunda yetkin kişiler tarafından gerçekleştirilecek eğitim programları ve hekimleri olası komplikasyonlara karşı koruyacak yasal düzenlemeler eğitim zincirinin yeniden kurulmasına katkı sağlayacaktır (5).

Çalışmamızdaki verileri irdelediğimiz zaman, 1976 ve 1986 yıllarında dünyadaki OVD uygulamaları ile örtüşen oranların mevcut olduğu görülmektedir (sırası ile %16,4 ve %17,1). Bir dekat sonrasında ise keskin bir düşüş izlenmiş, OVD oranı %5,1'e gerilemiştir. İki binli yıllara ge-

lindiğinde ise OVD sıklığı dramatik olarak azalmış, 2006 yılında %1,9 olan oran 2016 yılında sıfırlanmıştır. Diğer taraftan, 1976 yılında %11,4 olan sezaryen ile doğum oranı her dekat da artış göstermiş ve 2016 yılında %77,9'a dek yükselmiştir. Bu bulgular kliniğimizde doğum hekimliği uygulamalarında yıllar içerisinde meydana gelen dramatik değişimi gözler önüne sermektedir. Yıllar ilerledikçe OVD gibi konvensiyonel uygulamalar yerini sezaryen ile doğuma bırakmıştır. Özellikle yüksek sezaryen oranının frenlenmeye çalışıldığı bu günlerde mevcut bulgular dikkat çekicidir. Çalışmadaki bir diğer kayda değer bulgu da kliniğimizde her dekatta forseps uygulamalarının vakum ekstraksiyona nazaran daha sık tercih edilmiş olmasıdır. ABD ise her iki yöntemin kullanım sıklığı azalmakla birlikte son yıllarda vakum uygulamalarının forseps göre daha sık tercih edildiği görülmektedir (2).

Çalışmanın kuvvetli yönü beş dekatlık bir zaman diliminde aynı klinikte uygulanan OVD uygulamalarındaki değişimi gözler önüne sermesidir. Çalışmanın zayıf yönü ise OVD endikasyonlarını ve maternal/neonatal komplikasyonları içermiyor olmasıdır. Özellikle doğumun ikinci evresinde uygulanan sezaryen operasyonları ile OVD uygulamalarının maternal ve neonatal komplikasyonlar açısından karşılaştırmasını yapacak bir çalışma günümüz klinisyenleri açısından daha önemli sonuçları ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak tüm dünyada olduğu gibi kliniğimizde dekatlar içerisinde OVD uygulamaları dramatik olarak azalmış, sezaryen ile doğum ise belirgin olarak artmıştır. OVD uygulamalarının desteklenmesi ve bu alanda yeterli tecrübeye sahip hekimlerin sayısının artırılması artan sezaryen sıklığını azaltmaya katkıda bulunabilir.

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

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

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

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

Peer Review: Externally peer-reviewed.

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

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 154: operative vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):56-65. [\[CrossRef\]](#)
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: final data for 2015 Natl Vital Stat Rep 2017;66(1):1.
3. Clark SL, Belfort MA, Hankins GD, Meyers JA, Houser FM. Variation in the rates of operative delivery in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6): 526-1. [\[CrossRef\]](#)
4. Ameh CA, Weeks AD. The role of instrumental vaginal delivery in low resource settings. *BJOG* 2009;116(Suppl. 1): 22-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Fauveau V. Is vacuum extraction still known, taught and practiced? A worldwide KAP survey. *Int J Gyn Obstet* 2006;94(2):185-9. [\[CrossRef\]](#)
6. O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V. Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD005455. [\[CrossRef\]](#)
7. Queenan JT. How to stop the relentless rise in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):199-200. [\[CrossRef\]](#)
8. Beksac MS, Tanacan A, Bacak HO, Leblebicioglu K. Computerized prediction system for the route of delivery (vaginal birth versus cesarean section). *J Perinat Med* 2018;46(8):881-4. [\[CrossRef\]](#)
9. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ American College of Obstetricians and Gynecologists. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(3):179-93. [\[CrossRef\]](#)
10. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: Summary of a joint Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1181.
11. Poignant M, Hjelmstedt A, Ekéus C. Indications for operative delivery between 1999-2010 and induction of labor and epidural analgesia on the risk of operative delivery—A population based Swedish register study. *Sex Reprod Healthc* 2012;3(4): 129-34. [\[CrossRef\]](#)
12. Pfunter A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2011, Statistical Brief #165. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Khanna G, Mackay-Smith V, editor. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville, MD; 2013. Bookshelf ID: NBK174682PMID: 24354027.
13. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. *PLoS one* 2016;11(2): e0148343. [\[CrossRef\]](#)
14. Demissie K, Rhoads G, Smulian JC, Balasubramanian BA, Gandhi K, Joseph KS, Kramer M. Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes: population based retrospective analysis. *BMJ* 2004;329:24. [\[CrossRef\]](#)
15. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999;341(23):1709-14. [\[CrossRef\]](#)
16. Pergialiotis V, Vlachos DG, Rodolakis A, Haidopoulos D, Thomakos N, Vlachos GD, First versus second stage C/S maternal and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:15-24. [\[CrossRef\]](#)

YAŞAMIN İLK ALTI AYINDA ANNE VE BEBEKLERİNDE HEPATİT A SEROLOJİSİ

HEPATİTİS A SEROLOGY IN MOTHERS AND THEIR BABIES IN THE FIRST SIX MONTHS OF LIFE

Gonca KESKİNDEMİRCİ¹ , Esra DEVECİÖĞLU KARAPINAR² , Perran BORAN³ , Tijen EREN^{2,4} ,
Gonca YILMAZ⁵ , Selim BADUR⁶ , Gülbin GÖKÇAY⁷ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sosyal Pediatri Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁵Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: G.K. 0000-0003-1797-2802; E.D.K. 0000-0003-4679-7513; P.B. 0000-0002-9885-7656; T.E. 0000-0001-9650-3734; G.Y. 0000-0003-2242-5416; S.B. 0000-0002-1316-6259; G.G. 0000-0003-1042-0407

Cite this article as: Keskindemirci G, Devecioglu-Karapinar E, Boran P, Eren T, Yilmaz G, Badur S, et al. Hepatitis a serology in mothers and their babies in the first six months of life. J Ist Faculty Med 2019;82(3):144-8. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0016

ÖZET

Amaç: Hepatit A enfeksiyonu epidemiyolojisi yaşam koşullarına göre farklılık gösteren bir sorundur. Bu nedenle hastalığın değişen epidemiyolojisini değerlendirmek koruyucu hekimlik uygulamaları açısından önemlidir. Çalışmanın amacı anne ve bebek çiftlerinde hepatit A antikor seropozitifliğinin belirlenmesi ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 209 anne-bebek çiftinin verileri değerlendirilmiştir. Kan örnekleri annelerden doğumdan 1 ay sonra ve bebeklerinden ise 1. ve 6. aylarda alınmıştır. Hepatit A IgG antikor düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Ailelerin sosyo-ekonomik ve demografik özelliklerine yönelik bilgiler yüz yüze uygulanan bir anket yolu ile toplanmıştır.

Bulgular: Annelerde 1. ayda hepatit A seropozitifliği %67, bebeklerde 1. ayda %66,1, 6. ayda %68,9 olarak saptanmıştır. Ebeveynlerin eğitim süresinin, ailenin aylık gelirinin, gravida ve paritenin hepatit A seropozitiflik düzeyine istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Eğitim düzeyi, aylık gelir arttıkça seropozitiflik oranı düşmekte; gravida ve parite arttıkça yükselmektedir.

Sonuç: Süt çocuklarında hepatit A seropozitiflik düzeyinin sosyo-ekonomik faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hepatit A, maternal antikorlar, süt çocukları

ABSTRACT

Objective: Epidemiology of hepatitis A infection differs according to living conditions. Therefore, evaluating the changing epidemiology of the disease is important for preventive medicine. The aim of the study was to determine the seropositivity of hepatitis A antibody in mothers and their babies and to evaluate the factors affecting it.

Materials and Methods: The data of 209 mother-infant pairs were evaluated. Blood samples were collected from mothers one month after birth and at 1 and 6 months of age from their babies. Hepatitis A IgG antibody levels were determined by ELISA method. The socio-economic and demographic characteristics of the families were collected by a questionnaire.

Results: The seropositivity of the hepatitis A antibody was 67% in mothers at one month after birth, 66.1% and 68.9% in their babies at 1 and 6 months of age respectively. Parental education, family monthly income, gravity and parity were found to have a statistically significant effect on hepatitis A seropositivity. As the level of education and monthly income increased, hepatitis A seropositivity decreased. On the other hand as parity and gravida increased, seropositivity increased as well.

Conclusion: Hepatitis A seropositivity in infants is thought to be affected by socio-economic factors.

Keywords: Hepatitis A, maternal antibodies, infants

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

Submitted/Başvuru: 18.02.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 11.03.2019 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 13.03.2019 • **Accepted/Kabul:** 12.04.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 02.07.2019

©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

Yaşamın ilk aylarında enfeksiyonlara karşı korunma özellikle anneden geçen antikolar sayesinde olmaktadır (1). Bebeğe geçen antikor miktarını etkileyen en önemli etkenler annenin antikor durumu ve plasentanın işlevidir (2). Bireylerin hepatit A virüsüne karşı seropozitiflikleri ülke koşulları ile yakından ilgilidir. Temiz suya ulaşım, çevre koşulları ve sosyoekonomik durum iyileştikçe hepatit A enfeksiyonu sıklığı azalmaktadır (3, 4). Türkiye de gelişmekte olan ülkelerden biri olup, hijyen koşullarının ve sosyoekonomik durumun düzelmesine bağlı olarak hepatit A enfeksiyonu sıklığında azalma görülmektedir (5). Bu durum hastalığın daha ileri yaşlara kaymasına neden olduğu gibi aynı zamanda annelerin hastalığı geçirmemesine bağlı olarak yenidoğanları hayatın ilk dönemlerinde savunmasız bırakmaktadır (6). Maternal antikoların varlığı ise aşıya bağlı immun yanıtı etkilediğinden aşılama programının düzenlenmesi için farklı dönemlerde ve dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar önem kazanmaktadır (7).

Literatür incelendiğinde, Türkiye’de, anne-bebek çiftlerinin hepatit A antikor düzeylerini erken süt çocukluğu döneminden itibaren inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu prospektif, çok merkezli çalışmanın amacı anne ve bebek çiftlerinde hepatit A antikoruna bağlı seropozitifliğinin belirlenmesi ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

YÖNTEM

Bu prospektif çok merkezli çalışma Mayıs 2013 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında İstanbul’da üç hastane (İstanbul Tıp Fakültesi, Marmara Tıp Fakültesi ve Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi) ve Ankara’da Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde gerçekleşti. Araştırmaya Sosyal Pediatri Ünitelerine ardı sıra başvuran süt çocukları alındı. Annede ya da bebeğinde immün yetmezlik varlığı, erken doğum (<37 gestasyon haftası) öyküsü, çalışma başlangıcından itibaren izlem süresi boyunca anne ya da bebeğin immunoglobulin ya da kan ürünü alması ve çalışmaya katılmak istemeyen anne-bebek çifti varlığı çalışmaya dahil edilmeme kriteri olarak alındı. Annelere sosyoekonomik ve sağlık durumları ile ilgili sorular yöneltildi ve kaydedildi. Aşılama olduğuna veya hastalığın geçirildiğine dair yazılı kanıt olmadığı taktirde annelerin sözel cevapları dikkate alındı. Yenidoğanın sağlık durumu ve emme düzeni ile ilgili bilgiler her muayene esnasında kayıt altına alındı.

Çalışma protokolu İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Süt çocuğunun ebeveynlerinden en az birinden çalışmanın başlangıcında yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.

Araştırma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 35513).

Serolojik Analizler

Kan örnekleri doğumdan 15-30 gün sonra annelerden ve nöz yolla (5 ml), bebeklerinden ise (2 ml) 1 aylık ve 6 aylık olduklarında alınmıştır. Örnekler toplandıktan sonra en geç 6 saat içinde ayrıştırılmış ve serumlar analiz edilene kadar -20°C’de saklanmıştır. Tüm virolojik analizler İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Hepatit A’ya ait IgG antikoları ELISA ile saptanmıştır (HAV AB ELISA/96 test/Dia.Pro). Tüm testler üreticinin talimatları doğrultusunda uygulanmıştır. Hepatit A için örnek ve eşik değerler kalibratörün ortalama adsorbans değerine göre hesaplanmıştır. Hepatit A için test sonuçları >1,1 S/CO değeri üstünde olanlar pozitif olarak değerlendirilmiştir. Üreticinin bilgilendirmesine göre hepatit A’ya karşı hem sensitivite hem de spesifite değerleri %99’dur.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmada istatistiksel yöntem olarak NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) ve 2008 Statistical Software (Utah, USA) tanımlayıcı ve karşılaştırmalı analizler için kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Fisher kesin ki-kare testi kullanılarak sayısal değişkenler karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 ve ileri düzeyde anlamlılık p<0,01 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Araştırmada başlangıçta 209 anne-bebek çiftinin kan örnekleri incelendi. Ancak 6. ayda 164 bebekten kan örneği alınabildi. Annelerden 1. ayda bakılan hepatit A seropozitifliği %67 olarak saptandı. Birinci ayda 209 bebeğin hepatit A seropozitifliği %66,1 saptanırken 6. ayda 164 bebeğin seropozitifliği %68,9 olarak ölçüldü. Hem anne hem bebekte 1.ayda seropozitiflik oranı %63,2’dir. Annede antikor pozitif olup 1.ayda bebekte de negatif olanların oranı %3,8; bebekte hepatit A antikoru pozitif annede negatif olanların oranı %2,9 bulundu. Hem annede hem bebekte birlikte 1.ayda seronegatiflik oranı %30,1 idi. Altıncı ayda hem anne hem çocuk seropozitif olanların oranı %61,6 olarak saptanmış olup; anne pozitif, bebek negatif olanların oranı %5,5, anne negatif bebek pozitif olanlar ise %7,3’tür.

Annelerin %2,4’ü (n=5) hepatit A aşısı yaptırdıklarını belirtmişlerdi ve hastalığı geçirme öyküsü bildirenlerin oranı ise %4,3 (n=9) idi. Annelerin %61,7’si hastalıkları; %56’sı ise aşıları konusunda bilgi sahibi değildi. Hiçbirinde yazılı aşılama belgesi bulunmuyordu.

Tablo 1’de araştırma grubunun sosyodemografik özelliklerinin 6. aydaki hepatit A seropozitifliğine göre karşılaştırılması yer almaktadır. Annenin eğitim süresi, babanın eğitim süresi, ailenin aylık geliri, gravida ve paritenin bebeklerin 6. aydaki hepatit A seropozitiflik düzeyine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olduğu (p<0,01) saptandı.

Tablo 1. Bebeklerde 6. ayda hepatit A seropozitifliğini etkileyen faktörler (n=164)

	Bebeklerin 6. ay Hepatit A serolojisi		P
	Negatif	Pozitif	
Anne yaşı (yıl)	30,3±6,1	29,7±5,9	0,497
Anne eğitim süresi (yıl)	12,0±3,8	9,4±5,0	0,001
Baba eğitim süresi (yıl)	12,8±3,5	10,6±4,3	0,002
Aylık gelir (medyan)	4811,8±3606,0 (5000)	3203,7±3023,7 (2000)	0,001
Gravida	1,8±1,2	2,3±1,3	0,003
Parite	1,4±0,6	1,8±0,9	0,005
Gestasyon haftası (hafta)	38,6±1,1	38,7±1,0	0,461
Doğum Tartısı (gr)	3281,2±416,4	3363,3±334,9	0,267
Sadece anne sütü (ay)	4,5±2,1	4,8±2,0	0,242
Toplam anne sütü (ay) (medyan)	6,3±4,5	5,77±0,9	0,934

Anne ve baba eğitim düzeyi azaldıkça bebekte hepatit A seropozitiflik oranı artmakta idi. Araştırmamızda anne ve babalar için ortalama eğitim süresi 11 yıl idi. Aylık gelir arttıkça seropozitifliğin azaldığı gravida ve parite arttıkça seropozitifliğin de arttığı görüldü. Altıncı ayda anne yaşı, gestasyon haftası, bebeğin cinsiyeti, doğum şekli, doğum tartısının bebeğin hepatit A antikor düzeyleri üzerine etkisi saptanmadı.

TARTIŞMA

Dünyada ilk defa 1998 yılında 15-18. aylarda olmak üzere Puglia'da hepatit A aşısı rutin olarak uygulanmaya başlanmış olup (8); Türkiye'de 2012 yılından itibaren 18. ve 24. aylarda olmak üzere genişletilmiş bağışıklama programında uygulanmaya başlanmıştır (9).

Araştırmamızda yeni doğum yapmış annelerde ve ilk 6 ayda bebeklerinde hepatit A seropozitifliği oldukça yüksektir. Çalışmamızda annenin seronegatif olup bebeğin seropozitif olma durumu %2,9 olarak belirtilmiştir. Bu durum annedeki antikor yoğunluğunun çok düşük düzeyde olmasından kaynaklanabilir (10).

Linder ve arkadaşlarının İsrail'de yaptıkları çalışmada doğumda term bebeklerde %48,3 oranında seropozitiflik bulunurken 7. ayda bu değer %13'e düştüğü görülmüştür (11). Begde ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çalışmada ise 6. ayda hepatit A seropozitifliği %71 olarak bulunmuştur ancak bu çalışmada 6. aydan önce değerlendirme yapılmamıştır (7). Çalışmamızda ise term bebeklerde 1. ayda seropozitiflik %66,1 iken, 6 ayda %68,9 olarak bulunmuştur. 6. ayda elde edilen seropozitiflik Begde ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olup; Linder'in çalışması ile farklılık göstermektedir. Bu sonuç hepatit A enfeksiyonunun endemik özelliği ile açıklanabilir.

Fix ve arkadaşlarının Şili'de 784 çocuk ile yaptıkları çalışmada anne ve baba eğitim düzeyinin düşük olması ile hepatit A seropozitifliğinin artmakta olduğunu bulmuşlardır (12). Pirinçcioğlu ve arkadaşlarının 2011 yılında 7-14 yaş arası çocuklar ile Türkiye'nin güney bölgesinde yaptıkları çalışmada anne ve baba eğitim durumu ile hepatit A seropozitifliği arasında anlamlı fark bulmakla birlikte Begde ve ark'nın Türkiye'nin başka bölgesinde yaptıkları çalışmada eğitim düzeyi ile bebeklerin hepatit A seropozitifliği arasında fark bulunmamıştır (7, 13). Çalışmamızda ise düşük eğitim düzeyi ile seropozitifliğin arttığı belirlenmiştir. Bu durum eğitim düzeyinin artması ile daha iyi yaşam koşullarının sağlanması ile bağlantılı olabilir. Ancak bir ülkenin değişik bölgelerinde farklı sonuç olması endemikite ve bölgenin sanitasyonu ve aşılanma durumu ile de ilgili olabilir.

Çalışmamızda aylık geliri daha fazla olan ailelerin bebeklerinde seropozitifliğin daha az olduğu görüldü. Aylık gelirin eğitim düzeyi ile de ilişkili olduğu düşünüldüğünde artmış aylık gelirin daha iyi yaşam koşulları sağlanması ile ilgili olacağı düşünülebilir. Pirinçcioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da işsiz olan ebeveynlerin çocuklarında seropozitifliğin daha fazla olduğu bulunmuştur (13). Diğer yandan Begde ve arkadaşları antikor düzeyi ve anne-baba iş durumu arasında anlamlı sonuç bulmamışlardır (7). Bu durum bölgesel sanitasyon ve temiz su ve gıdaya erişim imkanı ile ilgili olabilir.

Gravida ve parite sayısı ile de bebeklerin 6. ayda seropozitiflikleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Kalabalık aile yapısı ile seropozitifliğin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ailede kişi sayısının fazla olması sonucu ev içi temasın artacağı bilinmektedir. Fazla sayıda hamilelik ve doğum da ailenin çok sayıda çocuk sahibi olması ile ilişkilendirilirse ev içi temasın artması bir faktör olarak değerlendirilebilir (13-15).

Bebeklerin 6. ayda seropozitif ve seronegatif olması ile sadece anne sütü veya toplam anne sütü alma süresi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç bebeklerde bu yaş grubunda IgG düzeylerinde plasental geçişin daha etkin olduğu ile açıklanabilir. Anne sütünde ise en çok bulunan immunglobülin IgA'dır. Literatürde anne sütü ile beslenme ve bebeklerde hepatit A antikor düzeyleri arasında ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlanılmamıştır.

Gestasyon haftası ile 6. ayda bebeklerin hepatit A serolojisi arasında fark görülmemiştir. Çalışmamıza 37 haftanın altında bebeklerin dahil edilmemesi ve tüm bebeklerin term olması nedeniyle belirgin fark bulunmamış olabilir. Plasental antikor geçişinin gebeliğin son trimesterinde daha fazla olduğu bilinmektedir (16,17).

Sonuç olarak çalışmamızda süt çocuklarında hepatit A seropozitiflik düzeyinin sosyoekonomik faktörlerden etkileneceği düşünülmüştür. İlk 1 yılda bebeği enfeksiyonlardan korumada maternal kaynaklı antikor varlığı önemlidir. Bu nedenle gebelerin aşılanması kritik rol oynamaktadır. Araştırmamızın sonuçlarının annelerin ve bebeklerinin antikor düzeyleri konusunda yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür: Araştırmada yer alan ailelere ve serolojik çalışmalarımıza bize destek olan sayın Gülcan Assaf'a teşekkürlerimizi sunarız.

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- G.G., E.D.K., S.B.; Veri Toplama- G.G., E.D.K., P.B., T.E., G.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- G.G., G.K.; Yazı Taslağı- G.G., G.K., E.D.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.G., G.K., E.D.K., P.B., G.Y., T.E., S.B.; Son Onay ve Sorumluluk- G.K., G.G., E.D.K., P.B., G.Y., T.E., S.B.; Malzeme ve Teknik Destek- S.B.; Süpervizyon- G.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No 35513.

Acknowledgement: We would like to thank the families involved in the research and Gülcan Assaf who supported us in our serological works

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- G.G., E.D.K., S.B.; Data Acquisition- G.G., E.D.K., P.B., T.E., G.Y.; Data Analysis/Interpretation- G.G., G.K.; Drafting Manuscript- G.G., G.K., E.D.K.; Critical Revision of Manuscript- G.G., G.K., E.D.K., P.B., G.Y., T.E., S.B.; Final Approval and Accountability- G.K., G.G., E.D.K., P.B., G.Y., T.E., S.B.; Technical or Material Support- S.B.; Supervision- G.G.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The present work was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project No. 35513.

KAYNAKLAR

1. Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol* 2014;5:1-15. [\[CrossRef\]](#)
2. Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, Baerts L, Van Damme P, De Meester I, et al. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: providing immunological protection to the newborn: a review. *Vaccine* 2014;32:1786-92. [\[CrossRef\]](#)
3. Koroglu M, Jacobsen KH, Demiray T, Ozbek A, Erkorkmaz U, Altindis M. Socioeconomic indicators are strong predictors of hepatitis A seroprevalence rates in the Middle East and North Africa. *J Infect Public Health* 2017;10(5):513-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Jacobsen KH and Koopman JS. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. *Int J Epidemiol* 2005;34:600-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Demiray T, Köroğlu M, Jacobsen KH, Özbek A, Terzi HA, Altindis M. Hepatitis A virus epidemiology in Turkey as universal childhood vaccination begins: seroprevalence and endemicity by region. *Turk J Pediatr* 2016;58:480-91. [\[CrossRef\]](#)
6. Ceyhan M, Yıldırım I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat* 2008;15:69-72. [\[CrossRef\]](#)
7. Begde F, Orhon FS, Gerceker D, Ulukol B, Topcu S, Baskan S. Determining the persistence of maternally acquired antibodies to hepatitis A and varicella zoster during the first 2 years of life in Turkey. *Eur J Pediatr* 2015;174:883-90. [\[CrossRef\]](#)
8. Germinaro C, Lopalco PL, Chicanna M, Da villa G. From hepatitis B to hepatitis A prevention: the Puglia (Italy) experience. *Vaccine* 2000;18:83-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Gür E. Hepatit A Aşısı. Gökçay G, Beyazova U (Ed). İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul, 1. Baskı, 2017 p: 493-6.
10. Auerhoff FM, Khudyakov Y, Nelson NP. Hepatitis A Vaccine In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM (ed). *Plotkin's Vaccines*. 2018, Elsevier, Philadelphia.

11. Linder N, Karenyi Y, Gidony Y, Dagan R, Ohel G, Levin E, et al. Decline of hepatitis A antibodies during the first 7 months of life in full-term and preterm infants. *Infection* 1999;27(2):128-31. [\[CrossRef\]](#)
12. Fix AD, Martin OS, Gallicchio L, Vial PA, Lagos R. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago, Chile: risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:628-32. [\[CrossRef\]](#)
13. Piriçcioğlu AG, Adıgüzel S, Özekinci T. Seropositivity of Hepatitis A in Children Aged 7-14 Years in Diyarbakir Province Center. *Med Sci Monit* 2018;24:936-43. [\[CrossRef\]](#)
14. Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr* 2002;44:204-10.
15. Erdoğan MS, Otkun M, Tatman-Otkun M, Akata F, Türe M. The epidemiology of hepatitis A virus infection in children, in Edirne, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2004;19:267-73. [\[CrossRef\]](#)
16. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;24(24):3365-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Fouda GG, Martinez DR, Swamy GK, and Permar SR. The Impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *Immunohorizons* 2018;2:14-25. [\[CrossRef\]](#)

2009-2016 YILLARINDA TÜRKİYE'DEKİ ÖLÜMLERİN EPİDEMİYOLOJİK YÖNDEN İNCELENMESİ VE ÖLÜM BİLDİRİM SİSTEMİNİN ÖNEMİ

THE EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF DEATH IN TURKEY BETWEEN 2009-2016 AND THE IMPORTANCE OF THE DEATH STATEMENT SYSTEM

Kezban YAVUZ EMİK¹ , Ayşe Emel ÖNAL¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: K.Y.E. 0000-0001-2345-6789; A.E.Ö. 0000-0001-8321-6517

Cite this article as: Yavuz-Emik K, Önal AE. The epidemiological study of death in Turkey between 2009-2016 and the importance of the death statement system. J Ist Faculty Med 2019;82(3):149-55. doi: 10.26650/IUITFD.364558

ÖZET

Amaç: Ölüm istatistikleri, ülkenin sağlık düzeyinin saptanması, sağlık hizmetlerinin planlanması, değerlendirilmesi ve yeniden düzenlenmesinde en önemli göstergelerden biridir. Bu araştırma; Türkiye genelinde 8 yıl içerisinde gerçekleşen ölümlerin epidemiyolojik yönden incelenmesi amacı ile yapılan tanımlayıcı bir araştırmadır.

Gereç ve Yöntem: Veriler, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) elektronik kayıtlarından elde edilmiştir. Elde edilen verilerden kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir.

Bulgular: Tüm yıllarda ölüm nedenlerinde birinci sırada dolaşım sistemi hastalıkları, ikinci sırada iyi ve kötü huylu tümörler üçüncü sırada ise solunum sistemi hastalıkları vardır. Dolaşım sistemi hastalıkları, iyi huylu ve kötü huylu tümörler ve solunum sistemi hastalıklarının sıklığının 35-44 yaş grubunda arttığı ve her on yaş arttığında sıklığın daha da yükseldiği görülmektedir. Yaşamın ilk yılında meydana gelen ölümlerin yaklaşık %65'i neonatal dönemde meydana gelmiştir. Ülkemizde genel olarak yıllara bakıldığında ölümlerin kış mevsiminde daha sık olduğu görülmektedir. Ölümler cinsiyet ve yasal medeni duruma göre incelendiğinde, ölen kadınların yarısından fazlası dul iken, ölen erkeklerin ise yaklaşık %17'si duldur.

Sonuç: Ölüm Bildirim Sisteminin (ÖBS) ülkemizde kullanılmaya başlaması ile ölüm verilerinde yeterli ve doğru bilgilere ulaşılmaya başlanmıştır.

Ölüm istatistiklerinin doğru ve güvenilir olması için, ölüm formlarının tek kaynaktan derlenmesi, sağlık kuruluşlarındaki tüm personelin yeterli eğitim alması ve hastalık sınıflamalarının doğru yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ölüm kayıtları, ölüm nedenleri, ölüm bildirim sistemi

ABSTRACT

Objective: Death statistics are one of the most important indicators used in determining levels of health and planning, evaluating and reorganizing a country's health services. This research is a descriptive study that epidemiologically examines deaths across a period of 8 years in Turkey.

Material and Method: The data was obtained from the electronic records of the Turkish Statistical Institute. Categorical measurements from the data obtained are summarized as numbers and percentages.

Results: Circulatory system diseases are the leading cause of death in each years, followed by benign and malignant tumors, and then respiratory system diseases. It is observed that circulatory system diseases, benign and malignant tumors and respiratory system diseases are increasing in the 35-44 years age group and it is also observed that the frequency increases every decades. Approximately 65% of the deaths in the first year of life occurred in the neonatal period. When the times of year are examined, it is seen that deaths are more frequent in the winter season. When the deaths are examined by gender and legal marital status, more than half of the dead females were widows, while about 17% of the dead males were widows.

Conclusion: With the death notification system starting to be used in our country, adequate and accurate information has started to be accessible in death data.

In order for death statistics to be accurate and reliable, it is necessary to compile death forms from one source, to have adequate training in all health personnel and to classify diseases correctly.

Keywords: Death records, causes of death, death notification system

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.kezbanyvz@gmail.com

Başvuru/Submitted: 11.12.2017 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 13.12.2017 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 29.03.2019 • **Kabul/Accepted:** 15.04.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 19.06.2019

©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

Ölüm istatistikleri, ülkenin sağlık düzeyinin saptanması, sağlık hizmetlerinin planlanması, değerlendirilmesi ve yeniden düzenlenmesinde en önemli göstergelerden biridir (1).

Ölüm istatistikleri; ölümlerin zaman içerisindeki değişimlerini değerlendirmek, bölgesel farklılıklarını saptamak, bu farklılıkların nedenlerini araştırmak ve halk sağlığının en önemli konularından olan anne-bebek ölümlerini, bulaşıcı hastalıkları, sağlık risklerini, kaza ve intihar sebeplerini ve en sık ölüme neden olan hastalıkları belirlemek amacıyla toplanmaktadır (1,2). Ölüm nedenlerinin bilinmesi hem koruyucu hem tedavi edici hizmetlerin devamlılığı için önem arz eder (3). Bu nedenle ölüm verilerinin tam, doğru ve kapsamlı olması çok önemlidir.

Ölüm raporu, ölen kişilerin sosyodemografik özellikleri ve ölüm nedenleri hakkında önemli bilgiler sağlar. Ölen kişinin sosyodemografik özelliklerini öğrenmek kolay olduğu halde, gerçek ölüm nedenini belirlemek bazen zor olmaktadır. Ölüm raporunu dolduran sağlık personeli ölüm nedenini çoğu zaman kişiyi tanımadığı için ailesinden aldığı bilgiye dayanarak yazmaktadır. Ayrıca tecrübe ve bilgi eksikliği nedeniyle ölüm nedeni olarak kişinin ölüm zamanındaki son hastalık veya durumu yazılmakta, ölüm olayını başlatan temel ölüm nedeni atlanmaktadır (4). Sadece ülkemizde değil diğer ülkelerde de ölüm raporlarındaki ölüm nedenlerinin gerçeği yansıtmadığı görülmektedir. Bu sebeple ölüm belgelerinin standart, özgün ve evrensel olması gerekmektedir.

Ülkemizde Umumi Hıfzıssıhha Kanununun (UHK) 214. Maddesine göre defin ruhsatı olmadan gömme işleminin yapılması yasaktır. Ölümle ilgili işlemler "Mezarlık Yerlerinin İnşaa ile Cenaze Nakil ve Defin İşlemleri Hakkında Yönetmelik" kapsamında ilgili kurumlarca yürütülmektedir. 01.01.2013 tarihinden itibaren ölüm bildirimleri www.obs.gov.tr adresi üzerinden yapılmaktadır. Ölüm hastane veya sağlık kuruluşunda gerçekleşmişse ilgili kurumda görevli hekim tarafından "Ölüm Belgesi" verilmektedir. Eğer ölüm sağlık kurumu dışında gerçekleşmişse varsa belediye hekimi tarafından yoksa mesai içinde öncelik toplum sağlığı merkezi hekimi veya aile hekimi tarafından; mesai saati dışında ise Halk Sağlığı Müdürlükleri'nce oluşturulan il veya ilçedeki toplum sağlığı merkezi ve tüm aile hekimlerinin dahil olduğu nöbet listesindeki hekim tarafından verilmektedir. ÖBS'ye kaydedilen her ölüm belgesi teknik doğruluğu açısından Halk Sağlığı Müdürlüğü'nde görevli personel ve hekimler tarafından kontrol edilmektedir (2). Usulüne uygun doldurulmuş belgeler Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden TÜİK'e iletilir. Halk sağlığı müdürlüğüne gönderilen imzalı ölüm belgeleri de düzenli aralıklarla Merkezi Nüfus İdaresi Sistemine (MERİS) gönderilir (5).

1948 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalıkların ve ölüm nedenlerinin 6.ncı düzenlemesi yapılırken, ölüm raporlarında ölüme neden olan basamakların belirtilmesi ve ölümü ilk başlatan hastalık veya durumun gösterilmesi kararlaştırılmıştır. Kişinin ölümüne neden olan bu olaylar zincirini başlatan ilk hastalık veya durumu temel ölüm nedeni olarak tanımlanmışlardır (6).

Ülkemizde ölüm kayıtları, 1931 yılından itibaren derlenmeye başlanmış ve 1949 yılı sonuna kadar nüfusu en fazla olan 25 il merkezi, 1950-1956 yılları arasında bütün il merkezleri, 1957 yılından itibaren de tüm il ve ilçe merkezlerini kapsayacak şekilde yayımlanmaya başlanmıştır. Ölüm olayları ile ilgili istatistik bilgilerin ülke düzeyinde yaygınlaştırılması amacı ile 1982 yılından itibaren bucak ve köylerde meydana gelen ölüm olaylarının derlenmesi amaçlanmış ancak, verilerin çok eksik olması nedeniyle yayımlanamamıştır (7).

2000-2009 yılları arasında Gümüşhane ilinde yapılan bir çalışmada ölümlerin ancak %12,4'ünün ölüm formu doldurularak İl Sağlık Müdürlüğüne gönderildiği bulunmuştur (1). 2006 yılında Bursa'da yapılan çalışmada ölüm nedenleri, ICD 10'un Kısa Genel Ölüm Listesi'yle %66,1 uyumlu, %33,9 uyumlu olmadığı bulunmuş olup bu çalışmada ölüm nedeni olarak yazılmaması gereken nedenlerin yer aldığı raporların yüzdesi ise %33,5 olarak bulunmuştur (4).

Bu araştırma TÜİK'den elde edilen 2009-2016 yılları arasında gerçekleşen ölüm nedenlerinin incelenerek önceliklerin, yaş ve cinsiyete göre risk gruplarının tespiti yapıp ölümlerin azaltılması için yapılan planlamalara katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tanımlayıcı çalışmada 2009-2016 yılları arasında meydana gelen TÜİK elektronik kayıtlarına işlenen ölüm verileri 1 Ekim-30 Kasım 2017 tarihleri arasında incelenmiştir. Veri analizinde İstanbul Üniversitesi tarafından lisanslı olan Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21,0 programı ile Microsoft Office Excel programlarının çeşitli özellikleri kullanılmıştır. Ölüm kayıtlarında yer alan bilgilere göre ölümler; yaş, cinsiyet, medeni durum, ölüm nedenleri ve mevsim değişkenleri açısından incelenmiştir. Elde edilen verilerden kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir.

BULGULAR

2009-2016 yılları arasında ölüm nedenlerinin dağılımı incelendiğinde birinci sırada dolaşım sistemi hastalıkları, ikinci sırada iyi ve kötü huylu tümörler üçüncü sırada ise solunum sistemi hastalıkları vardır. Yıllar içerisinde iyi ve kötü huylu tümörler ile endokrin, beslenme ve metabolizmaya ilgili hastalıklar azalırken; solunum sistemi hastalıkları ile sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları artmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: 2009-2016 arasında yıllara göre ölüm nedenlerinin dağılımı n (%)

Ölüm Nedenleri	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Dolaşım sistemi hastalıkları	112.158 (39,8)	116.712 (39,6)	121.143 (38,8)	121.740 (37,9)	143.071 (39,6)	153.649 (40,4)	159.194 (40,1)	162.876 (39,8)
İyi huylu ve kötü huylu tümörler	59.386 (21)	63.930 (21,3)	67.450 (21,1)	69.270 (21,1)	76.534 (21,2)	78.074 (20,7)	79.160 (19,9)	80.577 (19,7)
Solunum sistemi hastalıkları	24.996 (8,8)	24.418 (8,3)	31.384 (10,1)	31.024 (9,7)	35.331 (9,8)	40.593 (10,7)	43.821 (11)	48.532 (11,9)
Endokrin, beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	17.931 (6,3)	18.993 (6,4)	19.634 (6,3)	19.255 (6)	20.092 (5,6)	19.430 (5,1)	19.803 (5)	20.330 (5)
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	8.284 (2,9)	10.807 (3,7)	11.621 (3,7)	13.775 (4,3)	14.710 (5,7)	16.617 (4,3)	19.114 (4,8)	19.923 (4,9)
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	11.289 (4)	12.981 (4,4)	12.690 (4,1)	13.173 (4,1)	20.409 (4,1)	20.155 (4,4)	18.936 (4,8)	18.136 (4,4)
Diğer	47.460 (16,8)	46.660 (16,3)	48.327 (15,9)	52.730 (16,9)	50.726 (14)	55.158 (14,4)	57.009 (14,4)	58.408 (14,3)
Toplam	281.504 (100)	294.501 (100)	312.249 (100)	320.967 (100)	360.873 (100)	383.676 (100)	397.037 (100)	408.782 (100)

Tablo 2: 1 yaşından küçük yaş grubunda ölüm oranlarının yıllara göre değişimi n (%)

Yaş Grubu		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
0 Gün	Toplam	3.010 (17)	2.179 (14,3)	2.064 (14,1)	2.045 (13,6)	1.945 (13,8)	2.218 (14,8)	1.855 (13,5)	1.773 (13,6)
	Erkek	1.607 (53,3)	1.120 (51,3)	1.103 (53,4)	1.083 (52,9)	1.019 (52,3)	1.219 (54,9)	1.004 (54,1)	982 (55,3)
	Kadın	1.403 (46,7)	1.059 (48,7)	961 (46,6)	962 (47,1)	926 (47,7)	999 (45,1)	851 (45,9)	791 (44,7)
1-6. Gün	Toplam	5.389 (30,6)	4.817 (30,6)	4.587 (30,6)	4.967 (30,6)	4.290 (30,6)	4.699 (30,6)	4.082 (30,6)	3.913 (30,6)
	Erkek	3.095 (57,4)	2.765 (57,4)	2.577 (56,1)	2.767 (55,7)	2.469 (57,5)	2.663 (56,6)	2.350 (57,5)	2.180 (55,7)
	Kadın	2.294 (42,6)	2.052 (42,6)	2.010 (43,9)	2.200 (44,3)	1.821 (42,5)	2.036 (93,4)	1.732 (42,5)	1.733 (44,3)
7-29. Gün	Toplam	2.982 (16,9)	2.652 (17,4)	2.532 (17,3)	2.826 (18,8)	2.847 (20,2)	3.033 (20,3)	2.824 (20,6)	2.759 (21,1)
	Erkek	1.650 (55,3)	1.469 (55,3)	1.392 (54,9)	1.528 (54)	1.553 (54,5)	1.703 (56,1)	1.534 (54,3)	1.495 (54,1)
	Kadın	1.332 (44,7)	1.183 (44,7)	1.140 (45,1)	1.298 (46)	1.294 (45,5)	1.330 (43,9)	1.290 (45,7)	1.264 (45,9)
1-11. Ay	Toplam	6.220 (35,3)	5.516 (36,3)	5.384 (36,9)	5.136 (34,2)	4.945 (35,2)	4.988 (33,3)	4.893 (35,8)	4.591 (35,2)
	Erkek	3.188 (51,2)	2.888 (52,3)	2.771 (51,4)	2.644 (49,1)	2.560 (51,7)	2.617 (52,4)	2.537 (51,8)	2.412 (52,5)
	Kadın	3.032 (48,8)	2.628 (47,7)	2.613 (48,6)	2.492 (50,9)	2.385 (48,3)	2.317 (47,6)	2.356 (48,2)	2.179 (47,5)
Toplam	Toplam	17.607 (100)	15.164 (100)	14.567 (100)	14.974 (100)	14.027 (100)	14.938 (100)	13.654 (100)	13.036 (100)
	Erkek	9.541 (54,1)	8.242 (54,3)	7.843 (53,8)	8.022 (53,5)	7.601 (54,1)	8.202 (54,9)	7.425 (54,3)	7.069 (54,2)
	Kadın	8.066 (45,9)	6.922 (45,7)	6.724 (46,2)	6.922 (46,5)	6.426 (45,9)	6.736 (45,1)	6.229 (45,7)	5.967 (45,8)

Erkek bebek ölümleri kız bebek ölümlerine göre daha fazladır. Yaşamın ilk yılında meydana gelen ölümlerin yaklaşık yüzde 65'i yaşamın ilk ayında meydana gelmiştir. Bebeklerin ilk ayında gerçekleşen ölümler en çok 1-6 günlük iken olmaktadır (Erken neonatal ölümler).

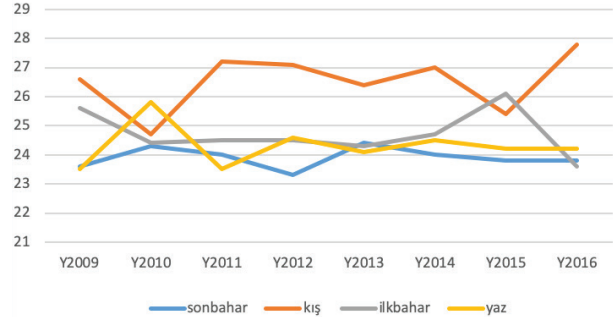
2009-2016 yılları arasında 0 günlük bebek ölümleri azalırken, 7-29 günlük bebek ölümleri artmıştır (Tablo 2).

Hayatın tüm evrelerinde en fazla ölüm ilk 5 yaşta ayrıca 55 yaş ve üzerinde görülmektedir. 2009- 2016 yılları arasında 15-34 yaş evresinde ölüm hızı düşmemiş, hafifçe artmıştır diğer evrelerde ölüm hızı azalmıştır. Genç yaş grubu artan şiddet ve trafik kazaları nedeniyle son yıllarda daha fazla ölmektedir. Tüm evrelerde erkek ölüm hızı kadın ölüm hızından fazladır (Tablo 3).

2009-2016 yıllarında ölümler cinsiyet ve yasal medeni duruma göre incelendiğinde, ölen kadınların yarısından fazlası dul iken, ölen erkeklerin ise yaklaşık %17'si

dul idi. Ölen erkeklerin çoğu (yaklaşık % 70'i) evlidir (Tablo 4).

2010 yılında en çok ölüm yaz mevsiminde, 2015 yılında ilkbahar mevsiminde gerçekleşirken diğer yıllarda kış mevsiminde gerçekleşmiş olup 2016 yılında kış ölümleri pik yapmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: 2009-2016 yılları arasında mevsimlere göre ölümler

Tablo 3: 2009-2016 yıllarında cinsiyete göre yaşa özel ölüm hızı (‰)

		toplam	0-4y	5-14y	15-34y	35-54y	55-74y	75y ve üzeri
2009	Toplam	5,1	3,7	1	1,3	9,9	70,4	80,8
	Erkek	5,6	3,9	1	3,2	13,3	93	90,2
	Kadın	4,6	3,5	0,9	2,5	6,6	51,1	74,3
2010	Toplam	5	3,2	0,9	1,6	9,2	67,4	79,3
	Erkek	5,5	3,3	0,9	3,1	12,4	88,6	88,2
	Kadın	4,6	3	0,8	2,3	6,2	49,3	73,2
2011	Toplam	5,1	3	0,7	2,3	8,7	66,8	80,2
	Erkek	5,5	3,1	0,8	3,1	11,7	88,6	90,8
	Kadın	4,6	2,9	0,7	1,7	5,8	47,8	73,1
2012	Toplam	5	3	0,7	2,2	8,5	64,5	78,6
	Erkek	5,5	3,1	0,7	3,1	11,3	85,9	89,4
	Kadın	4,5	2,9	0,6	1,4	5,5	45,7	71,3
2013	Toplam	4,9	2,8	0,6	2,1	8,1	61,7	76,5
	Erkek	5,4	2,9	0,6	2,9	10,7	82,5	86,9
	Kadın	4,4	2,6	0,5	1,3	5,4	43,5	69,6
2014	Toplam	5,1	2,9	0,5	2,1	8	60,9	79,8
	Erkek	5,5	3,1	0,6	3	10,5	81,1	90
	Kadın	4,6	2,7	0,4	1,3	5,3	43,2	73
2015	Toplam	5,2	2,6	0,4	2,1	7,6	60,6	81,3
	Erkek	5,7	2,7	0,6	3,1	10	80,8	92,1
	Kadın	4,7	2,4	0,4	1,3	5	42,7	74,1
2016	Toplam	5,3	2,5	0,4	2,3	7,7	60,5	82,9
	Erkek	5,8	2,6	0,6	3,4	10,3	80,8	93,4
	Kadın	4,8	2,3	0,4	1,3	5,2	42,3	75,8

Tablo 4: 2009-2016 arasındaki yıllarda cinsiyet ve yasal medeni duruma göre ölümlerin dağılımı n(%)

		Hiç Evlenmedi	Evli	Eşi Öldü	Boşandı	Toplam
2009	Erkek	11.685 (6,2)	133.805 (71)	29.986 (15,9)	7.139 (3,7)	188.317 (100)
	Kadın	9.139 (5,9)	49.492 (32,3)	83.977 (54,9)	5.103 (3,3)	152.932 (100)
2010	Erkek	11.657 (6,2)	134.658 (71,9)	30.672 (16,3)	6.944 (3,7)	187.062 (100)
	Kadın	9.210 (5,9)	50.096 (32,3)	87.226 (56,4)	5.044 (3,2)	154.647 (100)
2011	Erkek	12.152 (6,2)	139.300 (71,8)	32.824 (16,9)	7.817 (4)	193.979 (100)
	Kadın	9.495 (5,9)	51.340 (32,3)	90.646 (57)	5.377 (3,3)	158.886 (100)
2012	Erkek	12.394 (6,3)	140.376 (71,8)	33.074 (16,9)	7.958 (4)	195.308 (100)
	Kadın	8.427 (5,3)	51.178 (32,3)	91.655 (57,8)	5.530 (3,4)	158.362 (100)
2013	Erkek	12.112 (6,2)	140.524 (72,4)	32.914 (16,9)	8.426 (4,3)	193.976 (100)
	Kadın	7.985 (5)	51.320 (32,4)	93.038 (58,8)	5.727 (3,6)	158.070 (100)
2014	Erkek	12.641 (6,2)	145.125 (71,8)	35.076 (17,3)	9.001 (2,4)	201.868 (100)
	Kadın	8.127 (4,8)	53.849 (32)	99.694 (59,3)	6.319 (3,7)	168.001 (100)
2015	Erkek	13.400 (6,3)	150.649 (71,3)	37.114 (17,5)	10.005 (4,7)	211.169 (100)
	Kadın	8.311 (4,7)	55.431 (32,7)	103.930 (59,5)	6.942 (3,9)	174.614 (100)
2016	Erkek	14.725 (6,6)	156.678 (70,9)	38.914 (17,6)	10.535 (5,8)	220.854 (100)
	Kadın	8.573 (4,6)	56.994 (31,2)	109.886 (60,2)	7053 (3,8)	182.506 (100)

TARTIŞMA

Tüm yıllarda ölüm nedenlerinde birinci sırada dolaşım sistemi hastalıkları, ikinci sırada iyi ve kötü huylu tümörler üçüncü sırada ise solunum sistemi hastalıkları vardır. Yıllar içerisinde iyi ve kötü huylu tümörler ile endokrin, beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar azalırken; solunum sistemi hastalıkları ile sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları artmıştır (Tablo 1).

Kanserlerin 1/3'ü primer korunma yöntemleri (genetik faktörler, çevresel faktörler), 1/3'ü sekonder korunma yöntemleri (tarama, izlem) ile önlenmektedir. Erken tanı konulan hastaların da tedavi olanakları artmıştır. Ülkemizdeki sigara karşıtı programlarına, sağlıklı beslenme ve ha-

reketsel yaşam programlarına, yenidoğan tarama testlerine ve son yıllarda halk eğitimine önem verilmesinin olumlu sonuçlarına bağlı olabilir.

Dolaşım sistemi hastalıkları, iyi huylu ve kötü huylu tümörler, solunum sistemi hastalıkları orta yaştan itibaren başlayan kronik enfeksiyöz olmayan hastalıklardır ve yıllar içinde ilerleyerek ölüme neden olmaktadır. O nedenle bu durum istatistiklerde de 35-44 yaş grubundan başlayarak ölümlerin artışı ile görülmekte ve her 10'arlık yaş diliminde bu hastalıklardan ölüm sıklığı artmaktadır. Dolaşım sistemi hastalıklarından ölümler tüm yıllar dikkate alındığında kadınlarda erkeklerden biraz fazla olduğu görülmektedir. Dolaşım sistemi hastalıklarının etyolojisinde önemli yer

tutan obezite sıklığı kadınlarda daha fazladır. Bu da kadınlarda dolaşım sistemi hastalıklarının fazla görülmesinin nedeni olabilir. Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin 2016 yılında %40,5'i iskemik kalp hastalığından, %23,6'sı ise serebro-vasküler hastalıktan kaynaklanmıştır. Son yıllarda Türkiye'de de gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bulaşıcı hastalıklardan ölümler azalmıştır ve doğuştan beklenen yaşam süresi artmıştır. Bu nedenlerle başta hipertansiyon olmak üzere, obezite, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıkların sıklığı artmıştır. Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar ilk sırada yer almaktadır.

Ölüm nedeni istatistikleri yaş gruplarına göre incelendiğinde; dolaşım sistemi hastalıklarının en çok 75-84 yaş grubunda, iyi ve kötü huylu tümörlerin ise en fazla 65-74 yaş grubunda olduğu görülmektedir (8). Tüm yaş gruplarında ilk üç nedende yer alan kronik hastalıklar (sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, solunum sistemi hastalıkları), çok ileri yaş grubunda (+85) biraz farklılık göstermektedir. İlk sırada dolaşım sistemi hastalıkları yer alırken ikinci sırayı solunum sistemi hastalıkları üçüncü sırayı sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları nedeniyle ölümler yer almaktadır. Kanser nedeniyle ölümlerin 65-74 yaş grubunda daha sık olduğu daha ileri yaşa da (+85) bu kişilerin ulaşamadığı anlaşılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2015 verilerine göre iskemik kalp hastalığı ve inme, son 15 yılda önde gelen ölüm nedenleri arasında olup 15 milyon ölüme neden olmuştur. 2015 yılında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 3,2 milyon ölümlerle sonuçlanırken, akciğer kanseri (trakea ve bronş kanseriyle birlikte) 1,7 milyon ölümlerle sonuçlanmıştır. Ölümlerin %70'i bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle gerçekleşmiştir. Düşük gelirli ülkelerde bu oran %37 iken yüksek gelirli ülkelerde %88'e kadar çıkmaktadır (9).

Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler ölüm nedenleri arasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Oysaki halk sağlığı önlemleriyle büyük oranda azaltılabilirler. Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmelerin çocukluk yaş grubunda ölüm nedenleri arasında daha da önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. Bu nedenle çocuk ve genç sağlığı açısından kazalar, yaralanmalar, zehirlenmeler halk sağlığı konusu olarak ön plana çıkarılarak koruyucu önlemler ve eğitimler artırılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2015 verilerine göre yaralanmalar nedeniyle yaklaşık 5 milyon insan hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin dörtte birinden fazlası (%27) trafik kazasında yaralanmalar nedeniyle gerçekleşmiştir. Dünyada trafik kazasına bağlı ölüm oranı 100.000 nüfusta 18,3 iken, düşük gelirli ülkelerde bu oran 28,5 olmuştur (9).

Neonatal dönemde görülen bebek ölümleri post neonatal bebek ölümlerinden fazladır. Yaşamın ilk yılında meydana gelen ölümlerin yaklaşık yüzde 65'i neonatal

dönemde meydana gelmiştir. Bu oran yüksek gelir grubu ülkelerle (%63,6) uyumludur (10). Neonatal dönem üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar; çok erken neonatal dönem (0. gün), erken neonatal dönem (1-6. gün) ve geç neonatal dönemdir (7-29. Gün). Neonatal bebek ölümleri içinde en çok ölüm erken neonatal dönemde görülmektedir. Araştırılan yıllar içerisinde 0 günlük bebek ölümlerinin azaldığı dikkat çekmektedir. Bu durum doğum öncesi bakımın ve doğumun daha sağlıklı şartlarda gerçekleştiğini göstermektedir. Doğum hizmetlerine kadınların daha sağlıklı ulaştığını göstermektedir. Aynı yıllarda erken neonatal ölümlerde bir değişiklik olmamıştır; Ancak geç neonatal ölümlerde bir artış görülmektedir. Bu durum da annelerin yenidoğan bakımı konusunda daha fazla eğitime ihtiyaçları olduğunu göstermektedir. Annelere hastaneden taburcu olurken yenidoğan bakımı ve önemi vurgulanmalı, gereken eğitimler verilmelidir.

Ölüm nedenleri farklı toplumlarda mevsimsel farklılıklar göstermekle birlikte toplam ölümlerin, özellikle de kardiyovasküler hastalık nedeni ölümlerin, kış aylarında daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (3). Ülkemizde de genel olarak yıllara bakıldığında literatürle uyumlu olarak ölümlerin kış mevsiminde daha sık olduğu görülmektedir (Şekil 1). İçerdeki sıcak havadan, ani olarak dışarıya çok soğuk havaya çıkmanın kalp krizi riskini artırdığı konusunda halk bilgilendirilmelidir. Bir diğer neden de kış aylarında alt solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık olmasıdır. Çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı olanlar akut solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile bu mevsimde kaybedilebilirler. Yaz aylarında ise ishaller ve gıda zehirlenmeleri ölümcül olabilir.

Ölümler cinsiyet ve yasal medeni duruma göre incelendiğinde, ölen kadınların yarısından fazlası dul iken, ölen erkeklerin ise yaklaşık %17'si dul idi. Diğer bir deyimle kadınların yarısından fazlası eşinden daha fazla yaşamaktadır ve kalan ömrünü dul olarak geçirmektedir. Eşi ölen erkeklerin tekrar evlenmesi ve erkeklerin ortalama yaşam süresinin kadınlardan daha kısa olması nedeniyle erkeklerin dul olarak ölme oranı daha düşük evli olarak ölme oranı daha yüksektir.

SONUÇ

Ülkelerin istatistiksel bilgilerinin elde edilmesi için ölüm kayıtları büyük önem taşımaktadır. Ölüm kayıtlarının yeterli, güvenilir ve doğru bilgi içermesi önemlidir. ÖBS sisteminin ülkemizde kullanılmaya başlaması ile ölüm verilerinde yeterli ve doğru bilgilere ulaşılmaya başlanmıştır (11).

Ölüm istatistiklerinin doğru ve güvenilir olması için, ölüm formlarının tek kaynaktan derlenmesi, tüm sağlık kuruluşlarının ve personelin yeterli eğitim alması ve hastalık sınıflamalarının doğru yapılması gerekmektedir (12).

Halk sağlığı ve koruyucu hizmetler açısından önlenabilir ölümlerin ortadan kalkması için ölüm nedenlerinin bilinmesi çok önemlidir. Formların yasal prosedüre uygun ve tam olarak doldurulması ve ölüm nedenlerinin saptanabilmesi için tıp öğrencilerinin, hekimlerin, tüm sağlık kuruluşlarının düzenli olarak bu konuda eğitim alması şarttır. Böylece elde edilen güvenilir verilerle sağlık hizmetlerinin planlanması, önceliklerin saptanması ve sağlık politikalarının geliştirilmesi kolaylaşacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma Türkiye İstatistik Kurumu verilerinden derlenerek hazırlandığından etik komite onayı alınmamıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Gerekli değil.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- K.Y.E., A.E.Ö.; Veri Toplama- K.Y.E., A.E.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- K.Y.E., A.E.Ö.; Yazı Taslağı- K.Y.E., A.E.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- K.Y.E., A.E.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- K.Y.E., A.E.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received due to study was prepared by compiling the data from Turkish Statistical Institute.

Informed Consent: Not required.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- K.Y.E., A.E.Ö.; Data Acquisition- K.Y.E., A.E.Ö.; Data Analysis/Interpretation- K.Y.E., A.E.Ö.; Drafting Manuscript- K.Y.E., A.E.Ö.; Critical Revision of Manuscript- K.Y.E., A.E.Ö.; Final Approval and Accountability- K.Y.E., A.E.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.








Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Şahinöz T, Şahinöz S, Eker HH. 2000 -2009 Yılları arasında Gümüşhane İlinde gerçekleşen ölümlerin epidemiyolojik yönden incelenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;1(1):19.
2. Ölüm Nedenlerinin Belgelenmesi El Kitabı, TÜİK.
3. Tözün M, Ünsal A, Arberk K. Eskişehir'de 2009 yılı ölüm nedenlerinin incelenmesi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014;16(1):1-3.
4. Osman E, Çetin SR. Bursa İli Nilüfer İlçesinde 2003 yılında meydana gelen ölümlerin incelenmesi. TAF Medicine Bulletin 2006;5(4).
5. T.C.Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı ÖBS Genelgesi (<https://www.saglik.gov.tr/TR,11167/olum-bildirim-sistemiobs-genelgesi.html>) (Erişim tarihi: 07.11.2017 saat: 14.36)
6. Sümbüloğlu V, Gören A, Sümbüloğlu K. Ölüm raporu yazım kılavuzu. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü Sağlık Bilgi Sistemleri Eğitim Dizisi No: 3 Değiştirilmiş 2. Baskı Ankara;1995:1-4.
7. 2008 Ölüm istatistikleri il ve ilçe merkezleri, TÜİK; 2009.
8. Türkiye ölüm istatistikleri 2016 (<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572>) (Erişim tarihi: 07.11.2017 saat: 14.50)
9. The Top 10 Causes Of Death WHO: World health statistics 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>) (Erişim tarihi: 07.11.2017 saat: 14.56)
10. 2007-2012 Anne Ve Bebek Ölümünün Değerlendirilmesi Raporu, Ankara 2014.
11. Altıntop İ, Kaynak M.F, Tatlı M, Yurtseven A. bir eğitim araştırma hastanesindeki ölüm belgelerinin retrospektif incelenmesi. Journal of Anatolian Medical Research 2016;1:1-12.
12. Karabrahimoğlu A, Nuray F. Ölüm istatistiklerinde mernis ve defin kayıtlarının karşılaştırılması: Erzurum Bölgesi. Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi 2017; 31(2):257.

A NOVEL HERBAL EXTRACT MEDICINE FOR LIVER HEMOSTASIS: AN EXPERIMENTAL ANIMAL STUDY

KARACİĞER HEMOSTAZINDA YENİ BİR BİTKİSEL İLAÇ: DENEYSSEL BİR HAYVAN ÇALIŞMASI

Enver KUNDUZ¹ , Zeyneb Afra DİNÇEL² , Büşra ŞEKER² , Hatice Kübra SAYLAK² , Okan DEMİR³ , Hüseyin AKBULUT¹ , Erhan AYŞAN⁴ 

¹Bezmiâlem Vakıf University, Faculty of Medicine, General Surgery Department, Istanbul, Turkey

²Bezmiâlem Vakıf University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

³Yeditepe University, Bioengineering Department, Istanbul, Turkey

⁴Yeditepe University, Faculty of Medicine, General Surgery Department, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: E.K. 0000-0002-7686-2809; Z.A.D. 0000-0002-7915-3362; B.Ş. 0000-0002-2548-1213; H.K.S. 0000-0002-7437-7404; O.D. 0000-0001-9118-6426; H.A. 0000-0003-0296-3751; E.A. 0000-0002-9563-3761

Cite this article as: Kunduz E, Dinçel ZA, Şeker B, Saylak KK, Demir O, Akbulut H, et al. A novel herbal extract medicine for liver hemostasis: an experimental animal study. J Ist Faculty Med 2019;82(3):156-61. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0014

ABSTRACT

Objective: Bleeding is one of the major complications of surgical procedures. Severe bleeding can be seen after liver injury. Various methods have been described in the literature for stopping liver bleeding such as compression, Pringle maneuver, and other hemostatic agents have been used.

In this study, the use of anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, analgesic, and anticoagulant agents described in the literature were evaluated for hemostatic efficacy following liver injuries.

Materials and Methods: In this study 28 Wistar albino female / male rats from out-bred production were used. Animals were divided in 4 groups. After liver damage model creation, various herbal substances were applied to the liver. Hematocrit and platelet counts were measured. In addition, for histopathologic changes in the liver parenchyma, the rats were sacrificed, and the liver was resected.

Results: The amount of bleeding (p:0.001) and the preoperative and postoperative hematocrit changes (p:0.009) were statistically significant between the groups. There was no significant difference in connective tissue growth (p:0.065) and necrosis (p:0.062). There were significant differences in inflammation and without karyorrhexis (p:0.003).

Discussion: Histopathological examinations showed that the groups using active agents had more connective tissue and karyorrhexis. Therefore these tissues could help to stop bleeding.

Keywords: Liver bleeding, Herbal medicine, hemostatic agent

ÖZET

Amaç: Kanama, cerrahi işlemlerin ana komplikasyonlarından biridir. Karaciğer hasarı sonrası ciddi kanamalar görülebilir. Literatürde kompresyon, Pringle manevrası ve diğer hemostatik ajanlar gibi karaciğer kanamasını durdurmak için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır.

Bu çalışmada, literatürde anti-enflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal, analjezik ve antikoagulan etkileri gösterilmiş ajanların kullanımının, karaciğer yaralanmalarında hemostatik etkinlikleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 28 adet Wistar albino dişi / erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar 4 gruba ayrıldı. Karaciğer hasarı modeli oluşturulduktan sonra, karaciğere çeşitli bitkisel karışımlar uygulandı. Hematokrit ve trombosit sayıları ölçüldü. Ayrıca karaciğer parankimindeki histopatolojik değişiklikler için, sıçanlar sakrifiye edilerek karaciğer rezeke edildi.

Bulgular: Kanama miktarı (p:0,001) ve preoperatif ve postoperatif hematokrit değişiklikleri (p:0,009) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. Bağ dokusu büyümesinde (p:0,065) ve nekrozda anlamlı bir fark yoktu (p:0,062). Karyorreksis olmadan iltihaplanmada anlamlı fark vardı (p:0,003).

Tartışma: Histopatolojik incelemeler aktif ajan kullanan grupların daha fazla bağ dokusu ve karyorreksi, kanamayı durdurmaya yardım edebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer kanaması, Bitkisel ilaç, hemostatik ajan

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drkunduz@yahoo.com

Submitted/Başvuru: 05.02.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 15.02.2019 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 15.02.2019 • **Accepted/Kabul:** 26.03.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 29.03.2019

©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

INTRODUCTION

Bleeding is one of the major complications of surgical procedures (1). Severe bleeding can be seen after liver injury because of the vascularity of the liver and sinusoidal structure which is not suitable for vasoconstriction and also veins do not have a valve structure. Bile leaking from the injured surface of the liver also increases perioperative morbidity in emergency and elective hepatic surgeries by inhibiting coagulation (2-4). However, the major problem with the liver is oozing hemorrhage from the liver surface and from small vessels (3, 4).

Various methods have been described in the literature for stopping liver bleeding such as packing, Pringle maneuver, and other hemostatic agents have been used (5-9). Another important problem in patients who undergo liver surgery are infections that develop after hemorrhage. Control of infections is an important factor affecting mortality and morbidity after liver surgery (10).

Many herbal medicine agents which have anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, antineoplastic, analgesic, and anticoagulant activity are described in the literature (11-14). Reducing the warfarin effect of *Hypericum perforatum* (HP) (St. John's wort), the antimicrobial, anti-inflammatory (11), analgesic and antioxidant effects of *Urtica dioica* (UD) (stinging nettle) (12), the antibacterial, antiviral, antioxidant, antineoplastic and anti-inflammatory (13) effects of *Cocos nucifera*, reducing inflammation, increasing collagen muscle activity of *Vitellaria paradoxa* (VP) (14), the very important role in wound healing of zinc oxide (15), and the antibacterial, antifungal, anti-inflammatory and antioxidant effects of *Thymus vulgaris* (TD) (16) have been proven by scientific studies.

In this study, the use of anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, analgesic, and anticoagulant agents described in the literature were evaluated for hemostatic efficacy following liver injuries.

MATERIAL AND METHODS

This research was carried out in the Laboratory of Experimental Animal Production and Research at the Faculty of Medicine of Bezmialem University after the approval of the local animal ethics committee. In this study 28 Wistar albino female / male rats weighing 180 ± 15 g, five months old, and from out-bred production were used. The rats were fed with a pellet-type feed specially produced for experimental animals, with the rats incubated in the experimental animal production cages with the base of the rats and the plastic wool on the side and the iron wire braided on the sides.

Peripheral blood was collected one week before the hepatic parenchymal damage model was performed

in all rats and hematocrit and hemoglobin values were checked.

Liver Failure model

After overnight fasting, the rats were anesthetized for 45-60 seconds in an ether-containing jar. Anesthesia was continued with subcutaneous ketamine at a dose of 75 mg/kg. The abdomen midline was shaved after the incision was applied, followed by antiseptics with povidone iodine. A 3 cm vertical midline incision starting just below the xiphoid was introduced into the peritoneal cavity. Before modeling, a nylon bag cut into the funnel was placed under the liver and the entire surgical procedure was performed on a panel with a 30° downward slope. Thus, all the blood from the parenchyma of the liver was collected in the bag.

The rat liver has four lobes and the left lateral lobe which is the widest surface of the liver was selected for the experimental model. The left lateral lobe mid hump was completely cut into two anatomically. The sacrificed distal section was discarded. The parenchymal surface of the proximal section was compressed with a gauze fabric of 2x2 cm size, made of standard cotton fabric, at medium pressure to stop the bleeding for 3 minutes. Three minutes later, the gauze was lifted and we waited for 5 minutes without any intervention to the liver or bleeding centers. During this time, the amount of blood collected into the nylon bag was recorded as the amount of perioperative bleeding. After the time had elapsed, the bag was taken out of the abdominal cavity. After the liver parenchymal damage was established, the rats were divided into four equal groups according to the hemostatic agents to be administered. After applications the midline incision of the abdomen of all rats was closed with continuous suture technique using 3/0 polypropylene (Prolen®, Kurtsan Co.).

Preparation of the mixtures and identification of the groups

The active ingredients and auxiliary substances were mixed to the extent that they could homogenize each other. The dosages of the substances were obtained from previous studies. The substances were prepared in w/w measurement unit (w/w: weight of solute (gram) / Total weight of solute and solvent x100). All medicines were prepared in Genetics and Biomedical Laboratory of Yeditepe University.

After the non-anatomical liver resection was performed on the rats in Group 1, saline was applied to the incision surface. The rats in Group 2 were treated with only auxiliary substances (5% w/w VP, 5% w/w coconut oil, 4% w/w emulgate SE-PF, 4% glycerin) after non-anatomic liver resection. The third group of rats was treated with non-anatomical liver resection, and then active ingredients and auxiliary substances (5% w/w catechin oil, 5%

w/w coconut oil, 4% w/w emulgat SE-PF, 4% glycerin, 6% w/w zinc oxide, 4% w/w stevia oil, 3% w/w thyme oil, and 3% w/w nettle seed oil) were applied. For Group 4 mixture of the active ingredients (%1 w/w Zinc oxide, 1% w/w Chitosan, 10% w/w HP oil, 3% w/w thyme oil) and auxiliary substances (7% w/w VP oil, 5% w/w coconut oil, 5% w/w emulgat SE-PF, 5% w/w glycerin %0.8 w/w hydroxyethylcellulose, 1% w/w Cosmedia sp.) were used after liver damage. Groups were summarized in Table 1.

Table 1. Contents of the groups.

Groups	Substances used
Group 1	Saline
Group 2	5% w/w VP 5% w/w coconut oil 4% w/w emulgat SE-PF 4% glycerin
Group 3	5% w/w catechin oil 5% w/w coconut oil 4% w/w emulgat SE-PF 4% glycerin 6% w/w zinc oxide 4% w/w stevia oil 3% w/w thyme oil 3% w/w nettle seed oil
Group 4	1% w/w Zinc oxide 1% w/w Chitosan 10% w/w HP oil 3% w/w thyme oil 7% w/w VP oil 5% w/w coconut oil 5% w/w emulgat SE-PF 5% w/w glycerin %0.8w/w hydroxyethylcellulose 1% w/w Cosmedia sp.

Postoperative care and histopathological examination

All rats were taken to their cages postoperatively and fed with standard feed and water. Hematocrit and platelet counts were measured by taking a peripheral blood sample from the rats 24 hours postoperatively and on the seventh postoperative day. In addition, for histopathologic changes in the liver parenchyma, the rats were sacrificed, and the liver was resected. Liver tissues fixed with 70% alcohol were stained with hematoxylin and eosin stain and examined by light microscopy at a magnification of 100x, necrosis rate, karyorrhesis, increase rate of connective tissue, 10% were rated "0", 10-25% were rated "1", 25% -50% were rated "2" and 50%, were rated with a score of "3".

Statistical analysis

The SPSS 15.0 (Armonk, NY, USA) was used for the statistical analysis. Descriptive statistics were given as number and percentage for categorical variables, and an average, standard deviation, and median for numeric variables. In the evaluation of the data, the dunn multiple comparison test was used to compare the two groups as well as the Kruskal-Wallis test. The results were evaluated at the level of significance $p < 0.05$.

RESULTS

Table 2 shows that the amount of bleeding and the pre-operative and postoperative hematocrit changes were statistically significant between the groups. In the sub-analyzes, it was investigated which groups these differences originate from. Bleeding rates were found to be significantly higher in Group 3 according to Group 4, in Group 1 according to Group 4, in Group 2 according to Group 3, and in Group 1 according to Group 2 (respectively $p:0.002$, $p:0.019$, $p:0.029$, $p:0.025$). For hematocrit changes, Group 4 had a significant decrease in hematocrit values than Group 2 ($p:0.011$).

When histopathological examinations were compared among the groups, it was found that karyorrhesis was significantly different ($p:0.003$). It was determined that there was a significant difference between Group 2 and Group 4 in the subgroup and analyzes were performed to find out which group this source was from ($p:0.002$). The effect of the substance used in Group 4 on inflammation and without karyorrhesis was statistically significant compared to the substance used in Group 2.

Table 2. Evaluation of bleeding parameters between groups.

	Group 1 (n:7)	Group 2 (n:7)	Group 3 (n:7)	Group 4 (n:7)	p value
Bleeding (ml) (mean±SD)	1.57±0.34	0.61±0.39	1.57±0.53	0.58±0.25	0.001
Hemoglobin exchange (g/dl) (mean±SD)	1.80±1.25	0.94±0.45	1.00±1.36	1.55±0.63	0.246
Hemotocrite exchange (%) (median)	4.12	3.70	3.54	9.45	0.009
Platelets (K/mm ³) (mean±SD)	269.71±379.34	166.42±34.29	193.50±80.55	218.57±109.15	0.301

Table 3. Evaluation of histopathological examinations between groups

	Group 1 (n:7)	Group 2 (n:7)	Group 3 (n:7)	Group 4 (n:7)	p value
Necrosis (median) (min-max)	2.0 (0-3)	1.0 (0-2)	2.5 (0-3)	0.0 (0-2)	0.062
Fibrosis (median) (min-max)	1.0 (1-2)	3.0 (1-3)	1.5 (1-2)	1 (0-3)	0.065
Karyorrhesis (median) (min-max)	1.0 (1-3)	3.0 (1-3)	2.0 (1-3)	0.0 (0-1)	0.003

There was no significant difference in connective tissue growth (p:0.065) and necrosis (p:0.062) when compared the groups to Kruskal Wallis test. Histopathological results were shown in Table 3.

DISCUSSION

Hemorrhages that may occur during emergency or elective surgical interventions are feared complications. High-volume hemorrhages can be observed, mainly because of the structure and blood supply of the liver during liver surgery (1-4).

Although many agents have been identified for hemostasis from liver surgery, the number of randomized human trials is very low due to ethical problems. Therefore, the experimental planning of the agents that we utilize synergistically from our work, antimicrobial, anti-inflammatory, anti-hemorrhagic and antioxidant effects and evaluate the activity in major liver cancers is planned as an animal study.

The general mechanism of action of many agents used as local bleeding stoppers is to provide a plug related to the foreign body reaction, to assist in the release of mediators that activate thrombocytes, to initiate natural hemostatic processes, to provide adhesion with fibrin formation, or vasoconstrictor effects (17).

Oils and plant extracts obtained from plants have been used for the treatment of diseases for thousands of years. There are many publications in the literature about the effects of HP, UD, zinc oxide and TD, which we assessed to be effective after being used together in our study. The use of HP as a medicine has been used since ancient times (18). Since then, it has been used frequently in the treatment of depression, anxiety, cuts, and burns (18, 19). In recent years, HP has been shown to be effective in the treatment of cancer, inflammatory diseases, viral and bacterial diseases, and may be used as an antioxidant (18, 20-23). In some studies of drug interactions with HP, it has been reported that HP enhances hepatic and intestinal enzymes, thereby contributing to the elimination of drugs or the conversion to inactive forms (18). HP, which has been used for thousands of years in wound healing, has also been observed fibroblasts of chicken in a caliche performed polygonal shape activation of the fibroblasts responsible for collagen production and wound closure after exposure to HP (24). HP's activity on warfarin has

been reported to significantly increase the rate of clearing of both S-warfarin and R-warfarin in a recent study (11).

UD has been used since ancient times as an anti-rheumatic, as an analgesic and anti-inflammatory agent in the treatment of arthritis, as an antimicrobial and hemostatic agent in injuries (25, 26). In addition to these effects of UD in recent years, it has also been shown to be effective in the treatment of benign prostatic hypertrophy (27). A study on the mechanism of action of UD has shown that UD reduces root production of thromboxanes in platelets and herb extracts provide 12-LOX inhibition. Both extracts activate the MyD88 / NF- κ B / p38 MAPK defects in the intestinal epithelium, thereby increasing the release of chemokines. Root extracts inhibit LPS-induced proinflammatory cytokine release and COX-2 expression, preserving tissue damage caused by inflammatory processes (25). One of the active ingredients of Ankaferd Blood Stopper® (ABS), which is used in the market as a bleeding stopper, is UD (28). In a study on the use of ABS in an experimental liver injury model, fewer gore bleeding and fewer hematocrites were detected in the control group of rats using ABS after liver injury (17).

Zinc is an element used for thousands of medical purposes (29). Many studies have shown that zinc is present in varying degrees in viable cells, and that it is involved in the structures of enzymes that play a role in repair after cell death, protein synthesis, and injury (30, 31). Zinc has an important role in wound healing (15). In an experimental rat wound model, it was observed that in the first 24 hours after wound formation, the amount of zinc on the wound surface increased by 15-20%, and when the granulation tissue was the most and when the epidermal proliferation was observed, it increased by 30% (32). While zinc acts antimicrobially for many bacteria at the same time, it also inhibits the formation of nitric oxide and thus has an anti-inflammatory effect (32). There are many studies on the use of zinc in surgical patients. Patients who have undergone a surgical procedure have been shown to have more wound infection, wound dehiscence and impaired wound healing in patients with low serum zinc levels and low zinc levels (33). In another case, an area of patients with major vessel reconstruction were preoperatively and postoperatively treated with zinc, and patients treated with zinc had less complicated wound complications than the placebo gore (34).

Antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory and antioxidant effects of TV have been reported in studies (16, 35). It is also one of the main components of ABS in TV, like UD.

In our study, the combination of these agents was shown to cause less bleeding in Group 3 and 4 comparing to control groups (Group 1 and 2). It is also observed that the hemoglobin values are less statistically different, but the hematocrit exchange levels are significantly higher in the control groups and Group 4 according to Group 3. Again, although we do not have statistical significance, we think that the active agents are used in groups where the blood platelet values are tacked up to stop the bleeding. Histopathological examinations showed that the groups using active agents had more connective tissue and karyorrhesis than the other control groups. Therefore these tissues could help to stop bleeding.

CONCLUSION

As a result, HP, UD, zinc oxide and TV, which are currently used for medicine for various purposes with different activities, are expected to be used for the purpose of providing hemorrhage control, but more and larger sized animals must be studied before human studies.

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- E.A., E.K.; Data Acquisition- E.A., E.K., O.D., H.A.; Data Analysis/Interpretation- R.D., D.Ş., H.S., O.D., H.A.; Drafting Manuscript- E.A., E.K.; Critical Revision of Manuscript- R.D., D.Ş., H.S., O.D.; Final Approval and Accountability- E.K., E.A.; Technical or Material Support- E.A., O.D.; Supervision- E.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

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- E.A., E.K.; Veri Toplama- E.A., E.K., O.D., H.A.; Veri Analizi/Yorumlama- R.D., D.Ş., H.S., O.D., H.A.; Yazı Taslağı- E.A., E.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- R.D., D.Ş., H.S., O.D.; Son Onay ve Sorumluluk- E.K., E.A.; Malzeme ve Teknik Destek- E.A., O.D.; Süpervizyon- E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Karkouti K, Dattilo KM. Perioperative hemostasis and thrombosis. *Can J Anaesth.* 2006;53(12):1260-2. [CrossRef]
2. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970;67:556-7.
3. Saifi J, Fortune J, Graca L, Shah D. Benefits of intraabdominal pack placement for the management of nonmechanical hemorrhage. *Arch Surg* 1990;125:119-22. [CrossRef]
4. Beal S. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma* 1990;30:163-9. [CrossRef]
5. Pringle JG. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908;48:541-9. [CrossRef]
6. Carmona RH, Peck DZ, Lim RC Jr. The role of packing and reoperation in severe hepatic trauma. *J Trauma* 1984;24:779-84. [CrossRef]
7. Raccuia JS, Simonian G, Dardik M, et al. Comparative efficacy of topical hemostatic agents in a rat kidney model. *Am J Surg* 1992;163:234-8. [CrossRef]
8. Cobden RH, Thrasher EL, Harris WH. Topical hemostatic agents to reduce bleeding from cancellous bone: a comparison of microcrystalline collagen, thrombin, and thrombin-soaked gelatin foam. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:70-3. [CrossRef]
9. Fonouni H, Kashfi A, Majlesara A, Stahlheber O, Konstantinidis L, Gharabaghi N, Kraus TW, Mehrabi A, Oweira H. Hemostatic efficiency of modern topical sealants: Comparative evaluation after liver resection and splenic laceration in a swine model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017 Jun 23. doi: 10.1002/jbm.b.33937. [Epub ahead of print] [CrossRef]
10. Aleinik A, Baikov A, Dambaev G, Semichev E, Bushlanov P. Liver Hemostasis by Using Cold Plasma. *Surg Innov* 2017;24(3):253-8. [CrossRef]
11. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):592-9. [CrossRef]
12. Kandis H, Karapolat S, Yildirim U, Saritas A, Gezer S, Memisogullari R. Effects of Urtica dioica on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(12):1357-61. [CrossRef]
13. Silva RR, Oliveira e Silva D, Fontes HR, Alviano CS, Fernandes PD, Alviano DS. Anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial activities of *Cocos nucifera* var. *typica*. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:107. [CrossRef]
14. Chen SP, Lo SF, Wang YC, Chou TY, Chang KM, Chou LW. Validating Efficacy of Shea Nut Oil Extract in Knee Osteoarthritis Patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:147163. [CrossRef]
15. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 200;15(1):2-16.
16. Basch E, Ulbricht C, Hammerness P, Blevins A, Sollars D. Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol. *J. Herb. Pharmacother.* 2004;4:49-67. [CrossRef]

18. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
19. Lieberman S. Evidence-based natural medicine: Nutraceutical review of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) for the treatment of depression. *J Women's Health* 1998;7:177-82. [\[CrossRef\]](#)
20. Schempp CM, Pelz K, Wittmer A, Schopf E, Simon JC. Antibacterial activity of hyperforin from St. John's wort, against multiresistant *Staphylococcus aureus* and gram-positive bacteria. *Lancet* 1999;353:2129. [\[CrossRef\]](#)
21. Mishenkova EL, Derbentseva NA, Garagulya AD, Litvin LN. Antiviral properties of St. John's wort and preparations produced from it. *Transactions of the Congress of Microbiologists of the Ukraine* 1975;4:222-322.
22. Schempp C, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, et al. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* 2002;21:1242-50. [\[CrossRef\]](#)
23. Sosa S, Pace R, Bornancin A, et al. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. *J Pharm Pharmacol* 2007;59(5):703-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Ozturk N, Korkmaz S, Ozturk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2007;111(1):33-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Francišković M, Gonzalez-Pérez R, Orčić D, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustin O, Svirčev E, Simin N, Mimica-Dukić N. Chemical Composition and Immuno-Modulatory Effects of *Urtica dioica* L. (Stinging Nettle) Extracts. *Phytother Res* 2017;31(8):1183-91. [\[CrossRef\]](#)
26. Kavalali GM. *Urtica*: therapeutic and nutritional aspects of stinging nettles (volume 37). In *Medicinal and Aromatic Plants—Industrial Profiles*, Hardman R (ed). 2003. Taylor & Francis: New York. [\[CrossRef\]](#)
27. Chrubasik J, Roufogalis B, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *Urticae radix* Phytomed 2007;14:568-79.
28. Beyazit Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev* 2010;15(4):329-36.
17. Aysan E, Bektas H, Ersoz F, Sari S, Kaygusuz A, Huq GE. Ability of the ankaferd blood stopper® to prevent parenchymal bleeding in an experimental hepatic trauma model. *Int J Clin Exp Med* 2010;3(3):186-91.
29. Jones PW, Williams DR. The use and role of zinc and its compounds in wound healing. *Met Ions Biol Syst* 2004;41:139-83. [\[CrossRef\]](#)
30. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993;73:79-118. [\[CrossRef\]](#)
31. O'Dell BL. Zinc plays both structural and catalytic roles in metalloproteins. *Nutr Rev* 1992;50:48-50. [\[CrossRef\]](#)
32. Lansdown ABG, Sampson B, Rowe A. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *J Anat* 1999;195(3):375-86. [\[CrossRef\]](#)
33. Zorrilla P, Gomez LA, Salido JA, Silva A, Lopez-Alonso A. Low serum zinc level as a predictive factor of delayed wound healing in total hip replacement. *Wound Repair Regen* 2006;14:119-22. [\[CrossRef\]](#)
34. Faure H, Peyrin JC, Richard MJ, Favier A. Parenteral supplementation with zinc in surgical patients corrects postoperative serum-zinc drop. *Biol Trace Elem Res* 1991;30:37-45. [\[CrossRef\]](#)
35. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Galastri L, Marceca MT, Guffanti EE. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology* 2006;76:61-8. [\[CrossRef\]](#)

GENETIC SYNDROMES AS A CAUSE OF TREATMENT RESISTANCE IN SCHIZOPHRENIA: A CASE WITH TRIPLE X SYNDROME

ŞİZOFRENİDE TEDAVİYE DİRENÇ NEDENİ OLARAK GENETİK SENDROMLAR: TRIPLE X SENDROMLU BİR OLGU

Bahadır TURAN¹ , Mehmet Akif AKINCI² , İbrahim Selçuk ESİN² , Onur Burak DURSUN³ 

¹Ministry of Health, Ağrı State Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Outpatient Clinic, Ağrı, Turkey

²Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Erzurum, Turkey

³University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Trabzon Kanuni Education and Research Hospital, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Trabzon, Turkey

ORCID IDs of the authors: B.T. 0000-0003-1190-9589; M.A.A. 0000-0002-6436-4394; İ.S.E. 0000-0001-5598-2097; O.B.D. 0000-0003-2990-9851

Cite this article as: Turan B, Akinci MA, Esin IS, Dursun OB. Genetic syndromes as a cause of treatment resistance in schizophrenia: a case with triple x syndrome. J Ist Faculty Med 2019;82(3):162-3. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0011

ABSTRACT

Triple X syndrome (47, XXX) is a numerical chromosomal alteration that affects 1/1.000 females, in which the individual is born with an extra X chromosome. Trisomy X is a relatively common but under-recognized chromosomal disorder associated with characteristic cognitive and behavioural features of varying severity. We report a 16-year old patient with Triple X syndrome and resistant schizophrenia. It is remarkable that genetic syndromes may be associated with resistance to treatment of psychiatric problems. Therefore in cases with treatment resistance, the genetic analysis should absolutely be examined.

Keywords: Schizophrenia, treatment resistance, Triple X syndrome

INTRODUCTION

Triple X syndrome is a relatively frequent cytogenetic condition occurring in one in 1000 females, with a high variety of physical and behavioral phenotypes. Components of the syndrome are learning disabilities, delays in motor and language development, dysmorphic facial appearances and cardiac and urogenital system anomalies. Over-dosage of some X-linked escapee genes was suggested to cause psychiatric disorders (1). To the best of our knowledge there is only one published data on

ÖZET

Amaç: Triple X sendromu (47, XXX), kadınlarda ekstra bir X kromozomunun varlığı ile karakterize, 1/1.000 kişide bir görülen bir sendromdur. Trizomi X, değişken şiddette bilişsel ve davranışsal özelliklerle karakterize bir kromozomal hastalıktır. Bu olgu sunumunda; Triple X sendromlu ve dirençli şizofreni tanısı alan 16 yaşında bir vaka sunuyoruz. Genetik sendromların psikiyatrik problemlerin tedavisinde tedaviye dirençle ilişkili olabileceği ve bu nedenle tedaviye dirençli olgularda genetik analizlerin mutlaka yapılması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, tedaviye direnç, Triple X sendrom

psychosis with triple X syndrome (2). In this case, we report a 16-year-old girl with triple x syndrome and treatment-resistant schizophrenia who does not respond to two different atypical antipsychotic drugs.

CASE STUDY

A 16-year-old girl was referred to the outpatient clinic with various symptoms including self-talk, hostility towards her mother and uncle as well as constant cursing. These symptoms started to occur about 1 year ago and

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

Submitted/Başvuru: 24.01.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 15.02.2019 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 21.02.2019 • **Accepted/Kabul:** 04.03.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 19.06.20019

©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

increased in the last 2 months. After mental examination, we detected that her cooperation and orientation was normal, she seemed hostile and angry, she had a dysphoric mood and poor language content. We also determined persecution delusions against her mother and uncle. Visual and auditory hallucinations were the other prominent symptoms. Her abstraction was insufficient and she was in complete denial of her illness. In her physical examination, it was found that she had greater than usual or standard length and extremities, and had a dysmorphic face. In addition, her neurological examination was normal. The patient was diagnosed with schizophrenia and intellectual disability according to The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5) diagnostic criteria. The initial Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Score was 123. The risperidone treatment was started and the dose was gradually enhanced to 5 mg/day in 8 weeks. Risperidone was stopped due to lack of response and then aripiprazole was administered. With regard to her phenotypic features (ex. height) and drug-resistance with risperidone, the genetic test was studied. As a result of the genetic test, an extra X chromosome was determined and she was diagnosed with Triple X syndrome. After adequate time (8 weeks) and dosage (30 mg/day) of aripiprazole, the patient did not exhibit any change in PANSS points. Olanzapine was prescribed and had a partial response to the psychotic symptoms. Clozapine treatment was planned if the olanzapine treatment resistance occurred.

DISCUSSION

X chromosome plays an important role in the development of psychiatric disorders (3). Over-dosage of X-linked escapee genes due to an extra X chromosome was suggested to contribute to the development of psychiatric symptoms in Triple X syndrome (XXX). The most common psychiatric disorders present among individuals with Trisomy X included anxiety disorders, (40%), Attention-Deficit Disorder (17%), and depressive disorders (11%) (4). It is remarkable that genetic syndromes may be associated with resistance to treatment of psychiatric problems. Psychiatric symptoms may be affected by gene polymorphisms in genetic syndromes, which may complicate treatment compliance. At the same time, genetic diseases may remodel receptor regulation and cause resistance to treatment. We have tried to illustrate the fact that the diagnosis of schizophrenia may be co-occurred by triple x syndrome and that treatment resistance may be encountered. Therefore, the genetic analysis, especially in treatment-resistant cases, may be suggested.

Ethics Committee Approval: This study was not approved by an ethical committee. (Case Report)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

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

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı alınmamıştır. (Olgu sunumu)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Afshan A. Triple X syndrome. J Pak Med Assoc 2012;62(4):392.
2. Woodhouse WJ, Holland AJ, McLean G, Reveley AM. The association between triple X and psychosis. Br J Psychiatry. 1992;160(4):554-7. [CrossRef]
3. Otter M, Schrandner-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. Eur J Hum Genet. 2010;18(3):265. [CrossRef]
4. Lenroot RK, Blumenthal JD, Wallace GL, Clasen LS, Lee NR, Giedd JN. A case-control study of brain structure and behavioral characteristics in 47, XXX syndrome. Genes Brain Behav. 2014;13(8):841-9. [CrossRef]

APPROACH TO SCORPION STINGS DURING PREGNANCY: CASE REPORT

GEBELİKTE AKREP SOKMALARINA YAKLAŞIM- OLGU SUNUMU

Ömer DEMİR¹ , Harika YUMRU ÇELİKSOY² , Cihan COMBA³ 

¹Erzurum Karayazı County State Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Erzurum, Turkey

²Kastamonu İnebolu County State Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Kastamonu, Turkey

³Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: Ö.D.: 0000-0003-4376-8733; H.Y.Ç.: 0000-0002-8936-5211; C.C.: 0000-0002-3161-2689

Cite this article as: Demir O, Yumru-Celiksoy H, Comba C. Approach to scorpion stings during pregnancy: Case report-review of literature. J Ist Faculty Med 2019;82(3):164-7. doi: 10.26650/IUITFD.2019.368394

ABSTRACT

The aim of this article was to discuss what should be done in the case of a scorpion sting during pregnancy and the possible risks to the fetus and mother in the context of literature. At the same time a case involving a pregnant woman admitted to a county state hospital following a scorpion sting is presented. A thirty-five-year-old, Gravida 2-Parity 1 patient in the 12th week of gestation was admitted to the emergency department of the state hospital complaining of burning, numbness and redness on her right leg after being stung by a scorpion on the upper thigh of her right leg. Stage 1 was described as a mild stage. In this case, pregnancy was completed without any pathology development and with a healthy childbirth at term. Our studies show that although there are various, albeit insufficient results in literature, the probable outcomes associated with scorpion venom should be closely monitored. The literature on this issue is controversial and more detailed studies on clinical follow-up are needed.

Keywords: Pregnancy, scorpion sting, treatment

INTRODUCTION

Although there are many studies in literature about the effects of scorpion stings and venom, there is limited information on the fetal-maternal effects of scorpion venom in pregnancy. It is reported that there are more than 1,500 scorpion species in the world, yet only a few of them have systemic toxic effects on humans (1, 2).

In Turkey there are 23 species over 11 genera and it has been determined that 8 of these species are venomous (3).

ÖZET

Bu yazıda, bir ilçe devlet hastanesine akrep sokması nedeniyle başvuran bir gebe olguyu sunarken, gebelikte akrep sokması durumunda yapılması gerekenler ile fetus ve anne açısından olası risklerin literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı. Otuz beş yaşında, Gravida 2- Parite 1, 12 haftalık gebe hasta sağ uyluk üst yan kısmından akrep sokması sonrası sağ bacakta yanma, uyuşma ve kızarıklık şikâyetiyle devlet hastanesi acil servisine başvurdu. Hastanın durumu evre 1 ile uyumlu idi. Evre 1 hafif evre olarak nitelendirilmekteydi. Bizim olgumuzda gebelik herhangi bir patoloji gelişmeden ve termde canlı ve sağlıklı bir çocuk doğumu ile tamamlandı. Sonuç olarak literatürdeki farklı ancak yetersiz sonuçlar gösteriyor ki; akrep venomunun olası etkilerine karşı olgular yakın takip edilmelidir. Bu konu hakkında literatür verileri çelişir durumdadır, klinik takip açısından daha detaylı çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, akrep sokması, tedavi

After a scorpion sting, a variable clinical course can be observed from mild local findings to severe systemic findings that can threaten life. The type of scorpion, age, size, nutritional status, number of scorpion stings, depth of venom injection, proximity to the head and body, and general health status of the victim also affect the clinical situation of the poisoning.

There are many studies in literature about scorpion stings, but the information relating to the effects of scor-

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: itf.omerdemir@gmail.com

Submitted/Başvuru: 18.12.2017 • **Accepted/Kabul:** 19.04.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 02.07.2019

©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

pion stings and venoms on the fetus and mother during pregnancy is limited. The scorpion stings seen in our country are most frequently seen in summer and in the Central Anatolia Region (4).

The scorpion stings were staged as follows: (5-7)

Stage I: Pain and/or paresthesia in the area where the scorpion struck.

Positive tap test (exacerbation of pain by touching or hitting)

Stage II: Pain and paresthesia in regions not in the area where the scorpion struck in addition to Stage 1

Stage III: Having one of the following:

- a) Neuromuscular dysfunction: Sudden contraction and withdrawal in the extremities, restlessness, involuntary muscle movements
- b) Cranial nerve dysfunction: Blurred vision, abnormal eye movements
- c) Hypersalivation, tongue fasciculation, difficulty in swallowing, upper airway dysfunction

Stage IV: Findings of cranial nerve and neuromuscular dysfunction

Scorpion sting is generally mild in the patient and antivenom requirement is determined as 8% (2, 4).

The aim of this article was to discuss what should be done in the case of a scorpion sting during pregnancy and the possible risks to the fetus and mother in the context of literature. At the same time a case involving a pregnant woman admitted to a county state hospital following a scorpion sting is presented.

CASE

A thirty-five-year-old , Gravida 2-Parity 1 patient in the 12th week of gestation was admitted to the emergency department of the state hospital complaining of burning, numbness and redness on her right leg after being stung by a scorpion on the upper thigh of her right leg. The general condition of the patient at emergency service application was good, conscious and cooperative.

The physical examination revealed no pathology except for a 3x3 cm area of redness at the puncture site. Fever was 36.9°C, pulse was 82 beats/min, respiration was 16 beats/min, blood pressure was 120/60 mmHg and routine laboratory findings were normal. An ultrasonographic evaluation of the fetus revealed a single fetus in the twelfth week of gestation measured as the crown-rump length of 53 mm. No bleeding in the placental area was observed. No leukocytosis or elevation of CRP (C-reactive Protein) was detected in the blood samples.

No pathological features were found in the coagulation profile.

In the biochemical examination, the ECG (Electrocardiography) of the patient was normal and the cardiac enzymes were within normal limits.

The National Poison Counseling Center was contacted by phone and information was provided. The stage of the sting was determined first, according to the information given by the centre. The condition of the patient was consistent with stage 1 and this was described as a mild stage. Whether or not scorpion anti-serum should be given to the patient was discussed with the university hospital. It was thought that anti-serum might be needed for future systemic findings, but it was also thought that the patient should be referred to the university hospital with the possible risk of anaphylaxis and so the patient was admitted.

In order to prepare this case as a presentation, the patient's consent was obtained.

DISCUSSION

The level of poisoning developed after a scorpion sting can vary according to the type of scorpion, age, size, amount of venom, nutrition characteristics and climatic conditions (8, 9). Scorpions do not leave their entire venom in a single sting and so the poisoning experienced after a scorpion sting is usually mild.

Scorpion venom can also cause systemic effects as well as local effects (4).

When our national data was examined, pain, hyperemia and edema were seen to be the most common localized symptoms, while systemic symptoms were nausea, tachycardia, and vomiting (4).

The management of exposure to scorpion stings varies depending on the severity of the condition. Patients are examined at four different stages according to the severity of symptoms and signs. These stages were described in the introduction.

There are two approaches to treatment, mainly antivenom therapy and supportive therapy. Supportive treatment is analgesic, antipyretic, and antihistaminic administration. Antivenom therapy is performed in stages III and IV with 1 mL of antivenom administered intramuscularly or intravenously. The allergic history should be questioned before the antivenom is applied. Even if the story is positive, contraindication is not made for antivenom and close follow-up is recommended (10, 11).

An intubation set must be available before antivenom application. The most significant side effect of this treatment is anaphylaxis and serum disease.

If the death rate due to scorpion poison is low and since there is a risk of hypersensitivity or serum disease from the antivenom, this treatment should only be administered in cases with severe toxicity in stage III and IV cases (10, 11).

This case was assessed as stage I because there was pain only in the sting area. Thus, supportive treatment was applied and antivenom was not required in follow-up. Since there are not enough studies on the fetal effects of scorpion venom or the benefits of antivenom treatment, the management of the incidents of scorpion intoxication during pregnancy should be based on the clinical stages of the events.

In this case, there was no evidence other than local burning, numbness, redness, and the clinical findings were mild.

In some animal studies, it has been found that scorpion poison has adverse effects on fetal and maternal health (12).

In a study of pregnant rats with *L. quinquestriatus* scorpion venom by Marei and Ibrahim, it was expressed that the uterus is more sensitive to scorpion venom during early gestation and leads to uterine contractions (13).

In the same research, particularly in the scorpion venom, 5-hydroxytryptamine was reported to be responsible for abortion in the first trimester and that 5-hydroxytryptamine antidote should be administered along with antivenom in the treatment (13).

Studies in the literature on scorpion venom: Meki et al. showed that uterine contractions are triggered by the presence of a peptide that increases the effect of bradykinin (14), Mendonca et al. showed that uterine contractions are triggered by Toxin T1 (15).

However, other than these, there is no clear literature on the teratogenic effects.

Ismail et al., after studies on pregnant rats and especially after scorpion venom exposure on 9th and 11th days of gestation, found the following: low birth weight, absence of cervical vertebra 1, ossification defects, and the development of the skull of the trachea on the fetus (16).

Güler et al. found that pregnancies of 23 and 32 weeks of age, which were accepted as post-scorpion stage I by pregnancy, were completed smoothly and a healthy baby was brought into the world (17).

However, there is no clear indication in the literature about the occurrence of post-bite teratogenic effects or the time associated with abortus development. In our

case, the pregnancy was advanced without any fetal pathology, and a healthy child was born at term.

CONCLUSION

In conclusion, scorpion stings rarely have serious consequences, often with mild clinical course. Scorpion venom causes local effects as well as systemic effects. It was reported that scorpion venom increases uterine contractions in the early stages of pregnancy (13). In addition, studies on animal models have revealed possible teratogenic effects (16). However, there is no clear data on gestational age in terms of the development of uterine contractions after scorpion stings and possible teratogenic effects. Observation and supportive treatment are sufficient in Stage I and Stage II cases. In stage III and IV trials, scorpion antiserum should be administered as soon as possible regardless of gestational week. However, probable events should be closely monitored against possible effects of scorpion venom. Literature on this issue is controversial and more detailed studies on clinical follow-up are needed.

Ethics Committee Approval: This study was not approved by an ethical committee. (Case Report)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ö.D., C.C., H.Y.Ç.; Data Acquisition- Ö.D.; Data Analysis/Interpretation- Ö.D.; Drafting Manuscript- Ö.D., C.C., H.Y.Ç.; Critical Revision of Manuscript- C.C., H.Y.Ç.; Final Approval and Accountability- Ö.D., C.C., H.Y.Ç.; Technical or Material Support- Ö.D.; Supervision- Ö.D.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı alınmamıştır. (Olgu sunumu)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ö.D., C.C., H.Y.Ç.; Veri Toplama- Ö.D.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.D.; Yazı Taslağı- Ö.D., C.C., H.Y.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- C.C., H.Y.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.D., C.C., H.Y.Ç.; Malzeme ve Teknik Destek- Ö.D.; Süpervizyon- Ö.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Otero R, Navío E, Céspedes FA, Núñez MJ, Lozano L, Moscoso ER, et al. Scorpion envenoming in two regions of Colombia: clinical, epidemiological and therapeutic aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98(12):742-50. [\[CrossRef\]](#)
2. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Natural toxins. *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 1st ed. New York: Elsevier, 1988;1152-4.
3. Yağmur E.A., Koç H, Kunt K.B. Description of a new species of *Leiurus Ehrenberg*, 1828 (Scorpiones: Buthidae) from Southeastern Turkey, *Euscorpius*, 2009; 85:1-20. [\[CrossRef\]](#)
4. Cesaretli Y, Ozkan O. Scorpion stings in Turkey: epidemiological and clinical aspects between the years 1995 and 2004. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2010;52(4):215-20. [\[CrossRef\]](#)
5. Holve S. Treatment of snake, insect, scorpion and spider bites in the pediatric emergency department. *Curr Opin Pediatr* 1996;8(3):256-60. [\[CrossRef\]](#)
6. Karalliedde L. Animal toxins. *Br J Anaesth* 1995;74(1):319-27. [\[CrossRef\]](#)
7. Joe G. Scorpioni. In: Olson KR, editor. *Intossicazioni acute. Veleni, farmaci e droghe*. Milano: Springer; 1999;298-9.
8. Gümüştekin M. [Environmental toxins: animal bites and stings]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol Special Topics* 2003;1(1):53-7.
9. Kurtoğlu S. [Scorpion stings and treatment]. *Zehirlenmede Tanı ve Tedavi*. Yayın No: 30. Birinci Baskı. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları; 1992. p.539 -48.
10. Doğanay Z, Karataş AD, Baydın A, Bildik F, Aygün D. [Is administration of antivenin necessary for all cases of scorpion envenomation? A case report]. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2006;6(2):76-80.
11. Bemstein JN. Antivenom (scorpion and spider). In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's Toxicology Emergency*. 7th ed. New York: McGraw-Hill. 2002;1589-91.
12. Ben Nasr H, Serria H, Chaker S, Riadh B, Zouheir S, Kamel J, et al. Some biological effects of scorpion envenomation in late pregnant rats. *Exp Toxicol Pathol* 2009;61(6):573-80. [\[CrossRef\]](#)
13. Marei ZA, Ibrahim SA. Stimulation of rat uterus by venom from the scorpion *L. quinquestratus*. *Toxicon* 1979;17(3):251-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Meki AR, Nassar AY, Rochat H. A bradykininpotentiating peptide (peptide K12) isolated from the venom of Egyptian scorpion *Buthus occitanus*. *Peptides* 1995;16(8):1359-65. [\[CrossRef\]](#)
15. Mendonça M, Da Luz MM, Freire-Maia L, Cunha-Melo JR. Effect of scorpion toxin from *Tityus serrulatus* on the contraction of the isolated rat uterus. *Toxicon* 1995;33(3):355-61. [\[CrossRef\]](#)
16. Ismail M, Ellison AC, Tilmisany AK. Teratogenicity in the rat of the venom from the scorpion *Androctonus amoreuxi* (Aud. & Sav.). *Toxicon* 1983;21(2):177-89. [\[CrossRef\]](#)
17. Güler A, Karadaş S, Kurdoğlu Z. [Approach to scorpion stings during pregnancy: two cases]. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011;8(3):2058. [\[CrossRef\]](#)