



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

**Tufan TÜKEK**

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı  
Dean of Istanbul Faculty of Medicine

## EDİTÖR/EDITOR

**Birsen KARAMAN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

**Zafer CEBECİ**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Ali Fuat Kaan GÖK**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Çiğdem KEKİK ÇINAR**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Ayşe KUBAT ÜZÜM**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**İsmail Cem SORMAZ**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Nermin Görkem ŞİRİN İNAN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Tzevat TEFİK**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Deniz TUĞCU**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Halil YAZICI**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Cafer Sadık ZORKUN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## LANGUAGE EDITORS / DİL EDİTÖRLERİ

**Alan James NEWSON**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Elizabeth Mary EARL**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Atila ARINCI**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Nilüfer GÖZÜM**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Nilgün BOZBUĞA**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Hülya GÜL**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Şükrü H. EMRE**

Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

**Fahrettin KELEŞTEMUR**

Yeditepe Üniversitesi, TÜRKİYE  
Yeditepe University, TURKEY

**Haluk ERAKSOY**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Abdullah KUTLAR**

Augusta Üniversitesi, ABD  
Augusta University, USA

**Hakan ERTİN**

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

**Sacit Bülent OMAY**

Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

**Simin GÖRAL**

Pennsylvania Üniversitesi, ABD  
University of Pennsylvania, 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, 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 İngilizce ve Türkçe'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, kendi alanında uluslararası literatürde saygın bir yere sahip davetli araştırmacıların yaptığı derleme makaleleri 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: Birsen Karaman

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



# Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AIMS SCOPE AND PUBLICATION STANDARDS

Journal of Istanbul 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 Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are English and Turkish.

Journal of Istanbul 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 articles by invited researchers who have a reputable place in the international literature in their 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 Istanbul 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 Istanbul University.

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

All published content is available online, free of charge.

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul 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 İngilizce ve Türkçe'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, kendi alanında uluslararası literatürde saygın bir yere sahip davetli araştırmacıların yaptığı derleme makaleleri 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 fikirselsel 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, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <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 hazırlanmış 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. Olgular 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.

**Davetli Derleme:** Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış davetli yazılar değerlendirmeye alınır. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak

**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)	50	6	7 ya da toplamda 15 görsel
Davetli Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 görsel
Olgular Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 görsel
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	1	1

## YAZARLARA BİLGİ

olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Davetli 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-

ılan 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 formatında 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." kullanılmalıdır. 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 Anlaşması 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
  - Finansal destek (varsa belirtiniz)
  - Çıkar çatışması (varsa belirtiniz)
  - Teşekkür (varsa belirtiniz)
  - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılılarıyla)

Editör: Birsen Karaman

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



## INSTRUCTION TO AUTHORS

Journal of Istanbul 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 Istanbul Faculty of Medicine of Istanbul University and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are English and Turkish.

Journal of Istanbul 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 articles by invited researchers who have a reputable place in the international literature in their 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 Istanbul 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](http://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.



## INSTRUCTION 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](http://www.icmje.org)). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <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 Istanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an 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 Istanbul 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 Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.



## INSTRUCTION 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.

## INSTRUCTION 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.

**Invited Review Articles:** Invited 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. The invited 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 Invited Review Articles.

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

**Letters to the Editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

### Tables

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

### Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format)

**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)	50	6	7 or total of 15 images
Invited 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	1	1

## INSTRUCTION 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,

## INSTRUCTION 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 Aktivitelerive Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 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. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

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

## 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 Agreement 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

## INSTRUCTION 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
  - Grant support (if exists)
  - Conflict of interest (if exists)
  - Acknowledgement (if exists)
  - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### ARAŞTIRMA/RESEARCH

- 1** **WHAT ARE THE FACTORS AFFECTING THE FRAILTY OF ELDERLY PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES?**  
*TİP 2 DİYABETLİ YAŞLI BİREYLERDE KIRILGANLIĞI ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR?*  
Cemile İDİZ, Özlem YILMAZ, Nurdan GÜL, Sakin TEKİN, Ramazan ÇAKMAK, Meryem Merve ÖREN, Sena GÜRKAŞ, Mehmet Akif KARAN, Gülistan BAHAT, İlhan SATMAN
- 9** **KÜRESEL COVID-19 SALGINININ DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE DEĞİŞEN DURUMU VE KÜMELEME ANALİZİ**  
*CHANGING STATUS OF GLOBAL COVID-19 OUTBREAK IN THE WORLD AND IN TURKEY AND CLUSTERING ANALYSIS*  
Elif KARTAL, M. Erdal BALABAN, Bülent BAYRAKTAR
- 20** **INVESTIGATION OF FACTORS AFFECTING THE SUCCESS RATES OF IN VITRO FERTILIZATION FOLLOWED BY A FAILED CYCLE**  
*BAŞARISIZ İN VİTRO FERTİLİZASYON SİKLUSU SONRASINDA GEBELİK SONUÇLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ*  
Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ, Bahar YÜKSEL ÖZGÖR, Bülent Emre BİLGİÇ, Hüseyin Tayfun KUTLU
- 27** **TRAKYA BÖLGESİ ERKEK İNFERTİLİTE OLGULARINDA Y KROMOZOM MİKRODELEZYONLARI VE SİTOGENETİK ANOMALİLERİN SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ**  
*THE FREQUENCY OF Y CHROMOSOME MICRODELETIONS AND CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN CASES WITH MALE INFERTILITY FROM THRACE REGION: SINGLE CENTER EXPERIENCE*  
Sinem YALÇINTEPE, Damla EKER, Hakan GÜRKAN
- 34** **NOONAN SENDROMU'NUN PRENATAL TANISINDA PTPN11 GEN ANALİZLERİNİN ETKİNLİĞİ**  
*THE EFFECTIVENESS OF PTPN11 GENE ANALYSIS IN THE PRENATAL DIAGNOSIS OF NOONAN SYNDROME*  
Güven TOKSOY, Fatih TEPGEÇ, Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ, İbrahim Halil KALELİOĞLU, Selma DEMİR, Recep HAS, Atıl YÜKSEL, Zehra Oya UYGUNER, Seher BAŞARAN
- 40** **THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO PATIENTS WITH LYMPHOMA**  
*LENFOMA HASTALARINDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ PROGNOZİK ÖNEMİ*  
Alpay MEDETALİBEYOĞLU, Merve ATEŞ, Mustafa ALTINKAYNAK, Gazi ÇAPAR, Sena BAYRAKDAR, Timur Selçuk AKPINAR, Cemil TAŞÇIOĞLU
- 48** **THE IMPACT OF 68GA-PSMA PET/CT ON THERAPY MANAGEMENT OF HIGH RISK PROSTATE CANCER**  
*YÜKSEK RİSKLİ PROSTAT KANSERİNDE 68GA-PSMA PET/BT'NİN TEDAVİ YÖNETİMİNE ETKİSİ*  
Duygu HAŞ ŞİMSEK, Emine Göknur IŞIK, Caner CİVAN, Zeynep Gözde ÖZKAN, Serkan KUYUMCU, Ayça İRİBAŞ, Mehmet Öner ŞANLI, Yasemin ŞANLI
- 57** **KRONİK ÜRTİKER YÖNETİMİNDE RUTİN LABORATUVAR TESTLERİNİN YERİ**  
*THE ROLE OF ROUTINE LABORATORY TESTING IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC URTICARIA*  
Ayşe SÜLEYMAN, Hamide Sevinç GENÇ, Zeynep TAMAY, Nermin GÜLER
- 64** **DRAVET SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK VE ELEKTROENSEFALOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**  
*EVALUATION OF CLINICAL, DEMOGRAPHIC AND ELECTROENCEPHALOGRAPHY FINDINGS OF DRAVET SYNDROME PATIENTS*  
Mahmut ASLAN, Serdal GÜNGÖR
- 68** **KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA SERUM IL-17 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**  
*IMPLICATION OF SERUM IL-17 LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS*  
Bülent ÇAKAL, Bilger ÇAVUŞ, Alp ATASOY, Aslı ÖRMECİ, Mesut BULAKÇI, Mine GÜLLÜOĞLU, Mehmet Güven GÜNVER, Filiz AKYÜZ
- 76** **İNTÖRN HEKİM VE HEMŞİRELERDE İNME FARKINDALIĞI VE İNME HASTAYA YAKLAŞIMIN ARAŞTIRILMASI**  
*AN INVESTIGATION OF STROKE AWARENESS AND APPROACHES TO STROKE PATIENTS IN INTERN PHYSICIANS AND NURSES*  
Mustafa BAYRAKTAR, Mehmet Nuri KOÇAK, Erdal TEKİN, Suat SİNCAN, Hüseyin LAÇİN

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### ARAŞTIRMA/RESEARCH

- 83 ALT VE ÜST GÖZ KAPAĞI TAM KAT DEFEKTLERİNİN REKONSTRÜKSİYON SONUÇLARI: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ**  
*RECONSTRUCTION TECHNIQUES OF UPPER AND LOWER EYELID FULL THICKNESS DEFECTS: TEN-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE*  
Meryem ALTIN EKİN, Şeyda KARADENİZ UĞURLU
- 92 AKSİYEL UZUNLUĞUN FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ SONRASI ÖN KAMARA PARAMETRELERİ VE GÖZ İÇİ BASINCI DEĞİŞİMLERİNE ETKİSİ**  
*EFFECT OF AXIAL LENGTH ON ANTERIOR CHAMBER PARAMETERS AND INTRAOCULAR PRESSURE CHANGES AFTER PHACOEMULSIFICATION SURGERY*  
Kemal Turgay ÖZBİLEN, Emre ALTINKURT
- 98 LOKAL ANESTEZİ İLE KAROTİS ENDARTERECTOMİ OPERASYONUNUN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI**  
*EARLY RESULTS OF CAROTID ENDARTERECTOMY WITH LOCAL ANESTHESIA*  
Orçun ÜNAL
- 104 EVALUATION OF CYBERBULLYING AND MULTIDIMENSIONAL PERCEIVED SOCIAL SUPPORT LEVELS IN HIGH SCHOOL STUDENTS OF TURKEY**  
*LİSE ÖĞRENCİLERİNDE SİBER ZORBALIK VE ÇOK BOYUTLU ALGILANAN SOSYAL DESTEK DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*  
Seval ÇALIŞKAN PALA, Alaettin ÜNSAL, Gülsüm ÖZTÜRK EMİRAL, Zeynep DEMİRTAŞ  
Sevil AKBULUT ZENCİRCİ, Mustafa TÖZÜN, Didem ARSLANTAŞ
- 113 MOLEKÜLER VE GELENEKSEL YÖNTEMLERLE TANIMLANARAK UZUN SÜRE SAKLANMIŞ STOK CANDİDA KÖKENLERİNİN MALDI-TOF MS İLE ANALİZİ**  
*MALDI-TOF MS ANALYSIS OF LONG-TERM STORED STOCK CANDIDA STRAINS IDENTIFIED BY MOLECULAR AND CONVENTIONAL METHODS*  
Tuğrul HOŞBUL, Fatih ŞAHİNER, Ramazan GÜMRAL, Sinem KAYA, Bayhan BEKTÖRE,  
Kemal TEKİN, Şinasi Taner YILDİRAN
- 120 TIPTA UZMANLIK SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**  
*AN EVALUATION OF FACTORS AFFECTING THE SELECTION OF MEDICAL SPECIALTIES*  
Ayşe Nur BALCI YAPALAK, Abdullah UÇAR, Servet YÜCE, Ömer ATAÇ

### DERLEME / REVIEW

- 130 KANSERDE YENİ HEDEF: MİKROVEZİKÜLLER VE EKSOZOMLAR**  
*NEW TARGET MICROVESICLES AND EXOSOMES IN CANCER*  
Sema BOLKENT
- 135 TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA ETİYOLOJİNİN AÇIKLANMASINA YÖNELİK YENİ YAKLAŞIMLAR**  
*NEW APPROACHES TO EXPLAINING THE ETIOLOGY IN RECURRENT PREGNANCY LOSSES*  
Ezgi Gizem BERKAY, Seher BAŞARAN

### OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 145 TRAVMA SONRASI HORNER SENDROMU GELİŞEN İKİ OLGUNUN TÜRK CEZA KANUNU VE MALULİYET YÖNETMELİKLERİ KAPSAMINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**  
*AN EVALUATION OF TWO CASES OF POST TRAUMATIC HORNER SYNDROME WITHIN THE SCOPE OF TURKISH PENAL LAW AND DISABILITY REGULATIONS*  
Nihan Hande AKÇAKAYA, Medyar KOÇAK, Kağan GÜRPINAR, Hızır ASLIYÜKSEK

## WHAT ARE THE FACTORS AFFECTING THE FRAILITY OF ELDERLY PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES?

### TİP 2 DİYABETLİ YAŞLI BİREYLERDE KIRILGANLIĞI ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR?

Cemile İDİZİ<sup>1</sup>, Özlem YILMAZ<sup>2</sup>, Nurdan GÜL<sup>1</sup>, Sakin TEKİN<sup>3</sup>, Ramazan ÇAKMAK<sup>1</sup>, Meryem Merve ÖREN<sup>4</sup>, Sena GÜRKAŞ<sup>2</sup>, Mehmet Akif KARAN<sup>2</sup>, Gülistan BAHAT<sup>2</sup>, İlhan SATMAN<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Division of Endocrinology and Metabolism, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Zonguldak, Turkey

<sup>4</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Health Institutes of Turkey, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** C.İ. 0000-0001-6635-5996; Ö.Y. 0000-0001-9868-2828; N.G. 0000-0002-1187-944X; S.T. 0000-0002-1408-1249; R.Ç. 0000-0003-3815-7444; M.M.Ö. 0000-0002-3383-7830; S.G. 0000-0003-2387-0167; M.A.K. 0000-0002-9080-404X; G.B. 0000-0001-5343-9795; İ.S. 0000-0001-8613-1797

**Cite this article as:** Idiz C, Yilmaz O, Gul N, Tekin S, Cakmak R, Oren MM, et. al. What are the factors affecting the frailty of elderly people with type 2 diabetes? J Ist Faculty Med 2021;84(1):1-8. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0091

#### ABSTRACT

**Objective:** Our study aimed to determine the factors related to frailty in elderly adults having been diagnosed with type 2 diabetes mellitus.

**Material and Method:** A total of 108 people aged 65 and over, diagnosed with type 2 diabetes, were included in the study. The frailty of the participants was evaluated with the FRAIL questionnaire, their nutritional status was evaluated with the Mini Nutrition Assessment Short Form (MNA-SF), the depression status with the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ2) and the Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-SF), while the quality of life was evaluated with the EuroQol-5 Dimension (EQ5D) and Scoring the EQ-VAS, and personal care status were evaluated with Basic Activities of Daily Living (BADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) forms.

**Results:** Sleep problems, fear of falling, presence of urinary incontinence, PHQ2, GDS-SF, and EQ5D scores were significantly higher; the MNASF score was significantly lower in the frail group than the values in the non-frail group ( $p < 0.05$ , for all).

**Conclusion:** The relationship between frailty and malnutrition, decreased quality of life, and increased depression in elderly diabetic patients was demonstrated in the present study. As all these factors have a place in the management of diabetes,

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı tip 2 diyabet tanısı almış yaşlı erişkinlerde kırılgenlikle ilgili faktörleri belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 65 yaş ve üstü, tip 2 diyabet tanısı almış 108 kişi dahil edildi. Katılımcıların kırılgenliği FRAIL anketi ile değerlendirilmiş, beslenme durumu Mini Beslenme Değerlendirme Kısa Formu (MNA-SF) ile, depresyon durumu Hasta Sağlığı Anketi-2 (PHQ2) ve Geriatrik Depresyon Ölçeği Kısa Formu (GDS-SF) ile değerlendirilirken, yaşam kalitesi EuroQol-5 Boyut (EQ5D) ve EQ VAS puanlaması ile, kişisel bakım durumları ise Günlük Yaşamın Temel Aktiviteleri (BADL) ve Günlük Yaşamın Enstrümantal Aktiviteleri (IADL) formları ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kırılgen grupta, kırılgen olmayanlara göre uyku sorunları, düşme korkusu, idrar kaçırma, PHQ2, GDS-SF ve EQ5D skorları anlamlı olarak yüksek; MNASF skoru ise anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0,05$ , tüm kıyaslamalar için).

**Sonuç:** Bu çalışmada yaşlı diyabetik hastalarda kırılgenlik ile malnütrisyon, azalan yaşam kalitesi ve artmış depresyon arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tüm bu faktörlerin diyabet yönetiminde bir yeri olduğu için farkındalık artırılmalı ve yaşlı diyabetlilerde kırılgenlik taraması genişletilmelidir.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** cemileidiz@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 24.07.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 21.08.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 25.08.2020 • **Accepted/Kabul:** 13.10.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 15.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

awareness should be raised and frailty screening should be expanded in elderly diabetics.

**Keywords:** Frailty, elderly, diabetes, malnutrition, depression, quality of life

**Anahtar Kelimeler:** Kırılğanlık, yaşlılık, diyabet, malnütrisyon, depresyon, yaşam kalitesi

## INTRODUCTION

Health problems occur more frequently in advanced age, and the size of the elderly population has recently been increasing in Turkey as is the case worldwide (1). The world population is expected to quadruple in the 100 years between 1950 and 2050, and the elderly population is expected to increase 10 fold (1, 2). In Turkey, the number of elderly people exceeded 6.8 million in 2017 (3). Moreover, the prevalence of diabetes mellitus is increasing due to lifestyle changes in developed, and developing countries (4). The global number of patients diagnosed with type 2 diabetes was 135 million in 1995, and the number is expected to increase to approximately 438 million by 2025 (5, 6). Type 2 diabetes is the most common type of diabetes (7) and has a higher prevalence in older people (8). Similar to the prevalence in other countries, the prevalence of type 2 diabetes is increasing tremendously in Turkey (6, 9).

The data obtained from the Turkish Epidemiology Survey of Diabetes, Hypertension, Obesity, and Endocrine Diseases (TURDEP-I) (performed in 1997–98) showed that the prevalence of type 2 diabetes in adults aged 20 years and older was 7.2%. In the TURDEP-II study conducted in 2010, the prevalence increased by 90% and reached 13.7%, of which one-third are over 65 years (9). The number of patients diagnosed with diabetes aged between 60-79 years was over 2.5 million in Turkey, according to the IDF Diabetes Atlas 6<sup>th</sup> Edition (2013) (10). According to the 8<sup>th</sup> Diabetes Atlas, in 2045, 11.2 million individuals are expected to be diagnosed with diabetes in Turkey, and Turkey is expected to be placed in the top ten countries in the world ranking for diabetes. Also, researchers suggested that in 2045, 5.3 million individuals will be aged over 65 years and Turkey will be ranked as 8<sup>th</sup> in the world ranking with the number of diabetic people in that age group (11).

With the advancing of age, frailty is defined as the weakness due to a decrease in physiological reserves in the neuromuscular, metabolic, and immune system (12). The risk of morbidity and mortality is higher in frailty (13). Diabetes is often accompanied by frailty. Both diabetes and frailty are increasingly common in elderly patients (14). There is evidence that comorbidities (such as muscle loss and cognitive impairment), which are critical features of frailty, are seen in elderly diabetic people (8). Pre-frailty and frailty were found to increase the risk of cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabe-

tes and necessitated more healthcare use in one study (15). Chode et al. investigated the relationship between the presence of frailty and increased functional impairment and poor physical performance risk in middle-aged DM patients in their study (16). The number of studies investigating the factors associated with frailty in type 2 diabetes is limited. To our knowledge, no studies are investigating the relationship between frailty and diabetes in the elderly population in Turkey. Our study aimed to identify the factors associated with frailty in elderly adults (age 65 and older) with type 2 diabetes mellitus. In this context, the effects of clinical and biochemical data on the frailty of the patients will be evaluated and the relationship between nutritional status, depression, quality of life, functionality, personal care status, and frailty of elderly patients with type 2 diabetes will be examined.

## MATERIAL AND METHOD

Elderly patients who were admitted to the Diabetes Out-patient department were consecutively and prospectively included in the present study. The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (Date: 27.09.2019 Number:1184). Informed consent was obtained from each patient. One hundred eight individuals diagnosed with type 2 diabetes aged 65 years and over who agreed to participate in the study by signing the consent form were included. Exclusion criteria were: the history of stroke, cardiac stents, an artificial pacemaker or other implanted metal implants, malignant tumors, patients with hepatic insufficiency, end-stage renal disease, severe thyroid gland dysfunction, arthritis, carpal tunnel syndrome or the use of protein powder in the last three months, uncooperative patients or patients who could not stand up for measurements.

A questionnaire was applied to all participants through face-to-face interviews. Demographic data, sleep problems, fear of falling, urinary incontinence, fecal incontinence, constipation, and weight loss in the last 3 months were queried in the questionnaire form. Concomitant diseases and medications were noted. Clinical and biochemical data [glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), Hb, and creatine values] of the patients were recorded from the patient's files. Body fat ratios of the participants were measured using the Tanita BC-420MA instrument. Height, weight, upper arm, calf circumference, waist cir-

cumference, hip circumference, and fathoms length of all participants were measured by the same investigator.

### Handgrip strength

Muscle strength was assessed using a JAMAR Hydraulic Hand Dynamometer (Sammons Preston Rolyan, Chicago, IL, USA) in a standard posture recommended by the American Hand Therapist Association (ASHT). Grip strength was measured in the sitting position. Also, attention was paid to 90° flexion and wrist in a neutral position. Participants were asked to use the device three times with maximum gripping force for the right and left hand. Between each measurement, there were rest periods of at least 30 seconds. The highest value measured was accepted as handgrip strength, and was recorded.

Frailty, nutritional status, depression, quality of life, and the personal care of the participants were examined using the tests below.

### Frailty

The frailty phenotype designed by Fried et al. is the most commonly used definition of frailty. However, these measurements were not chosen because they were more detailed and took more time. The FRAIL questionnaire of Morley et al. which is easy, practical, and fast to implement was used in our study (17). According to the FRAIL questionnaire, frailty was accepted as a separate geriatric syndrome with five physical phenotypic components as unintentional weight loss, exhaustion, weakness, slow walking speed, and low physical activity. According to the FRAIL questionnaire, 0 points was regarded normal, however, 1-2 points were regarded prefrail, and 3-5 points were regarded as frail (18).

### The screening and assessment of nutrition

#### Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF):

MNA-SF is a revised form of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) developed especially for elderly patients (>60 years). The assessment tool questions the appetite, weight loss, mobility, recent illness/stress, dementia/depression, and body mass index (BMI). They are scored between 0 and 3 points. Points over 11 indicate normal nutritional status, while 11 points and below indicate under-nutrition (at nutritional risk/malnourished) status (19).

### Depression

**Patient Health Questionnaire-2 (PHQ2):** The patients were asked 2 closed-ended questions. First question: "Did you often feel depressed, pessimistic, and hopeless over the past month? "; the second question was: "Have you had a decrease in your interest or enjoyment of what you have done frequently in the past month? " A positive response to one of these 2 items was considered a positive screening test result (range 0 to 2) (20). Individuals who gave a negative response to both questions re-

ceived 0 points, individuals who gave a positive response to one question received 1 point, individuals who gave a positive response to 2 questions received 2 points.

**Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-SF):** In 2001, Lelito et al. found that the short-form was as effective as the original form in determining depression (21). This short-form consists of 15 questions including closed-ended answers, and 1 point can be obtained from each question. The total score varied between 0-15 points. The higher score indicates the more severe depressive condition for the patient.

### Quality of life

#### EuroQol- 5 Dimension (EQ5D) and Scoring the EQ-

**VAS:** EQ-5D-3L consists of 5 parts including mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Scoring in each section is as follows: "no problems: 1", "some problems: 2", or "extreme problems: 3" (22). Patients also assessed their health on the EQ visual analog scale (EQ-VAS). 100 mm indicates "the best imaginable health state" and 0 mm indicates "the worst imaginable health state".

### Personal care-functional status

#### Basic Activities of Daily Living (BADL) and Instrumental

#### Activities of Daily Living (IADL):

Activities of daily living are a critical indicator to understand physical activity and daily living activities in older adults. ADL consists of basic ADL and instrumental ADL. Basic ADL examines conditions related to personal care such as bathing, personal hygiene, dressing, and transfer (23). With IADL, the participants were questioned about using the phone, shopping, preparing meals, housework, washing, going to places within walking distance, taking medication, and managing money. For each item of the scale, the answers of the individuals were scored between 1-3 (Performing the activity without help: 3 points, performing the activity with some help: 2 points, no activity at all or completely dependent on someone to do the activity: 1 point). The possible score range for BADL and IADL was between 6-18, and 8-24, respectively. A BADL score of 18 points indicated complete independence. This assessment was created by adapting the scale used in the study of Cho et al. (24).

### Statistical analysis

In descriptive statistics, continuous data are given as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values, and categorical data as a number, and percentage values.

The Chi-square test and likelihood ratio were used for categorical data in the statistical comparison of the data. The likelihood ratio test was used when the expected value was smaller than 5 in any of the cells in the probability

tables evaluated. For the continuous data, the normal distribution was evaluated by Kolmogorov Smirnov analysis, and one way ANOVA and Kruskal Wallis tests were used for the comparisons between the groups. Post hoc analysis of significance among Frail groups was performed by one way ANOVA and Tukey's post hoc test; after the Kruskal Wallis test, the Bonferroni correction and Mann Whitney U test were used. For statistical significance, a p-value less than 0.05 in the 95% confidence interval was considered significant. In Chi-square post hoc analysis, significance was accepted as significant at values below 0.0167 with Bonferroni correction, and adjusted p values were used in other posthoc evaluations. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis.

## RESULTS

Participants were divided into groups according to their frailty: Group 1 (non-frail; n: 16). Group 2 (prefrail; n: 57), Group 3 (frail; n: 35). While 14.8% of the participants were non-frail, 85.2% were in the frail or prefrail group. The proportion of those who received undergraduate and higher education was 62.5% in Group 1, 34.5% in Group 2, and 26.5% in Group 3. The other demographic characteristics of the participants are shown in Table 1.

The medical treatment of diabetes (grouped and compared to those receiving only oral antidiabetic medication, those using insulin only, those using insulin + oral antidiabetic, and those who used no medication and only receiving medical nutrition therapy) did not affect frailty ( $p>0.05$ ). No patient was on glucagon-like peptide-1 analogues (GLP-1A) therapy. Also, there was no significant difference between the three groups in terms of hypoglycemia frequency ( $p>0.05$ ). Biochemical data, disease and complication status of the participants are shown in Table 2.

Nutrition, depression, quality of life, and personal care status of the patients are shown in Table 3. Sleep problems, fear of falling, and presence of urinary incontinence were significantly higher in the frail group than in the non-frail group; the MNASF score was significantly lower; PHQ2, GDS-SF and EQ5D scores were found to be significantly higher in the frail group than in the non-frail group.

## DISCUSSION

The prevalence of frailty varies between 3.9% (China) and 51.4% (Cuba) in the elderly; however, the general prevalence of frailty in the elderly living in the community is considered to be 10.7% (25, 26). Researchers in one study suggested that the incidence of frailty is 3-5 times higher in diabetic patients compared to non-diabetic elderly in-

**Table 1:** Demographic characteristics of participants.

	Non-frail (n=16)	Prefrail (n=57)	Frail (n=35)	p
Sex (W) <sup>a</sup>	7 (43.8%)	36 (63.2%)	28 (80%)	<b>0.034</b>
Age	71.6±4.7	72.2±5.9	70.5±4.5	0.429
<b>Marital status</b>				
Single/widow (living alone)	4 (26.7%)	14 (26.9%)	10 (30.3%)	0.938
<b>Smoking</b>				
No	13 (81.3%)	43 (75.4%)	32 (91.4%)	0.240
Yes	2 (12.5%)	4 (7.0%)	1 (2.9%)	
Quitted	1 (6.3%)	10 (17.5%)	2 (5.7%)	
<b>Alcohol</b>				
No	11 (73.3%)	49 (87.5%)	31 (88.6%)	0.690
Yes	3 (20.0%)	6 (10.7%)	3 (8.6%)	
Quitted	1 (6.7%)	1 (1.8%)	1 (2.9%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.0±4.7	30.0±4.6	32.7±6.8	0.059
Body fat (%)	30.1±7.2	34.4±8.6	35.9±10.5	0.128
Upper arm circumference (cm)	31.6±2.9	31.3±3.1	32.7±4.2	0.166
Calf circumference <sup>b</sup> (cm)	37.9±3.4	36.8±3.7	38.9±3.7	<b>0.032</b>
Waist circumference (cm)	106.9±12.9	105.9±12	106.9±12.7	0.913
Hip circumference <sup>b</sup> (cm)	111.1±10.2	109.1±10.7	116.5±12.5	<b>0.012</b>
Fathoms lenght (cm)	164.4±12.7	162.4±12.2	160.2±8.8	0.439

<sup>a</sup>There is a significant difference between group 1 and group 3, <sup>b</sup>There is a significant difference between group 2 and group 3, W: women, BMI: body mass index

**Table 2:** Biochemical data, disease and complication status of the participants (HbA1c, hemoglobin A1c).

	Non-frail (n=16)	Prefrail (n=57)	Frail (n=35)	p
Diabetes duration (years)	19.0±8.5	16.9±6.9	18.2±9.1	0.574
Hemoglobin (g/dL)	12.7±1.4	13.0±1.3	12.8±1.4	0.620
Creatinine (mg/dL)	0.9±0.3	1.0±0.3	0.9±0.3	0.633
HbA1c (%)	7.4±1.0	7.9±2.0	7.8±1.1	0.367
Number of diseases	4.4±3.8	3.5±1.5	4.3±1.8	0.140
Number of drugs	6.2±3.0	6.9±3.7	7.5±2.9	0.257
Hypertension (yes)	14 (87.5%)	45 (78.9%)	32 (91.4%)	0.240
Coronary artery disease/congestive heart failure (yes) <sup>b</sup>	7 (43.8%)	17 (30.4%)	21 (60.0%)	<b>0.020</b>
Osteoporosis (yes)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	4 (11.4%)	0.126
Cerebrovascular events (yes)	2 (12.5%)	1 (1.8%)	2 (5.7%)	0.219
Chronic renal failure (yes)	1 (6.3%)	3 (5.3%)	4 (11.4%)	0.557
Presence of complication				
Retinopathy (yes)	4 (25.0%)	14 (24.6%)	10 (28.6%)	0.910
Neuropathy (yes) <sup>a,b</sup>	1 (6.3%)	16 (28.1%)	18 (51.4%)	<b>0.004</b>
Nephropathy (yes)	1 (6.3%)	8 (14.0%)	8 (22.9%)	0.260
Diabetic Foot (yes)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	1 (2.9%)	0.443

<sup>a</sup>There is a significant difference between group 1 and group 3

<sup>b</sup>There is a significant difference between group 2 and group 3

**Table 3:** Nutrition, depression, quality of life, and personal care status of patients.

	Non-frail (n=16)	Prefrail (n=57)	Frail (n=35)	p
Sleep problems (yes) <sup>b,c</sup>	2 (12.5%)	20 (35.1%)	25 (71.4%)	<b>&lt;0.001</b>
Fall (yes)	3 (18.8%)	20 (35.1%)	15 (42.9%)	0.247
Fear of falling (yes) <sup>b</sup>	2 (12.5%)	15 (26.3%)	16 (45.7%)	<b>0.031</b>
Urinary incontinence (yes) <sup>b,c</sup>	2 (12.5%)	13 (22.8%)	17 (48.6%)	<b>0.008</b>
Fecal incontinence (yes)	0 (0.0%)	5 (8.8%)	2 (5.7%)	0.269
Constipation (yes)	1 (6.3%)	14 (25.0%)	11 (31.4%)	0.099
5% weight loss in the last 3 months (yes)	1 (6.3%)	6 (11.1%)	3 (8.8%)	0.820
10% weight loss in the last 3 months (yes)	2 (12.5%)	2 (3.6%)	2 (5.9%)	0.460
Hand grip strength (kg)	25.1±7.6	25.1±9.8	22.5±7.4	0.317
MNASF <sup>a,b</sup>	12.9±1.7	12.1±2.2	11.5±2.5	<b>0.001</b>
BADL	18.0±0	17.6±1.7	17.7±1.1	0.329
IADL	23.4±1.7	22.4±3.3	22.0±3.7	0.214
PHQ2 <sup>b,c</sup>	0.2±0.4	0.7±0.9	1.2±0.9	<b>&lt;0.001</b>
GDS-SF <sup>b,c</sup>	0.5±1	1.5±2.8	4.5±4.2	<b>&lt;0.001</b>
EQ5D <sup>a,b,c</sup>	5.5±0.5	6.9±1.5	7.9±1.9	<b>&lt;0.001</b>
EQ-VAS	73.6±14.8	72±16.8	64.2±22.3	0.261

<sup>a</sup>There is a significant difference between group 1 and group 2

<sup>b</sup>There is a significant difference between group 1 and group 3

<sup>c</sup>There is a significant difference between group 2 and group 3



dividuals (27). The prevalence of frailty in diabetic elderly people living in the community has been reported as 5-48% (28). In our study, frailty prevalence was found as 32.4%. The remarkable point in our study was that only 14.8% of the participants were in the non-frail group. It was noteworthy that the remaining participants were either in the frail or prefrail group (85.2%). More than half (52.8%) of all patients included in the study were prefrail and were in the riskiest group in terms of frailty. Prefrail patients are individuals who may become frail and are particularly cautious. Unless adequate medical intervention is performed, these patients will become frail over time, which leads to increased morbidity and mortality, as well as higher health costs. Moreover, prefrailty detection may be useful for the detection of individuals who may develop dysfunctional capacity, which is a finding that needs attention (29). Prefrail prevalence varied between countries in various studies such as in Tanzania 13.4% (25), Japan 48.1%, and Brazil 71.6% (25, 30). However, there are a limited number of studies evaluating the prevalence of prefrailty in diabetic elderly in the world and the studies are generally small scale. For example, in China, the prefrailty rate was 37.7% in a study evaluating 146 elderly people with type 2 diabetes (31). In Japan, prefrailty was found as 38.0% of 213 elderly type 2 diabetic individuals in the study of Nishimura et al. (32). In our study, it is noteworthy that the prefrail group is the largest group according to frailty analysis.

The analysis of the factors affecting the frailty showed that the rates of frailty were higher in women as in the literature (33). Similar to the literature, the fear of falling (34), sleep problems (35), and urinary incontinence (36) was found higher in the frailty group. However, the data related to these parameters are quite limited in diabetic frail elderly, and no study was found to evaluate sleep problems and urinary incontinence in diabetic frail elderly.

The Guidelines of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (2002) recommended MNA for elderly patients (37). A simple, non-invasive, and inexpensive nutritional status screening test MNA-SF was developed in 2000 (38, 39). According to the results of the Singapore Longitudinal Aging Study 2, where nutritional status was assessed by MNA-SF, changes in nutritional status were associated with transitions in frailty status (40). The relationship between malnutrition and/or malnutrition risk and frailty has been demonstrated in many studies (41). According to the FRAIL survey and other definitions of frailty, one of the components of frailty is malnutrition. In our study, the MNA-SF scores of the diabetic frail group were significantly lower than the scores in the non-frail group. Recent data indicated that proper nutrition can reverse the frailty or may have a positive effect on the negative consequences of frailty (42). However, as Laur et al. emphasized, more research is needed

on the prevalence of malnutrition and frailty in order to better understand potential intersections in prevalence, diagnosis, and treatment (43).

In a meta-analysis evaluating studies of frailty and depression in elderly patients, specifically emphasized that each condition was associated with the increasing prevalence and incidence of the other risk and may be a risk factor for the development of the other (44). The number of studies evaluating the relationship between depression and frailty in diabetic patients is quite limited in the literature. One of these rare studies, The Health In Men Study (HIMS), mentioned that frailty may mediate the relationship between diabetes and depression (45). In our study, both PHQ2 and GDS-SF scores were significantly higher in the frail group than in the non-frail and prefrail groups. These results suggest that the use of tests to assess the condition of depression along with frailty may help to keep the depression in older patients, especially elderly people with diabetes.

The relationship between frailty and quality of life in diabetic elderly was evaluated by EQ5D in our study. The pre-frail group was found to have significantly higher scores than the non-frail group and the frail group had significantly higher scores than both the non-frail and pre-frail groups, in which case there was an inverse relationship between the quality of life and frailty. In 2016, Kojima et al. systematic review and meta-analysis similarly emphasized that there was an inverse relationship between frailty/prefrailty status and quality of life of elderly people living in society (46). Researchers in another meta-analysis published in 2019 where the results of 22 studies were evaluated, emphasized the importance of the relationship between frailty and poor quality of life (47). As emphasized in the research, there is a need for advanced research on the causal mechanisms in this subject. In addition to the EQ5D scale, we performed EQ-VAS scoring in our study, however, no statistically significant difference was found between the groups. However, the results of a study on 1471 elderly individuals in the Korean Frailty and Aging Cohort Study were interesting. Researchers in that study suggested that EQ-VAS scoring may be an indicator for determining the frailty. In that study, the cut off EQ-VAS was reported as 72 for frailty (48). Our results support these data (EQ-VAS values > 72 in the non-frail group, <72 in the frail group), however, the difference between the groups is statistically insignificant. Larger studies are needed on this subject.

One limitation of our study is that the cause and effect relationship could not be shown due to the cross-sectional pattern of our study.

In conclusion, prefrail status was found in half of the population in the elderly with type 2 diabetes in our study. In other words, the risk of frailty is higher, which may lead to higher morbidity and even mortality, such as functional impairment and malnutrition. The prefrail group is the

group where the transition to frailty is easy if necessary precautions are not taken. Also, it is the group that can be improved when measures are taken in terms of both the quality of life of individuals and health expenditures. In this respect, it is the group that will benefit the most from medical measures in diabetic elderly. In our study, we showed the relationship between frailty and malnutrition, decreased quality of life, and increased depression in elderly diabetic patients. As all these factors have a place in the management of diabetes, awareness should be raised, frailty screening should be expanded in elderly diabetics and personalized treatment plans should be prepared for frail individuals.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Date: 27.09.2019 Number:1184).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 27.09.2019 Sayı:1184).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Kinsella K, Wan H. Census Bureau: International Population Reports. An Aging World: 2008, Washington: U.S. Government Printing Office, DC, (serial online) 2009 (cited 2020 January 04). Available from: URL: <https://www.census.gov/prod/2009pubs/p95-09-1.pdf>.
2. HelpAge International. State of the world's older people 2002, (serial online) 2002 (cited 2020 January 02). Available from: URL: <http://www.helpage.org/Researchandpolicy/Stateoftheworldsolderpeople/>.
3. Türkiye İstatistik Kurumu. Yıllara, Yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus- genel nüfus sayımları, (serial online) 2019 (cited 2020 March 03). Available from: URL: <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod:temelist/>
4. Satman İ. Diabetes mellitus tanı ve izleminde yeni kriterler ve belirlenme gerekçeleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):1-15.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31. [CrossRef]
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14. [CrossRef]
7. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, et al. Diet, nutrition, and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* 2004;7(1A):147-65. [CrossRef]
8. Ikwuobe J, Bellary S, Griffiths HR. Innovative biomarkers for predicting type 2 diabetes mellitus: relevance to dietary management of frailty in older adults. *Biogerontology* 2016;17(3):511-27. [CrossRef]
9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80. [CrossRef]
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th edition (serial online) 2013 (cited 2020 March 03). Available from: URL: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html/>.
11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 8th edition (serial online) 2017 (cited 2020 March 03). Available from: URL: [http://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN/](http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/).
12. Ozdemir S, Öztürk ZA, Türkbeyler İH, Şirin F, Göl M. Klinikte Yatan Geriatrik Hastalarda Farklı Ölçekler Kullanılarak Kırılabilirlik Prevalansının Belirlenmesi. *KSU Medical Journal* 2017;12(3):1-5. [CrossRef]
13. Casals C, Casals Sánchez JL, Suárez Cadenas E, Aguilar-Trujillo MP, Estébanez Carvajal FM, Vázquez-Sánchez MÁ. Frailty in older adults with type 2 diabetes mellitus and its relation with glucemic control, lipid profile blood pressure, balance, disability grade and nutritional status. *Nutr Hosp* 2018;35(4):820-826.
14. Cobo A, Vázquez LA, Reviriego J, Rodríguez-Mañas L. Impact of frailty in older patients with diabetes mellitus: An overview. *Endocrinol Nutr* 2016;63(6):291-303. [CrossRef]
15. Chao CT, Wang J, Chien KL. Cohort of Geriatric Nephrology in NTUH (COGENT) study group. Both pre-frailty and frailty increase healthcare utilization and adverse health outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):130. [CrossRef]
16. Chode S, Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. Frailty, diabetes, and mortality in middle-aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2016;20(8):854-9. [CrossRef]
17. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2012;16(7):601-8. [CrossRef]

18. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56. [\[CrossRef\]](#)
19. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13(9):782-8. [\[CrossRef\]](#)
20. McManus D, Pipkin SS, Whooley MA. Screening for depression in patients with coronary heart disease (data from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2005;96(8):1076-81. [\[CrossRef\]](#)
21. Lelito RH, Palumbo LO, Hanley M. Psychometric evaluation of a brief geriatric depression screen. *Aging & Mental Health* 2001;5(4):387-93. [\[CrossRef\]](#)
22. EuroQol Group: EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16(3):199-208. [\[CrossRef\]](#)
23. Izumi M, Akifusa S, Ganaha S, Yamashita Y. Activities of daily living decline is a predictor of lowered coughing ability and correlates with rehabilitative effect of tongue cleaning on coughing ability. *Odontology* 2019;107(1):393-400. [\[CrossRef\]](#)
24. Cho CY, Alessi CA, Cho M, Aronow HU, Stuck AE, Rubenstein LZ, et al. The association between chronic illness and functional change among participants in a comprehensive geriatric assessment program. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(6):677-82. [\[CrossRef\]](#)
25. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8(3):e018195. [\[CrossRef\]](#)
26. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1487-92. [\[CrossRef\]](#)
27. Saum KU, Dieffenbach AK, Muller H, Holleccek B, Hauer K, Brenner H. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur J Epidemiol* 2014;29(3):171-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Perkisas S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(11):261-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Acosta-Benito MA, Sevilla-Machuca I. Using prefrailty to detect early disability. *J Family Community Med* 2016;23(3):140-4. [\[CrossRef\]](#)
30. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, Walters K. Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017;27(8):347-53. [\[CrossRef\]](#)
31. Li Y, Zou Y, Wang S, Li J, Jing X, Yang M, et al. A Pilot Study of the FRAIL Scale on Predicting Outcomes in Chinese Elderly People With Type 2 Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(8):714.e7-714.e12. [\[CrossRef\]](#)
32. Nishimura A, Harashima SI, Hosoda K, Arai H, Inagaki N. Sex-related differences in frailty factors in older persons with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:2042018819833304. [\[CrossRef\]](#)
33. Gordon EH, Peel NM, Samanta M, Theou O, Howlett SE, Hubbard RE. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2017;89:30-40. [\[CrossRef\]](#)
34. Moreira BS, Sampaio RF, Diz JB, Bastone AC, Ferrioli E, Neri AL, et al. Factors associated with fear of falling in community-dwelling older adults with and without diabetes mellitus: Findings from the Frailty in Brazilian Older People Study (FIBRA-BR). *Exp Gerontol* 2017;89:103-11. [\[CrossRef\]](#)
35. Ensrud KE, Blackwell TL, Redline S, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Cawthon PM, et al. Sleep disturbances and frailty status in older community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(11):2085-93. [\[CrossRef\]](#)
36. Suskind AM. Frailty and Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Urol Rep* 2017;18(9):67. [\[CrossRef\]](#)
37. Kondrup J, Allison S, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415-21. [\[CrossRef\]](#)
38. Rubenstein L, Harker j, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Med Sci* 2001;56(6):366-72. [\[CrossRef\]](#)
39. Helminen H, Luukkaala T, Saarnio J, Nuotio MS. Predictive value of the mini-nutritional assessment short form (MNA-SF) and nutritional risk screening (NRS2002) in hip fracture. *Eur J Clin Nutr* 2019;73(1):112-20. [\[CrossRef\]](#)
40. Wei K, Thein FS, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Nutritional and Frailty State Transitions in the Singapore Longitudinal Aging Study. *J Nutr Health Aging* 2018;22(10):1221-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Lorenzo-López L, Maseda A, de Labra C, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr* 2017;17(1):108. [\[CrossRef\]](#)
42. Cruz-Jentoft AJ, Woo J. Nutritional interventions to prevent and treat frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22(3):191-5. [\[CrossRef\]](#)
43. Laur CV, McNicholl T, Valaitis R, Keller HH. Malnutrition or frailty? Overlap and evidence gaps in the diagnosis and treatment of frailty and malnutrition. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017;42(5):449-58. [\[CrossRef\]](#)
44. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017;36:78-87. [\[CrossRef\]](#)
45. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Norman PE, et al. Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS). *Maturitas* 2016;86:3-9. [\[CrossRef\]](#)
46. Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2016;70(7):716-21. [\[CrossRef\]](#)
47. Crocker TF, Brown L, Clegg A, Farley K, Franklin M, Simpkins S, et al. Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res* 2019;28(8):2041-56. [\[CrossRef\]](#)
48. Kim S, Won CW, Kim BS, Kim S, Yoo J, Byun S, et al. EuroQol Visual Analogue Scale (EQ-VAS) as a Predicting Tool for Frailty in Older Korean Adults: The Korean Frailty an Aging Cohort Study (KFACS). *J Nutr Health Aging* 2018;22(10):1275-80. [\[CrossRef\]](#)

# KÜRESEL COVID-19 SALGINININ DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE DEĞİŞEN DURUMU VE KÜMELEME ANALİZİ

## CHANGING STATUS OF GLOBAL COVID-19 OUTBREAK IN THE WORLD AND IN TURKEY AND CLUSTERING ANALYSIS

Elif KARTAL<sup>1</sup> , M. Erdal BALABAN<sup>2</sup> , Bülent BAYRAKTAR<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Enformatik Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Gelişim Üniversitesi, İktisadi İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Yönetim Bilişim Sistemleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** E.K. 0000-0003-4667-1806; M.E.B. 0000-0002-2210-0745; B.B. 0000-0001-8102-4896

**Cite this article as:** Kartal E, Balaban ME, Bayraktar B. Changing status of global COVID-19 outbreak in the world and in Turkey and clustering analysis. J Ist Faculty Med 2021;84(1):9-19. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0077

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; küresel COVID-19 salgınının dünyada ve Türkiye'de değişen durumuna bağlı olarak ülkelere ait güncel COVID-19 verisine dayalı özet durum ve analiz sonuçlarına dinamik yapı kazandırılması, böylelikle hızlı ve proaktif kararlara destek verilebilmesidir. Bu kapsamda, COVID-19'u veriye dayalı olarak tanımlamak amacıyla öncelikle çevrimiçi bir R-Shiny uygulaması geliştirilmiştir (<https://elifkartal.shinyapps.io/covid19/>).

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada yöntem olarak Veri Madenciliği için Çapraz Endüstri Standart Süreç Modeli (*Cross-Industry Standard Process for Data Mining - CRISP-DM*) kullanılmıştır. Küresel ve ulusal boyutta COVID-19'un değişen durumu değerlendirilmiştir. Doğrusal Değişim Oranı (DDO), Üstel Büyüme Katsayısı (ÜBK) ve vaka sayısının ikiye katlanması için gereken gün sayısı gibi yeni değişkenler hesaplanmıştır. Böylece, yeni değişkenlerle güçlendirilen veriye k-Ortalama veri madenciliği algoritması uygulanarak kümeleme analizi yapılmış ve ülkelerin benzerlikleri belirlenmiştir. Küme ortalamasına en yakın ülkeler küme merkezi olarak kabul edilmiş, aynı kümedeki ülkeler küme merkezine olan uzaklıklarına göre sıralanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmanın en önemli bulgularından biri ÜBK ve DDO eğilimlerinin aynı olmasıdır. Bu halyle COVID-19'un salgın özelliği olarak kabul edilen üstel bir davranış göstermediği veya kontrol altına alınabildiği söylenebilecektir. Geliştirilen uygulamayla ülkelerin, coğrafi konumlarından bağımsız ve zamana göre dinamik bir biçimde, hangi kümede yer aldığı, aynı kümedeki ülkelerin olası risk durumları ve benzerlikleri daha hassas biçimde belirlenmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışma ve geliştirilen uygulama ile; küresel COVID-19 salgınının dünyada ve Türkiye'de değişen durumuna bağlı ola-

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, it is aimed to provide a dynamic structure to the summary status and analysis results based on the current COVID-19 data of the countries based on changing status of global COVID-19 outbreak in the world and in Turkey; thus, to support fast and proactive decisions. In this scope, to define COVID-19 based on data, an online R-Shiny application is developed (<https://elifkartal.shinyapps.io/covid19/>).

**Material and Method:** In this study, CRoss-Industry Standard Process for Data Mining - CRISP-DM is used as the study method. The changing situation of COVID-19 in global and national dimensions was evaluated. New variables are calculated such as Linear Change Rate (LCR), Exponential Growth Coefficient (EGC), and required days to double cases. Cluster analysis was performed by applying the k-Means data mining algorithm to the data reinforced with the new variables and similarities of countries were determined. The countries closest to the cluster average are accepted as cluster centers and the countries in the same cluster are ranked according to their distance from the cluster center.

**Results:** One of the most important findings of the study is that the trends of LCR and EGC are the same. As such, it can be said that COVID-19 does not display an exponential behavior or can be controlled. With the developed application, the countries in which the cluster is located, regardless of their geographical location and dynamically according to time, the possible risk situations and similarities of the countries in the same cluster have been determined more precisely.

**Conclusion:** With this study and the application developed; depending on changing status of global COVID-19 outbreak

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

**Başvuru/Submitted:** 12.06.2020 • **Kabul/Accepted:** 24.06.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 23.07.2020

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

rak ölkelere ait güncel COVID-19 verisine dayalı özet durum ve analiz sonuçlarına dinamik yapı kazandırılmış, böylelikle hızlı ve proaktif kararlara destek verilebilmesi sağlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Korona virüsü, kümeleme, veri madenciliği, tanımlayıcı istatistik

in the world and in Turkey, a dynamic structure has been given to the summary status and analysis results based on the current COVID-19 data of the countries, thus, it has been provided to support fast and proactive decisions.

**Keywords:** COVID-19, Corona virus, clustering, data mining, descriptive statistics

## GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan (Hubei) şehrinde ortaya çıkan Yeni Korona Virüsü (COVID-19) kısa sürede tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü - DSÖ (World Health Organization - WHO) tarafından küresel salgın olarak ilan edilmiştir (1). Şu ana kadar aşı ya da ilaç gibi kesin bir tedavi yönteminin bulunmadığı salgında, sosyal mesafenin korunması ve maske kullanımı salgının yayılmasının engellenmesi için alınması gereken önemli önlemler arasında gösterilmektedir (2). Tüm dünyada sağlık çalışanlarının hastalığın tanı ve teşhisi için gösterdiği üstün çabaların yanı sıra; COVID-19 salgınının olumsuz etkileri eğitim, ekonomi, tarım, turizm ve spor gibi pek çok sektörde hissedilmiştir. Bu nedenle, salgının en iyi şekilde yönetilebilmesi için mikro ve makro düzeyde öngörülerde bulunabilmede sağlık, enformatik, veri bilimi ve mühendislik gibi farklı disiplinlerden bir araya gelen araştırmacıların ortak çalışmaları ile mevcut COVID-19 verisinin iyi analiz edilmesi ve yorumlanması oldukça önemlidir. Bu noktada, matematik ve istatistiğin yanı sıra veri madenciliği teknikleri de tanımlayıcı (descriptive) ve tahmine yönelik (predictive) analizlerin gerçekleştirilmesinde farklı teknikler sunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; küresel COVID-19 salgınının dünyada ve Türkiye'de değişen durumuna bağlı olarak ölkelere ait güncel COVID-19 verisine dayalı özet durum ve analiz sonuçlarına dinamik yapı kazandırılması, böylelikle hızlı ve proaktif kararlara destek verilebilmesidir. Bu kapsamda; "Küresel COVID-19 Salgınının Dünyada ve Türkiye'de Değişen Durumu ve Kümeleme Analizi" adında çevrimiçi bir R-Shiny uygulaması geliştirilmiştir. Bu uygulama sayesinde; COVID-19'la ilgili tanımlayıcı istatistik olarak dünya çapında ve ölkelerin bazında günlük akışın, vaka ve vefatların hareketlerinin ve değişimlerinin harita ve grafik üzerinde izlenmesi mümkün kılınmıştır. Ayrıca veri madenciliği tekniklerinden k-Ortalamlar Algoritması (k-Means Algorithm) kullanılarak ölkelerin COVID-19 salgınındaki benzerliklerinin bulunabilmesi ve buna göre ölkelerin gruplandırılabilmesi amacıyla veri yeni değişkenlerle kuvvetlendirilmiştir. Sonuçta; coğrafi konumlarından bağımsız olarak ölkelerin COVID-19 çerçevesinde benzerlikleri/farklılıkları ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda geliştirilen Küresel Değerlendirme, Ölkelerin Değerlendirme ve Ölkelerin Gruplandırılması (kümeleme) seçeneklerine sahip uygulamanın ayrıntıları çalışmada sunulmuştur. Bu çalışma sayesinde, özellikle COVID-19 ile ilgili gün gün dinamik değişimin

ölkelerin grupları üzerinden izlenmesi ve salgınla ilgili alınacak kararlarda aynı grupta yer alan ölkelerin edindiği tecrübe ve salgın önlemleri, hasta tedavisi gibi konularda izlediği stratejilerden faydalanılması mümkün olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Veri madenciliği, en basit haliyle veri içinde gizli olan işe yarar bilginin keşfi biçiminde tanımlanabilir. Büyük veri içinden değerli bilginin elde edilebilmesi, daha önceden bilinmeyen, geçerli ve uygulanabilir bilginin geniş veritabanlarından elde edilerek, bir işletmenin karar sürecinde kullanılmasıdır (3,4). Veri madenciliği; büyük veriden yapay zekâ, makine öğrenmesi, istatistik, optimizasyon gibi farklı disiplinlerin sunduğu tekniklerle karar vericiler için etkin ve bilgiye dayalı karar vermeyi sağlamak için klasik yöntemlerle ortaya çıkarılması zor, gizli, örtük, faydalı ilişki, örüntü, bağıntı ya da trendlerin ortaya çıkarılmasıdır (5).

Bu çalışmada yöntem olarak Veri Madenciliği için Çapraz Endüstri Standart Süreç Modeli (CRoss-Industry Standard Process for Data Mining - CRISP-DM) kullanılmıştır (6,7). Bu yöntem, problemin tanımlanması (business understanding), veriyi anlama (data understanding), veri hazırlama (data preparation), model kurma (modeling), model değerlendirme ve seçimi (evaluation) ile modelin uygulamaya geçirilmesi (deployment) olmak üzere altı adımdan oluşmaktadır. Çalışma problemi giriş bölümünde ele alındığından, bu bölüm veriyi anlama adımıyla başlamıştır.

### Veriyi anlama

Bu çalışmada kullanılan COVID-19 verisi European Centre for Disease Prevention and Control'dan alınmıştır (8). Veri seti kapsamındaki tarih, vaka ve vefat sayıları, ölkelerin adı, ölkelerin kodu, ölkelerin 2018 yılı nüfus bilgisi ile kıta bilgisini içeren nitelikler çalışmada kullanılmıştır. Ayrıca; ölkelerin coğrafi konumlarından bağımsız olarak kümeleme analizinde COVID-19 salgını ile ilgili birbirine benzerliklerini daha iyi ortaya çıkarabilmek amacıyla aşağıda detayları yer alan ek nitelikler hesaplanmış ve veri setine eklenmiştir. Bu niteliklerin kümeleme analizini güçlendirmesi beklenmiştir. Veri incelenirken veri girişinin hatalı yapıldığı tespit edilen hatalı veri doğrusu ile güncellenmiş (Türkiye'ye ait 30.04.2020 tarihli vefat sayısı 89 yerine 809 olarak girildiği tespit edilerek gereken düzeltme yapılmıştır); ilerleyen günlerde ilgili verinin veri kaynağında da güncellendiği gözlemlenmiştir. Bu durum yazarların veri kaynağının güvenilirliği konusundaki düşüncelerini kuvvetlendirmiştir.

$$Bugün(n_c) = Dün(n_c) * (\text{Doğrusal Değişim Oranı}) \quad (\text{Denklem 1})$$

$$\text{Doğrusal Değişim Oranı (DDO)} = \frac{Bugün(n_c)}{Dün(n_c)} \quad (\text{Denklem 2})$$

$$Dün(n_c)^{(\text{Üstel Büyüme Katsayısı})} = Bugün(n_c) \quad (\text{Denklem 3})$$

$$\text{Üstel Büyüme Katsayısı (ÜBK)} = \frac{\ln(Bugün(n_c))}{\ln(Dün(n_c))} \quad (\text{Denklem 4})$$

$$Bugün * (\text{Doğrusal Değişim Oranı})^{\text{Gün Sayısı}(\text{vak'a sayısı} \times 2)} = 2 * Bugün(n_c) \quad (\text{Denklem 5})$$

$$Bugün(n_c) * \left(\frac{Bugün(n_c)}{Dün(n_c)}\right)^{\text{Gün Sayısı}(\text{vak'a sayısı} \times 2)} = 2 * Bugün(n_c) \quad (\text{Denklem 6})$$

$$\text{Gün Sayısı}(\text{vak'a sayısı} \times 2) = \frac{\ln(2)}{\ln\left(\frac{Bugün(n_c)}{Dün(n_c)}\right)} \quad (\text{Denklem 7})$$

$$\text{Vak'a Sayısı (bir milyon kişide)} = \frac{n_c}{nüfus} * 1.000.000 \quad (\text{Denklem 8})$$

$$\text{Vefat Oranı} = \frac{n_d}{n_c} \quad (\text{Denklem 9})$$

Bir ülkenin popülasyonu  $n$ , toplam vaka sayısı  $n_c$  ve toplam vefat sayısı  $n_d$  ile gösterilsin. Buna göre vaka sayısı için doğrusal değişim oranı (denklem 1 ve 2), üstel büyüme katsayısı (denklem 3 ve 4), vaka sayısının iki katına çıkması için gereken gün sayısı (Gün Sayısı<sub>(vaka sayısı x 2)</sub>) (denklem 5, 6 ve 7), bir milyon kişideki vaka sayısı (denklem 8) ve vefat oranı (Denklem 9) aşağıdaki biçimde hesaplanmıştır (9). Denklem 1-8'dekilere benzer hesaplamalar vefat sayısı için de yapılmıştır. Ülkelerin vefat sayısının ikiye katlanması için gereken gün sayıları, doğrusal değişim oranının 1'e çok yakın çıkması sebebiyle hesaplamalarda reel bir sayı değeri olarak elde edilemediğinden kümeleme analizinde kullanılmamıştır.

### Veri hazırlama

Geliştirilen uygulamada veri dinamik bir biçimde veri kaynağından çekilmekte, veri seti her gün güncellenmektedir. Veri setinde bazı ülkelerin 2018 yılına ait eksik kalan nüfus bilgisi sonradan tamamlanmıştır. Ayrıca veri setinde "Cases on an International Conveyance Japan" olarak yer alan gözleme ait veri Japonya'ya dahil edilmiştir. Kullanılan tüm sayısal nitelikler kümeleme analizi öncesinde min-max normalizasyon yöntemine göre normalize edilmiştir (10).

### Modelleme

Veri madenciliği problemleri; sınıflandırma, kümeleme ve birliktelik analizi gibi üç temel başlık altında incelenebilmektedir. Ülkelerin COVID-19 verisine dayalı biçimde gruplandırılabilmesi amacıyla kümeleme analizinde ba-

şarılı ve çok yaygın olarak kullanılan k-Ortalamlar Algoritması (*k-Means Algorithm*) tercih edilmiştir. Kümeleme analizinde temel olarak gözlemler arasındaki yakınlık ve uzaklık (benzerlik ya da benzemezlik) durumlarına bakılarak gruplandırma işlemi yapılmaktadır. k-Ortalamlar algoritması kısaca şu şekilde açıklanmaktadır (11):

k adet küme merkezi (genellikle rastgele) belirlenir.

Herhangi bir noktanın (gözlemin) küme ataması değiştiği sürece;

- ❖ Veri setindeki her bir gözlem için;
  - Her küme merkezi için;
    - Her nokta ile küme merkezi arasındaki uzaklık hesaplanır.
  - Nokta, en yakınındaki kümeye atanır.
- ❖ Her küme için, küme içindeki tüm noktaların ortalaması hesaplanır.
  - Ortalama, yeni küme merkezi olarak atanır.

Küme sayısının kesin belirli olmadığı durumlarda en iyi küme sayısının bulunabilmesi, gözlemlerin kümelere ne kadar isabetli atandığının bulunabilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (12). Bunlardan biri de Silhouette İndeksidir (12-14):

Veri setindeki bir  $i$  noktası alsın. Her bir  $i$  için bir  $s(i)$  Silhouette değeri tanımlanabilir.  $A$ ,  $i$  noktasının atandığı

**Tablo 1:** Toplam ve ortalama COVID-19 vaka ve vefat sayıları (17.05.2020)

	Vaka		Vefat		Vefat oranı	Sıra	Ülke sayısı	Ortalama	
	n	%	n	%				Vaka (n)	Vefat (n)
Amerika	2.049.566	44,57	123.091	39,49	6,01	1	49	41.827,88	2.512,06
Avrupa	1.687.098	36,69	161.525	51,82	9,57	2	54	31.242,56	2.991,20
Asya	771.984	16,79	24.252	7,78	3,14	3	43	17.953,12	564,00
Afrika	81.435	1,77	2.699	0,87	3,31	4	55	1.480,64	49,07
Okyanusya	8.464	0,18	126	0,04	1,49	5	8	1.058,00	15,75
Dünya	4.598.547	100	311.693	100	6,78	-	209	22.002,62	1.491,35
<b>Türkiye</b>	148.067	3,22	4.096	1,31	2,77	-	-	148.067,00	4.096,00

küme olsun.  $a(i)$ , A kümesindeki her  $i$  için ortalama benzerliği,  $C (\neq A)$  gibi A'dan farklı bir başka küme olmak üzere;  $d(i, C)$ ,  $i$  noktasının C'deki tüm noktalara olan ortalama benzerliği olmak üzere;  $C (\neq A)$  olan tüm kümeler için  $d(i, C)$  hesaplanır ve bunlar içinde en küçüğü seçilir:

$$b(i) = \min_{C \neq A} d(i, C)$$

Buradan bir  $i$  noktasının Silhouette İndeksi aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$s(i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max\{a(i), b(i)\}}; -1 \leq s(i) \leq 1$$

Gözleme ait Silhouette İndeksinin 1'e yakın çıkması, gözlemin atandığı kümeye uygun olduğunu göstermektedir; aksi halde bu durumun tam tersini ifade ettiği söylenebilir. Bir kümedeki her bir  $i$  noktası için  $s(i)$  silhouette değerlerinin ortalaması, o kümenin Silhouette İndeksini (ortalama Silhouette genişliğini) vermektedir.  $i=1,2,\dots,n$  için  $s(i)$  silhouette değerlerinin ortalaması ise tüm veri setinin ortalama Silhouette genişliğini vermektedir.

Bu çalışmada yapılan kümeleme analizinde ülkelerin COVID-19 durumlarının iyi, kritik ve kötü olmak üzere üç kümeye ayrılması hedeflenmiştir; ancak ayrıca yapılan analizler için küme sayısına göre Silhouette İndeksleri de raporlanmıştır. Tüm analizler R programlama dili kullanılarak RStudio'da gerçekleştirilmiştir (15,16). Çalışmada kullanılan R paketleri şu şekilde sıralanabilir: cluster, clusterSim, dplyr, DT, formattable, ggplot2, googleVis, plyr, shiny, shinyjs (17–26). Bazı analizlerde veri görselleştirme MS Excel'den de faydalanılmıştır. Geliştirilen Shiny uygulaması shinyapps.io hesabı üzerinden erişime açılmıştır (27–29). Geliştirilen uygulamanın tüm detaylarına dördüncü bölümde yer verilmiştir.

## BULGULAR

Bu bölümde; geliştirilen uygulamada 17.05.2020 tarihi dikkate alınarak COVID-19'un dünyada ve Türkiye'de değişen durumu tablo ve grafiklerle sunulmuştur. Ardından

veri setindeki niteliklerin (değişkenlerin) birbirleri arasındaki ilişkilere değinilerek, kümeleme analizinden elde edilen bulgulara yer verilmiştir.

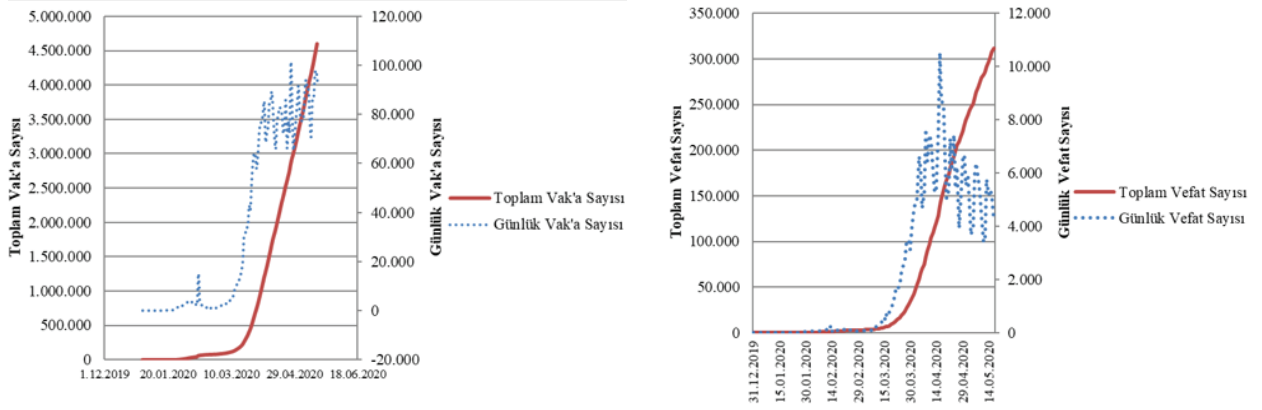
## Küresel değerlendirme

Dünyanın genel COVID-19 durumuna bakıldığında (Tablo 1), Amerika kıtası %44,57 ile vaka sayılarında dünyanın tüm kıtalarının önünde yer almaktadır. Okyanusya ülkelerinde ise bu oranın %0,18 olduğu görülmektedir; ancak vefat sayılarında %51,82 ile Avrupa kıtası önde yer almaktadır. Avusturalya, Yeni Zelanda gibi Okyanusya ülkelerinin vaka sayılarında olduğu gibi ( $n=8.464$ ), %0,04'lük vefat yüzdesiyle de en iyi durumda olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca Tablo 1'de Türkiye'nin genel COVID-19 durumu da kıta ve dünya ortalamalarına göre karşılaştırılabilir. Dünya genelinde, 17.05.2020 tarihine kadar vaka ve vefat sayısı eğilimine bakıldığında özellikle günlük vaka ve vefatların eğiliminde azalma olduğu veya salgının kontrol altına alınabildiği genelde söylenebilir (Şekil 1).

Vaka sayılarına göre dünyadaki ilk 10 ülke sürekli yer değiştirmiş, 17.05.2020 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD) en fazla vaka sayısı 1.467.884 (%45) ve vefat sayısı 88.754 (%36) ile tüm dünya ülkelerinin başına geçmiştir (Tablo 2, Şekil 2); ancak bir milyon nüfusa düşen vaka sayısı sıralamasında 11, vefat sayısı sıralamasında ise 13. sırada yer almaktadır. ÜBK ve DDO dikkate alındığında salgının kontrol altına alınmaya başlandığı söylenebilir. Özellikle İspanya, İtalya, Almanya, Fransa ve Türkiye'de artışların kontrol altına alındığı görülmektedir. Türkiye vaka sayısı sıralamasında 8. sırada yer alırken vefat oranlarında %2,77 ile 113. sıradadır. Şekil 2'de, Tablo 2'de yer alan ülkelerin kendi içinde vaka ve vefat sayılarının yüzdesel değerlendirmesi pasta grafiği olarak sunulmuştur.

## Türkiye'nin toplam vaka sayısı açısından incelenmesi

Türkiye'nin dünyadaki durumu ve diğer ülkeler ile karşılaştırması yapıldığında vefat sayısı ile 14. sıradayken vefat oranlarında 209 ülke arasında 113. sırada olduğu gözlemlenmiştir. Ülkemiz vaka sayılarında üstel büyüme katsayısı (ÜBK) dikkate alındığında sıralamada 98. sırada yer alırken, vaka sayısının ikiye katlanması için gereken gün sayısı

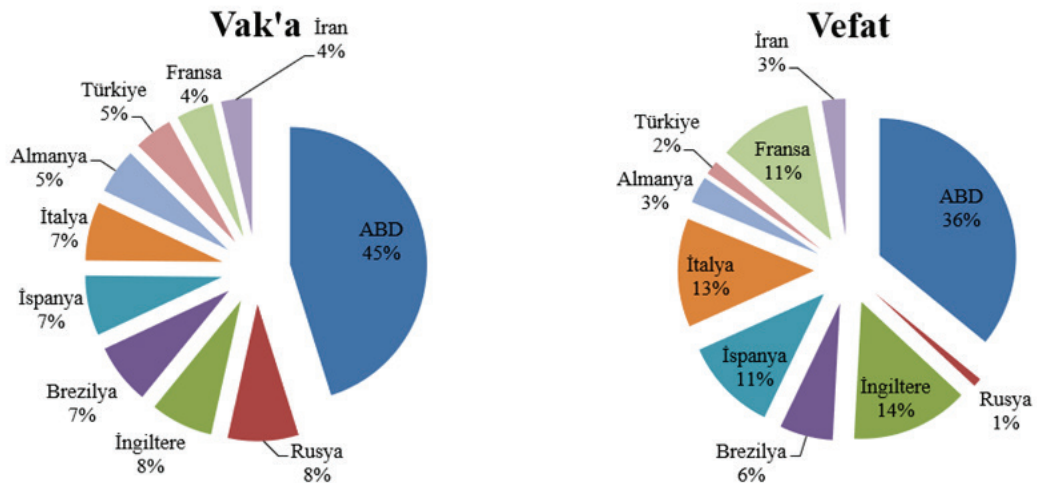


Şekil 1: Dünyada COVID-19 vaka ve vefat sayılarının eğilimi (17.05.2020).

Tablo 2: COVID-19 vaka sayılarına göre ilk 10 ülke (17.05.2020)

Ülke	Vaka (n)	Vefat (n)	DDO (vaka)	ÜBK (vaka)	Gün sayısı (vaka x2)	Vefat oranı (%)	DDO (vefat)	ÜBK (vefat)	Vaka sayısı (1m)	Vefat sayısı (1m)
1 ABD	1.467.884	88.754	1,017	1,001	41,2	6,05	1,014	1,001	4.487	271
2 Rusya	272.043	2.537	1,035	1,003	20,1	0,93	1,049	1,006	1.883	18
3 İngiltere	240.161	34.466	1,015	1,001	47,9	14,35	1,014	1,001	3.612	518
4 Brezilya	233.142	15.633	1,068	1,005	10,5	6,71	1,055	1,006	1.113	75
5 İspanya	231.350	27.650	1,005	1	137,1	11,95	1,007	1,001	4.951	592
6 İtalya	224.760	31.763	1,004	1	177,7	14,13	1,005	1	3.719	526
7 Almanya	174.355	7.914	1,003	1	206,9	4,54	1,004	1	2.102	95
8 Türkiye	148.067	4.096	1,011	1,001	63,4	2,77	1,010	1,001	1.799	50
9 Fransa	142.291	27.643	1,003	1	264,8	19,43	1,003	1	2.124	413
10 İran	118.392	6.937	1,015	1,001	46,4	5,86	1,005	1,001	1.447	85

DDO: Doğrusal Değişim Oranı, ÜBK: Üstel Büyüme Katsayısı, 1m: Bir milyon kişide



Şekil 2: Vaka ve vefat sayılarına göre ilk 10 ülkenin kendi içinde yüzdesel değerlendirmesi (17.05.2020).



**Tablo 3:** Türkiye'nin vaka ve vefat sayılarına göre üç farklı tarih aralığı açısından incelenmesi

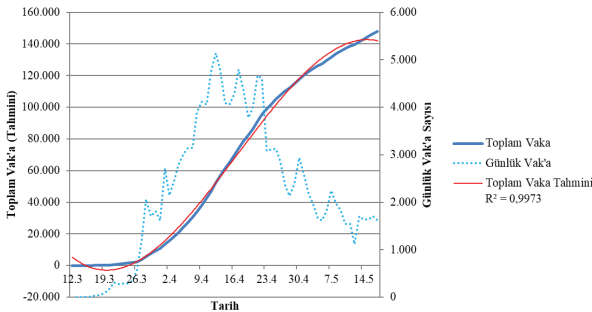
	Tarih aralıkları					
	12.03.2020		12.03.2020		12.03.2020	
	17.05.2020		30.04.2020		31.03.2020	
	Mevcut değerler	Sıra	Mevcut değerler	Sıra	Mevcut değerler	Sıra
<b>Türkiye</b>						
<b>Vaka (n)</b>	148.067	8	117.589	7	10.827	12
<b>Vefat (n)</b>	4.096	14	3.081	12	168	12
<b>ÜBK (vaka)</b>	1,001	98	1,002	92	1,018	61
<b>Gün sayısı (vakax2)</b>	63	41	27	65	4	101
<b>Vefat oranı (%)</b>	2,77	113	2,62	113	1,55	80
<b>Vaka (1m)</b>	1.799	45	1.428	38	132	61
<b>Vefat (1m)</b>	50	35	37	33	2	37

Gün Sayısı (vakax2): Vaka sayısının ikiye katlanması için gereken gün sayısı, 1m: Bir milyon kişide

**Tablo 4:** Türkiye'nin COVID-19 vaka sayısındaki üstel ve doğrusal büyümenin incelenmesi

	Toplam vaka	Günlük vaka	ÜBK (toplam vaka)	DDO (toplam vaka)	Gün sayısı (toplam vakax2)	Toplam vaka tahmin (ÜBK)	ÜBK mutlak hata	Toplam vaka tahmin (DDO)	DDO mutlak hata
<b>Minimum</b>	1	1	1,001	1,008	0,32	169	5	123	5
<b>Maksimum</b>	148.067	5.138	4,170	9,000	86,62	148.187	1.783	148.185	1.762
<b>Ortalama</b>	66.589	2.622	1,074	1,319	21,19	71.179	378	71.149	360
<b>Standart Sapma</b>	-	1525	0,397	1,017	22,16	52.687	381	52.710	363
<b>Gün sayısı</b>	65	65	65,000	65,000	65,00	65	65	65	65

Gün sayısı (vakax2): Vaka sayısının ikiye katlanması için gereken gün sayısı, DDO: Doğrusal Değişim Oranı, ÜBK: Üstel Büyüme Katsayısı



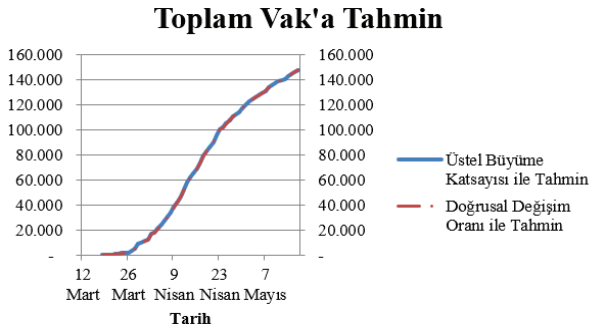
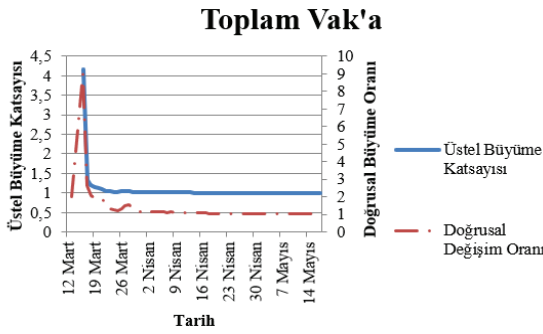
**Şekil 3:** Türkiye'nin vaka sayısındaki eğilim (17.05.2020).

Mart sonunda 4, Nisan sonunda 27 ve 17.05.2020 tarihi itibarı ile 63 güne çıkmıştır. Türkiye'nin gerek vefat oranlarının diğer ülkelere göre düşük seyretmesi, gerekse vaka sayısının ikiye katlanması için gereken gün sayısının giderek artması ile kritik durumdan iyi duruma doğru eğilim gösterdiği söylenebilir (Tablo 3).

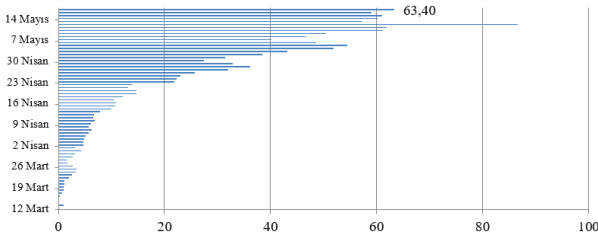
Diğer taraftan; toplam vaka artışında tam olarak yataylaşma görülmesi de günlük vaka sayılarındaki değişim azalma yönünde eğilim göstermektedir (Şekil 3). Toplam vaka sayısının üçüncü dereceden polinom kullanılarak gerçekleştirilen tahminlerinin ise büyük ölçüde örtüştüğü yine Şekil 3'ten görülebilir ( $R^2=0,9973$ ).

Çalışmada elde edilen en önemli bulgulardan biri de ÜBK ve DDO eğilimlerinin aynı olmasıdır (Tablo 4, Şekil 4). Bu haliyle COVID-19'un salgın özelliği olarak kabul edilen üstel bir davranış göstermediği veya kontrol altına alınabileceği söylenebilir. Tahmindeki mutlak hatalarının yakınlığı dikkat çekmekte, hatta doğrusal değişim oranına ait mutlak hata daha düşük olduğundan doğrusal değişim oranına göre yapılacak tahminlerin kullanılabilirliği söylenebilir.

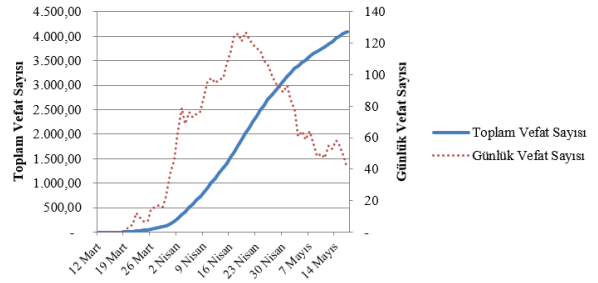
Diğer bir gösterge ise toplam vaka sayılarındaki ikiye katlanma gün sayısı 60. günde 87 güne çıkarken 65. gün (17.05.2020) itibarı ile 63,40 (~63) gün olarak belirlenmiştir. Böylelikle, ülkemiz dünya sıralamasında 111. sıraya



Şekil 4: Vaka sayısına ait ÜBK ve DDO'nun karşılaştırılması (17.05.2020).



Şekil 5: Toplam vaka sayılarındaki ikiye katlanma gün sayısı.



Şekil 6: Türkiye'nin vefat sayısındaki eğilim.

gelmiştir. Bu bulgu da yine ülkemizin COVID-19 salgınının da daha iyi bir duruma geldiğini göstermektedir (Şekil 5).

**Türkiye'nin toplam vefat sayısı açısından incelenmesi**  
Vefat sayılarında da vaka sayılarında olduğu gibi her ne kadar eğilimdeki yataylaşma net olarak görülme de, günlük vefat sayılarındaki değişim eğilimi azalma yönündedir (Şekil 6).

Yine vaka sayılarında olduğu gibi, vefat sayısına ait ÜBK ve DDO) etkisi tahmin üzerinde benzerlik göstermiş, vefat sayıları ile ilgili de doğrusal değişim oranıyla yapılacak tahminlerin çok daha iyi olabileceği ortaya çıkmıştır (Tablo 5, Şekil 7).

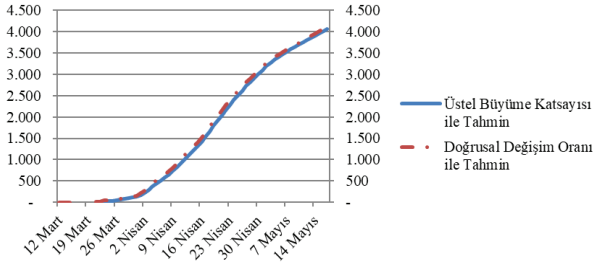
Aynı şekilde vefat sayılarının ikiye katlanması için gereken gün sayılarının ise 65. günde 68,90 (~69) güne çıkmasından, kritik durumdan iyi duruma eğilim gösterdiği anlaşılmaktadır (Şekil 8). Özellikle önceki gün ve aylara bakıldığında gerek vaka gerekse vefat sayılarındaki değişim oranlarının iyiye gidişatı görülmektedir; ancak DSÖ tarafından salgın olarak kabul edilen COVID-19 üstel artış gösteren bir küresel salgın hastalığıdır. Kontrol edilmediğinde koruyucu ve tedavi yönünde gerekli tedbirlerin alınmadığı durumlarda her an hareketlenebileceği de bilinmektedir. Tüm bu azalışlarda alınan önlemlerin ve tedavi yöntemlerinin yanısıra COVID-19'un iyi yönde mutasyona uğramış olabilmesinin de etkili olabileceği olasıdır; ancak bu konuda kesinleşmiş bir bilgi henüz mevcut değildir.

Tablo 5: Türkiye'nin vefat sayısı incelemesi

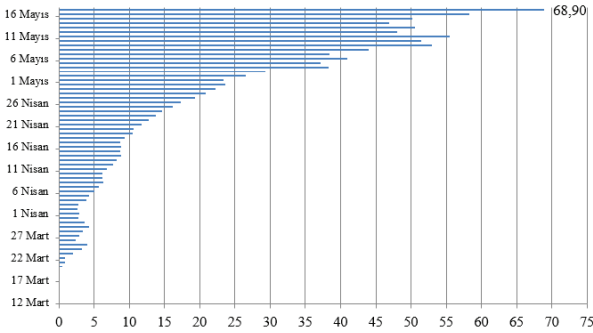
	Toplam vefat	Günlük vefat	ÜBK (toplam vefat)	DDO (toplam vefat)	Gün sayısı (toplam vefatx2)	Vefat (%)	Toplam vaka tahmin (ÜBK)	Übk mutlak hata	Toplam vefat tahmin (DDO)	Ddo mutlak hata
Minimum	0	0	1	1	1	0,00	14	1	0	0
Maksimum	4.096	127	2	4	69	2,77	4.061	110	4.104	33
Ortalama	1.690	63	1	1	19	2,09	1.866	61	1.749	7
Standart Sapma	-	40	0,090	0,438	18	0,75	1.418	31	1.470	6
Gün Sayısı	65	65	65	65	65	-	65	65	65	65

Gün Sayısı (vefatx2): Vefat sayısının ikiye katlanması için gereken gün sayısı, DDO: Doğrusal Değişim Oranı, ÜBK: Üstel Büyüme Katsayısı

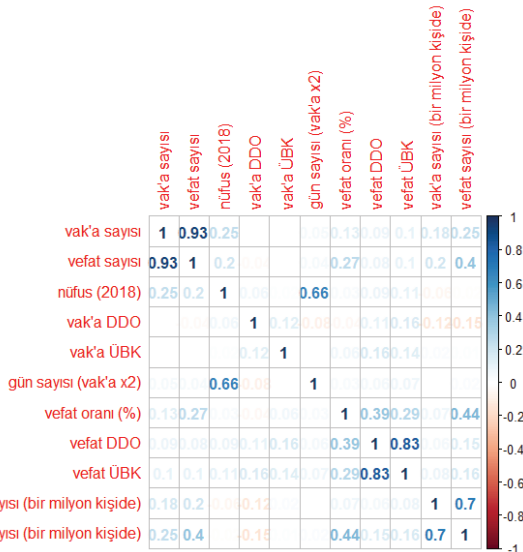
### Toplam Vefat Tahmin



Şekil 7: Vefat sayısı için ÜBK ve DDO'nun karşılaştırılması.



Şekil 8: Toplam vefat sayılarındaki ikiye katlanması için gereken gün sayısı.



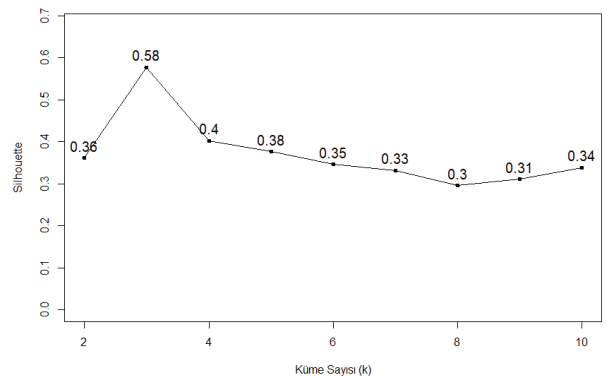
Şekil 9: Nitelikler arasındaki ilişkinin incelenmesi (10.06.2020).

Veri setindeki nitelikler arasındaki ilişki (korelasyon), Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak Şekil 9'da sunulmuştur. İlişkinin yönü pozitiften negatife maviden kırmızıya doğru renklendirilmiştir. Vaka ile vefat sayısı arasında (0,93), vefat sayısındaki DDO ile ÜBK arasında (0,83) ve bir milyon kişideki vaka ve vefat sayıları arasında (0,70) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

### Kümeleme analizinden elde edilen bulgular

Bu çalışmanın en önemli analizlerinden biri olan ülkelerin benzerliklerine göre gruplandırılması (kümelenmesi) ve buradan çıkabilecek sonuçlar ile ülkeler alınacak tedbirler ve yöntemler konusunda işbirliklerine ve ortak kararlara gidebilecekleri üzerinedir. Kümeleme analizinin özet tablosu olan Tablo 6'ya bakıldığında kümelerin dinamik olarak değiştiği ve ülkelerin kritik durumdan iyi duruma geçebileceği gibi daha kötü bir duruma da geçebileceği görülebilmektedir. Kötü, kritik ve nispeten iyi durumda olan ülkeleri ayırmak için 3 küme varsayımı ile sonuçlar ele alındığında, Mart sonu, Nisan sonu ve 17.05.2020 tarihi itibarı ile küme merkezlerinin (ortalamalarına en yakın ülkelerin) değiştiği görülmüş ve bu kümedeki ülkeler merkeze olan uzaklıkları sıralandığı zaman mevcut kümedeki sıralamaları da anlam kazanmıştır. Buna göre 17.05.2020 itibarı ile küme merkezlerine en yakın ülkeler sırası ile İspanya, Ukrayna ve Moğolistan olarak belirlenmiştir. Bu kümelere ait ortalama vaka, vefat sayıları dikkate alınarak, kümelerin COVID-19 durumu (iyi, kritik veya kötü) çıkarılmıştır. Buna göre Türkiye'nin her zaman kritik ülkeler arasında yer aldığı ve salgında kötü durumda bir ülke pozisyonuna düşmediği görülmektedir. 17.05.2020 tarihinde bulunduğu küme içinde sırası dikkate alındığında, aynı kümede bulunduğu 152 ülke arasında ülkemize en yakın benzer ülkelerin coğrafi konumdan bağımsız olarak Yunanistan (52. sırada) ve Japonya (54. sırada) olduğu belirlenmiştir. Şüphesiz bu durum zaman içinde değişebilecektir; ancak bu benzerlikte rol alan tedbirlerin ve tedavi yöntemlerinin araştırılması ve ortak çalışmaların yapılması önem kazanmaktadır.

Yine 17.05.2020 tarihi dikkate alınarak gerçekleştirilen kümeleme analizi sonucunda k=2, 3, ..., 10 için elde edilen Silhouette değerleri Şekil 10'da verilmiştir. Şekil 10'a göre özellikle üç kümeden sonra, Silhouette İndeksinin genelde azalan bir eğilimde olduğu söylenebilir. Analiz sonuçlarına göre Silhouette İndeksi en yüksek elde edilen küme sayısı 3 olmuştur (0,58).



Şekil 10: Küme sayısı 2 ile 10 arasında elde edilen Silhouette değerleri.

## GELİŞTİRİLEN COVID-19 UYGULAMASI

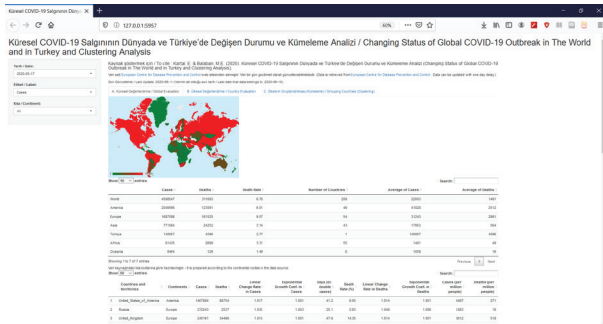
"Küresel COVID-19 Salgınının Dünyada ve Türkiye'de Değişen Durumu ve Kümeleme Analizi" (<https://elifkartal.shinyapps.io/covid19/>), R programlama dili kullanılarak geliştirilen, web üzerinden erişilebilen bir Shiny uygulamasıdır (27). Analizlerde kullanılan veri, veri kaynağında güncellendiğinde, bu güncelleme analizlere de yansımaktadır (bir gün gecikmeli olarak). Örneğin; Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür; ancak veri raporlanma ve güncellenme durumu göz önünde bulundurulduğunda bu bilgiye 12 Mart 2020 tarihi itibarıyla ulaşmak mümkündür. Geliştirilen Shiny uygulaması ise 27 Mart 2020 tarihinden itibaren erişime sunulmuştur. COVID-19'un ülkelere yayılma durumuna göre uygulamada yer alan ülke sayısı da değişmektedir. Uygulamanın ilk geliştirildiği tarihte 196 olan ülke sayısı Mayıs 2020 itibarıyla 200'ün üzerindedir.

Veri kaynağında veri setindeki sütun adlarının değiştirilmesi ya da yeni sütun eklenmesi gibi değişiklikler yakından takip edilmiş ve geliştirilen uygulamanın olumsuz etkilememesi sağlanmaya çalışılmıştır; ancak ileride veri seti üzerinde geçmişe yönelik yapılabilecek değişiklikler, uygulamadan elde edilecek sonuçları da değiştirebilecektir. Veri kaynağında kimi zaman bazı ülkelerde (İspanya gibi) günlük veri güncelleme gecikmesi uygulamanın bütünlüğü açısından görülen bir başka olumsuz durum olmuştur. Bu durumda uygulamada ilgili ülkenin dün ve bugüne dayalı hesaplanan verisi yerine bir önceki gün ve dün ait verisi kullanılarak hesaplanmış ve uygulamada da ilgili ülkenin adının bulunduğu kısımda parantez içinde belirtilmiştir.

Uygulamada; "A. Küresel Değerlendirme", "B. Ülkesel Değerlendirme" ve "C. Ülkelerin Gruplandırılması (kümeleme)" olmak üzere üç ayrı seçenek bulunmaktadır. Uygulamaya ilişkin bu bölümler sırasıyla açıklanmıştır.

## KÜRESEL DEĞERLENDİRME

Küresel değerlendirme bölümünde (Şekil 11) her ülkenin; kıta, vaka ve vefat sayısı, vaka ve vefat sayısındaki doğrusal değişim oranı ve üstel büyüme katsayısı, vaka sayısının

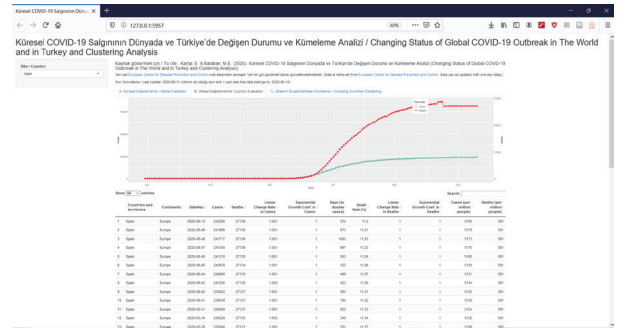


Şekil 11: Uygulamanın küresel değerlendirme kısmından bir ekran görüntüsü.

iki katına çıkması için gereken gün sayısı, vefat oranı, bir milyon kişideki vaka ve vefat sayıları listelenmiştir. Kullanıcılar, verilen dünya haritası üzerinde tarih, etiket (vaka ya da vefat sayısı) ya da kıta seçimi yaparak harita ve tabloyu seçimlerine göre güncelleyebilmektedir. Haritanın renklendirmesinde yapılan etiket seçimine göre uç nokta olarak tespit edilen ülkeler kırmızı renge yakın olacak biçimde hazırlanmıştır. Ayrıca, COVID-19'un kıtalara dağılımı ve dünya ortalamaları karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Türkiye de özel olarak dünya ve kıta ülkeleri ortalamaları ile karşılaştırmalar arasında eklenmiştir.

## Ülkesel değerlendirme

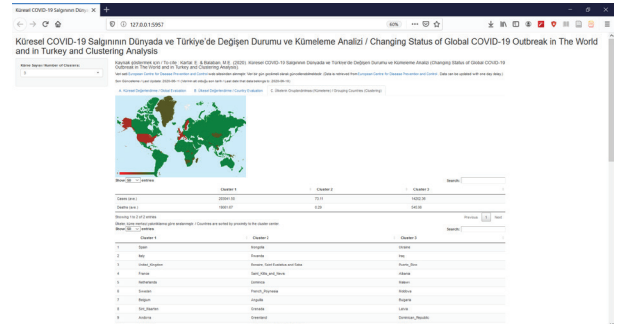
Ülkesel değerlendirmede (Şekil 12); ziyaretçiler dilediği ülkeyi seçerek kümülatif vaka ve vefat sayı hareketlerini izleyebilmekte, grafik üzerinde değişimlerini ve artış hızlarını görebilmektedir. Bu ekranda da varsayılan ülke olarak Türkiye seçilmiştir.



Şekil 12: Uygulamanın ülkesel değerlendirme kısmından bir ekran görüntüsü.

## Ülkelerin gruplandırılması (kümeleme)

Bu kısımda (Şekil 13); kullanıcının küresel değerlendirme kısmında seçmiş olduğu tarihe göre veriye dayalı öğrenme algoritmalarından biri olan k-Ortalamalar Algoritması ile istenilen küme sayısına göre ülkeler hem harita üzerinde hem de tabloda gruplandırılmaktadır. Varsayılan küme sayısı ülkelerin COVID-19 durumlarına göre "iyi", "kritik" ve "kötü" olmak üzere gruplandırılabilmesi için 3 seçilmiştir;



Şekil 13: Uygulamanın ülkelerin gruplandırılması (kümeleme) kısmından bir ekran görüntüsü.

ancak kullanıcıların küme sayısını 2-10 arasında küme sayısını değiştirebilme olanağı bulunmaktadır. Ayrıca k-Ortalama Algoritması ile kümeleme analizi sonucunda elde edilen kümelerin durumlarının kullanıcılar tarafından anlaşılabilmesi için kümelerdeki ortalama vaka ve vefat sayıları da listelenmektedir. Ayrıca tabloda her kümede yer alan ölkeler; küme merkezlerine yakınlıklarına göre küçükten büyüğe doğru sıralanmıştır. Bir başka ifade ile küme merkezine en yakın ölkeler, en üst sırada listelenmektedir.

## TARTIŞMA

Günümüzde COVID-19 salgınının takibi için çeşitli kurum ve kuruluşlar tarafından veri setleri paylaşılmaktadır (8,30,31). Araştırmacılar da bu veri setlerinden yola çıkarak salgının takibi için çeşitli çevrimiçi uygulamalar geliştirmektedir (32–34). Bu çalışma ile küresel COVID-19 salgınının dünyada ve Türkiye’de değişen durumuna bağlı olarak ölkelere ait güncel COVID-19 verisine dayalı özet durum ve analiz sonuçlarına dinamik yapı kazandırılması, böylelikle hızlı ve proaktif kararlara destek verilebilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda çevrimiçi erişilebilen “Küresel COVID-19 Salgınının Dünyada ve Türkiye’de Değişen Durumu ve Kümeleme Analizi” adlı bir R-Shiny uygulaması geliştirilmiştir. Literatürde COVID-19 hastalığına ilişkin gerçekleştirilen kümeleme analizi çalışmaları bulunmaktadır (35,36). Bu çalışmanın ise, analizlerde kullanılan nitelikler ve uygulama yöntemi ile literatürde farklılık yaratacağına inanılmaktadır.

Geliştirilen Shiny uygulamasının en önemli özelliklerinden biri veri kaynağına göre dinamik olarak çalışabilmesi ve raporun otomatik olarak güncellenmesidir. Veri, harita ve grafik okur yazarları için faydalı bilgi sunmasını ve karar vericiler için rasyonel ve proaktif kararların verilmesinde faydalı olabilmesidir. Bu nedenle, 27 Mart tarihinden itibaren geliştirilen uygulamaya erişim sağlanarak güncel bilgiler paylaşılmaktadır. Uygulamaya ilişkin bir diğer önemli özellik ise; doğrusal değişim oranı, üstel büyüme katsayısı, vaka sayısının iki katına çıkması için gereken gün sayısı gibi ölkelerin coğrafî konumlarından bağımsız biçimde daha iyi gruplandırılabilmesi için tanımlanan ek nitelikler ile salgının takibi için farklı ve daha etkin bir bakış açısı sunmasıdır. Uygulama dili hem Türkçe hem de İngilizcedir. Böylelikle Türkçe alandaki çalışmalara katkı yapılarak, ölkemizden uygulamayı ziyaret edecek kişiler için daha anlaşılabilir ve herkes tarafından kullanılacak bir uygulamanın geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Uygulamanın, belki de mevcut COVID-19 uygulamaları arasında en ayırt edici özelliği ise içerdiği ölkelerin gruplandırılması (kümeleme analizi) kısmıdır. Bu kısımda; veri madenciliği algoritmalarından kümeleme analizi yapılarak ölkelerin benzerlikleri ve tarihe göre değişimleri analiz edilmiştir. Böylece mevcut veri kaynağına göre, coğrafî konumlarından bağımsız olarak ölkelerin COVID-19 verilerine göre kümeleme yapılarak daha iyi tanımlanabilmesi ve sınıflandırılabilmesi sağlanmıştır. Yukarıda da ifade

edildiği gibi kümeleme analizde vaka ve vefat sayılarının ölkeler nüfusuna göre payı ve artış göstergeleri hesaplanarak verinin güçlendirilmesi sağlanmıştır. Kümeleme analizinin sonucunda; küme içindeki ölkelerin belirlenmesinin yanı sıra ölkelerin ilgili küme merkezine (o kümenin ortalama değerine) uzaklıkları sıralanarak aynı küme içindeki yakın benzerlikler de ortaya çıkarılmıştır. Tarih seçimine göre küme merkezi olarak kabul edilen ölkeler ve kümelerdeki ölkelerin sıralanması da değişebilmektedir. Uygulamanın dinamik web sitesinden bu durumun izlenmesi ve bu doğrultuda bir karar destek sistemi olarak kullanılabilmesi mümkün olabilmektedir. Çalışmada, 209 ölkelerin küresel boyutta değerlendirilmesi yapılmış, ayrıca Türkiye’nin ölkeler bazında durumu ve değişimi incelenmiştir; yine geliştirilen uygulama sayesinde her bir ölkeler için de benzer ölkeler değerlendirmelerin yapılabileceği unutulmamalıdır.

Çalışma sonucunda elde edilen önemli bulgulardan biri de vaka ve vefat sayıları yüksek olan ilk 10 ölkelerde de salgının artış eğiliminin azaldığıdır. Özellikle İspanya, İtalya, Fransa, Almanya ve Çin’de vaka ve vefat sayılarının yüksek olmasına karşın, artış hızları sıfıra yaklaşmaktadır. Bu durumu etkileyen koruyucu tedbirlerin ve tedavi yöntemlerinin incelenmesinin yanı sıra tıbbi yönden araştırılması da önem kazanmaktadır.

## SONUÇ

Bu çalışma ve geliştirilen uygulama (<https://elifkartal.shinyapps.io/covid19/>) ile; küresel COVID-19 salgınının dünyada ve Türkiye’de değişen durumuna bağlı olarak ölkelere ait güncel COVID-19 verisine dayalı özet durum ve analiz sonuçlarına dinamik yapı kazandırılmış, böylelikle hızlı ve proaktif kararlara destek verilebilmesi sağlanmıştır. Uygulamada yer alan ölkelerin gruplandırılması özelliği sayesinde, özellikle COVID-19 ile ilgili gün gün dinamik değişimin ölkeler grupları üzerinden izlenmesi ve salgınla ilgili alınacak kararlarda aynı grupta yer alan ölkelerin izlediği stratejiler dikkate alınarak salgına karşı etkili ve proaktif bir yaklaşım sergilenebilir. Bu çalışmanın uzantısında COVID-19 hasta verilerine dayalı olarak kümeleme, benzerlik analizleri ile virüsün taşıdığı ortak özelliklerin belirleneceği çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca takip edilen hasta verisi üzerinde yapay zekâ uzantısında farklı veri madenciliği ve makine öğrenmesi teknikleri kullanılmalıdır. Özellikle, çok disiplinli bir çalışma anlayışıyla COVID-19 tahmin modellerinin geliştirilmesi ve hastanelerin kullanımına sunulması önemlidir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı. Yeni Korona Virüsü. 2020 [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
2. Koca F. "Tedbirlere Uyum; Kendimize, Devletimize ve Milletimize Karşı Bir Ödevdir". T.C. Sağlık Bakanlığı. 2020 [cited 2020 Jun 7]. <https://www.saglik.gov.tr/TR,65876/tedbirlere-uyum-kendimize-devletimize-ve-milletimize-karsi-bir-odevdir.html>
3. Özkan Y. Veri madenciliği yöntemleri. Papatya Yayıncılık Eğitim; 2008. 214 p.
4. Silaharoğlu G. Kavram ve Algoritmalarıyla Temel Veri Madenciliği. İstanbul: Papatya Yayıncılık Eğitim; 2008.
5. Şentürk A. Veri Madenciliği Kavram ve Teknikler. Bursa: Ekin Yayınevi; 2006.
6. Balaban ME, Kartal E. Veri Madenciliği ve Makine Öğrenmesi Temel Algoritmaları ve R Dili ile Uygulamaları. 2nd ed. Beyoğlu, İstanbul: Çağlayan Kitabevi; 2018.
7. Shearer C. The CRISP-DM model: the new blueprint for data mining. Journal of data warehousing. 2000;5(4):13-22.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide>
9. Balaban ME. Temel Matematik ve İşletme Uygulamaları. 4th ed. İstanbul: Türkmen Kitabevi; 2010.
10. Han J, Kamber M. Data Mining: Concepts and Techniques. 2nd ed. San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers; 2006.
11. Harrington P. Machine Learning in Action. 1st ed. Shelter Island, NY: Manning Publications Co.; 2012. 384 p.
12. Koçoğlu FÖ, Özcan T. Veri Madenciliğinde Kümeleme Algoritmaları ile Müşteri Segmentasyonu. In: Balaban ME, Kartal E, editors. R ile Veri Madenciliği Uygulamaları. 1st ed. İstanbul: Çağlayan Kitabevi; 2016. p. 187-220.
13. Kaufman L, Rousseeuw PJ. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. Vol. 344. John Wiley & Sons; 2009.
14. Zoubi MBA-, Rawi M al. An efficient approach for computing silhouette coefficients. Journal of Computer Science 2008;4(3):252-5. [CrossRef]
15. RStudio. RStudio | Open source & professional software for data science teams. 2020 [cited 2020 Jun 8]. <https://rstudio.com/>
16. The R Foundation. R: What is R? 2020 [cited 2020 Jun 8]. <https://www.r-project.org/about.html>
17. Maechler M, Rousseeuw P, Struyf A, Hubert M, Hornik K. cluster: Cluster Analysis Basics and Extensions. 2019.
18. Walesiak M, Dudek A. clusterSim: Searching for Optimal Clustering Procedure for a Data Set. 2019. <https://CRAN.R-project.org/package=clusterSim>
19. Wickham H, François R, Henry L, Müller K. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
20. Xie Y, Cheng J, Tan X. DT: A Wrapper of the JavaScript Library "DataTables". 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=DT>
21. Ren K, Russell K. formattable: Create "Formattable" Data Structures. 2016. <https://CRAN.R-project.org/package=formattable>
22. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York; 2016. <https://ggplot2.tidyverse.org> [CrossRef]
23. Gesmann M, Castillo D de. googleVis: Interface between R and the Google Visualisation API. The R Journal 2011;3(2):40-4. [CrossRef]
24. Wickham H. The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis. Journal of Statistical Software 2011;40(1):1-29. [CrossRef]
25. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Xie Y, McPherson J. shiny: Web Application Framework for R. 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>
26. Attali D. shinyjs: Easily Improve the User Experience of Your Shiny Apps in Seconds. 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=shinyjs>
27. Kartal E, Balaban ME. Küresel COVID-19 Salgınının Dünyada ve Türkiye'de Değişen Durumu ve Kümeleme Analizi. 2020. <https://elifkartal.shinyapps.io/covid19/>
28. RStudio. Shiny. 2020 [cited 2020 Jun 8]. <https://shiny.rstudio.com/>
29. RStudio. shinyapps.io. 2020 [cited 2020 Jun 8]. <https://rstudio.com/products/shinyapps/>
30. Johns Hopkins University COVID-19 dashboard. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV). 2020 [cited 2020 Jun 4]. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
31. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020 [cited 2020 Jun 4]. <https://covid19.who.int/>
32. Paker E, Leclerc Q. COVID-19 tracker [Internet]. COVID-19 tracker. 2020 [cited 2020 Jun 4]. [https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_tracker/?\\_ga=2.127325129.557643434.1591276997-241478561.1591276997](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_tracker/?_ga=2.127325129.557643434.1591276997-241478561.1591276997)
33. Schönbrodt F, Stefan A, Zumstein P, Bloom PA. Experience Statistics. 2020 [cited 2020 Jun 4]. <http://shinyapps.org/apps/corona/>
34. Thams NT, Jakobsen ME, Mogensen PB, All PhD-students in Statistics at the University of Copenhagen. COVID19. 2020 [cited 2020 Jun 4]. <http://shiny.science.ku.dk/pbm/COVID19/>
35. Zarakas V, Pouloupoulos SG, Gareiou Z, Zervas E. Clustering analysis of countries using the COVID-19 cases dataset. Data in Brief 2020;31:105787. [CrossRef]
36. Zoumpekis T. COVID-19 Cluster Analysis. Medium. 2020 [cited 2020 Jun 11]. <https://towardsdatascience.com/covid-19-cluster-analysis-405ebbd10049>

## INVESTIGATION OF FACTORS AFFECTING THE SUCCESS RATES OF IN VITRO FERTILIZATION FOLLOWED BY A FAILED CYCLE

### BAŞARISIZ İN VİTRO FERTİLİZASYON SIKLUSU SONRASINDA GEBELİK SONUÇLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ<sup>1</sup> , Bahar YÜKSEL ÖZGÖR<sup>2</sup> , Bülent Emre BİLGİÇ<sup>3</sup> , Hüseyin Tayfun KUTLU<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Esenler Women's Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Zeynep Kamil Women's Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** T.S.S. 0000-0001-5482-9429; B.Y.O. 0000-0003-3728-3414; B.E.B. 0000-0002-7298-8949; H.T.K. 0000-0001-9855-0331

**Cite this article as:** Sarac Sivrikoz T, Yuksek Ozgor B, Bilgic BE, Kutlu HT. Investigation of factors affecting the success rates of in vitro fertilization followed by a failed cycle. J Ist Faculty Med 2021;84(1):20-6. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0029

#### ABSTRACT

**Objective:** Our aim was to compare the success of the treatment modalities used in in vitro fertilization protocols by comparing the cycles of same patients with failed and successful results to determine the factors affecting the success.

**Material and Method:** The study was conducted in the In Vitro Fertilization - Fertility Center of the Zeynep Kamil Training and Research Hospital, between March 2007 and March 2011, where a total of 96 patients' files were reviewed retrospectively. The data of the first cycle (Group 1), where the pregnancy was not achieved from the same couples, and the following cycle (Group 2), where pregnancy was achieved were compared. Long, antagonist or microdose protocols have been applied for ovulation induction. The primary outcome was the 'clinical pregnancy' achieved per cycle.

**Results:** When the duration of gonadotropin use, gonadotropin start dose, total gonadotropin dose, antagonist start days, number of days using antagonist per cycle were compared between the patients who used the same treatment protocol in both cycles, the difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). The effect of protocol changes on pregnancy rates between the two groups was statistically significant ( $p<0.05$ ). It was found that embryo transfer day was more advanced (Group 1:  $2.66\pm 0.76$  vs Group 2:  $3.02\pm 1.1$  days) and the number of embryos transferred was less (Group 1:  $2.52\pm 0.64$  vs Group 2:  $2.32\pm 0.7$ ) in pregnancy cycles ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The protocol change can positively affect the success rate of the IVF cycle, thus the number of developing follicles

#### ÖZET

**Amaç:** İn vitro fertilizasyon protokollerinde kullanılan tedavi modalitelerinin başarısının, tedavinin uygulandığı çiftlerin başarısız oldukları siklusları ile başarılı oldukları siklusları retrospektif olarak karşılaştırarak, başarıyı etkileyen faktörleri incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Mart 2007-Mart 2011 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 96 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Aynı çiftlere ait gebelik elde edilmeyen ilk siklus (Grup 1) ile gebeliğin elde edildiği takip eden siklusa (Grup 2) ait veriler karşılaştırılmıştır. Ovulasyon indüksiyonu için uzun, antagonist ve mikrodoz protokolleri uygulanmıştır. Primer sonuç, siklus başına elde edilen 'klinik gebelik' olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Gonadotropin kullanım süresi, gonadotropin başlangıç dozu, toplam gonadotropin dozu, antagonist başlangıç günleri, siklus başına antagonist kullanılan gün sayısı her iki siklusa aynı tedavi protokolünü kullanan hastalar arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Buna karşılık iki grup arasında protokol değişikliğinin yapılmasının elde edilen gebelik oranını artırması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Gebelik elde edilen siklusa daha ileri gündeki embriyonun transfer edildiği (Grup 1:  $2,66\pm 0,76$  gün vs Grup 2:  $3,02\pm 1,1$  gün) ve daha az sayıda embriyo transferi yapıldığı (Grup 1:  $2,52\pm 0,64$  vs Grup 2:  $2,32\pm 0,7$ ) tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Protokol değişikliği hastanın tedaviye cevabını, dolayısıyla gelişen folikül sayısını ve elde edilen matur oosit sayısını olum-

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** tugbasrc@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 28.03.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 07.07.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 23.07.2020 • **Accepted/Kabul:** 07.09.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 28.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

and the number of mature oocytes obtained. Beside this, it was shown that embryo transfer count and sufficient quality embryos positively affect the treatment results, and it was emphasized once again that embryo quality is the most important factor for unsuccessful IVF cycles.

**Keywords:** In vitro fertilization, failed cycle, embryo transfer, treatment protocol, pregnancy

lu yönde etkileyebilir. Ayrıca çalışmamızda matur ve az sayıdaki embriyo transferinin tedavi sonuçlarını olumlu şekilde etkilediği gösterilmiş ve başarısız IVF siklusları için en önemli faktörün embriyo kalitesi olduğu bir kez daha vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** In vitro fertilizasyon, başarısız siklus, embriyo transferi, tedavi protokolü, gebelik

## INTRODUCTION

Infertility is interpreted as a failure of conception despite one year of unprotected sexual intercourse. The fecundability rate for normal couples is approximately 20-25% but almost 90 percent of all would conceive at the end of the year meaning 10-15% would be considered as infertile (1). People who suffer from infertility apply for assisted reproductive technologies (ART). Despite so many techniques existing under ART, in vitro fertilization (IVF) is the most favorable and applicable one with new improvements included day by day.

The success rates associated with IVF depend on many factors, many of which are unknown. The primary indicators of success before starting an IVF cycle are maternal age, ovarian capacity, and previous reproductive performance. Women with young age and normal ovarian capacity are more likely to become pregnant than those with older age and lower capacity. Those who have had a live birth before are more fortunate than nulliparas, while those with previous unsuccessful IVF cycles have lower success (2). Apart from this, basal follicle stimulating hormone (FSH) level, the number of oocytes collected, the number of fertilized embryos and the number of transferred embryos have been shown to have an effect on cycle success.

There are so many protocols for ovulation induction to provide follicular growth but none of them is accepted as the standard protocol, moreover the predictive factors affecting the success rates are still confusing thus the search for correct protocol for correct patient yet goes on. The aim of this study is to compare the success of the treatment modalities used in in vitro fertilization protocols by comparing the cycles of the same patients with failed and successful results to determine the factors affecting the success.

## MATERIAL AND METHOD

Approval was obtained from the ethical committee of Zeynep Kamil Training and Research Hospital on 30.06.2011 with the protocol number 10149 and the decision number 128. Following the approval of the local ethics committee, the study was conducted in the Obstetrics and Gynecology Department of Zeynep Kamil Training and Research Hospital. Informed consent of all patients was obtained. Between March 2007 and March 2011, of the total of 96 patients' files were reviewed retrospectively. Ovulation induction proto-

cols who led to pregnancy in the patients second IVF cycle has been compared to the previous cycle protocol which failed. Patients who have an indication for in vitro fertilization therapy, who has a previous history of at least one IVF cycle with primary or secondary infertility, aged between 20-40, has regular menstrual cycle (25-32 days interval), has no hormonal imbalance (FSH<13mU/ml, TSH<4mU/ml, PRL<20ng/ml) and had pregnancy test positive (hcg>5 IU/ml) in the second cycle followed by a failed IVF cycle, has enrolled into the study. Patients with polycystic ovarian syndrome, with endometriosis, with any systemic disease, who have any intracavitary lesions as endometrial polyp, uterine myomas or septum, those who had achieved pregnancy in their first IVF cycle or cancelled IVF because of oocyte or sperm dependent problems and those who do not meet inclusion criteria have been excluded from the study.

Also, cycles with failed fertilization, failure to achieve at least one follicle greater than 18 mm, which had a high risk for ovarian hyper stimulation syndrome (OHSS) and those who had a decrease in estradiol levels more than 50% in two following measurements have been cancelled.

Demographic data for all included patients as age, BMI, previous medical records and also physical and gynecological examinations findings are listed in Table 1. Blood

**Table 1:** Demographic data for patients included in current study.

	Mean value or percentage
<b>Age (years)</b>	30.96±5.23
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.00±2.63
<b>Total years of infertility</b>	7.87±4.14
<b>FSH (mIU/ml)</b>	7.47±5.52
<b>E2 (pg/ml)</b>	50.17±28.47
<b>PRL (ng/ml)</b>	15.8±9.26
<b>TSH (µU/ml)</b>	1.96±1.20
<b>Infertility type</b>	
Primary	89.9%
Secondary	10.1%
<b>IVF indication</b>	
Male factor	66%
Tubal factor	12%
Unexplained reasons	22%



test as AST, ALT, blood glucose level, hormonal test taken in their follicular phase were recorded. All patients had undergone a transvaginal ultrasonography for endometrial thickness and follicular count.

### Ovarian stimulation protocols for IVF

In 22 patients, the antagonist protocol was applied, in 71, the long protocol and in three patients, the microdose protocol in their first cycle (failed cycle; Group 1). When all patients are considered, 36 patients had antagonist protocol, 54 patients had long protocol while 6 patients had micro dose protocol in their second cycle in which pregnancy was achieved (achieved pregnancy; Group 2). Patients who had one or more repetitive failed IVF cycles were evaluated before the cycle for change of protocol.

Ovarian stimulation was started on the third day of the menstrual cycle. r-FSH stimulation [(Puregon Organon, The Netherlands), (Gonal-F; Serono, Italy)] and HP-hMG [(Menopur; Ferring, Switzerland also A), (Menogon; Ferring, Switzerland also A), (Merional; Aris, Turkey)] or u-FSH (Fostimon; Arista, Turkey) was used. Estimated ovarian response was considered for each case in determining the initial dose. On the stimulation days 6 and 7, follicular number, size and serum estradiol measurements were performed according to ovarian response by USG and stimulation continued until the day of hCG. The hCG application criteria for oocyte maturation were the same in both groups. When three of the leading follicles were 17 mm, ovulation was induced with urinary hCG 10000 IU (Pregnyl amp, Organon, Netherlands) or r-hCG 250µgr (Ovitrelle, Serono, Italy). Oocyte collection was performed 35-36 hours after hCG administration.

Highest quality embryos (type A) were selected as having 4-5 cells on day 2 or > 7 cells on day 3 and less than 20% of fragmentation in equal sized blastomeres without multinucleation. Following the standard IVF procedure, 3 days after oocyte retrieval, embryos were transferred into uterine cavities. In patients who had adequate number and sufficient quality embryos, blastocyst (Day 5) transfer was preferred. In patients who had either inadequate number or insufficient quality embryos, day 3 embryos were transferred. All patients were provided with Progesterone gel (Crinone gel 8%; Serono, Italy) and/or 1500 IU hCG intramuscularly (Pregnyl 1500 IU amp; Organon, Netherlands) for every 3 days after oocyte collection. Serum beta-hCG positivity was accepted as chemical pregnancy following embryo transfer (HCG>5 IU/ml). Achieved pregnancy was defined as clinical pregnancy with ultrasonographic evidence of a gestational sac and a positive blood beta-hCG test.

Achieving pregnancy was calculated as the primary outcome and also duration of induction, average daily dose of gonadotropin, duration of GnRH agonist usage, hCG day estradiol level, endometrial status, oocyte count ob-

tained, mature oocyte count and ratio, fertilization rate, embryo quality were reported as secondary outcomes.

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 was used for statistical analysis. In the evaluation of the study data, Student t test was used in the comparison of the descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency) as well as the normal distribution parameters in the comparison of quantitative data; Chi-square test and paired samples t-test were used to compare qualitative data. The results were evaluated with 95% confidence interval and  $p < 0.05$  significance level.

### RESULTS

The data of 96 patients who applied to a tertiary hospital IVF Center between 01.03.2007-31.03.2011 were included in the study. The age distribution of the patients ranged from 21 to 40 years, with a mean age of  $30.96 \pm 5.23$  years. The study groups organized as Group 1 for the first cycles of patients, which is the failure cycle, and for Group 2 for second cycles of the same patients which achieved pregnancy.

The demographic data are shown in Table 1 in terms of age, BMI, day 3 basal hormonal tests, TSH level, total timing for infertility and reason for infertility and indications for IVF therapy.

The information given in Tables 2 to 7 included the duration of use of gonadotropins, total doses, initial doses, starting day and duration of antagonists, day 5 and HCG day of the gonadotropins used in the treatment protocols they received, follicle counts, endometrial thickness and E2 levels, protocol types used for each group, embryo and blastocyst transfer numbers.

When the treatments of patients whose protocol was not changed in both cycles were compared, it was found that the duration of gonadotropin use, the initial dose of gonadotropin, and the total dose did not significantly differ between the two groups ( $p > 0.05$ ) (Table 2). In the 20 cycles of all in which the antagonist protocol was applied, the starting days of the antagonist and the total number of days used per cycle were not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

All patients ( $n=96$ ) in the study did not show statistically significant difference between endometrial thicknesses on day 5 and HCG day as a result of comparison of cycles for Groups 1 and 2 ( $p > 0.05$ ) (Table 3). E2 levels were analyzed on the 5<sup>th</sup> day, on HCG application day and comparison between the two groups showed no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ).

No statistically significant difference was found between follicle counts of follicles >14 mm between groups ( $p > 0.05$ ) (Table 4). However, when the follicle numbers

**Table 2:** Comparison of the treatment of patients without protocol changes in both cycles.

	Number of patients whose IVF protocols did not change between Group 1 and 2	Group 1 (failed cycle)	Group 2 (achieved pregnancy)	p value
Gonadotropin usage days	66	8.92±1.50	8.89±1.25	>0.05
Initial dosage for gonadotropins	66	293.28±83.6	291.42±83.4	>0.05
Total dose of gonadotropins applied	66	2527.30±976.8	2541.73±1049.9	>0.05
Menstrual day antagonist drug added	20	5.7±0.8	5.7±0.57	>0.05
Number of days antagonist drug used	20	4.9±1.3	5.0±1.5	>0.05

\*p<0.05 Statistically significant

**Table 3:** Comparison of endometrial thickness, E2 values and OPU days between Group 1 and Group 2.

	Group 1 (failed cycle; n=96)	Group 2 (achieved pregnancy; n=96)	p value*
Endometrial thickness on day 5	7.32±1.7	7.22±1.87	>0.05
Endometrial thickness on HCG administration day	10.28±2.2	10.2±1.87	>0.05
Oocyte pick up day	12.04±1.2	12.06±1.6	>0.05

\*p<0.05 Statistically significant

**Table 4:** Comparison of follicle characteristics monitored during the cycle, the number of mature oocytes obtained after OPU, transferred embryo characteristics between Group 1 and Group 2.

	Group 1 (failed cycle; n=96)	Group 2 (achieved pregnancy; n=96)	p value
Number of follicles greater than 14mm	4.8±3.1	5.23±3.3	>0.05
Number of follicles greater than 17mm	4.72±0.36	3.76±3.2	<0.05*
Mature oocyte numbers	8.72±5.05	8.54±4.7	>0.05
Embryo transfer day	2.66±0.76	3.02±1.1	<0.05*
Number of embryos transferred	2.52±0.64	2.32±0.7	<0.05*

\*p<0.05 Statistically significant

of follicles greater than 17 mm were compared, it was found to be higher than the group 2 with an average of 4.72±0.36 in the first cycle in which pregnancy was not obtained (p<0.05). However, the mature oocyte counts between the two groups were close to each other and there was no statistically significant difference (p>0.05).

When each ovulation induction protocol was evaluated within group 1 and group 2, it was observed that the number of long protocols was lower in the successful cycles, (74%, 56.2% respectively) (Table 5). In contrast, the antagonist protocol and microdose protocol were higher

in second group (22.9% to 36% for antagonist protocol and 3.1% to 6.2% on microdose protocol). This increase in the use of antagonist and microdose protocols yielded successful pregnancy results in selected cases, and this difference was statistically significant (p<0.05). Also, no statistically significant change occurred by using step up or step down protocol or continuing with the same gonadotropin dosage for the whole cycle (p>0.05) (Table 6).

The number of embryos transferred and the date of transfer are given in Table 4. It was found that embryo transfer day was more advanced (3.02±1.1 days) and the

**Table 5:** Type of IVF protocols and their effects on pregnancy outcomes between Group 1 and Group 2.

	<b>Group 1 (failed cycle; n=96)</b>	<b>Group 2 (achieved pregnancy; n=96)</b>	<b>Total number of IVF cycles (n=192)</b>	<b>p value</b>
<b>Number of patients long protocol applied</b>	71 (%74)	54 (%56.2)	125 (65.1%)	<b>&lt;0.05*</b>
<b>Number of patients antagonist protocol applied</b>	22 (%22.9)	36 (%37.5)	58 (30.2%)	<b>&lt;0.05*</b>
<b>Number of patients microdose protocol applied</b>	3 (%3.1)	6 (6.2%)	3 (4.7%)	<b>&lt;0.05*</b>

\*p<0.05 Statistically significant

**Table 6:** Gonadotropin step up / step down doses and its effect on pregnancy outcomes between Group 1 and Group 2 (n=96).

	<b>Group 1 (failed cycle)</b>	<b>Group 2 (achieved pregnancy)</b>	<b>p value*</b>
<b>Number of cycles with step up dosing</b>	6 (%6,2)	9 (%9,4)	>0.05
<b>Number of cycles with step down dosing</b>	39 (%40,6)	41 (%42,7)	>0.05
<b>Number of cycles with no change in Gonadotropin dosing</b>	51 (%53,1)	46 (%47,9)	>0.05

\*p<0.05 Statistically significant

number of embryos transferred was less ( $n=2.32\pm 0.7$ ) in pregnancy cycles ( $p<0.05$ ). But no significant change was obtained for transferring blastocyst instead of day 3 embryos ( $p>0.05$ )

## DISCUSSION

Infertility affects approximately 15% of population at the reproductive age and, may cause emotional and social problems. The infertile population refers to assisted reproductive techniques which are mostly expensive, time-consuming and stressful for patients. Accurate information about each patient and choosing the appropriate treatment is inevitable, in order to reduce the financial and moral concerns of the patients and to achieve successful results.

According to current studies, couples that achieve pregnancy in the previous IVF cycle, have a higher chance of having pregnancy in the next IVF cycle (3). In our study, we aimed to investigate the difference between the procedures applied and factors changed in the cycles of patients who got pregnant in the second cycle but failed in the first cycle. The results showed that, the most important factors that increase the success of subsequent IVF cycles following the failed IVF cycle are; choosing the personalized IVF protocols, delayed transfer of embryos (letting the viable embryos survive) and preferring fewer embryo numbers to transfer. The most important difference of our study is the comparison of failed and successful cycles of the same couples.

Kalu et al. investigated the effect of the success of the second IVF cycle on the following IVF cycle, and determined that the age factor was important in predicting success in the next cycle and that the younger age increased the probability of successful pregnancy in the next cycle (4). But they compared different couples and did not clarify each patient's outcomes in the following cycles and did not mention the before and after success rates.

Using gonadotropins at different doses after failed cycles may positively affect pregnancy success rates. In the study of Baker et al. comparing the similar IVF protocols in Europe and the USA on 297 patients, the higher initial dose of FSH and the total dose of FSH used throughout the cycle were statistically significant in increasing pregnancy success (5). However, in the current study, there was no statistically significant difference between the initial FSH dose, the total FSH dose, and the duration of FSH use in Group 1 and Group 2 (Table 2). We think that this result may be due to the number of groups evaluated in our study.

Jun et al. emphasized that obtaining higher numbers of follicles per cycle increased the mature oocyte count and was related to consequently higher pregnancy rates (6). In our current study, unlike their findings, Group 1 which presents the failed cycle was with higher follicle numbers, and there was no significant difference between Group 1 and 2 in mature oocyte numbers ( $p>0.05$ ).

In order to analyze endometrial receptivity or endometrial factor, studies compare endometrial thickness or estradiol level on day 5 and/or HCG administration day. Kasius et al. (7) showed an increase in pregnancy rates on patients with endometrial thickness more than 10 mm on HCG administration day while Pappageorgiou et al. (8) claimed that E2 levels more than 90 percentile cause an increase in total number of oocytes and embryos obtained from patients. In the present study, there was no correlation between both E2 levels/endometrial thickness and pregnancy rates.

Performing the transfer of the highest viability embryo in the IVF cycle is now leading the modern approach to embryo transfer. Although 2ET is still permitted in some countries and situations today, because of the increase in the number of multiple pregnancies and the associated complications, limiting the number of embryo transfers is preferred. Also, the antagonism between embryos in multiple embryo transfer may decrease the chance of pregnancy (9, 10). As a matter of fact, in our study results, fewer embryos were transferred in the cycles with pregnancy compared to the cycles without pregnancy, and it was found to be statistically significant and consistent with the clinical results.

As is known, embryo transfers are usually performed on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days in conventional IVF treatment. Blastocyst transfer corresponds to the 5<sup>th</sup> day. Feil et al., in their studies comparing the embryo grade and transfer day in the cycles, they performed single embryo transfer on day 2 and 3 and blastocyst transfers on the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> day, did not find a significant difference on pregnancy results, whereas embryo grade was the most important parameter affecting pregnancy outcomes (11). In our study, blastocyst transfer rates were higher in successful cycles (58.6% and 41.4%, respectively). However, this difference was not statistically significant.

In the studies comparing ovulation induction protocols, Marci et al. found initial FSH dosage and total FSH dose were lower in antagonist protocol which did not resulted in a success of pregnancy rates (12). Also, Tazegul et al. compared antagonist protocol and microdose protocol in recurrent IVF failure patients and found no change between groups in terms of pregnancy rates (13). In the present study, results showed that after the failure of the IVF cycle, personalization of the treatment and changing the protocol from long to microdose or antagonist or vice versa may benefit clinically in terms of pregnancy outcomes.

Despite the long follow up and reaching the first and second cycle data of the same patients there were still limitations on the study, which are the retrospective nature and the risk of influence on results related to small patient numbers and predominance of male factor infertility.

Our results show that treatments given after a failed IVF cycle should be personalized on a patient-by-patient basis. A change in the protocol may positively affect the patient's response to treatment, thus the number of developing follicles, and the number of mature oocytes obtained.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval for this study was received from Zeynep Kamil Training and Research Hospital Ethics Committee. (Date: 30.06.2011, No: 10149/128)

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Tarih: 30.06.2011, No: 10149/128)

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy *Fertil Steril* 1979;32(1):80-6. [CrossRef]
2. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77(6):1148. [CrossRef]
3. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, Mc Dermott A. The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65(4):783-90. [CrossRef]

4. Kalu E, Thum MY, Abdalla H. Prognostic value of first IVF cycle on success of a subsequent cycle. *J Assist Reprod Genet* 2011;28(4):379-82. [\[CrossRef\]](#)
5. Baker VL, Jones CE, Cometti B, Hoehler F, Salle B, Urbancsek J et al. Factors affecting success rates in two concurrent clinical IVF trials: an examination of potential explanations for the difference in pregnancy rates between the United States and Europe. *Fertil Steril* 2010; 94(4):1287-91. [\[CrossRef\]](#)
6. Jun SH, Choi B, Shahine L, Westphal LM, Behr B, Reijo Pera RA et al. Defining human embryo phenotypes by cohort-specific prognostic factors. *PLoS One* 2008;3(7):1-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod update* 2014;20(4):530-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, et al. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod* 2002;17(11):2846-50. [\[CrossRef\]](#)
9. Gordts S, Campo R, Puttemans P, Brosens I, Valkenburg M, Norre J, et al. Belgian legislation and the effect of elective single embryo transfer on IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2005;10(4):436-41. [\[CrossRef\]](#)
10. Gleicher N, Barad D. The relative myth of elective single embryo transfer. *Hum Reprod* 2006;21(6):1337-44. [\[CrossRef\]](#)
11. Feil D, Henshaw RC, Lane M. Day 4 embryo selection is equal to Day 5 using a new embryo scoring system validated in single embryo transfers. *Hum Reprod* 2008;23(7):1505-10. [\[CrossRef\]](#)
12. Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2005;11(2):189-93. [\[CrossRef\]](#)
13. Tazegul A, Gorkemli H, Ozdemir S, Aktan M. Comparison of multiple dose GnRH antagonist and minidose long agonist protocols in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(5):467-72. [\[CrossRef\]](#)

# TRAKYA BÖLGESİ ERKEK İNFERTİLİTE OLGULARINDA Y KROMOZOM MİKRODELEZYONLARI VE SİTOGENETİK ANOMALİLERİN SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

THE FREQUENCY OF Y CHROMOSOME MICRODELETIONS AND CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN CASES WITH MALE INFERTILITY FROM THRACE REGION: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Sinem YALÇINTEPE<sup>1</sup> , Damla EKER<sup>1</sup> , Hakan GÜRKAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** S.Y. 0000-0002-8557-8885; D.E. 0000-0001-7563-118X; H.G. 0000-0002-8967-6124

**Cite this article as:** Yalcintepe S, Eker D, Gurkan H. The frequency of Y chromosome microdeletions and cytogenetic abnormalities in cases with male infertility from Thrace region: single center experience. J Ist Faculty Med 2021;84(1):27-33. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0017

## ÖZET

**Amaç:** Y kromozom mikrolelesyonları dahil olmak üzere genetik faktörler erkek infertilitesi olgularının yaklaşık %10'undan sorumludur ve özellikle azoospermi veya ciddi oligozoospermi ile ilişkilidir. Çalışmamızda Trakya bölgesi'nde Y kromozom mikrolelesyon sıklığını saptamak ve AZF mikrolelesyonu olan infertil erkek olgularda heterojen fenotip hakkında bilgi sunmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Trakya Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Polikliniği'ne 2011-2019 yılları arasında infertilite nedeni ile müracaat eden, non-obstruktif azoospermik veya oligozoospermik 446 erkek olguda konvansiyonel sitogenetik yöntemle karyotip analizi ve Y kromozom mikrolelesyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Dört yüz kırk altı olgunun 19'unda (%4,26) Y kromozom mikrolelesyonu saptandı. Y kromozom mikrolelesyonu saptanan 19 olgunun 5'inde yapısal kromozom anomalileri eşlik etmekteydi. Y kromozomunda mikrolelesyon saptanmayan 352 olgunun 35'inde (%9,94) Klinefelter sendromu, 1'inde (%0,28) düşük oranlı Klinefelter sendromu mozaikliği, 3'ünde (%0,85) Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı, 1'inde (%0,28) resiprokal translokasyon taşıyıcılığı saptandı.

**Sonuç:** Non-obstruktif azoospermik veya oligozoospermik infertil erkek olgularda Y kromozom mikrolelesyon taraması prognostik değere sahiptir ve klinik prognozu etkilemektedir. Çalışmamızın sonuçları literatürde bildirilmiş olan azoospermik veya oligozoospermik infertil erkek olgularda mikroTESE öncesinde

## ABSTRACT

**Objective:** Genetic factors, including Y chromosome microdeletions, are responsible for about 10% of male infertility cases and are particularly associated with azoospermia or severe oligozoospermia. In our study, it was aimed to determine the frequency of Y chromosome microdeletions in the Thrace region and to provide information about the heterogeneous phenotype in infertile male patients with AZF microdeletion.

**Material and Method:** Chromosome analysis and Y chromosome microdeletion analysis were performed on 446 male patients with non-obstructive azoospermia or oligozoospermia, who applied to the Trakya University Hospital Medical Genetics Department Genetic Diseases Diagnosis Center clinic between the years 2011-2019.

**Results:** Y chromosome microdeletion was detected in 19 (4.26%) of 446 cases. Structural chromosomal anomalies were accompanied in 5 of 19 cases with Y chromosome microdeletions. Three hundred fifty-two cases had no Y chromosome microdeletion, 35 (9.94%) of these cases had Klinefelter syndrome, 1 (0.28%) case had Klinefelter syndrome low grade mosaicism, 3 (0.85%) cases had Robertsonian translocation carriage, and 1 (0.28%) had Reciprocal translocation carriage.

**Conclusion:** Y chromosome microdeletion screening in non-obstructive azoospermic or oligozoospermic infertile male patients has prognostic value and affects clinical prognosis. The results of our study support the proposal to perform Y chromosome microdeletion analysis before microTESE in azoospermic or oli-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** sinemyalcintepe@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 18.02.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 05.03.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 17.03.2020 • **Kabul/Accepted:** 19.03.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

Y kromozom mikrodelesyon analizi yapılması önerisini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Y mikrodelesyon, erkek infertilitesi, kromozom anomalisi, azospermi, oligospermi

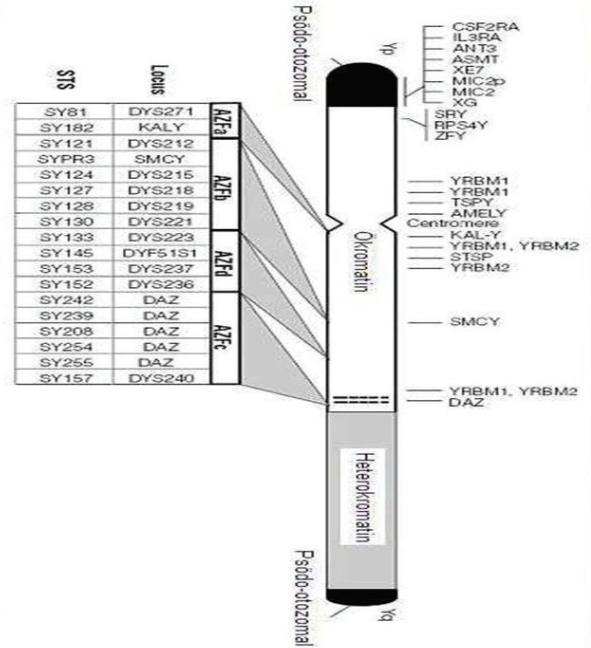
gosoospermic infertile male patients as reported in the literature.

**Keywords:** Y microdeletion, male infertility, chromosome anomaly, azoospermia, oligospermia

## GİRİŞ

Primer infertilite, en az bir yıl süre ile korunmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanır (1). İnfertil çiftlerin yaklaşık yarısında erkek faktörleri etkili, yaklaşık %15'inde kadın ve erkek faktörleri birlikte görülür (2). Erkek infertilitesi genellikle oligozoospermi, düşük sperm motilitesi ve morfolojik anormallikler nedeniyle ortaya çıkar (3). Azoospermi, semen sıvısında, sperm yokluğu ile ilgili obstrüktif veya non-obstrüktif anormalliklerden kaynaklanır (4). Non-obstrüktif azospermi, sperm üretimi için testis yetersizliği ile karakterizedir ve azospermik olguların %60'unu içerir (4). Non-obstrüktif azospermimin sıklığında çevresel ve genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (4). Temel genetik faktörler, kalıtsal hipotalamus-hipofiz bozuklukları, kromozomal (yapısal veya sayısal) anomaliler, genetik mutasyonlar ve polimorfizmler ve Y kromozom mikrodelesyonlarını içerir (5).

İnfertil erkeklerde spermatogenez ilişkili sorunların en sık görülen moleküler genetik nedenlerinden biri Y kromozomu mikrodelesyonları olarak kabul edilir. Sperm sayısı ml'de 5 milyonun altında olan her erkeğe Y mikrodelesyon analizi yapılması önerilir. Azoospermik erkeklerde oligozoospermik erkeklerden daha yüksek Y kromozom mikrodelesyon insidansı gözlenir. Klinik olarak anlamlı mikrodelesyonlar, Y kromozomu uzun kolunda (azoospermi faktörü [AZF] bölgeleri) görülmektedir (Şekil 1). Son yıllarda bildirilen, en sık delesyona uğrayan bölgeler AZF ve DAZ bölgeleri olup AZF bölgesi AZFa, AZFb ve AZFc olarak üç gruba ayrılır (6). AZF bölgelerinin delesyonları parsiyel veya komplet olabilir. En sık delesyona uğrayan bölge AZFc bölgesidir ve Y mikrodelesyonlarının %80'ini oluşturmaktadır. AZFb, AZFb+c ve AZFa+b+c ise %1-5 sıklıkta gözlenmektedir. AZFa delesyonları %0,5-4 oranıyla, bu grup arasında en nadir görülen mikrodelesyonlardır (7). AZFd bölgesi AZFb ve AZFc bölgeleri ile çakıştığı için, bu bölgenin delesyonları hafiften ağıra değişebilen oligozoospermi veya azospermi kliniği yaratabilir (8). AZF delesyonları, büyük ihtimalle inter-kromozomal tekrar dizilerinin yeniden düzenlenmesi sırasında oluşmaktadır. Bu mikrodelesyonlar, erkek infertilitesinin Klinefelter sendromundan sonra ikinci en sık nedenidir (9). Y mikrodelesyonu sperm değerleri normal olan erkeklerde görülmemektedir, mikrodelesyon saptanan olgular azospermiktir veya sperm sayısı genellikle ml'de 2 milyonun altındadır. Erkek infertilitesinde genetik analiz yapmak için The European Association of Urology (EAU) ve the European Academy of Andrology (EAA) rehberleri kullanılmaktadır. Son zamanlarda, mikrodiseksiyon testikü-



**Şekil 1:** Y kromozomu üzerinde yer alan AZFa,b,c ve d bölgelerinin lokalizasyonu.

ler sperm ekstraksiyonu (microTESE) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) işlemleri, AZF mikrodelesyonları olan non-obstrüktif azospermik veya ağır oligozoospermik erkeklerde başarılı gebelik oranlarını arttırmıştır (10).

Çalışmamızın amacı, Trakya Bölgesi'nde nedeni açıklanamayan, non-obstrüktif azospermik veya oligozoospermik infertil erkek olgularda, kromozomal anomalilerin ve Y mikrodelesyonlarının sıklığını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2011-2019 yılları arasında nedeni açıklanamayan interfilite tanısı ile Trakya Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Polikliniği'ne müracaat eden, non-obstrüktif azospermik veya oligozoospermik 446 infertil erkek olgu dahil edildi. Poliklinik değerlendirmesi sırasında, tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Tüm olgulardan heparinli tüpe alınan periferik venöz kan örneklerinden karyotip analizi için lenfosit hücre kültürleri yapıldı. Standart protokole göre yüksek çözünürlüklü (450-550) G Bantlama tekniği ile boyanarak elde edilen metafaz plaklarında kromozom analizi yapıldı.

EDTA'lı tüpe alınan periferik venöz kan örneklerinden EZ1 DNA izolasyon kit [Qiagen, Hilden, Germany] kullanılarak Genomik DNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen DNA örneklerinin kalite kontrolleri NanoDrop [ThermoFisherScientific, Waltham, MA] cihazı kullanılarak yapıldı ve 1,8-2,0 arasındaki A260/280 değerleri kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen 446 infertil olgudan 361 olguya (Mart 2011-Ağustos 2018) Y Kromozom Mikrodelesyonu taraması için 14 bölge içeren [AZFa (Sy84, Sy86, AZFa (Prox2); AZFb (SY127, Sy133, Sy134, RBMY); AZFc (Sy157, Sy254, Sy255); AZFd (Sy152, Sy153); SRY, AMLXY] GML Y Kromozom Mikrodelesyon tespit kiti v.4.0 (Altendorf, Switzerland), 85 olguya (Eylül 2018'den itibaren) ise 20 bölge içeren [AZFa (Sy88, Sy82, Sy83, Sy84, Sy86, Sy1065), AZFb(Sy153, Sy121, Sy127, Sy105, Sy134, Sy143), AZFc (Sy255, Sy254), AZFc gr/gr (Sy1191, Sy1291); SRY (Sy14), Y Teminal (Sy160), ZFY/ZFX, AMLXY] GML Y Kromozomu delesyonu extended kiti kullanılarak protokole uygun olarak multiplex PCR yapıldı. Polimeraz Zincir Reaksiyonu için 3X32 ProFlex™ cihazı kullanıldı (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Floresan işaretli ampikonlar kapiller elektroforez ile fragment analizi yapıldı (Applied Biosystems 3130xlGenetic Analyzer, AppliedBiosystems, USA). Elde edilen fragmentler GeneMapper® v5,0 yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 33,57 (en düşük 19, en yüksek 48) olarak saptandı.

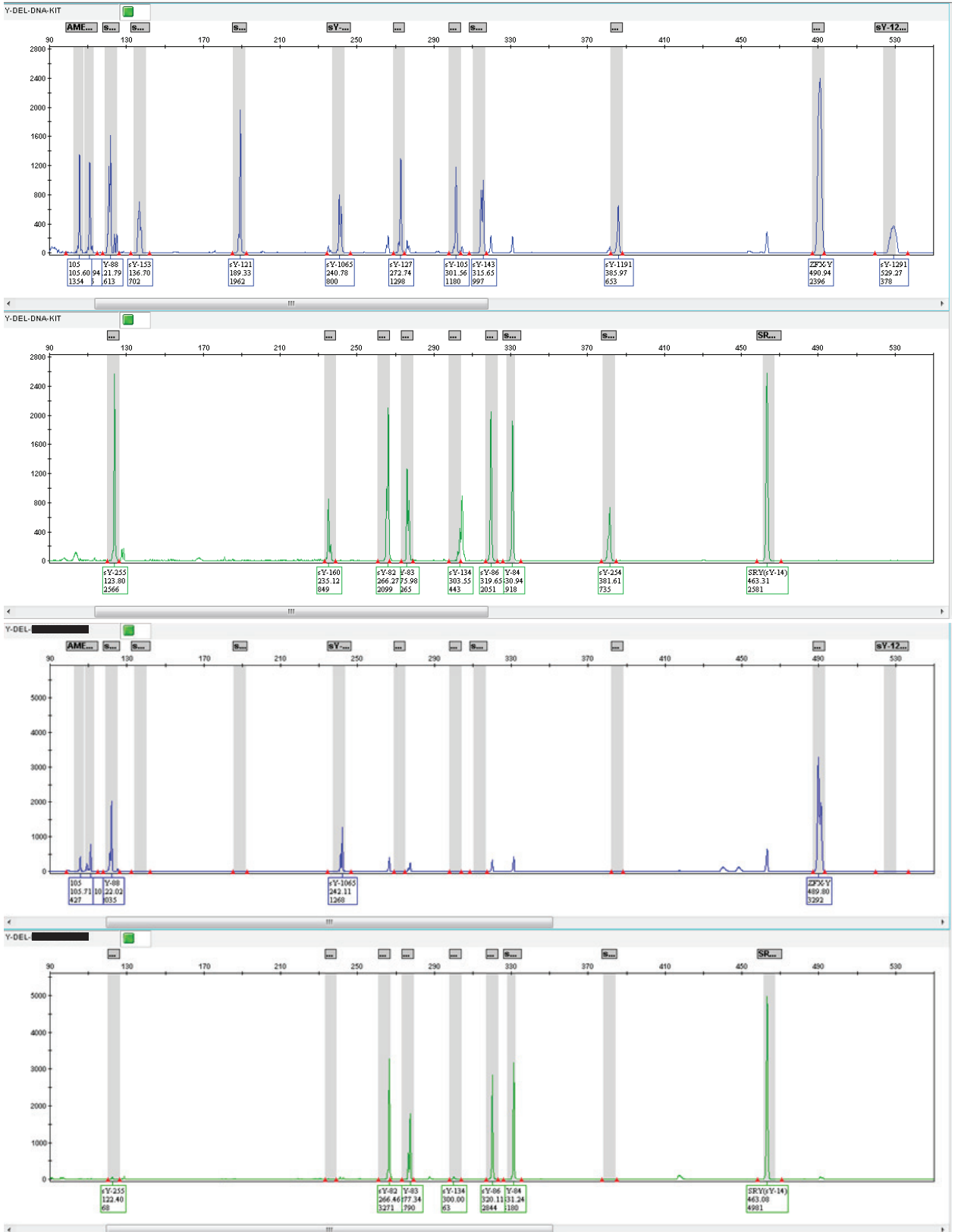
Toplam 446 infertil erkek olgunun dahil edildiği çalışmamızda 19 olguda (%4,26) Y kromozomu mikrodelesyonları saptandı (Tablo 1, Şekil 2). Olguların 11'i azospermik, 8'i oligozoospermik olarak tetkik edilmişti. Ek olarak Y kromozomu mikrodelesyonu saptanan 19 olgunun 5'inde kromozom anomalisi saptandı. Bu anomaliler; iki olguda 45,X/46,X, del(Y)(q11.23), bir olguda 46,X,der(Y), bir olguda SRY+46,XX ve bir olguda t(6;9) idi (Tablo 1).

Y kromozom mikrodelesyonu saptanmayan 427 olgunun 213'ü oligozoospermi, 203'ü azospermi ve 11 olgu astenozoospermi ve/veya teratozoospermi nedeni ile tetkik edilmişti. Dört yüz yirmi yedi olgunun 75'inin kromozom analizi sonuçlarına ulaşamadı. Üç yüz elli iki olgunun 35'inde (%9,94) Klinefelter sendromu, 1'inde (%0,28) mozaik Klinefelter sendromu (47,XXY[3]/46,XY[54]), 3'ünde (%0,85) Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı, 1'inde (%0,28) resiprokal translokasyon taşıyıcılığı [46,XY,t(9;11)(q22;q23)] saptandı.

**Tablo 1:** Çalışmamızda Y mikrodelesyonu saptanan olguların mikrodelesyon bölgeleri ve kromozom analizi sonuçları.

Olgu	Yaş	Endikasyon	Kromozom analizi sonucu	Y mikrodelesyonu bölgeleri
AB	29	Azospermi	45,X[5]/46,X,del(Y)(q11.23)[45]	AZFb(sY125,sY127,sY134)+AZFc(sY254,sY255)
Zİ	35	Azospermi	46,XY	AZFc(sY254,sY255)
TA	24	Azospermi	46,XY	AZFb, AZFd, AZFc
HÇ	39	Azospermi	46,X,der(Y)	AZFa, AZFb, AZFc [SRY (+)]
RŞ	39	Azospermi	46,XX (FISH: SRY +)	AZFa, AZFb, AZFc [SRY (+)]
VT	33	Azospermi	45,X[45]/46,X,del(Y)(q11.23)[5]	AZFb,AZFc [SRY (+)]
RÖ	51	Azospermi	46,XY	AZFc [SRY (+)]
TÖ	34	Azospermi	46,XYqh-	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
CÇ	32	Azospermi	46,XY	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
AK	30	Azospermi	46,XY	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
ÖÖ	33	Azospermi	46,XY	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
AD	30	Oligospermi	46,XY	AZFc gr/gr (sY1291)
YA	35	Oligospermi	46,XY	AZFc
BG	38	Oligospermi	46,XY	AZFb kısmi (sY-153) + AZFc gr/gr (sY1191)
MK	31	Oligospermi	46,XY	AZFc
EG	38	Oligospermi	46,XY	AZFb, AZFc, AZFc gr/gr (sY1191-sY1291)
ŞK	22	Oligospermi	46,XY	AZFb kısmi (sY134) + AZFc (sY254, sY255)
BD	31	Oligospermi	46,XY,t(6;9)(q12;p21)	AZFb kısmi (sY-153) + AZFc gr/gr (sY1191, sY1291)
RM	36	Oligospermi	46,XY	AZFc gr/gr (sY1291)





**Şekil 2:** Y kromozomu mikrodelsiyonu saptanmış bir olguya ait analiz görüntüsü. Olguda AZFb+c+c gr/gr delesiyonu saptanmıştır. Üstte yer alan 2 görüntü kontrol kitine ait, altta yer alan 2 görünütü, Y mikrodelsiyonu saptanan olguya aittir.

## TARTIŞMA

Non-obstruktif azoospermi veya oligozoospermi tanısı almış, yaklaşık 8 yıllık sürede tarafımıza müracaat eden 446 olgunun dahil edildiği bu retrospektif çalışmamızda, olguların kromozom analizi ve Y mikrodelesyon analizi sonuçları değerlendirildi. Y kromozomuna ait mikrodelesyonlar, Klinefelter sendromundan sonra ikinci sık erkek infertilitesi sebebidir ve %2-50 arasındaki sıklıklarda bildirilmektedir (11,12). Y kromozom mikrodelesyonlardaki prevalans değişikliklerinin etnik ve bölgesel farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (13). Ek olarak, AZF mikrodelesyonlarındaki fenotipik heterojenite ve gen ekspresyonu değişiklikleri, genetik modifikasyonlara sebep olan çevresel faktörler, değişken penetrans veya Y kromozomundaki genlere otozomal homologların (3p25'teki DAZLA gibi) eşlik etmesi gibi faktörlerden kaynaklanabilir (13). Son yıllarda, Y kromozom mikrodelesyonları ile ilgili çalışmalar artış göstermiştir. AZFc bölgesindeki mikrodelesyonlar yüksek bir frekansla öne çıkmakta ve infertil erkeklerin yaklaşık %60'ında saptandığı bildirilmektedir (14). AZFc bölgesinde birkaç aday fertilitate geni keşfedilmiştir. AZFc delesyonunun neden bu kadar sık olduğu hala açık değildir, ancak bu bölgedeki genlerin tekrar bölgelerinden kaynaklanabileceği öngörülmektedir. AZFc delesyonu olan erkeklerin sperm üretebildikleri, ancak bazı olguların seminifer tübüllerinin içinde sperm üretimi bulunmadığı ileri sürülmüştür (15). AZFa bölgesinin mikrodelesyonu nispeten nadir olmakla birlikte, AZFb bölgesinin mikrodelesyonu tek başına veya AZFc bölgesinin mikrodelesyonu ile birlikte daha yaygındır.

Non-obstruktif azoospermik ve oligozoospermik infertil erkek olgularda, sperm elde edilebilmesi için yardımcı üreme tekniklerinden mikroTESE gibi yöntemlere yönlendirilmektedir. MikroTESE başarısını artırabilmek için, işlem öncesi AZF mikrodelesyonlarının araştırılması önerilmektedir (16). Sperm elde etme ihtimali AZFc delesyonları için %50 olarak görülürken, AZFa ve AZFb delesyonlarında sperm elde etme ihtimalinin bulunmadığı bildirilmesine rağmen, kısmi AZFa delesyonu olan erkeklerde spermatozoa elde edildiği bildirilmiştir (17). AZFb delesyonlarının genellikle mayoz bölünme sırasında olgunlaşmayı durdurmaya neden olduğu rapor edilmiştir (18). AZFc bölgesinin delesyonu hipospermatogenezden spermatogenezde arreste ve Sertoli-cell only (SCO) sendromuna kadar değişen fenotiplere neden olur. AZFb/b+c'deki büyük delesyonlar ciddi spermatogenezde yetersizliklerden sorumludur (19). AZFa, AZFb ve AZFb+c delesyonları, azoospermik olgularda oligozoospermik olgulara göre daha fazla bulunmaktadır. Çalışmamızda da en sık delesyona uğrayan bölge, literatürle uyumlu olarak AZFc bölgesiydi. Çalışmamızda Y kromozom mikrodelesyonlarının tümü AZFc bölgesini kapsıyordu. Literatürde AZFc delesyonu, %51,3 en yüksek sıklıkla Totonchi ve ark'ları (20) tarafından bildirilmiştir. Türkiye'de büyük bir

vaka grubunda yapılan çalışmada, 1364 non-obstruktif azospermi veya oligospermisi olan infertil erkeklerde Y mikrodelesyonu %7,7 sıklıkta saptanmıştır ve en sık AZFc bölgesinin delesyonu görülmüştür (21).

Y kromozom mikrodelesyonu olan olgularda yaşla birlikte spermatogenezde bir azalma olduğu düşünülmektedir. Pozitif testis biyopsisi olan azoospermik erkekler genellikle negatif sonuçlara sahip olanlardan daha gençtir (22). Çalışmamızda, AZFc delesyonu olan oligozoospermik ve azoospermik olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Gonozomal kromozomlardaki mozaisizmler (45,X/46,XY veya 47,XXY/46,XX), sıklıkla Y kromozom mikrodelesyonları ile birlikte tespit edilmiştir (23); fakat spermatogenez yetersizliğine sebep olan primer durumun hala Y kromozom mikrodelesyonlarından mı yoksa kromozomal anomalilerden mi kaynaklandığı net olarak bilinmemektedir. Y kromozomu ile otozomal kromozomlar arasındaki translokasyonlar nadir görülür (24). 45,X/46,X,del(Y) ve mozaikleri, 47,XX,del(Y)(q11)/46,XX ya da 46,X,del(Y)(q?),del(Y) kromozom kuruluşları ise erkek infertilitesinde sık karşılaşılan durumlardır (24). Y kromozomunu içeren translokasyonlar erkek infertilitesi ile ilişkili olarak bildirilmiştir ve iki yolla açıklanabilir: 1- AZF bölgesi mikrodelesyonlar, yeniden düzenlenmeler veya kromozomun tamamının kaybı sebebiyle etkilenebilir. 2- X-Y eşleşmesindeki defektler, mayoz hatalarına sebep olup spermatogenezde arreste sebep olabilir (25). 46,X,Yqh- karyotipi, kromozomal polimorfik bir varyanttır ve genellikle normal kabul edilir (26). Çalışmamızda, infertil erkek olgularda Y kromozom mikrodelesyonlarına eşlik eden kromozom anomalilerini yüksek olarak (%31,5) saptadık. Y kromozomu ile otozomal bir kromozomun translokasyonu, literatürde de nadir bildirilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda bu bilgiyle uyumlu olarak, Y kromozomu ve otozomal bir kromozomun translokasyonu saptanmadı. Olgularımızda saptanan diğer sitogenetik anomaliler literatür frekansları ile uyumlu olarak saptandı (11). Balkan ve ark. 80 infertil olguda %11,2 oranında kromozom anomalisi bulduklarını bildirmişlerdir (11), bu oran bizim çalışmamızdaki orana (%9,94) benzerlik göstermektedir.

46, XX, SRY (+) olgular 20.000 doğumda 1 insidansla ortaya çıkar (27). Ailesel vakalar bildirilmiş olsa da çoğu vaka sporadiktir (28). Olguların çoğunluğu (%90) SRY pozitifdir, Y kromozomunun SRY genini içeren parçasının, paternal mayoz sırasında rekombinasyon nedeniyle X kromozomuna translokasyonundan kaynaklanmaktadır (28). Bu hastalarda genellikle erkek dış genital organları ve normal virilizasyon vardır, ergenlikten önce genellikle teşhis edilmez, daha sonra infertilite, hipogonadizm, jinekomasti ve/veya küçük testislerle ortaya çıkabilir. Genellikle toplum ortalamasından daha kısa boyludurlar, normal bilişsel gelişim gösterirler (28). Laboratuvar bulguları hipergonadotropik

hipogonadizm, azospermi ve 46, XX karyotipidir. Küçük testisler, azospermi ve hipogonadizm büyük ölçüde nispeten az sayıda gen içeren ancak spermatogenez ve testosteron üretimi için gerekli olan, Y kromozomunun eksikliğinden kaynaklanmaktadır. SRY-negatif vakalarda (%10) genellikle ambiguous genitalya (belirsiz cinsiyet) ve zayıf virilizasyon görülür ve bu nedenle genellikle doğumda veya doğumdan hemen sonra teşhis edilir (28). Bu serimizde bir olgumuzda 46,XX kromozom kuruluşuna ek SRY pozitifliği saptadık. Yetişkinliğe kadar herhangi bir şikayeti olmayan olgu; ancak infertilite sebebiyle tetkik edildiğinde tanı almış oldu.

45,X/46,XY mozaikliği ise, cinsiyet gelişim bozukluklarının önemli bir komponentidir ve heterojen bir kliniğe sahiptir (29). Gonadal karyotip, mozaik hastalar arasında klinik varyasyonun belirlenmesinde özellikle önemli olmasına rağmen, kromozomal yapı genellikle periferik lenfositlerde incelenir. Gonadal farklılaşmadaki değişiklikler, bilateral çizgi görünümünden bilateral disgenetik testislere, görünüşte "normal" testislere kadar değişken olabilir, esas olarak, embriyonik gelişim sırasında gonadlardaki mozaik hücresel bileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve örneğin asimetrik bir gelişme olabilir (örneğin, bir tarafta bir çizgi ve bir disgenetik testis veya nadiren, diğer tarafta normal bir testis).

## SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız özellikle Trakya Bölgesi'nde, kromozomal anormallikler ve AZF delesyonlarının neden olduğu erkek infertilite vakalarının bulgularını sunmaktadır. AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinin delesyonu anormal spermatogenez ile ilişkilidir ve AZFa ve AZFb bölgelerin tam delesyonlarında sperm elde edilme imkanı olmamasına rağmen, AZFc delesyonları veya AZFa-b kısmi delesyonları olan erkeklerin çoğunda sperm elde etme imkanı mevcuttur. Yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olan AZF delesyonlu bireylerin, bu delesyonu erkek çocuklarına aktaracağı bilinmeli ve genetik danışmada mutlaka belirtilmelidir.

**Etik Komite Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan etik komite onayı alınmamıştır

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**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 the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018;62:2-10. [CrossRef]
2. Heidary Z, Saliminejad K, Zaki-Dizaji M, Khorram Khorshid HR. Genetic aspects of idiopathic asthenozoospermia as a cause of male infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2018;1-10. doi: 10.1080/14647273.2018.1504325. [Epub ahead of print] [CrossRef]
3. Hwang K, Yatsenko AN, Jorgez CJ, Mukherjee S, Nalam RL, Matzuk MM, et al. Mendelian genetics of male infertility. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:E1-E17. [CrossRef]
4. Koh E, Sin HS, Fukushima M, Namiki M. Azoospermia factor and male infertility. *Reprod Med Biol* 2010;9(3):129-37. [CrossRef]
5. Lee HD, Lee HS, Park SH, Jo DG, Choe JH, Lee JS, et al. Causes and classification of male infertility in Korea. *Clin Exp Reprod Med* 2012;39(4):172-5. [CrossRef]
6. Alimardanian L, Saliminejad K, Razi S, Ahani A. Analysis of partial azoospermia factor c deletion and DAZ copy number in azoospermia and severe oligozoospermia. *Andrologia* 2016;48(9):890-4. doi.org/10.1111/and.12527 Epub 2016 Jan 14. [CrossRef]
7. Mokánszki A, Ujfalusi A, Gombos É, Balogh I. Examination of Y-Chromosomal Microdeletions and Partial Microdeletions in Idiopathic Infertility in East Hungarian Patients. *J Hum Reprod Sci* 2018;11(4):329-36. [CrossRef]
8. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev* 1999;53(1):27-41. [CrossRef]
9. Sciarra F, Pelloni M, Faja F, Pallotti F, Martino G, Radicioni AF, et al. Incidence of Y chromosome microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):833-42. [CrossRef]
10. Kim SY, Kim HJ, Lee BY, Park SY, Lee HS, Seo JT. Y Chromosome Microdeletions in Infertile Men with Nonobstructive Azoospermia and Severe Oligozoospermia. *J Reprod Infertil* 2017;18(3):307-15.

11. Balkan M, Tekes S, Gedik A. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with Oligozoospermia and Azoospermia in Southeast Turkey. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(11-12):559-65. [\[CrossRef\]](#)
12. Samli H, Samli MM, Solak M, Imirzalioglu N. Genetic anomalies detected in patients with non-obstructive azoospermia and oligozoospermia. *Arch Androl* 2006;52(4):263-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):14. [\[CrossRef\]](#)
14. Sabbaghian M, Mohseni Meybodi A, Rafeae A, Saba S, Zamanian M, Sadighi Gilani MA. Sperm retrieval rate and reproductive outcome of infertile men with azoospermia factor c deletion. *Andrologia* 2018;50(7):e13052. doi: 10.1111/and.13052. Epub 2018 Jun 19. [\[CrossRef\]](#)
15. Gürkan H. Y kromozomu mikrodelesyonu ve fertilitiyi etkileyen Y kromozomu genleri. Çeple K, Öztürk Ş, editörler. *İnfertilite ve Genetik Yönü*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2019;25-31.
16. Cetinkaya M, Onem K, Zorba OU, Ozkara H, Alici B. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cut off Values for Sperm Retrieval. *Urol J* 2015;12(6):2436-43.
17. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell only syndrome. *Mol Hum Reprod* 2001;7:987-94. [\[CrossRef\]](#)
18. Perrin J, Metzler-Guillemain C, Karsenty G, Grillo JM, Mitchell MJ, Guichaoua MR. Meiotic arrest at the midpachytene stage in a patient with complete azoospermia factor b deletion of the Y chromosome. *Fertil Steril* 2006;85(2):494. e5-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Longepied G, Saut N, Aknin-Seifer I, Levy R, Frances AM, Metzler-Guillemain C, et al. Complete deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2655-63. [\[CrossRef\]](#)
20. Totonchi M, Meybodi AM, Boroujeni PB, Gilani MS, Almadani N, Gourabi H. Clinical data for 185 infertile Iranian men with Y-chromosome microdeletion. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(8):847-853. [\[CrossRef\]](#)
21. Kumtepe Y, Beyazyurek C, Cinar C, Ozbey I, Ozkan S, Cetinkaya K, et al. A genetic survey of 1935 Turkish men with severe male factor infertility. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):465-74. [\[CrossRef\]](#)
22. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;18:1660-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Patrat C, Bienvenu T, Janny L, Faure AK, Fauque P, Aknin-Seifer I, et al. Clinical data and parenthood of 63 infertile and Y-microdeletted men. *Fertil Steril* 2010;93:822-32. [\[CrossRef\]](#)
24. Alves C, Carvalho F, Cremades N, Sousa M, Barros A. Unique (Y;13) translocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. *Eur J Hum Genet* 2002;10(8):467-74. [\[CrossRef\]](#)
25. Brisset S, Izard V, Misrahi M, Aboura A, Masoux S, Ferlicot S, et al. Cytogenetic, molecular and testicular tissue studies in an infertile 45,X male carrying an unbalanced (Y;22) translocation: case report. *Hum Reprod* 2005;20(8):2168-72. [\[CrossRef\]](#)
26. Gao M, Pang H, Zhao YH, Hua J, Tong D, Zhao H, et al. Karyotype analysis in large sample cases from Shenyang Women's and Children's hospital: a study of 16,294 male infertility patients. *Andrologia* 2017;49(4). [\[CrossRef\]](#)
27. Wu QY, Li N, Li WW, Li TF, Zhang C, Cui YX, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, xx testicular disorder of sex development with sry-positive. *BMC Urology* 2014;14:70 [\[CrossRef\]](#)
28. Anik A, Catli G, Abaci A, Bober E. 46,xx male disorder of sexual development: A case report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2013;5:258-260. [\[CrossRef\]](#)
29. Andrade JG, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. 46, XY and 45, X/46, XY testicular dysgenesis: similar gonadal and genital phenotype, different prognosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:331-4. [\[CrossRef\]](#)

# NOONAN SENDROMU'NUN PRENATAL TANISINDA *PTPN11* GEN ANALİZLERİNİN ETKİNLİĞİ

## THE EFFECTIVENESS OF *PTPN11* GENE ANALYSIS IN THE PRENATAL DIAGNOSIS OF NOONAN SYNDROME

Güven TOKSOY<sup>1\*</sup>, Fatih TEPGEÇ<sup>1,2\*</sup>, Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ<sup>3</sup>, İbrahim Halil KALELİOĞLU<sup>3</sup>, Selma DEMİR<sup>4</sup>, Recep HAS<sup>3</sup>, Atıl YÜKSEL<sup>3</sup>, Zehra Oya UYGUNER<sup>1</sup>, Seher BAŞARAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Premed Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Trakya Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

\*\*1. ve 2. yazar çalışmaya eşit katkıda bulunmuşlardır.

**ORCID IDs of the authors:** G.T. 0000-0002-8103-9980; F.T. 0000-0001-8413-6949; T.S.S. 0000-0001-5482-9429; İ.H.K. 0000-0002-5504-2166; S.D. 0000-0002-0964-5513; R.H. 0000-0002-1372-8506; A.Y. 0000-0002-6487-0860; Z.O. U.0000-0002-2035-4338; S.B. 0000-0001-8668-4746

**Cite this article as:** Toksoy G, Tepgec F, Sarac Sivrikoz T, Kalelioglu IH, Demir S, Has R, et al. The Effectiveness of *PTPN11* gene analysis in the prenatal diagnosis of Noonan syndrome. J Ist Faculty Med 2021;84(1):34-9. doi: 10.26650/IUITFD.2020.803356

### ÖZET

**Amaç:** Hücre büyüme, farklılaşma, yaşlanma ve siklus düzenlenmesinde önemli rol oynayan RAS-MAPK (Rat-sarcoma-Mitogen-activated-protein-kinase) yolağında bulunan 29 gendeki dominant patojenik varyantların yol açtığı klinik grup "Rasopatiler" olarak adlandırılır. En sık gözlenen Noonan sendromu (NS)'dur. Olguların ~%50'sinde NS ilişkili *PTPN11* varyantları saptanır ve bu varyantların %90'ı peptidin N-önündeki ilk SH2 ve C-yönündeki katalitik domainini kodlayan bölgelerde ortaya çıkar. Prenatal evrede artmış nokal kalınlık (NT) ve ayrıca kistik higroma, plevral efüzyon ve asit gibi lenfatik sistem anomalilerinin yanı sıra kardiyak anomaliler, polihidramnios, ekstremitte kısalığı ve makrosefali NS'nin bulguları arasında sayılır. *PTPN11* ilişkisi, kromozom anomalisi dışlanmış NT bulgusu olan fetüslerin %2-3'ünde, ek NS bulgusu olanlarda ise >%10 olarak bildirilmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda, NS ilişkili Ultrasonografi (USG) bulgusu olan, kromozom anomalisi dışlanmış 246 prenatal olguda, farklı yaklaşımlarla çalışılan *PTPN11* gen analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 200'ünde genin hedef ekzonları (ekzon 3, 4, 7, 8, 13 ve 14), 46 olguda ise tüm gen Sanger dizileme yöntemi ile incelendi.

**Bulgular:** Genel seride beş olguda (%2) ikisi *novel* olan (p.P107S ve p.M504T) beş farklı varyant hedeflenmiş ekzonlarda saptandı. Bu beş olgunun ikisinde izole NT ve üçünde çoklu USG bulguları mevcuttu. *PTPN11* varyantı saptanmayan altı olguda, Rasopati

### ABSTRACT

**Objective:** Dominant pathogenic variants in 29 RAS-MAPK (Rat-sarcoma-Mitogen-activated-protein-kinase) pathway genes, important for the regulation of cell growth, differentiation, aging and cell-cycle, are responsible for RASopathies, Noonan syndrome (NS) is the most common form. *PTPN11* variants are detected in 50% of the cases, 90% being identified in the first SH2 and in the catalytic domain at the N- and C-terminals of the peptide, respectively. Increased nuchal translucency (NT), lymphatic system anomalies (cystic hygroma, pleural effusion, ascites), cardiac anomalies, polyhydramnios, short limb and macrocephaly are the NS-associated prenatal findings. *PTPN11* association is reported in 2-3% of normal karyotyped fetuses with NT and in >10% when other NS findings are included.

**Material and Method:** *PTPN11* analysis with different approaches in 246 normal karyotyped prenatal cases with NS-associated USG findings were retrospectively evaluated. The targeted *PTPN11* regions in 200 and the whole gene structure of 46 cases were examined by Sanger sequencing.

**Results:** Pathogenic variants, including two *novel* variants (p.P107S and p.M504T), were identified in two fetuses with isolated NT and in three fetuses with multiple USG findings, leading to a 2% of detection rate, all found in targeted exons. Two of six cases, further investigated for targets of four Rasopathy genes, had causative genes in *SOS1*. One of three terminated

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** toksoyg@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 06.10.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.12.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 07.12.2020 • **Kabul/Accepted:** 08.12.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 28.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

ilişkili diğer dört genin hedef bölge analizinde, iki olguda *SOS1* ve gebelik terminasyonu yapılan üç olgunun birinde hedeflenmiş gen panel testinde *RAF1* geninde ilişkili patojenik varyantlar saptandı. NS ilişkili patojenik varyant saptama oranı hem izole NT grubunda hem de çoklu USG bulgulu grupta %2,3 idi.

**Tartışma:** Rasopatilerin %50'sinden sorumlu olan *PTPN11* genindeki patojenik varyantların %90'ı hedef ekzonlarda yer almaktadır. Bu nedenle, ilk aşamada *PTPN11* hedef ekzon analizi yapılmasının, patogenezin açıklanamadığı olgularda ise genin diğer ekzonlarının ve Rasopati ilişkili diğer genlerin incelenmesinin fayda-maliyet açısından uygun bir yaklaşım olduğu belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** *PTPN11*, Noonan sendromu, artmış nuchal kalınlık, kistik higroma, plevral efüzyon

fetuses, investigated for the targeted-gene panel, had a causative gene in *RAF1* genes. Both the isolated NT and multiple USG finding groups revealed an equal detection rate of 2.3%.

**Discussion:** *PTPN11* is responsible for 50% of RASopathies and 90% of the pathogenic variants are delineated in the targeted exons. The rational, cost-effective approach for the clarification of the genetic basis of RASopathies is screening the addressed exons of *PTPN11* followed by the other exons and other RASopathy related genes.

**Keywords:** *PTPN11*, Noonan syndrome, increased nuchal translucency, cystic hygroma, pleural effusion

## GİRİŞ

Ras-mitogen-activated protein kinase (RAS-MAPK) yolunda yer alan genler, hücre siklusunun düzenlenmesinde, hücre farklılaşmasında, yaşlanma ve normal gelişmenin tüm önemli basamaklarında etkindir (1). Bu genlerde dominant etkide gerçekleşen değişimler, genetik olduğu kadar klinik bulguların da heterojenliği nedeniyle, Noonan sendromu (NS), Lentijnli Noonan sendromu (LEOPARD-NSML), Costello sendromu (CS), Cardio-Faciocutaneous sendrom (CFCS), Legius sendromu (LS) gibi farklı isimlerle tanımlanır. RAS-MAPK yolak hastalıkları dünyada en sık görülen (1:1000–2500) grup hastalıklardan olup "Rasopatiler ya da Noonan spektrumu hastalıkları" olarak adlandırılmışlardır (2). Rasopatiler içinde de en sık gözlenen NS olup olguların %50'sinde *PTPN11* geni mutasyonları saptanır (3).

NS'da gözlenen fenotipik bulgular; geniş alın, dolgun dudak yapısı, epikantal kıvrım, göreceli makrosefali, aşağı eğimli palpebral fissürler, pulmoner valf stenozu, hipertrofik kardiyomyopati, büyüme ve gelişme geriliği, kansere yatkınlık, göğüs kafesi deformiteleri, kısa boy, saç anomalileri, cilt anomalileri, yutma güçlüğü olarak ve pıhtılaşma bozuklukları (uzamış kanama zamanı) sayılabilir (2). NS ve CFC sendromu'nda gözlenen ek bulgular ise derin oluklu filtrum, yukarı yerleşimli kulaklar, yüksek damak, hipertelorizm, pitoz, kardiak septal defektler, görme bozuklukları ve lenfatik sistem anomalileridir (4). Bulgular arasında lenfatik anomalilere bağlı olarak gelişen nuchal sıvı artışı (*nuchal translucency*=NT), kistik higroma, ödem ve plevral efüzyon, uzun kemiklerde kısalık (<5p), polihidramniyos, kardiyak anomaliler, makrozomi, makrosefali (>90 per) ve renal anomaliler farklı ilerleyen gebelik evrelerinde uygulanan fetal USG incelemeleri ile saptanabilmektedir. Trizomi 21 ve birçok kromozom anomalisinde de gözlenebilen bu anomalilerin varlığında, genetik tanı için invaziv girişim önerilerek karyotip analizi ve moleküler sitogenetik testler (mikroarray, aCGH) uygulanmakta, bu testlerde herhangi bir anomali saptanmayan olgularda, Rasopati spektrumu hastalıklarının araştırılması gerekmektedir (5-7). Klinik bulgulardan artmış NT, 11-14. hafta tarama testinin en önemli parametresi olup, ölçümü her

gebelikte önerilmektedir (8, 9). Gebeliklerin %1'inde, NT ölçümü >3,5 mm saptanmakta ve invaziv girişim ile fetal kromozom analizi, normal karyotip saptanan örneklerde ise NS ayırıcı tanıda yer aldığından, özgün moleküler analizler uygulanmaktadır. NS spektrumu ilişkili olabilecek diğer USG bulguların (asit, plevral efüzyon, kistik higroma, vd) varlığında da bu yaklaşım izlenmektedir (1, 10, 11).

Günümüzde, NS ile ilişkili bugüne kadar 29 gen (*A2ML1*, *BRAF*, *CBL*, *CDC42*, *HRAS*, *KAT6B*, *KRAS*, *LZTR1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MAP3K8*, *MRAS*, *NF1*, *NRAS*, *NSUN2*, *PPP1CB*, *PTPN11*, *RAF1*, *RALA*, *RASA2*, *RIT1*, *RRAS*, *RRAS2*, *SHOC2*, *SOS1*, *SOS2*, *SPRY1* ve *ZNF526*) tanımlanmıştır. İlerleyen genetik araştırmalar spektrum ilişkili bilinen gen sayısının zamanla artmasına, henüz tanımlanmamış genlerin de olabileceğine işaret etmekte, öte yandan prenatal tanı sürecini de güçleştirmektedir. Ancak, spektrum içinde NS'nun en sık gözlenen sendrom olması, mutasyonlarının yarısının *PTPN11* geninde gösterilmesi ve bu mutasyonların da özellikle belli ekzonlarda kümelenmiş bulunması, moleküler test algoritmasına hızlı ve maliyeti düşük aşamaların konmasına fırsat sağlamıştır. *PTPN11* (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11*) geni, 12q24.13 de lokalize, 593 aminoasit kodlayan 15 ekzonlu bir gendir. İnsan mutasyon veritabanı 2020.1 (HGMD®) verilerine göre, *PTPN 11* geninde saptanmış farklı mutasyonların ekzonlara göre dağılımları; ekzon 3'de %35, ekzon 13'de %19,6, ekzon 7'de %11,9, ekzon 8'de %8,4, ekzon 4, 12 ve 14'de %2,2, ekzon 2, 6, 10 ve 11'de %2,1, ekzon 5'de %1,4 ve ekzon 1 ve 9'da %0,7 olup ekzon 15 de mutasyon bildirilmemiştir (1, 12).

OMIM ve literatür bilgilerine göre patojenik varyantlar belirli ekzonlarda (ekzon 2, 3, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 14) yığılım göstermekte, tüm mutasyonların %35-73'ü ekzon 3'de, %20-40'ı ekzon 8'de, %10-13'ü ise ekzon 13 de saptanmaktadır (11, 13, 14). Bu bilgiler, postnatal olgularda sadece ekzon 3, 7, 8, 13'ün incelenmesiyle mutasyon saptanma oranının %85-90'a ulaşabildiğini göstermektedir. Prenatal tanı yaklaşımında da benzer bir algoritmanın uygulanmasının test maliyeti ve hızlı sonuç eldesi için akılcı olduğu düşünülmektedir (1, 10, 11). Yeni nesil dizileme

(YND) teknolojilerinin uygulanması bu hastalık grubunda ilişkili bilinen tüm genlerin panel olarak incelenmesine olanak sağlamaktadır. Buna karşın büyük veriden elde edilen, ilişkili olup olmadığı bilinmeyen, çok sayıda nedensel ya da rastlantısal varyantların saptanması, analiz ve yorumlamada büyük sorunlar yaratabilmektedir (2).

Çalışmamızda, kromozom anomalisi dışlanmış, USG bulgusu/ları ile NS'nun ayırıcı tanıda yer aldığı 246 olgu farklı moleküler tanı yaklaşımıyla incelendi; 1) *PTPN11* geni hedef ekzon Sanger dizileme, 2) *PTPN11* geni tüm ekzon Sanger dizileme, 3) *PTPN11* geninde mutasyon saptanmayan olgularda diğer 4 genin (*RAF1*, *KRAS*, *SOS1*, *SHOC2*) hedef ekzonlarında Sanger dizileme. Ayrıca USG bulguları nedeniyle sonlandırılan üç post mortem olguda Rasopati ilişkili 16 gen içeren panel testi ile inceleme yapıldı. Bu çalışmada farklı moleküler genetik test yaklaşımlarının taniya katkısı irdelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2011-2019 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD' na İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum AD ve PREMEDI Genetik Hastalıkları Tanı merkezinden yönlendirilen, ilk trimesterde NT ölçümü 3,1 mm ve üzerinde saptanan veya sendrom ilişkili USG bulgusu (lenfatik sistem anomalileri, kalp anomalileri gibi) bulunan, karotip analizi normal, bilgilendirilmiş onam formu alınmış 246 olgu dahil edildi.

Tüm prenatal olguların kazanılmış dokularından (amniyotik sıvı, fetal kordon kanı, koryon villus), ve üç post mortem olgudan alınan deri biyopsi örneğinden standart kolon pürifikasyon yöntemi (Qiagen) ile genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Sanger dizileme için özgün PCR primerleri tasarlandı. Literatür ve veritabanı incelemelerinden elde edilen bilgilerle Rasopati panelinde bulunması gereken genler tespit edildi ve bu genlerin

multipleks primer tasarımları Ion Ampliseq sisteminde gerçekleştirildi. Sanger dizilemede ABI 3500 kapiller elektroforez sistemi, YND çalışmaları IonTorrent S5XL dizileme platformunda gerçekleştirildi. Üç farklı yaklaşımın sonuçları değerlendirildi;

1. *PTPN11* geni (NM\_002834.5; NP\_002825.3) hedef ekzonlar (3, 4, 7, 8, 13, 14) için Sanger dizileme (n=200)
2. *PTPN11* geni tüm ekzonlar için Sanger dizileme (n=46)
3. *PTPN11* tüm gen dizi analizi normal sonuçlanan olgularda 4 genin (*RAF1* (NM\_002880), *KRAS* (NM\_033360), *SOS1* (NM\_005633), *SHOC2* (NM\_007373)) hedef ekzonları için Sanger dizileme (n=6)

*PTPN11* geni hedef ekzon analizinde patojenik varyant saptanmayan ve USG bulguları nedeniyle sonlandırılan üç gebeliğe ait DNA örneği, mutasyon saptanma sıklığı diğerlerine göre daha yüksek olan 16 gen (*BRAF*, *CBL*, *HRAS*, *KAT6B*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *SHOC2*, *SOS1*, *RIT1*, *NF1*, *SPRED1*, *RRAS*) için hedef panel yaklaşımıyla YND tekniği kullanılarak incelendi.

Çalışma, retrospektif arşiv çalışması olduğu için, etik komite başvurusu yapılmamıştır.

## BULGULAR

Olguların anne ve baba yaşı ortalamaları sırası ile 31 (18-45) ve 34,5 (23-57) idi. Olgu grubunda invaziv girişimlerin 147'si (%59,8) 10-14 gebelik haftası (GH), 86'sı (%34,9) 15-24 GH, 16 'sı 25 ve üstü GH'da uygulandı (ortalama 16,7 GH). İnvaziv girişimlerin 68'i amniyosentez, 154'ü koryon villus biyopsisi, 24'ü ise kordosentez ile gerçekleşti.

Seride, *PTPN11* geni hedef ekzon analizi ile incelenen 200 olgunun ikisinde ve genin tüm ekzonlarının analiz edildiği 46 olgunun üçünde mutasyon saptandı ancak bu mutasyonlar da hedef ekzonlarda yer almakta idi (Tablo 1).

**Tablo 1:** Patojenik varyant saptanan olguların klinik ve USG bulguları ile ilişkili varyantların listesi.

Olgu no	GH	NT (mm)	USG bulguları	Gen	Ekzon; nükleotid; peptid	Literatür
	22	7	Artmış EP	<i>PTPN11</i>	Ex 13; c.1529A>C; p.Q510P	(15)
2	13	3,7	Artmış NT	<i>PTPN11</i>	Ex 13; c.1511T>C; p.M504T	<b>Novel</b>
3	13	18	Artmış NT, kistik higroma, generalize ödem, hipoplastik sol kalp, pelvis renalis dilatasyonu, uni. polidaktili (ayakta)	<i>PTPN11</i>	Ex 3; c.218C>T; p.T73I	(6)
4	29	N	PE, sol hidrotoraks, polihidramniyos	<i>PTPN11</i>	Ex 3; c.319C>T; p.P107S	<b>Novel</b>
5	19	N	PE, kısa femur ve ulna, çilek kafa görünümü, TUA	<i>PTPN11</i>	Ex 4; c.417G>C; p.E139D	(16)
6	20	>3,5	Artmış NT	<i>SOS1</i>	Ex 6; c.755T>C; p.I252T	(17)
7	15	12	Artmış NT, kistik higroma, yaygın asit, sağ aortik ark, piyelektazi	<i>SOS1</i>	Ex 6; c.755T>C; p.I252T	(17)
8	20		Kistik higroma	<i>RAF1</i>	Ex 7; c.775T>C; p.S259P	(18)

GH: gebelik haftası, PE: plevral efüzyon, EP: ense plisi, NT: nukal kalınlık (nuchal translucency), TUA: tek umbilikal arter, uni.: unilateral, ex: ekzon

Böylece, *PTPN11* geninde mutasyon saptama oranı %2,03 olarak belirlendi.

*PTPN11* geninde mutasyon saptanmayan, 6 olgunun *RAF1*, *KRAS*, *SOS1*, *SHOC2* genleri için hedef ekzon incelemeleri ile olguların ikisinde *SOS1* geninde mutasyon saptandı.

*PTPN11* geni hedef ekzon analizinde patojenik varyant saptanmayan ve YND yöntemi ile 16 gen için incelenen postmortem üç olgunun birinde *RAF1* geninde mutasyon saptandı.

## TARTIŞMA

Noonan spektrumu hastalıklarının sık (1:1000-1:2500) görülmesi, postnatal olguların yaklaşık yarısında tek bir gendeki değişimlerin sorumlu tutulması, bazı bulguların erken dönem fetal USG incelemelerinde dahi saptanabilmesi, ilişkili USG bulgularının varlığında, kromozom analizleri normal sonuçlanan olgularda invaziv girişimden kazanılan materyal kullanılarak moleküler analizlerin yapılmasının prenatal tanıya önemli katkılar getirdiğini göstermektedir (6, 18, 19). Lee ve ark. (2009) prenatal USG bulgularına (NT ve kistik higroma) dayanarak 134 fetusta *PTPN11* geni analiz sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, mutasyon prevalansının kistik higroma için %16 ve NT için %2 olduğunu bildirmiştir (20). Tüm çalışma grubumuzda da *PTPN11* gen mutasyon oranı %2 iken, bu oran kistik higroma olgularında %13,3'e (2/15) ulaşmaktaydı. *PTPN11* gen mutasyon oranını USG bulgusuna göre değerlendirdiğimizde izole NT/ense pilisi artışı bulunan 88 olgudan ikisinde (%2,3) ve multipl USG bulgusu olan 132 olgudan üçünde mutasyon (%2,3) saptanması literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Myers ve ark. (2014) normal karyotip saptanan, US bulgulu 75 fetusta en sıklıkla mutasyon gözlenen 4 gen için moleküler analiz yaparak %17,3 oranına (13/75) ulaşmışlardır (21). Leach ve ark. (2019) ise 845 fetusta 10 gen için yaptıkları YND çalışmasında, olguların %8,5'ünde (72 olgu) patojenik/olası patojenik varyant saptamışlardır. *PTPN11* gen mutasyonları bu seride tüm mutasyonların %37,8'sini oluşturmuş, bunu %27'lik oranla *SOS1* geni izlemiştir (22). Serimizde de *PTPN11* gen mutasyonları dışlanmış olgularda *SOS1* geni 2 olgu ve *RAF1* geni ilişkisi tek olguda gösterilerek literatürle uyumlu bulunmuştur. Hakami ve ark. (2016), prenatal ve postnatal bulgular ile NS düşünülen 212 yenidoğanda 13 gen içeren bir panel uygulamasında 31'i *PTPN11* geninde (%67,4) olmak üzere olguların 46'sında mutasyon saptamışlardır. Bu çalışmada, mutasyon saptanan 46 olgunun 31'inde izole USG bulgusu olduğu bildirilmişti. Mutasyon oranı izole kistik higroma bulgulu olgularda %64,5 iken artmış NT olgularında %19,3 idi. Bu sonuçlara dayanarak prenatal olgularda *PTPN11*, *RAF1* ve *KRAS* genlerinin mümkünse *BRAF* ve *MAP2K1* genlerinin de incelenmesi önerilmişti (6).

Literatür taramalarında *PTPN11* geni ekzon 3, 4, 7, 8, 13 ve 14'ü içeren hedef ekzon analizlerinde post-natal olguların ~%90'nında patojenik varyant saptanabileceği ön görülmektedir (11-14, 23). Çalışmamızda da gerek hedef ekzon analizi gerekse tüm gen dizileme ile *PTPN11* geninde saptanan mutasyonların tümünün hedef ekzonlarda bulunması, prenatal tanıda ilk aşamada *PTPN11* geninin hedeflenmiş 6 ekzonunun Sanger dizileme ile analizinin doğru bir yaklaşım olduğu görüşünü desteklemektedir.

*PTPN11* mutasyonu saptanan beş olgunun ikisi izole olmak üzere üçünde artmış NT/ense pilisi, ikisinde plevral efüzyon ve birinde kistik higroma gibi lenfatik sistem bulguları, birer olguda kardiyak, renal ve ekstremitte bulguları mevcuttu. İzole NT/ense pilisi olan iki olguda 13. ekzon-da farklı değişimler saptandı. Bu değişimlerden p.Q510P değişimi daha önce postnatal NS olgularında bildirilmiş olmakla beraber prenatal olgularda bildirilmemişti. İzole NT/ense pilisi olgularının diğerinde 13. ekzon saptanan p.M504T değişiminin novel varyantın paternal kalıtmı olduğu anlaşıldı. Babanın fenotipik olarak normal olduğu görüldü. Bu değişim Varsome (*The Human Genomics Community*) açık veri tabanının ACMG-2015 (American Journal of Medical Genetics) kriterlerinden; (PM1-strong) mutasyonların sık saptandığı bölgede (*hot spot*) yer alması (24), (PM2-moderate) saptanan varyantın Genome-Ad veritabanında bulunmaması, (PM5-moderate) aynı pozisyonda valin ve lösin değişimlerinin klinikle ilişkisinin bildirilmiş olması (3, 11), (PP2-supporting) *PTPN11*'deki hastalık ilişkili varyantların %95,5'inin patojenik ve patojenik varyantların da %51'inin yanlış anlamlı olması, (PP3-supporting) 21 farklı tahmin programının tümünün patojenik tahmin vermesi hastalık ilişkisi vermiş olması kriterleri nedeni ile patojenik olarak sınıflanmıştır (25, 26). Diğer otozomal dominant (OD) geçişli hastalıklarda olduğu gibi aynı aileden ya da farklı aileden aynı *PTPN11* mutasyonu taşıyan bireylerin ekspresyon farklılıklarının ortaya çıkardığı klinik heterojenite bilinen bir durumdur (27, 28). Bu ailede de doğum sonrası ve adölesan süreçte yapılacak klinik takip saptanan varyantın fenotipik etkisinin daha iyi değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda saptadığımız diğer novel değişim (c.319C>T, p.P107S) çoklu USG bulguları gözlenen bir olguda saptanmış olup kodladığı SH2 domaininde prolin amino asitinin serine dönüşümüne neden olmaktadır. Fetusun anne ve babasında saptanmayan ve gonadal mozaisizm dışlanamamakla birlikte *de novo* kalıtıldığı düşünülen bu varyant ACMG-2015 kriterlerinden (25); (PM2-moderate) saptanan varyantın GenomeAd veritabanında bulunmaması, (PP2-supporting) *PTPN11*'deki hastalık ilişkili varyantların %95,5'inin patojenik ve patojenik varyantların da %51'inin yanlış anlamlı olması, (PP3-supporting) 21 farklı tahmin programından FTHMM, MVP, MutPred ve REVEL hariç 17 sinin patojenik tahmin vermiş olması kriterleri nedeni ile klinik önemi bilinmeyen varyasyon (*VUS:variant of uncertain significance*) statüsünde sınıflanmıştır (25, 26).



Prolin-Serin değişimleri fosforilasyon olasılığı taşıdığından, NetPhos 3.1 Server fosforilasyon tahmin aracı kullanıldığında 107. pozisyonda bulunan serin için 0,797 skorla spesifik olmayan kinaz aktivitesi ve 0,541 skorla (olasılık; düşük 0→1 yüksek) Casein kinaz fosforilasyonu tahmini alınmıştır. Yanlış anlamlı değişim bulunan aminoasit pozisyonunun protein lokasyonuna bakıldığında 103 ile 111. aminoasitler aralığının iki SH domaininin katlanmasında işlev gördüğü (N-SH2/C-SH2 linker) bildirilmektedir (29, 30). Daha önce bu bölgede 106. ve 110. pozisyonda saptanan p.D106A, p.D106G, p.E110A, p.E110K değişimleri Noonan sendromu ile ilişkilendirilmiştir (13, 28, 31-33). Tahmin programlarının patojenik özelliğine işaret etmesi, klinik ve USG bulguların *PTPN11* patolojileri ile uyumlu görülmesi ve değişimin *de novo* oluşması p.P107S'nin hastalık ilişkili olma olasılığını desteklemiştir.

Çoklu USG patolojisi olan bir olguda saptanan p.T73I değişimi, izole hidrops fetalis bulgulu bir prenatal olguda bildirilmişti. Çoklu ultrason patolojili olguda saptanan p.E139D değişimi ise birisi izole hidrops bulgulu ve diğeri çoklu USG bulgusu taşıyan iki prenatal olguda bildirilmişti (18). Literatürdeki *PTPN11* mutasyonu saptanan prenatal olguların mutasyonu ile USG bulguları incelendiğinde aynı mutasyonun hem izole hem de çoklu bulgu ile birlikteliği gösterdiği gözlenmektedir. USG bulgusu açısından yaklaşıldığında spesifik bir genotip fenotip ilişkisi bildirilmemiştir (6, 16, 18, 20).

*SOS1* geninde aynı patojenik varyantın gösterildiği iki olgunun USG bulguları birbirinden farklı idi. Olgulardan birinde izole NT artışı (>3,5 mm), diğesinde NT artışına (12 mm) ek olarak kistik higroma, asit, sağ aortik ark, piyelektazi bulguları bulunmaktaydı. Bu durum OD hastalıkların ekspresivite farkı ile ortaya çıkan formlarla uyumludur. Ayrıca *PTPN11*'in olduğu kadar *SOS1* patojenik varyantlarının da benzer klinik tablodan sorumlu olması, OD hastalıklarda lokus heterojenitesi olarak açıklanan ve belli bir klinik spektrumdan farklı kromozomal lokusta yerleşik genlerin aynı ya da farklı kalıtım modelleri ile ortaya çıkabilmesi durumu ile de uyumludur.

Çalışma sonuçlarına göre, artmış NT bulgusu olan ve invaziv girişim yapılan gebeliklerde fetal kromozom analizinde anomali saptanmayan tüm olgularda Rasopati *PTPN11* geninin seçilmiş ekzonların incelenmesi, bu incelemenin normal sonuçlananlarda literatür bilgileri ışığında belirli genlerin seçilmiş ekzonlarının dizilenmesi USG bulgularına da bağlı olarak taniya en az %2 katkı sağlamaktadır. Bir sonraki aşamada ise YND yöntemi ile bilinen diğer genlerin incelenmesi, moleküler tanı alamayan olgularda yeni genlerin tanımlanması için tüm ekzom, tüm genom analizlerinin yapılması, olası kopya sayısı değişiklikleri için genomun büyük delesyon, duplikasyon ve yeniden düzenlenmeler açısından incelenmesi taniya yönelik araştırmalara katkı sağlayacaktır.

**Etik Komite Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan etik komite onayı alınmamıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**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 the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: Novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008;29(8):992-1006. [CrossRef]
2. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genom Hum G.* 2013;14:355-69. [CrossRef]
3. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29(4):465-8. [CrossRef]
4. Jindal GA, Goyal Y, Burdine RD, Rauen KA, Shvartsman SY. RASopathies: unraveling mechanisms with animal models. *Dis Model Mech* 2015;8(8):769-82. [CrossRef]
5. Lin AE, O'Brien B, Demmer LA, Almeda KK, Blanco CL, Glasow PF, et al. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenat Diagn* 2009;29(7):682-90. [CrossRef]

6. Hakami F, Dillon MW, Lebo M, Mason-Suares H. Retrospective study of prenatal ultrasound findings in newborns with a Noonan spectrum disorder. *Prenat Diagn* 2016;36(5):418-23. [\[CrossRef\]](#)
7. Renna MD, Pisani P, Conversano F, Perrone E, Casciaro E, Renzo GC, et al. Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. *World J Radiol* 2013;5(10):356-71. [\[CrossRef\]](#)
8. Jackson M, Rose NC. Diagnosis and management of fetal nuchal translucency. *Semin Roentgenol* 1998;33(4):333-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Hyett J, Thilaganathan B. First trimester screening for fetal abnormalities. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11(6):563-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Hung CS, Lin JL, Lee YJ, Lin SP, Chao MC, Lo FS. Mutational analysis of *PTPN11* gene in Taiwanese children with Noonan syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007;106(2):169-72. [\[CrossRef\]](#)
11. Athota JP, Bhat M, Nampoothiri S, Gowrishankar K, Narayanachar SG, Puttamalles V, et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with *PTPN11* mutations. *BMC Med Genet* 2020;21(1):50. [\[CrossRef\]](#)
12. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 2014;133(1):1-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002;70(6):1555-63. [\[CrossRef\]](#)
14. Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillissen-Kaesbach G, et al. Spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2003;11(2):201-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Keren B, Hadchouel A, Saba S, Sznajder Y, Bonneau D, Leheup B, et al. *PTPN11* mutations in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience. *J Med Genet* 2004;41(11):e117. [\[CrossRef\]](#)
16. Baldassarre G, Mussa A, Dotta A, Banaudi E, Forzano S, Marinosci A, et al. Prenatal features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value. *Prenat Diagn* 2011;31(10):949-54. [\[CrossRef\]](#)
17. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, et al. *SOS1* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2011;32(7):760-72. [\[CrossRef\]](#)
18. Croonen EA, Nillesen WM, Stuurman KE, Oudesluijs G, van de Laar IM, Martens L, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Eur J Hum Genet* 2013;21(9):936-42. [\[CrossRef\]](#)
19. Schluter G, Steckel M, Schiffmann H, Harms K, Viereck V, Emons G, et al. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. *Prenat Diagn* 2005;25(7):574-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Lee KA, Williams B, Roza K, Ferguson H, David K, Eddleman K, et al. *PTPN11* analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Clin Genet* 2009;75(2):190-4. [\[CrossRef\]](#)
21. Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, Curry C, Esplin ED, Fisher J, et al. Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164A(11):2814-21. [\[CrossRef\]](#)
22. Leach NT, Wilson Mathews DR, Rosenblum LS, Zhou Z, Zhu H, Heim RA. Comparative assessment of gene-specific variant distribution in prenatal and postnatal cohorts tested for Noonan syndrome and related conditions. *Genet Med* 2019;21(2):417-25. [\[CrossRef\]](#)
23. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, et al. Correlation between *PTPN11* gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet* 2003;40(9):704-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Narayanan DL, Pandey H, Moirangthem A, Mandal K, Gupta R, Puri RD, et al. Hotspots in *PTPN11* Gene Among Indian Children With Noonan Syndrome. *Indian Pediatr* 2017;54(8):638-43. [\[CrossRef\]](#)
25. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24. [\[CrossRef\]](#)
26. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics* 2019;35(11):1978-80. [\[CrossRef\]](#)
27. Kosaki K, Suzuki T, Muroya K, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, et al. *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3529-33. [\[CrossRef\]](#)
28. Zenker M, Voss E, Reis A. Mild variable Noonan syndrome in a family with a novel *PTPN11* mutation. *Eur J Med Genet* 2007;50(1):43-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Blom N, Gammeltoft S, Brunak S. Sequence and structure-based prediction of eukaryotic protein phosphorylation sites. *J Mol Biol* 1999;294(5):1351-62. [\[CrossRef\]](#)
30. Blom N, Sicheritz-Ponten T, Gupta R, Gammeltoft S, Brunak S. Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence. *Proteomics* 2004;4(6):1633-49. [\[CrossRef\]](#)
31. Bertelloni S, Baroncelli GI, Dati E, Ghione S, Baldinotti F, Toschi B, et al. IGF-I generation test in prepubertal children with Noonan syndrome due to mutations in the *PTPN11* gene. *Hormones (Athens)* 2013;12(1):86-92. [\[CrossRef\]](#)
32. Ezquieta B, Santome JL, Carcavilla A, Guillen-Navarro E, Perez-Aytes A, Sanchez del Pozo J, et al. Alterations in RAS-MAPK genes in 200 Spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. Genotype and cardiopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(5):447-55. [\[CrossRef\]](#)
33. Tajan M, de Rocca Serra A, Valet P, Edouard T, Yart A. SHP2 sails from physiology to pathology. *Eur J Med Genet* 2015;58(10):509-25. [\[CrossRef\]](#)

# THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO PATIENTS WITH LYMPHOMA

## LENFOMA HASTALARINDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Alpay MEDETALİBEYOĞLU<sup>1</sup> , Merve ATEŞ<sup>2</sup> , Mustafa ALTINKAYNAK<sup>1</sup> , Gazi ÇAPAR<sup>3</sup> , Sena BAYRAKDAR<sup>3</sup> , Timur Selçuk AKPINAR<sup>1</sup> , Cemil TAŞÇIOĞLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>3</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.M. 0000-0002-5829-9186; M.A. 0000-0003-1427-8786; M.A. 0000-0002-7768-2746; G.Ç. 0000-0002-9857-0962; S.B. 0000-0002-4675-185X; T.S.A. 0000-0002-9591-4475; C.T. 0000-0003-3808-6957

**Cite this article as:** Medetalibeyoglu A, Ates M, Altinkaynak M, Capar G, Bayrakdar S, Akpinar TS, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio patients with lymphoma. J Ist Faculty Med 2021;84(1):40-7. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0044

### ABSTRACT

**Objective:** The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been recently proposed as a simple, inexpensive prognostic factor in cancer patients. We aimed to investigate the prognostic meaning of pretreatment NLR in patients with lymphoma.

**Material and Method:** Patients aged over 18 years with lymphoma who were diagnosed, followed-up and treated between January 2011 and December 2017 in the department of internal medicine were enrolled in this study. The data of 82 patients (62 NHL and 20 HL) were obtained retrospectively. The relationship between the NLR and baseline characteristics, laboratory parameters, prognosis, and survival outcome were evaluated.

**Results:** In patients with HL, the older age group of the patients at the time of diagnosis had a high mortality rate and pleural effusion had a significant negative effect on OS ( $p=0.008$ ,  $p=0.035$ ). In patients with NHL, an advanced age, high IPI score, decreased PLT level and elevated beta 2 microglobulin were associated with a high mortality rate ( $p=0.001$ ,  $p=0.044$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.009$ ).

**Conclusion:** A relation between the NLR and mortality and OS could be not demonstrated in HL patients and NHL patients. The retrospective analysis with a small sample size, late-diagnosed patients population and single-centre study may be the causes of these unexpected results.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, Non-hodgkin lymphoma, Neutrophil/lymphocyte ratio, Prognosis

### ÖZET

**Amaç:** Sistemik inflamasyon göstergesi olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), kanser hastalarında son zamanlarda önerilen basit ve ucuz bir prognostik faktördür. Çalışmamızda, tedavi öncesi yüksek NLR değerinin lenfoma hastalarında kötü sağkalımı gösterdiği hipotezine dayanarak lenfoma hastalarında tedavi öncesi NLR değerlerinin geriye dönük prognostik anlamını inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2011 ve Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi iç hastalıkları ve geriatri bölümünde tanı konulan, takip ve tedavi edilmiş 18 yaş üstü lenfoma tanılı hastalar dahil edildi. Sekseniki hastanın verileri retrospektif olarak hastane otomasyon sistemlerinden elde edildi. NLR ve temel karakteristikleri laboratuvar parametreleri, prognoz ve sağkalım sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** HL hastalarında, tanı anında daha ileri yaş grubundaki hastalarda yüksek mortalite hızı ve plevral efüzyonun varlığı uzun dönem sağkalım üzerine anlamlı negatif etkiye sahipti ( $p=0,008$ ,  $p=0,035$ ). NHL hastalarında, ileri yaş yüksek IPI skoru, düşük PLT seviyesi ve yüksek beta 2 mikroglobulin düzeyi yüksek mortalite oranıyla ilişkili bulundu ( $p=0,001$ ,  $p=0,044$ ,  $p=0,023$ ,  $p=0,009$ ).

**Sonuç:** HL ve NHL hastalarında NLR ile mortalite ve uzun dönem sağkalım arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu retrospektif analizin küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olması, geç tanı konulmuş hasta popülasyonu ve tek merkezli bir çalışma olması bu beklenmedik sonucun nedeni olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin lenfoma, Non-hodgkin lenfoma, Nötrofil/Lenfosit oranı, Prognoz

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** alibeyoglualpay@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 22.04.2020 • **Accepted/Kabul:** 15.06.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 28.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## INTRODUCTION

Lymphomas are clonal neoplasms characterised by the enlargement of abnormal lymphoid cells that may develop in any organ but usually include lymph nodes (1). Lymphomas are broadly classified as Hodgkin lymphomas (HLs) and non-Hodgkin lymphomas (NHLs) (2). Scoring systems such as IPI for NHL and IPS-7 for HL are most commonly used to estimate the prognosis at the time of diagnosis. These models identified several risk factors for the prediction of survival including age, gender; the serum level of lactate dehydrogenase (LDH), albumin, hemoglobin, leukocytes, and lymphocytes; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status, Ann Arbor stage, and the number of extra-nodal involvement site (3). In addition, genetic markers, new molecular gene expression profiling, immunohistochemistry -based detection of prognostic biomarkers and positron emission tomography have been investigated as potential predictive technologies. However, these parameters sometimes may be inefficient in determining the prognosis in daily practice (4). Therefore, other prognostic biomarkers for lymphoma, which are widely available, inexpensive, and easily interpreted, are needed for clinicians. In recent years, tumour microenvironment, host immunity and host inflammation response have been identified as an important driver of cancer progression in different types of cancer. NLR at diagnosis has been shown as a new independent prognostic factor in patients with HL and some NHL-subtypes and a significant correlation between NLR and the accepted prognostic markers for lymphoma has been determined (4-6). The aim of this study was to evaluate the possible relationship between NLR and clinical parameters, prognosis and survival in lymphoma patients.

## MATERIAL AND METHOD

### Study objectives

In recent years, some studies have demonstrated that the NLR to be an easily available and inexpensive marker that can be used to predict the prognosis of lymphoma, but there are yet no sufficient and conclusive results to explain the direct effect of the NLR level on the survival of lymphoma patients and on the clinicopathological parameters of the tumour (4-6). Thus, this study aimed to evaluate the prognostic significance of the NLR in patients with lymphoma.

### Study design

### Study population

Male and female patients aged from 17 to 101 years with lymphoma who were diagnosed, followed-up and treated between January 2011 and December 2017 in the department of internal and geriatrics medicine at the Istanbul Faculty of Medicine were enrolled in this study.

### Inclusion and exclusion criteria

Male or female patients older than 18 years with a definitive diagnosis of HL and NHL in the department of internal and geriatrics medicine at the Istanbul Faculty of Medicine were included in the study. Patients without a sufficient medical record and regular follow-ups have not been considered for this study.

### Methods

In this study, 82 patients with lymphoma were enrolled through a retrospective review of the patients' records. A total of 82 patients were eligible, including 20 HL and 62 NHL patients. A retrospective chart review was conducted to obtain demographic data regarding the patients, including pathological diagnostic subtype, age at diagnosis, gender, disease staging, presence of bone marrow involvement and presence of organomegaly, life status and the overall survival (OS) of patients. Through the same method we were also provided with CBC at diagnosis including haemoglobin (Hb), red cell distribution width (RDW), white blood count (WBC), neutrophil and lymphocyte counts, platelet count (PC), serum beta-2 microglobulin ( $\beta$ 2M), LDH, calcium, albumin levels, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP) and imaging findings.

### Statistical considerations and data analysis

All anonymised data obtained were entered into a computerised database created with Microsoft Excel 2013 and NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) was used in data analysis. The suitability of the quantitative data for normal distribution was tested with the Shapiro-Wilk test and graphical analysis. Student t test was used to compare between two groups of quantitative variables that showed normal distribution; the Mann-Whitney U test for comparison between two groups of quantitative variables that did not show normal distribution. The Pearson chi-square test, Fisher-Freeman-Halton test and Fisher's Exact test were used to compare the qualitative data. OS was analysed using Kaplan-Meier curves. Comparisons of survival between the different groups were made using the log-rank test. The significance level was assumed to be  $p=0.05$ . For visualisation of the collected data and the resulting prevalence values and relationships, pie charts, bar charts, and tables were used.

### Data management

All necessary steps have been taken in the planning and administration of this pilot study to ensure that the collected data is reliable, accurate and consistent according to the Good clinical practice-guidelines. The Ethics Commission of the Istanbul Faculty of Medicine of Istanbul University has approved the study (Date: 20.12.2018, Number: 1743). All patients were coded with a consecutive number and pseudonymised for further evaluation.

Only authorised persons have access to the original data. All the patients were 18 years old or over at the time of participation.

### Risk-benefit assessment

The included patients had no direct benefit from the study. The only possible risk of disclosure of sensitive patient data was minimised by the pseudonymisation and access restriction.

## RESULTS

### Statistics analysis

A total of 82 (100%) patients with 20 (24.4%) HL and 62 (75.6%) NHL were included in the pilot study. Of the HL patients, 11 (55%) were male and 9 (45%) were female. There were 41 (66.1%) male and 21 (33.9%) female patients diagnosed with NHL. When the diagnoses of cases were evaluated according to pathological subtypes; 31 (50.0%) of patients with NHL were DLBCL (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) subtype, followed by FL (Follicular Lymphoma) with 8 (13.0%) patients. Five (38.4%) of patients with HL were of the nodular sclerosing type HL subtype; 3 (23.1%) patients had mixed cellular type HL. While the mean age of the individuals with HL was  $47.25 \pm 20.27$  (17-82) years, the mean age of the individuals with NHL was  $55.1 \pm 16.67$  (19-101) years. Clinically, at the time of diagnosis, 2 patients (3.3%) were identified as stage I, 6 patients (10%) as stage II, 15 patients (25%) as stage III, and 37 patients (61.7%) as stage IV on the basis of the Ann Arbor staging system in the NHL patients. A total of 8 (13.3%) patients were in the early stage and 52 (86.7%) patients were diagnosed at the advanced stage among the NHL patients. When the NHL patients were evaluated according to an IPI score, at the time of diagnosis, 17.74% of patients were in the low risk group, 77.42% of patients in the intermediate risk group and 4.84% of patients in the high risk group. It has been seen that 53.2% (n=33) of patients are still alive. The median and mean survival times of patients were analysed. The follow-up period ranged from 18 to 106 months and the median survival was  $16.9 \pm 20.7$  months. In the whole blood count, the mean ESR was  $53.2 \pm 40.3$  (4-127) mm/h, the mean CRP was  $50.38 \pm 55.13$  (0-203) mg/l, the mean LDH was  $567.2 \pm 440.8$  (108-1735) U/L, the mean NLR was  $4 \pm 3.1$  (0.1-13.2), the mean PLT was  $256916.1 \pm 192712.2$  (22600-900000)  $\mu$ L and the mean beta 2 microglobulin was  $6.44 \pm 3.75$  (1.7-11.94). Based on the laboratory reference range, ESR was detected as high in 40 (64.5%) patients, CRP in 46 (75.4%) patients, LDH levels in 42 (71.2%) patients, beta 2 microglobulin in 18 (85.7%) patients and PLT was found as low in 17 (27.4%) patients.

When the diagnoses of cases in the HL patients were evaluated according to pathological subtypes; the distribution of subtype were 38.4% (n=5) nodular sclerosis, 23.1%

(n=3) mixed cellularity, 21.3% (n=3) lymphocyte-rich and 15.4% (n=2) lymphocyte-depleted. Clinically, at the time of diagnosis, 2 patients (12.5%) were identified as stage I, 4 patients (25.0%) as stage II, 5 patients (31.25%) as stage III, and 5 patients (31.25%) as stage IV on the basis of the Ann Arbor staging system. A total of 6 (37.5%) patients were in the early stage and 10 (62.5%) patients were diagnosed at the advanced stage. When the HL patients were evaluated according to the IPS score, at the time of diagnosis, 25% of patients were in the low risk group, 68.75% of patients in the intermediate risk group and 6.25% of patients in the high risk group. It has been seen that 70.0% (n=14) of patients are still alive. The median and mean survival times of patients were analysed. The follow-up period ranged from 31 to 111 months and the median survival was  $90 \pm 83.6$  months. In the whole blood count, the mean ESR was  $83.3 \pm 38.9$  (13-142) mm/h, the mean CRP was  $119.7 \pm 78.6$  (10-273) mg/l, the mean LDH was  $409.7 \pm 151.6$  (241-764) U/L, the mean NLR was  $5.56 \pm 2.94$  (2,21-13,2), the mean PLT was  $353943.8 \pm 193320.9$  (32100-669000)  $\mu$ L. Based on the laboratory reference range, ESR was detected high in 13 (76.5%) patients, CRP in 15 (100%) patients, LDH levels in 17 (94.4%) patients, and PLT in 9 (56.2%) patients.

The demographics assessment of NHL patients by mortality are shown in Table 1.

The demographics assessment of HL patients by mortality are shown in Table 2.

When the relationship between mortality and clinical parameters were analysed in patients with NHL, there was a statistically significant relationship between age and mortality ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). The mean age was  $62.44 \pm 16.9$  (28-101) years in dead patients and  $48.60 \pm 13.71$  (19-68) years in patients who were still alive; the ages of the dead NHL patients at diagnosis were higher compared to the patients who were still alive. There was a statistically significant relationship between the IPI score and mortality ( $p=0.044$ ,  $p<0.05$ ). The frequency of a high-risk group was higher in dead patients compared to patients who were still alive. No significant correlation was found between gender, disease stage, pleural effusion, bone marrow infiltration, extranodal involvement and mortality. ( $p=0.950$ ,  $p=0.742$ ,  $p=0.783$ ,  $p=0.380$ ,  $p=0.783$ , respectively). When the relationship between mortality and laboratory parameters were analysed in patients with NHL, there was a statistically significant relationship between PLT, beta 2 microglobulin measurements and mortality ( $p=0.023$ ,  $p<0.05$ ;  $p=0.009$ ,  $p<0.05$ ). No significant correlation was found between the ESR level, the CRP level, the LDH level, the NLR and mortality. ( $p=0.654$ ,  $p=0.094$ ,  $p=0.732$ ,  $p=0.930$ , respectively).

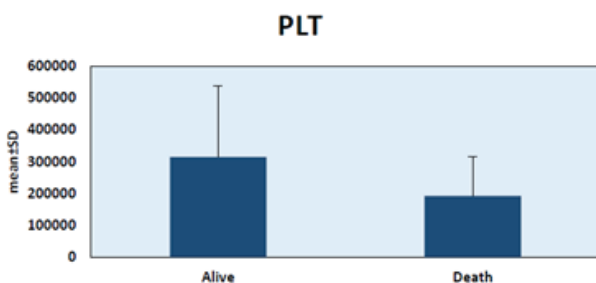
The mean PLT was  $191972.41 \pm 122345.15$  (30000-534000)  $\mu$ L in dead patients and  $313987.87 \pm 224757.18$  (22600-

**Table 1:** Demographics of NHL patients by mortality.

Non-Hodgkin Lymphoma (n=62)		Mortality		p values
		Alive (n=33)	Death (n=29)	
Age	Min-Max (Median)	19-68 (50)	28-101 (63)	<sup>a</sup> <b>0.001**</b>
	Mean±SD	48.60±13.71	62.44±16.9	
Gender	Female	12 (57.1)	9 (42.9)	<sup>b</sup> <b>0.950</b>
	Male	21 (51.2)	20 (48.8)	
Staging (n=60)	Staging I	2 (100)	0 (0)	<sup>c</sup> <b>0.742</b>
	Staging II	3 (50.0)	3 (50.0)	
	Staging III	7 (46.7)	8 (53.3)	
	Staging IV	21 (56.8)	16 (43.2)	
Pleural effusion	No	27 (55.1)	22 (44.9)	<sup>b</sup> <b>0.783</b>
	Yes	6 (46.2)	7 (53.8)	
Bone marrow infiltration	No	17 (58.6)	12 (41.4)	<sup>b</sup> <b>0.380</b>
	Yes	16 (50.0)	16 (50.0)	
Extranodal involvement	No	7 (50.0)	7 (50.0)	<sup>b</sup> <b>0.783</b>
	Yes	26 (54.2)	22 (45.8)	
IPI score	Low risk	8 (80.0)	2 (20.0)	<sup>c</sup> <b>0.044*</b>
	Intermediate risk	25 (51.0)	24 (49.0)	
	High risk	0(0)	3(100)	
PLT	Min-Max (Median)	22600-900000 (245400)	30000-534000 (165000)	<sup>d</sup> <b>0.023*</b>
	Mean±SD	313987.87±224757.18	191972.41±122345.15	
NLR	Min-Max (Median)	0.2-11 (2.81)	0.1-13.2 (2.9)	<sup>d</sup> <b>0.930</b>
	Mean±SD	3.92±3.05	3.91±3.30	
Beta2 microglobulin	Min-Max (Median)	1.67-12 (2.94)	4.6-13.6 (9.62)	<sup>d</sup> <b>0.009*</b>
	Mean±SD	4.39±3.1	8.7±3.2	
LDH	Min-Max (Median)	163-1735 (403.5)	108-1520 (408)	<sup>d</sup> <b>0.732</b>
	Mean±SD	562.15±412.52	574.77±472.41	
ESR	Min-Max (Median)	4-120 (41)	5-127 (39)	<sup>d</sup> <b>0.654</b>
	Mean±SD	55.45±41.50	50.68±39.57	
CRP	Min-Max (Median)	0-189 (18)	1-203 (45.5)	<sup>d</sup> <b>0.094</b>
	Mean±SD	40.52±52.94	60.61±56.43	

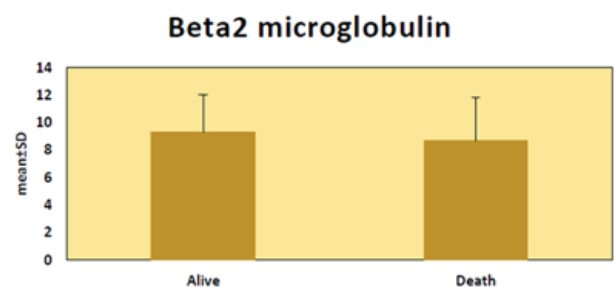
<sup>a</sup>Student t Test, <sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test <sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test, <sup>d</sup>Mann Whitney U Test. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

900000)  $\mu$ L in patients who were still alive; the PLT levels of the dead NHL patients were found to be lower than those for the patients who were still alive (Figure 1).



**Figure 1:** The PLT distributions of NHL patients by mortality.

The mean beta 2 microglobulin was  $8.7 \pm 3.2$  (4.6-13.6) mg/dl in dead patients and  $4.39 \pm 3.1$  (1.67-12) mg /dl in patients who were still alive, the beta 2 microglobulin levels of the dead NHL patients were higher than those for the patients who were still alive (Figure 2).



**Figure 2:** The beta 2 microglobulin distributions of NHL patients by mortality.

**Table 2:** Demographics of HL patients by mortality.

Hodgkin Lymphoma (n=20)		Mortality		p values
		Alive (n=13)	Death (n=7)	
<b>Age</b>	Min-Max (Median)	17-82 (32)	39-80 (67)	<sup>a</sup> <b>0.008*</b>
	Mean±SD	38.92±17.98	62.71±15.01	
<b>Gender</b>	Female	6 (66.7)	3 (33.3)	<sup>e</sup> <b>1.000</b>
	Male	7 (63.6)	4 (36.4)	
<b>Staging (n=16)</b>	Staging I	2 (100)	0 (0)	<sup>c</sup> <b>1.000</b>
	Staging II	3 (75.0)	1 (25.0)	
	Staging III	3 (60.0)	2 (40.0)	
	Staging IV	3 (60.0)	2 (40.0)	
<b>IPS score (n=16)</b>	Low risk	3 (75.0)	1 (25.0)	<sup>c</sup> <b>0.471</b>
	Intermediate risk	8 (72.73)	3 (27.27)	
	High risk	0 (0)	1 (100)	
<b>Pleural effusion</b>	No	12 (70.6)	5 (29.4)	<sup>b</sup> <b>0.783</b>
	Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	
<b>Bone marrow infiltration</b>	No	10 (62.5)	6 (37.5)	<sup>e</sup> <b>1.000</b>
	Yes	3 (75.0)	1 (25.0)	
<b>Extranodal involvement</b>	No	6 (66.7)	3 (33.3)	<sup>e</sup> <b>1.000</b>
	Yes	7 (63.6)	4 (36.4)	
<b>PLT</b>	Min-Max (Median)	32100-669000 (400000)	114000-615000 (463000)	<sup>d</sup> <b>0.692</b>
	Mean±SD	344554.55±194304.46	374600.00±212102.10	
<b>NLR</b>	Min-Max (Median)	2.6-17.5 (6.3)	2.6-20.9 (6.1)	<sup>d</sup> <b>0.777</b>
	Mean±SD	7.08±4.57	7.80±7.52	
<b>LDH</b>	Min-Max (Median)	241-764 (352)	276-674 (361.5)	<sup>d</sup> <b>1.000</b>
	Mean±SD	411.17±162.73	406.83±141.17	
<b>ESR</b>	Min-Max (Median)	13-142 (95)	64-122 (90)	<sup>d</sup> <b>0.752</b>
	Mean±SD	79.92±44.30	91.60±23.13	
<b>CRP</b>	Min-Max (Median)	10.9-218 (124)	13-667 (196.5)	<sup>d</sup> <b>0.228</b>
	Mean±SD	116.40 65.84	233.72±234.19	

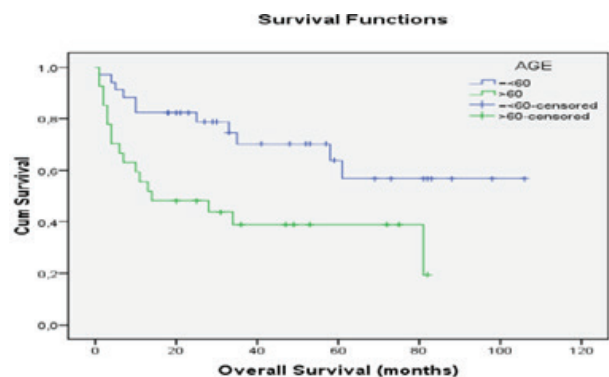
<sup>a</sup>Student t Test, <sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test, <sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test, <sup>d</sup>Mann Whitney U Test <sup>e</sup>Fisher's Exact Test. \*p<0.01

When the relationship between mortality and clinical parameters was analysed in patients with HL, there was a statistically significant relationship between age and mortality (p=0.008; p<0.01). The mean age was 62.71±15.01 (39-80) years in death patients and 38.92±17.98 (17-82) years in patients who were still alive; the ages of the dead HL patients at diagnosis were found to be higher than those of the patients who were still alive. No significant correlation was found between gender, disease stage, IPS score, pleural effusion, bone marrow infiltration, extranodal involvement, and mortality (p=1.000, p=1.000, p=0.471, p=0.783, p=1.000, p=1.000, respectively).

When the relationship between mortality and laboratory parameters were analysed in patients with HL, no significant correlation was found between the PLT level, the ESR level, the CRP level, the LDH level, the NLR and mortality (p=0.692, p=0.752, p=0.228, p=1.000, p=0.777, respectively).

When the relationship between OS and clinical parameters was analysed in patients with NHL; the OS rate

was significantly higher in the 60 years and younger age group at the time of diagnosis (p=0.008, p<0.05) and the patients in the high risk group (high IPI score) had a worse survival rate (p=0.016, p<0.05) (Figure 3 and Figure 4).



**Figure 3:** Survival rate correlation with age in NHL population.

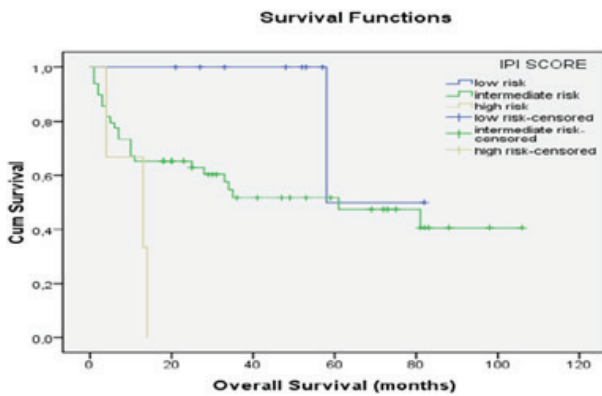


Figure 4: Survival rate correlation with IPI score in NHL population.

When the relationship between OS and laboratory parameters was analysed in patients with NHL; the decreased PLT level had a significantly negative effect on OS ( $p=0.017$ ,  $p<0.05$ ) (Figure 5).

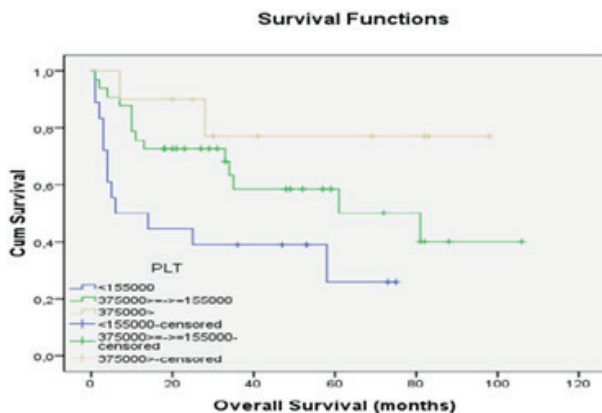


Figure 5: Survival rate correlation with PLT level in NHL population.

When the relationship between OS and clinical parameters was analysed in patients with HL, the presence of pleural effusion at the time of diagnosis indicated a poor survival ( $p=0.035$ ,  $p<0.05$ ) (Figure 6).

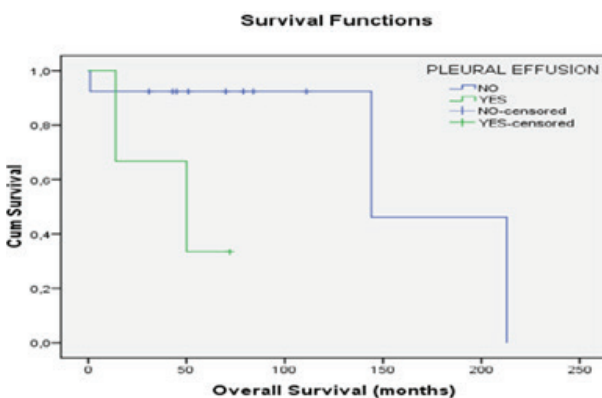


Figure 6: Survival rate correlation with pleural effusion in HL population.

## DISCUSSION

Lymphomas are lymphoproliferative neoplasms that may originate from different stages of development of immune system cells. Lymphomas are broadly divided as HLs and NHLs, based on the differences these two groups show in their morphologic features, clinical manifestations, prognosis, proportion of neoplastic cells and treatment (2).

The relationship between the factors that may have a prognostic significance in lymphoma, and mortality and overall survival was investigated in our study. Older age indicates poor prognosis in many studies (9, 11, 4, 17). In our study, there was a statistically significant relationship between age and mortality in patients with HL and in patients with NHL. When patients were evaluated as over 60 and under 60 years old in two groups, it was found that older age in patients with NHL has an unfavourable impact on OS but had no effect on OS in patients with HL. No statistically significant effect of gender on prognosis and overall survival in lymphoma was reported in previous studies (9, 11, 4, 18). In our study, as consistent with the relevant literature, no significant correlation was found between gender and mortality and OS in patients with HL and in patients with NHL. Previous studies predicted a worse outcome in Stage III-IV patients defined as advanced stage according to the Ann Arbor staging system (9, 4, 12, 15, 17). No significant correlation was found between the disease stage and mortality and OS in patients with HL and in patients with NHL in our study. This may be because the study was performed at a single centre and the patients may have been diagnosed at an advanced stage. However, in the literature; as in our study, there are studies in which there is no relationship between disease stage and survival (11, 14, 16). Several studies have shown that high IPI and IPS scores indicate a poor survival (13, 15, 19, 20). In our study, there was a statistically significant correlation between the IPI score and mortality in patients with NHL and the NHL patients with a high IPI score had a shorter survival rate, but no significant correlation was found between the IPS score and mortality and OS in patients with HL.

In our study, no significant correlation was found between pleural effusion and mortality and OS in patients with NHL, but HL patients with pleural effusions were found to have a poor survival rate.

In the last studies, it was found that the decreased PLT level predicts a worse prognosis in lymphoma patients (10, 21, 22). In our study, there was a statistically significant relationship between the PLT level and mortality in patients with NHL and our study showed that the low PLT level in NHL patients indicates a worse survival rate, but no significant correlation was found between the PLT level and mortality and OS in patients with HL.



The NLR is being investigated lately as a new biomarker to predict prognosis in lymphomas. In reported results, the NLR was related to an unfavourable survival rate (4, 14, 5, 23). In our study, no significant correlation was found between the NLR and mortality and OS in patients with HL and in patients with NHL. A relation between a high LDH level and worse outcome for lymphoma has very often been demonstrated (8, 4, 13, 18, 24). No significant correlation was found between the LDH level and mortality and OS in patients with HL and in patients with NHL in our study.

However, as in our study, there was no relationship between the LDH level and survival in some studies (12, 15, 16). Serum beta 2 microglobulin level is an established prognostic factor that has been proven to have an adverse effect on survival (7, 20, 25). In our study, as similar to the literature, there was a statistically significant correlation between beta 2 microglobulin and mortality.

## CONCLUSION

In this study, the relationship between clinical and laboratory parameters of patients diagnosed with lymphoma, and mortality and OS was retrospectively analysed. In conclusion, a relation between NLR, mortality and OS could be not demonstrated in HL patients and NHL patients in our study. The retrospective analysis with a small sample size, a late-diagnosed patients population and single-centre study may be the causes of these unexpected results. More extensive studies on this subject are needed to investigate this non-invasive, simple, and potential prognostic marker in cases of lymphoma.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine. (Date: 20.12.2018, No: 1743)

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Tarih: 20.12.2018, No: 1743)

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Caponetti G, Bagg A. Demystifying the diagnosis and classification of lymphoma: a hematologist/oncologist's guide to the hematopathologist's galaxy. *JCSO* 2017;15(1):43-8. [CrossRef]
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375. [CrossRef]
3. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Mc Graw Hill Education. 19<sup>th</sup> edition. 2018.
4. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2014;110(2):369-74. [CrossRef]
5. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol* 2010;85(11):896-9. [CrossRef]
6. Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2012;138(6):846-54. [CrossRef]
7. Yüksel S. Non-hodgkin lenfoma olgularımızın klinik, patolojik, prognostik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi (dissertation). Sarı H. İ.: Pamukkale Üniversitesi 2011.
8. Kılıçkap S, Barışta İ, Ülger Ş, Çelik İ, Selek U, Yıldız F, et al. Clinical features and prognostic factors of hodgkin's lymphoma: a single center experience. *Balkan Med J* 2013;2013(2):178-85. [CrossRef]
9. Şeker M, Mengi A, Bilici A, Ustaalioglu BB, Kefeli U, Özşeker Nİ, et al. Hodgkin lenfoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin saptanması. *Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26(3):108-14.
10. Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, Sueda S, Ohashi Y, Awaji S, et al. Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era. *Platelets* 2019;30(5):637-45. [CrossRef]
11. Bayram I, Erbey F, Komur M, Ozcan K, Karagoz D, Tunalı N, et al. Treatment Results of non-Hodgkin's Lymphoma Cases in Çukurova Region of Turkey. *Erciyes Tıp Dergisi* 2011;33(1):23-8.

12. Suh C, Kim SH, Kim HJ, Jang G, Kim EK, Ko OB, et al. Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma patients treated by autologous stem cell transplantation: a single center experience. *Cancer Res Treat* 2005;37(5):294-301. [\[CrossRef\]](#)
13. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, Yue Z, Yang H, et al. Novel prognostic scoring system for diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett* 2018;15(4):5325-32. [\[CrossRef\]](#)
14. Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox MC, Pozzi S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol* 2017;35(4):561-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Romano A, Parrinello NL, Vetro C, Chiarenza A, Cerchione C, Ippolito M, et al. Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy. *Ann Hematol* 2018;97(6):1009-18. [\[CrossRef\]](#)
16. Aslan C, Eren R, Doğu MH, Yokuş O, Suyanı E. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and clinicopathological parameters in follicular lymphoma. *IMJ* 2016;17(4):150-1. [\[CrossRef\]](#)
17. Smolewski P, Robak T, Krykowski E, Blasińska-Morawiec M, Niewiadomska H, Pluzanska A, et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution. *Clin Cancer Res* 2000;6(3):1150-60.
18. Cecyn KZ, Oliveira JSRd, Alves AC, Silva MRR, Kerbauy J. Prognostic factors in non-Hodgkin lymphomas. *Sao Paulo Med J* 2000;118(1):7-12. [\[CrossRef\]](#)
19. Jiang JN, Sun XHJBR. The prognosis factors research on the 172 non-Hodgkin lymphoma cases. *Biomedical Research* 2016;27(2):336-44.
20. Tabakan F, Nayir E, Arican AJTERJ. Clinical and pathological evaluation of histopathological subtypes in patients with non-Hodgkin's Lymphoma. *The European Research Journal* 2016;2(1):52-61. [\[CrossRef\]](#)
21. Li M, Xia H, Zheng H, Li Y, Liu J, Hu L, et al. Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *BMC Cancer* 2019;19(1):1084. [\[CrossRef\]](#)
22. Choi M, Lee J-O, Jung J, Lee JY, Lee E, Lee H, et al. Prognostic Value of Platelet Count in Patients with Peripheral T Cell Lymphoma. *Acta Haematol* 2019;141(3):176-86. [\[CrossRef\]](#)
23. Reddy JP, Hernandez M, Gunther JR, Dabaja BS, Martin GV, Jiang W, et al. Pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are prognostic of progression in early stage classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2018;180(4):545-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Yang M, Ping L, Liu W, Xie Y, Aliya, Liu Y, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary extranodal classical Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Hematology* 2019;24(1):413-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Cánovas A, Alonso JJ, Barreiro G, Aguirre C. Prognostic factors in follicular lymphoma: the importance of beta-2 microglobulin. *Tumori* 2010;96(1):117-21. [\[CrossRef\]](#)

# THE IMPACT OF 68GA-PSMA PET/CT ON THERAPY MANAGEMENT OF HIGH RISK PROSTATE CANCER

## YÜKSEK RİSKLİ PROSTAT KANSERİNDE 68GA-PSMA PET/BT'NİN TEDAVİ YÖNETİMİNE ETKİSİ

Duygu HAS ŞİMSEK<sup>1</sup> , Emine Gökür İŞİK<sup>1</sup> , Caner CİVAN<sup>1</sup> , Zeynep Gözde ÖZKAN<sup>1</sup> , Serkan KUYUMCU<sup>1</sup> , Ayça İRİBAŞ<sup>2</sup> , Mehmet Öner ŞANLI<sup>3</sup> , Yasemin ŞANLI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University, Institute of Oncology, Department of Radiation Oncology, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Urology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** D.H.Ş. 0000-0001-6945-2003; E.G.İ. 0000-0002-3786-8052; C.C. 0000-0003-4745-3501; Z.G.Ö. 0000-0003-0360-358X; S.K. 0000-0002-1158-5361; A.İ. 0000-0002-1686-7114; M.Ö.Ş. 0000-0001-5801-6898; Y.Ş. 0000-0002-1267-2379

**Cite this article as:** Has Simsek D, Isik EG, Civan C, Ozkan ZG, Kuyumcu S, Iribas A, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on therapy management of high risk prostate cancer. J Ist Faculty Med 2021;84(1):48-56. doi: 10.26650/IUITFD.2020.831103

### ABSTRACT

**Objective:** We evaluated the impact of 68Ga-PSMA PET/CT (PSMA PET) on therapy management of newly diagnosed high-risk prostate cancer (PCa).

**Material and Method:** Patients who underwent a PSMA PET for primary staging of high-risk PCa were evaluated retrospectively. Patients had abdominopelvic CT (n=126), pelvic MRI (n=42) and bone scintigraphy (BS) (n=40) prior to PSMA PET. All clinical, biochemical, and imaging data were documented. Increased PSMA uptakes related to PCa were documented according to previously described PSMA-RADS version 1.0 based on a five-point scale. The impact of PSMA PET on patient management was evaluated through pre and post PET/CT questionnaires, retrospectively. Management changes were categorized as inter or intramodality change, based on PSMA PET results. Paired samples t-test was used to compare subgroups in SPSS version 24.0 software. A p-value <0.05 was considered significant.

**Results:** A total of 126 patients were included in the study. The median PSA level was 30.8 ng/ml (95%CI: 2.1-268.6 ng/ml) and median GS was 8 (range: 6-10). Based on the PSMA PET findings, 41 patients (32.5%) had more extensive disease and 2 patients (1.6%) had less extensive disease. Overall, therapy management was changed in 38 patients (30.1%). Intermodality changes occurred in 29 patients (23%), and intramodality changes occurred in 9 patients (7.1%). The change in management was similar in patients with BS and without BS, 30% vs. 30.2%.

**Conclusion:** PSMA PET impacted the therapy management in almost one-third of patients in high-risk PCa even though they

### ÖZET

**Amaç:** Yüksek riskli prostat kanserinde (PK) 68Ga-PSMA PET/BT'nin (PSMA PET) tedavi yönetimine etkisi değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Yüksek riskli PK nedeniyle evreleme amaçlı PSMA PET yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların PSMA PET öncesi abdominopelvik BT (n=126), pelvik MR (n=42) ve kemik sintigrafisi (KS) (n=40) bulunmaktaydı. Tüm klinik, biyokimya ve görüntüleme datası belgelendi. Hastalara uygulanan tedavilerin incelenmesi amacıyla hastalar takibe alındı. PK ile ilişkili artmış PSMA tutulumları önceden PSMA-RADS versiyon 1,0'da tanımlanan 5 puanlı skalaya göre belgelendi. PSMA PET'in hasta yönetimine etkisi pre-post PET/BT anketler ile retrospektif olarak değerlendirildi. PSMA PET sonuçlarına göre yönetim değişikliği inter ve intramodalite değişiklik olarak kategorize edildi. Altgruplar eşleştirilmiş t-testi ile SPSS versiyon 24,0 programında karşılaştırıldı. p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Medyan PSA değeri 30,8 ng/ml (%95CI: 2,1-268,6 ng/ml) ve medyan GS 8 (range: 6-10) idi. PSMA PET sonuçlarına göre 41 hastada (%32,5) hastalık daha çok yaygın iken, 2 hastada (%1,6) daha az yaygın idi. Toplamda tedavi yönetimi 38 hastada (%30,1) değişti. Intermodalite değişiklik 29 hastada (%23) görülürken, intramodalite değişiklik 9 hastada (%7,1) görüldü. Yönetimdeki değişiklik KS olan ve olmayan grupta, %30 ve %30,2 ile benzerdi.

**Sonuç:** PSMA PET yüksek riskli PK'de hastalar standart görüntülemeler ile evrelense bile neredeyse üçte birinde tedavi yönetimini etkilemektedir.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** dr.duyguhas@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 25.11.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 05.12.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 07.12.2020 • **Accepted/Kabul:** 09.12.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 28.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

had already been staged with standard imaging modalities.

**Keywords:** 68Ga-PSMA PET/CT, prostate cancer, staging, therapy management

**Anahtar Kelimeler:** 68Ga-PSMA PET/BT, prostat kanseri, evreleme, tedavi yönetimi

## INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is one of the leading cancers in men worldwide (1). The incidence of PCa varies widely between different geographical areas, and increases largely due to the use of prostate-specific antigen (PSA) testing and the aging population (2). Different scenarios can be observed ranging from indolent to lethal tumors, based on tumor biology and stage at diagnosis. Therefore, accurate staging is crucial on deciding appropriate therapy for initial PCa, beyond the clinical and histopathological profile of the patient. In clinical practice, cross-sectional abdominopelvic imaging and bone scan were used for staging of PCa patients (3). However, these imaging modalities were limited for detection of all metastatic lesions (4, 5). Ultimately, 68Ga-PSMA PET/CT (PSMA PET) has entered the clinical practice, using prostate-specific membrane antigen (PSMA) as a target protein, which is significantly overexpressed in most of PCa cases (6). Up to now, PSMA PET has been shown to be superior to cross-sectional abdominopelvic imaging and bone scan for detection of PCa metastasis (7-9). Since the excellent results of PSMA PET were published, recent EAU Guideline have recommended PSMA PET for biochemical recurrence (BCR), however, they still recommend cross-sectional abdominopelvic imaging and bone scan for staging intermediate and high-risk PCa, due to the unclear results (3). In literature, most of the published studies investigated the impact of PSMA PET on the management of BCR of PCa (10-13), while limited studies investigated this issue in newly diagnosed PCa (14-16). We recently published a study where nearly half of the high-risk patients had isolated pelvic lymph node or distant metastases on staging PSMA PET (17). In this study, we evaluated the clinical impact of PSMA PET on newly diagnosed high-risk PCa, and investigated if a change occurred in therapy management after PSMA PET.

## MATERIAL AND METHOD

### Patients

Two hundred and eighty-nine patients who underwent a PSMA PET scan for primary staging of high-risk PCa between 2015 and 2019 were evaluated retrospectively from a prospectively collected database. However, 163 patients who had undergone prior therapy for PCa or without abdominopelvic CT/MRI and clinical-follow up data were excluded. All clinical, biochemical, and imaging data was documented. Patients were followed-up for analysis of applied therapies.

From the clinical point of view, EAU (2020) risk classification was used for describing the risk group of patients as low (PSA<10 ng/mL and GS<7 cT1-2a), intermediate (PSA: 10-20 ng/mL, GS 6-7a [GS3+4], or cT2b) or high-risk (PSA>20 ng/mL, GS 7b [GS4+3]-10, or cT3-T4) (3). Patients were also evaluated in different subgroups such as PSA≤20ng/ml vs. >20 ng/ml, GS6-7 vs. GS>7 and T1-2 stage vs. T3-4 stage subgroups. This study was approved by our institutional review board, and written informed consent was obtained from all patients.

### 68Ga-PSMA synthesis and PET/CT acquisition

We applied 68Ga-PSMA labelling according to the protocol as described in the literature (18). 68Ga-PSMA PET-CT was performed at 45–60 min after an intravenous injection of approximately 185 MBq of 68Ga-PSMA on a dedicated PET-CT scanner (Biograph TruePoint PET/CT; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), as we described previously (19). An iodine-based oral contrast agent was administered to all patients. All patients were scanned from the top of the head through the upper thigh. Additionally, a late pelvic scan was acquired for all patients. CT acquisition was performed on a spiral CT scanner, with a slice thickness of 4 mm and a pitch of 1. After the CT scan, 3D-PET images were acquired for 3 min per bed for limited whole body imaging and late pelvic imaging. CT-based attenuation correction of the emission images was used. PET images were reconstructed by the iterative method using ordered-subset expectation maximization (OSEM; 2 iterations and 8 subsets). After completion of the PET acquisition, the reconstructed attenuation corrected PET images, CT images, and fused images of PET and CT images were reviewed.

### Image analysis

All images were evaluated retrospectively by two experienced nuclear medicine physicians. Increased PSMA uptake related to PCa were documented according to previously described PSMA-RADS version 1.0 system based on a five-point scale (from 1= no evidence of disease and definitely benign to 5= high certainty that PCa is present) (20). PSMA PET findings were interpreted similar to our previous study (17), based on a previously described flowchart in a review (21).

### Evaluation of the impact of PSMA PET on patient management

The impact of PSMA PET on patient management was evaluated through pre and post PET/CT questionnaires, retrospectively. Pre-PET/CT questionnaires were filled out

by referring physicians including urologist and radiation oncologist, blinded to PET/CT findings. In the pre-PET/CT questionnaire, physicians reported the intended treatment strategy with available clinical and imaging results including abdominopelvic CT/MRI±bone scintigraphy (BS), before the PSMA PET imaging. In the post-PET/CT questionnaire, physicians were asked if PSMA PET findings caused any changes in patient management. Decisions were made based on recent guidelines (3). Management changes were categorized as inter or intramodality change, based on the PSMA PET results. Intermodality change was defined as a change in therapy modality (eg. surgery, radiotherapy, systemic therapy) or adding more therapy modalities. Intramodality change was defined as a difference in the same therapy modality (eg. change in lymph node dissection area, RT dose or field, chemotherapy in order to androgen deprivation therapy).

### Statistics

SPSS version 24.0 software was used for calculation of continuous and qualitative variables including median, range and frequency of their modalities and normality analysis. Additionally, the paired samples t-test was used to compare the impact of PSMA PET on the management of subgroups. A p-value <0.05 was considered significant.

### RESULTS

A total of 126 patients were included in the study. The median PSA level was 30.8 ng/ml (95%CI: 2.1-268.6 ng/ml) and median GS was 8 (range: 6-10). Demographic, clinic and pathologic details of patients are given in Table 1.

#### Abdominopelvic CT/MRI results

All patients had abdominopelvic CT and 42 patients had pelvic MRI. In addition to primary tumor, MRI determined the tumoral invasion to seminal vesicle and bladder in 7 and 2 of the patients, respectively. At least one metastatic lymph node was detected in 37 patients (29.3%) on abdominopelvic CT or MRI. Pelvic lymph node metastasis was defined in 36 patients, and abdominal lymph node metastasis was defined in 10 patients. Bone metastasis was detected in 9 patients and liver metastasis was present in 1 patient.

#### Bone scintigraphy results

BS was present in 40 patients, and 7 of them had at least one bone metastasis on BS. In three patients, 1-3 bone metastases were detected in the skeleton and categorized as low tumor volume M1 disease, while in 4 of them, widespread bone metastases were present and categorized as high tumor volume M1 disease based on CHAARTED criteria (22). In three patients, equivocal osteoblastic uptakes located in costa, sacrum, and vertebra were interpreted as suspicious for metastasis.

**Table 1:** Demographic and clinical characteristics of patients.

Characteristics of patients (n=126)	n (%)
<b>Age</b>	
Mean (range)	68 (51-90)
<b>Baseline PSA levels (ng/ml)</b>	
Median (range)	30.8 (95%CI: 2.1-268.6)
<b>PSA levels</b>	
PSA ≤ 20 ng/ml	37 (29.4%)
PSA > 20 ng/ml	89 (70.6%)
<b>Gleason score at initial diagnosis</b>	
Median (range)	8 (6-10)
6-7	35 (27.8%)
8-9-10	91 (72.2%)
<b>Clinical T stage prior to PSMA PET</b>	
T1-2	71 (56.3%)
T3-4	55 (43.7%)
<b>Clinical N stage prior to PSMA PET</b>	
N0	90 (71.4%)
N1	36 (28.6%)
<b>Clinical M stage prior to PSMA PET</b>	
M0	30 (23.8%)
M1a	10 (7.9%)
M1b	16 (12.7%)
M1c	1 (0.8%)
Mx	69 (54.8%)

### PSMA PET results

#### Localised disease

A total of 123 (97.6%) patients had increased PSMA uptake in the primary tumor, while there was no significant PSMA uptake in 3 (2.4%) patients. On the other hand, invasion to the seminal vesicle (n=27), bladder (n=8) and/or rectum (n=1) were reported in a total of 31 patients (24.6%), with intense PSMA uptake on PSMA PET and anatomic correlation of gross invasion in CT or MRI.

#### Nodal metastasis

PSMA PET determined at least one metastatic lymph node (LN) in 66 of 126 patients (52.3%). Pelvic LNs were detected in 65 patients, and in 16 of them, pelvic lymph nodes were outside the PLND area, located in the common iliac (n=9), presacral (n=5) and/or pararectal/

perivesical (n=5) area. Abdominal LNs were detected in 25 patients and supradiaphragmatic LNs were detected in 15 patients.

### Bone metastases

PSMA PET determined bone/bone marrow metastasis in 39 of 126 patients (30.9%). In 10 patients, 1-3 bone metastases were detected in the skeleton and categorized as low tumor volume M1 disease, while in 29 of them, multiple (4 or more) or widespread bone metastases were present in the skeleton and categorized as high tumor volume M1 disease based on CHARTED criteria.

### Visceral metastases

Visceral metastases were detected in 7 (5.5%) patients, which were located in lung (n=3) and/or liver (n:5).

### Others

Additionally, a suspicious PSMA RADS-3C uptake in lung had diagnosed lung adenocarcinoma by biopsy. The other PSMA RADS-3C uptake in kidney was revealed as renal cell carcinoma, histopathologically.

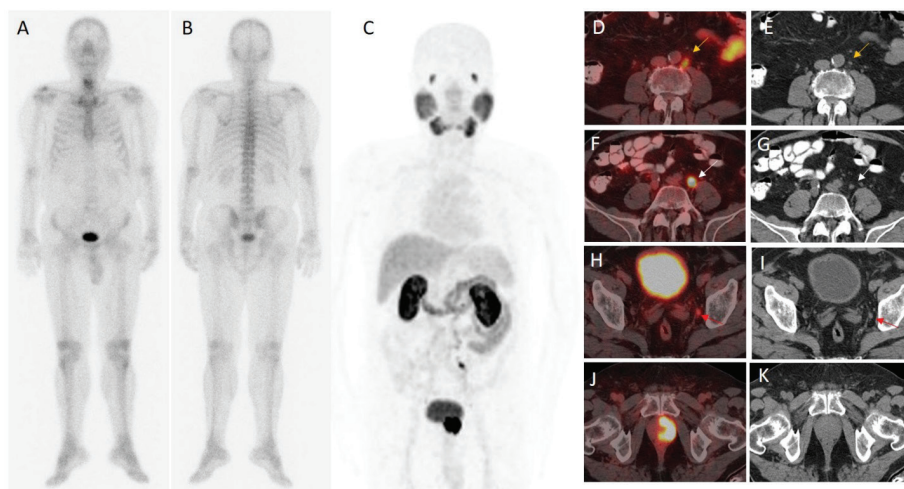
### Pre- PSMA PET therapy management

Before the PSMA PET scan, initial evaluations were assessed with clinical examination, present abdominopelvic CT/MRI and available BS findings. Local therapies were planned in 98 patients (77.8%). In 29 patients (23%), radical prostatectomy (RP) and extended pelvic lymph node

dissection (ePLND)±external radiotherapy (RT) was the first therapy of choice, and in 47 patients (37.3%) surgery or RT was intended before the PET/CT. In the remaining 22 patients (17.5%), RT + androgen deprivation therapy (ADT) was planned due to the limited pelvic disease. On the other hand, systemic therapies were planned in 28 patients (22.2%). In the presence of high tumor volume, chemotherapy (CTx)+ADT or ADT was intended in 20 (15.9%) and 3 (2.3%) patients regarding clinic performance and age, while in 5 (4%) patients, ADT±RT was intended due to the low tumor volume.

### Post-PSMA PET therapy management

Based on PSMA PET findings, 41 patients (32.5%) had more extensive disease and two patients (1.6%) had less extensive disease, based on stage. Overall, therapy management was changed in 38 patients (30.1%). Intermodality changes occurred in 29 patients (23%). Systemic CTx+ADT (n=13, 10.3%) or ADT±RT (n=5, 4%) was administered to 18 patients (14.2%) instead of surgery/RT based on metastatic tumor volume which was defined in the CHARTED study (22) (Figure 1). In 6 patients (4.7%), whose treatment were intended as RT+ADT was changed as CTx+ADT (n=5) or ADT (n=1) due to the metastatic disease. In 3 patients (2.4%) who were planned ADT±RT were replaced as CTx+ADT after PSMA PET, due to the high volume metastatic disease. PSMA PET changed the tumor volume status in a total of 27 patients (21.4%),



**Figure 1:** 73 years old man with newly diagnosed high risk prostate cancer (GS:4+4=8, cT3 and PSA:11 ng/ml). Bone scintigraphy (A-B) was negative and patients had no metastasis in abdominopelvic CT. Patient had intended to surgery +/- radiotherapy before the 68Ga-PSMA PET/CT. 68Ga-PSMA PET/CT (C) was performed for staging. Milimetric metastatic lymph nodes were detected in left paraortic (D-E: yellow arrows), left common iliac (F-G: White arrows) left internal iliac (H-I:red arrows) with increased PSMA uptake demonstrated in axial fusion and CT images. Intense PSMA uptake also detected in primary prostate cancer (J-K). Intermodality changes occurred. Androgen deprivation therapy +/- RT was planned after 68Ga-PSMA PET/CT.

and distant metastases were detected in 24 of patients (18.9%) who were intended local therapies at initial diagnosis. Besides that, local therapy was planned instead of RT+ADT after downstaging of 2 patients (1.5%)

Intramodality changes occurred in 9 patients (7.1%). In 6 patients (4.7%) who were planned local therapies, the radiation field size or surgery area was expanded after PSMA PET due to the newly diagnosed lymph node metastasis outside the template of the extended PLND area (Figure 2). The radiation field size also increased in the remaining 3 patients (2.4%) who were planned RT+ADT for low volume metastatic disease.

We also investigated the impact of PSMA PET on therapy management if BS was present or not prior to PSMA PET. In the BS group, the therapy management was changed in 12 of 40 patients (30%), by upstaging (n:10) or downstaging (n=2) of disease. Intermodality changes occurred in 9 of 40 patients (22.5%). In detail, a local therapy plan was shifted to CTx+ADT (n:3) or ADT±RT (n=2) in 5 patients based on tumor volume status, and RT+ADT plan was shifted to CTx+ADT in 2 patients due to the multimetastatic disease. In the remaining 2 patients, PSMA PET revealed the benign bone pathologies which were interpreted as metastasis on BS, and the therapy plan was changed to local therapy after PSMA PET. Intramodality changes occurred in 3 of 40 patients (7.5%). The radiation field size increased in 2 patients, and surgery area was expanded in one patient. Also, we evaluated 26 pa-

tients who had only localized disease based on MRI and BS findings separately. PSMA PET revealed pelvic lymph nodes (n=2) and distant metastases (n=4) in 6 of 26 (23%) and 5 of them (19.2%) the management was changed.

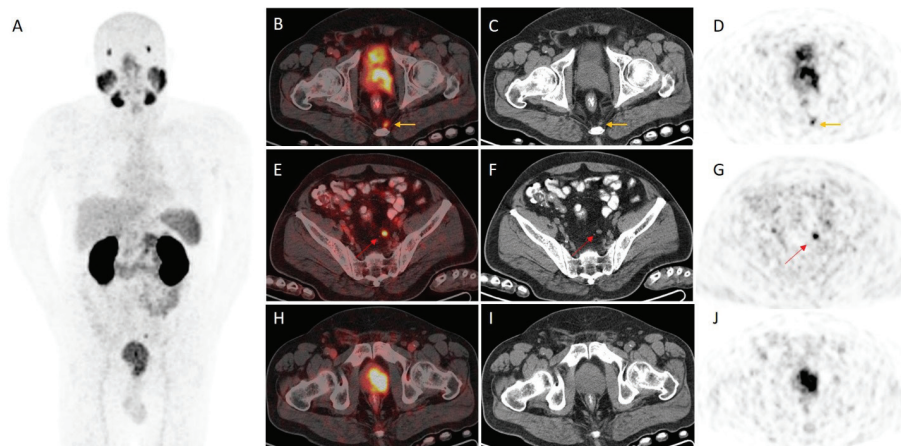
In 86 patients without BS, therapy management was changed in 26 patients (30.2%). Of them, 20 patient had intermodality changes by upgrading to CTx+ADT (n=10) or ADT±RT (n=3) instead of local therapies in 13 patients, and shifting to CTx+ADT from RT+ADT in seven patients after PSMA PET. The remaining 6 patients (6.9%) had intramodality changes which effected surgery or RT area. A summary of changes in therapy management are shown in Figure 3.

### Subgroup analyses

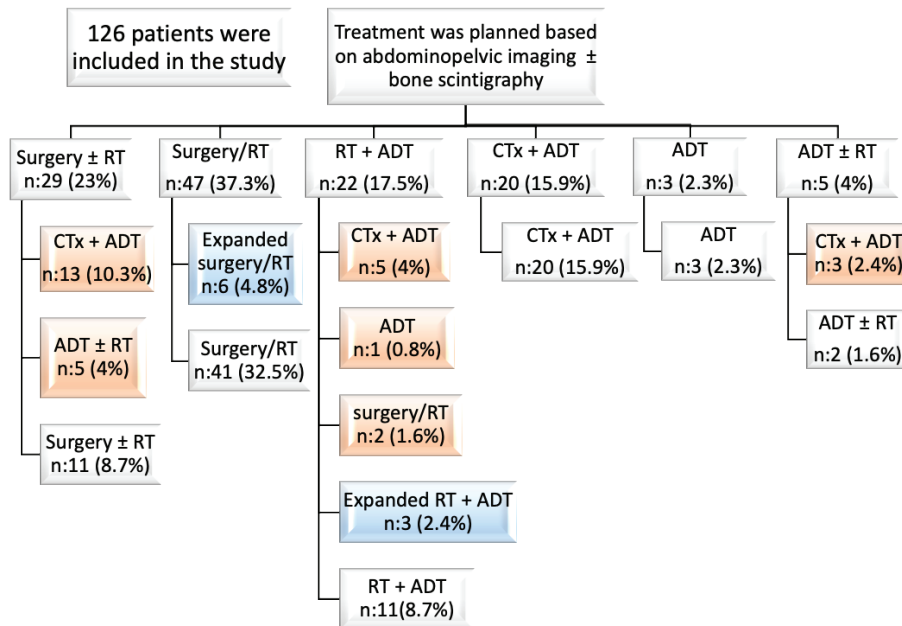
The impact of PSMA PET on therapy management was not significantly different in  $PSA \leq 20$  ng/ml vs.  $>20$  ng/ml ( $p=0.322$ ) subgroups and in  $GS \leq 7$  vs.  $GS > 7$  subgroups ( $p=0.951$ ), while it was significantly different in patients with T1-2 stage vs. T3-4 stage ( $p=0.014$ ).

### DISCUSSION

Most of the published studies have investigated the impact of PSMA PET on the management of BCR of PCa (10-13), while limited studies have investigated this issue in newly diagnosed PCa (14-16). In our previous study, we evaluated 356 newly diagnosed PCa who performed PSMA PET for staging (17). We found that half of the



**Figure 2:** 67 years old man, who was diagnosed with prostate cancer (PSA: 36 ng/ml, cT3 and Gleason Score: 4+3=7). Patient had no metastasis on abdominopelvic CT, and intended to have surgery +/- radiotherapy before the  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (A) was performed for staging. Milimetric metastatic lymph nodes were detected in left precoccygeal (B-C-D: yellow arrows) and left presacral (E-F-G: red arrows) with increased PSMA uptake demonstrated in axial images. Intense PSMA uptake was also detected in primary prostate cancer with extraprostatic extension (B-C-D-H-I-J). Intramodality changes occurred. Lymph nodes were located outside the surgery area which caused an expansion of the surgery field.



**Figure 3:** The flow chart of therapy management based on pre-post PSMA PET questionnaires. Intermodality changes are illustrated in the pink colored boxes. Intramodality changes are shown in the blue colored boxes.

high-risk patients had isolated pelvic lymph node or distant metastases on PSMA PET, while only pelvic lymph node metastases were defined in 3.7% intermediate-risk group and no metastasis was found in the low-risk group. Therefore, we evaluated the clinical impact of PSMA PET on newly diagnosed high-risk PCa and investigated if a change occurred in therapy management after PSMA PET in this follow-up study. Based on our PSMA PET findings, 32.5% of 126 patients had more extensive disease and 1.6% of patients had less extensive disease. Overall, therapy management was changed in 30.1% patients, the changes were intermodality in 23%, and intramodality in 7.1%. A prospective multicenter study involving 108 newly diagnosed PCa patients was published by Roach et al. where PSMA PET affected therapy management in 21% of patients by detection of more extensive disease (14). Moreover, Donjwisk et al. concluded that N and M status was upstaged in 23% and 13% of patients and was downstaged in 9% and 23% of patients, which resulted in a 36% treatment change (23). Our results were in concordance with the previous studies. However, both studies investigated intermediate and high risk patients with different proportions. The changes in management plan was not significantly different in the intermediate (36.6%) and high risk (63.4%) group in the Roach et al.' study, while Donjwisk et al. included only 13% of patients in their intermediate group and no subgroup data was available. One larger retrospective study investigated the impact of PSMA PET in 1253 newly diagnosed PCa patients (24). They found that metastasis rate was higher in the high

risk group, compared to intermediate risk patients, 19.9% vs. 5.2%, in line with our previous study (17). Recently, Ferraro et al. published that PSMA PET significantly improved post-RP outcome comparison to conventional imaging, especially in high-risk PCa patients (25). These results suggest that the impact of PSMA PET is limited in therapy management of intermediate patients, compared to high risk patients.

In the present study, the impact of PSMA PET was mostly seen in patients who were intended to apply local therapies before PSMA PET. Of 18.9% patients, systemic therapies were administered instead of local therapies due to the metastatic disease, and of 4.7% patients, the radiation field size or surgery area was expanded. The ultimate principle of successful surgery is the accurate staging of cancer. In the clinical practice, the clinicopathologic TNM system is used for staging PCa (26). Patients were categorized based on local, nodal and distant metastasis by using clinical examination, surgery/biopsy data, ultrasonography, CT/MRI and BS as recommended in recent guidelines (3). However, local staging is limited to surgery field, and distant metastases are frequently missed with standard imaging modalities which have limited sensitivity for PCa metastasis (4, 5, 27). The diagnostic superiority of PSMA PET has been shown in comparison studies previously (9, 28, 29). In agreement with those studies, PSMA PET showed at least one local/metastatic lesion in 64.5% of patients with persisting detectable PSA after RP in a prospective study (30). Our results are in line with the



literature stating that patients can be understaged with standard modalities, and PSMA PET should be used to select the best candidate for local treatments to avoid early recurrence or persistence of disease.

The clinical outcomes of metastatic patients are heterogeneous due to the different tumor biology and metastatic spread of disease (22, 31, 32). The CHARTED trial evaluated the outcomes of docetaxel in patients with low and high volume metastatic disease, based on the number and location of bone metastases (22). Patients with high tumor benefited from docetaxel therapy more than the patients with low volume metastatic disease. The STAMPEDE trial also showed that radical radiation therapy to the prostate could improve the overall survival in PCa patients with low tumor volume (33). In light of the available knowledge, castration combined with prostate radiotherapy is recommended for low volume metastatic disease, while no local therapies combined with ADT are recommended for high volume metastatic disease (3). In the present study, PSMA PET detected unknown bone lesions or visceral metastasis which affected the status of tumor volume in 21.4% of patients. PSMA PET determined the patients who had advanced stage and may need more aggressive treatment at initial diagnosis, which could contribute the improvement of outcomes in high risk PCa.

We evaluated the patients based on the presence of BS at initial diagnosis. The total ratio of therapy shift was similar in patients with BS and without BS, 30% vs. 30.2%. In the BS group, 5% of patients had downstaged, while all patients without BS had upstaged after PSMA PET. Besides that, of 19.2% patients who had only localized disease based on present MRI and BS findings, therapy management was changed due to the more extensive disease. Hruby et al. investigated the utility of PSMA PET in addition to CT, multiparametric MRI and BS in 109 intermediate and high risk PCa patients prior to the external RT (34). They revealed that PSMA PET upstaged 14.7% and 6.4% of patients to N1 and M1 disease, respectively, while 2.8% of them were downstaged from M1 to M0 disease. Overall, PSMA PET had an impact on therapy management in 23.9% of patients, even where abdominopelvic imaging and BS were present. Recently, we published a comparative study revealing that PSMA PET has significantly higher sensitivity and specificity for detection of BS, compared with BS and BS+SPECT/CT (9). The sensitivity and specificity were 100-97.7% for PSMA PET in the staging group, 38.8-51.1% for BS and 428-81.8% for BS+SPECT/CT based on lesion analysis, respectively. These findings indicate that PSMA PET should be performed on all high risk PCa patients, unless high tumor volume metastatic disease was determined in BS.

We also performed subgroup analysis, including PSA, GS and T stage of patients at initial diagnosis. The impact of PSMA PET on therapy management was not significantly different in PSA $\leq$  20ng/ml vs. >20 ng/ml subgroups and in GS6-7 vs. GS>7 subgroups, while it was significantly different in patients with T1-2 stage vs. T3-4 stage (p=0.014). In line with that, Ferraro et al. found no significant differences in GS groups, while they found significant association in both initial PSA level and TNM stages of patients (15). They investigated intermediate PCa patients in addition to the high risk group, which could explain the contrary results.

The retrospective design, heterogeneous patient profile with different GS, PSA and T stage were some of the limitations. Besides that, pelvic MRI or BS was not present in most of the patients.

## CONCLUSION

PSMA PET impacted the therapy management in almost one-third of patients in high risk PCa even though they had already been staged with standard imaging modalities. Our findings indicate that PSMA PET should be performed on all high risk PCa patients regardless of standard imaging modalities, unless high tumor volume metastatic disease was determined before the PSMA PET.

**Ethics Committee Approval:** Ethics Committee Approval: This study was approved by Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (Date: 05/06.03.2020, No: 2020/1772).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- D.H.Ş., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Data Acquisition- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Data Analysis/Interpretation- D.H.Ş., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Drafting Manuscript- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Critical Revision of Manuscript- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Final Approval and Accountability- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Technical or Material Support- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Supervision- D.H.Ş., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 05/06.03.2020, no: 2020/1772).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- D.H.Ş., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Veri Toplama- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Veri Analizi/Yorumlama- D.H.Ş., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Yazı Taslağı- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Son Onay ve Sorumluluk- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Malzeme ve Teknik Destek- D.H.Ş., E.G.İ., C.C., Z.G.Ö., S.K., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.; Süpervizyon- D.H.Ş., A.İ., M.Ö.Ş., Y.Ş.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.





## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2017;67(1):7-30. [CrossRef]
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-86. [CrossRef]
3. Mottet N, Cornford P, van den Bergh R. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer, version 2020. [CrossRef]
4. Hövels A, Heesakkers R, Adang E, Jager G, Strum S, Hoogeveen Y, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008;63(4):387-95. [CrossRef]
5. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004;171(6):2122-7. [CrossRef]
6. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology 1998;52(4):637-40. [CrossRef]
7. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, Graner F-P, Haller B, Weirich G, et al. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. J Nucl Med 2016;57(11):1713-9. [CrossRef]
8. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. Eur J Nucl Med 2016;43(12):2114-21. [CrossRef]
9. Simsek DH, Sanli Y, Civan C, Engin MN, Isik EG, Ozkan ZG, et al. Does bone scintigraphy still have a role in the era of 68 Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer? Ann Nucl Med 2020;34(7):476-85. [CrossRef]
10. Hope TA, Aggarwal R, Chee B, Tao D, Greene KL, Cooperberg MR, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on management in patients with biochemically recurrent prostate cancer. J Nucl Med 2017;58(12):1956-61. [CrossRef]
11. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu F-I, Nickols NG, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence. J Nucl Med 2018;59(3):434-41. [CrossRef]
12. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68 Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2018;74(2):179-90. [CrossRef]
13. Afaq A, Alahmed S, Chen S-h, Lengana T, Haroon A, Payne H, et al. Impact of 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT on prostate cancer management. J Nucl Med 2018;59(1):89-92. [CrossRef]
14. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. J Nucl Med 2018;59(1):82-8. [CrossRef]
15. Ferraro DA, Schuler HIG, Muehlematter UJ, Eberli D, Müller J, Müller A, et al. Impact of 68 Ga-PSMA-11 PET staging on clinical decision-making in patients with intermediate or high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med 2019;47(3):652-64. [CrossRef]
16. Onal C, Torun N, Akyol F, Guler OC, Hurmuz P, Yildirim BA, et al. Integration of 68Ga-PSMA-PET/CT in Radiotherapy Planning for Prostate Cancer Patients. Clin Nucl Med 2019; 44(9):e510-e6. [CrossRef]
17. Simsek DH, Sanli Y, Engin MN, Erdem S, Sanli O. Detection of metastases in newly diagnosed prostate cancer by using 68Ga-PSMA PET/CT and its relationship with modified D'Amico risk classification. Eur J Nucl Med 2020:1-11. [CrossRef]
18. Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, Buyukkaya F, İribaş A, Alcin G, et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/CT in patients with recurrent prostate cancer. Ann Nucl Med 2017;31(9):709-17. [CrossRef]
19. Simsek DH, Sanli Y, Kuyumcu S, Engin MN, Buyukkaya F, Demirci E. Clinical impact of lower limb imaging in 68Ga-PSMA PET-CT for patients with prostate cancer. J Nucl Med Technol 2019;47(3):233-7. [CrossRef]
20. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. Proposal for a structured reporting system for prostate-specific membrane antigen-targeted PET imaging: PSMA-RADS version 1.0. J Nucl Med 2018;59(3):479-85. [CrossRef]
21. Werner RA, Bundschuh RA, Bundschuh L, Javadi MS, Higuchi T, Weich A, et al. Molecular imaging reporting and data systems (MI-RADS): a generalizable framework for targeted radiotracers with theranostic implications. Ann Nucl Med 2018;32(8):512-22. [CrossRef]
22. Sweeney C, Chen Y, Liu G, Carducci M, Jarrard D, Eisenberger M, et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHARTED trial. Ann Oncol 2016;27(suppl\_6). [CrossRef]
23. Donswijk ML, van Leeuwen PJ, Vegt E, Cheung Z, Heijmink SW, van der Poel HG, et al. Clinical impact of PSMA PET/CT in primary prostate cancer compared to conventional nodal and distant staging: a retrospective single center study. BMC cancer 2020;20(1):1-10. [CrossRef]
24. Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud F-X, Samarantunga H, Yaxley WJ, Coughlin G, et al. Risk of metastatic disease on 68gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. BJU Int 2019;124(3):401-7. [CrossRef]

25. Ferraro DA, Lehner F, Becker AS, Kranzbühler B, Kudura K, Mebert I, et al. Improved oncological outcome after radical prostatectomy in patients staged with 68 Ga-PSMA-11 PET: a single-center retrospective cohort comparison. *Eur J Nucl Med* 2020;1-10. [\[CrossRef\]](#)
26. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017. [\[CrossRef\]](#)
27. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010;184(1):162-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Schmidt-Hegemann N-S, Eze C, Li M, Rogowski P, Schaefer C, Stief C, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on the radiotherapeutic approach to prostate cancer in comparison to CT: a retrospective analysis. *J Nucl Med* 2019;60(7):963-70. [\[CrossRef\]](#)
29. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of 68gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195(5):1436-43. [\[CrossRef\]](#)
30. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Farolfi A, Fonti C, Lodi F, et al. 68 Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med* 2019;46(1):31-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Gravis G, Boher J-M, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic factors for survival in noncastrate metastatic prostate cancer: validation of the glass model and development of a novel simplified prognostic model. *Eur Urol* 2015;68(2):196-204. [\[CrossRef\]](#)
32. Glinisky GV, Gliniskii AB, Stephenson AJ, Hoffman RM, Gerald WL. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. *J Clin Invest* 2004;113(6):913-23. [\[CrossRef\]](#)
33. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353-66. [\[CrossRef\]](#)
34. Hruby G, Eade T, Emmett L, Ho B, Hsiao E, Schembri G, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT staging prior to definitive radiation treatment for prostate cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2018;14(4):343-6. [\[CrossRef\]](#)

# KRONİK ÜRTİKER YÖNETİMİNDE RUTİN LABORATUVAR TESTLERİNİN YERİ

## THE ROLE OF ROUTINE LABORATORY TESTING IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC URTICARIA

Ayşe SÜLEYMAN<sup>1</sup> , Hamide Sevinç GENÇ<sup>2</sup> , Zeynep TAMAY<sup>1</sup> , Nermin GÜLER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** A.S. 0000-0002-9190-6849; H.S.G. 0000-0003-2040-710X; Z.T. 0000-0002-3200-5493; N.G. 0000-0002-9702-0491

**Cite this article as:** Suleyman A, Genc HS, Tamay Z, Guler N. The role of routine laboratory testing in the management of chronic urticaria. J Ist Faculty Med 2021;84(1):57-63. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0094

### ÖZET

**Amaç:** Kronik spontan ürtiker (KSÜ) tanısı, esas olarak detaylı alınmış bir öykü ve fizik muayene ile konulur. Tanı için sınırlı sayıda laboratuvar testlerinin yapılması önerilir. Ancak altta yatan hastalıkları dışlamak ve/veya neden olan faktörleri belirlemek amacı ile uzmanlar tarafından sıklıkla laboratuvar testleri önerilenden daha fazla istenmektedir. Çalışmamızda KSÜ tanılı hastalarda laboratuvar bulgularının hastalığın tanısı ve yönetimi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik spontan ürtiker tanısı konulan hastaların demografik ve klinik bulguları, laboratuvar test sonuçları ve tedavileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Kronik spontan ürtikerli toplam 113 hasta (61 E, 52 K) değerlendirildi. Medyan yaş 7 yıl, (çeyrekler arası açıklığı; IQR 7-10) idi. Toplam 911 testten sadece 156'sı (%17,1) anormal idi. En sık anormallik tam kan sayımında saptandı. Hastaların 83'ü (%73,4) birinci basamak tedavi almakta idi. Laboratuvar test sonuçları hiçbir hastanın tedavisini etkilemedi ve tedavi protokollerinde bir değişiklik yapılmasına neden olmadı.

**Sonuç:** Detaylı olarak yapılan laboratuvar testleri KSÜ'li hastalarda ürtikerin seyrini değiştirmese de laboratuvar tetkikleri her hastanın kişisel özellikleri göz önüne alınarak planlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik spontan ürtiker, otoantikor, kan testleri

### ABSTRACT

**Objective:** The diagnosis of chronic spontaneous urticaria (CSU) is mainly based on a thorough patient history and physical examination. Although limited laboratory tests are recommended, detailed screening laboratory tests are frequently required by specialists to exclude underlying diseases or to identify causative factors. The aim of this study was to evaluate laboratory findings of patients with CSU and its impact on the diagnosis and management of the disease.

**Material and Method:** The demographic and clinical findings, laboratory tests, and treatment regimens of patients diagnosed as CSU were evaluated.

**Results:** A total of 113 (61 M, 52 F) cases with CSU were evaluated. The median age of the patients was seven years (IQR: 7-10). Among 911 ordered tests, only 156 (17.1%) were found abnormal. The most common abnormalities were detected in the complete blood count tests. Eighty-three (73.4%) of 156 patients, were receiving the first step treatment. Laboratory test results did not affect or cause any alterations in the treatment regimen of the patients.

**Conclusion:** Although detailed laboratory tests did not change the course of urticaria in patients with CSU, laboratory tests can be planned considering the personal characteristics of each patient.

**Keywords:** Chronic spontaneous urticaria, autoantibody, blood test

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** draysesuleyman@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 29.11.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 13.02.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 03.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 05.04.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Kronik ürtiker (KÜ) altı haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjiyoödemle karakterizedir. Kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) olarak ikiye ayrılır (1, 2). Çocuklarda sıklığı %1,8 olarak belirtilmektedir (3). Çocuklarda %21-55'inde bir tetikleyici belirlenebilse de çoğunlukla etiyojisi belli olmayan, mast hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Etiyojisinde özellikle otoimmünite, enfeksiyonlar ve stres rol oynamaktadır (3, 4). Tanı için detaylı öykü ve fizik muayene esastır. Başlangıçta yapılacak tetkikler olarak tam kan sayımı (TKS) eritrosit sedimentasyon hızı veya C reaktif protein (CRP) bakılması önerilir (1, 5). Birinci basamak tedavide bütün rehberlerde standart doz oral ikinci kuşak antihistaminik ( $H_1AH$ ) önerilmektedir (5).

Çocuklarda etiyojiiye ve uzun dönem prognoza dair çalışmalar bulunmaktadır (6, 7). Ancak hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre tedavide nasıl bir değişiklik yapıldığına dair kısıtlı bilgi vardır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kronik ürtikerli hastalarda tetkik sonuçlarının anormal saptanma oranının düşük olduğu ve bunların tedavide bir değişikliğe yol açma oranının da çok az olduğu belirtilmektedir (8).

Çalışmamızda primer amacımız "Kronik spontan ürtiker tanısında ayrıntılı laboratuvar değerlendirme gerekmektedir" önerisinden yola çıkarak "Başlangıçta istenilen laboratuvar tetkikleri ampirik başlanan kronik spontan ürtiker tedavisini etkilemez" hipotezini doğrulamaktır. Ayrıca tedaviye yanıtı belirleyen faktörlerin de araştırılmasını amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmaya Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji polikliniğine, 2012 Haziran ve 2014 Mart ayları arasında başvuran ve KSÜ tanısı konularak izlenen, gerektiğinde tedavi değişikliği yapılan 18 yaş altı hastalar alındı. Çalışma için hasta ve/veya ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı. İkinci kontrole gelmeyen, izole anjiyoödem ve uyarılabilir ürtikeri olan veya sistemik bir hastalığa ait bulgusu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

### Verilerin toplanması

Hastaların demografik verileri, hastalığın süresi, ürtikere anjiyoödem eşlik edip etmediği, yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) (10), eşlik eden atopik hastalık varlığı, semptomları tetikleyen fark ettikleri herhangi bir şey olup olmadığı hastaya veya ailesine sorularak çalışma formuna kaydedildi. Çalışma başlangıcında yapılan laboratuvar testlerine ve verilmiş tedavilere hastane elektronik kayıtlarından ulaşıldı. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde yaşa göre referans değerleri dikkate alınarak normal olup olmadıkları belirlendi (9). İkinci kontrol dört hafta sonra yapıldı ve tedaviye yanıtları değerlendirildi.

Laboratuvar testlerinden TKS, CRP, anti otoantikolar, kompleman düzeyi,  $C_1$  esteraz inhibitör düzeyi, immunglobulinler, anti nükleer antikor (ANA), anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), tiroid peroksizomal antikor (anti-TPO), tiroglobulin antikor (anti-TG), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin ( $sT_4$ ), çölyak serolojisi, alerji deri testleri değerlendirilmeye alınmıştır. Polikliniğimiz dışındaki yandal poliklinikleri veya genel pediatri polikliniğinden istenmiş olan tetkikler (kısa biyokimya, dışkıda parazit taraması, tam idrar tahlili, demir-demir bağlam kapasitesi, tiroid ultrasonografisi, periferik yayma ve viral seroloji) dahil edilmemiştir.

### Kronik ürtiker tedavi basamaklarının ve tedaviye yanıtın tanımlanması

Birinci basamak tedavi; standart doz oral 2. kuşak  $H_1$ -antihistaminik ( $H_1AH$ )), ikinci basamak tedavi; standart dozun 2-4 katı 2. kuşak oral  $H_1AH$  veya standart doz 2. kuşak oral  $H_1AH$  ve lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) veya standart doz 2. kuşak oral  $H_1AH$  ve 1. kuşak oral  $H_1AH$  şeklinde tanımlandı (11).

Tedaviye yanıt ÜAS7'nin  $\leq 6$  olması ve tedavi basamağının düşmesi veya değişmemesi olarak tanımlandı. Yanıt olmaması ise ÜAS7'nin  $>6$  olması ve/veya tedavi basamağının çıkılması olarak tanımlandı.

### İstatistik analiz

Verilerin değerlendirilmesi IBM Scientific Package for Social Science (SPSS) paket programı (Version 23, Chicago IL, USA, 2015) ile yapıldı. Kategorize olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson chi Square test veya Fisher's exact test kullanıldı. Dağılımın normal olup olmadığını araştırmak için Kolmogorov Smirnov testi ve skewness-kurtosis kullanıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılım göstermeyenler medyan ve çeyrekler arası açıklık (IQR) olarak verildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında T test, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Tedaviye yanıt üzerine etkili bulunan faktörlerin değerlendirilmesinde ise lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çalışma hastane etik kurulunda onaylanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamızda 61'i (%54) erkek olmak üzere toplam 113 hasta değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 7 yıl (1-17), ürtiker süreleri medyan 13 (9-19) ay idi. Hastaların 72'sinde (%63,7) bilinen bir tetikleyici yoktu. Tablo 1'de hastaların genel özellikleri gösterilmiştir.

Hastalardan toplam 911 test istenmişti, sadece 156'sında (%17,1) anormal bulguya rastlanmıştır. En sık anormallik tam kan sayımında saptanmıştır. İstenen tetkikler sonucu klinik yaklaşım Şekil 1'de, testlerin anormal saptanma oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların genel özellikleri.

Özellik	n=113 (%)
Başvuru yaşı, medyan (IQR) yıl	7 (4-10)
Ürtikerin süresi, medyan (IQR) ay	4 (2-6)
Başvuru anında ÜAS7, medyan (IQR)	13 (9-19)
Ürtiker ve anjiyoödem, n (%)	42 (37,2)
Öyküde belirtilen tetikleyiciler	
İlaç <sup>a</sup>	2 (1,8)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	1 (0,9)
Seyahat	4 (3,5)
Ambalajlı gıdalar	19 (16,8)
Baharatlı gıdalar	3 (2,7)
Stres <sup>b</sup>	7 (6,2)
Böcek ısırığı	5 (4,4)
Eşlik eden atopik hastalık n (%)	44 (38,4)
Astım n (%)	11 (25)
Astım+alerjik rinit n (%)	25 (56,8)
Atopik dermatit n (%)	8 (18,2)

IQR; Inter Quantile Range (çeyrekler arası açıklık,) 25-75 p olarak verildi; ÜAS7; 7 günlük ürtiker aktivite skoru

<sup>a</sup>: Bir hastada ibuprofen ve amoksisilin klavulanik asit, bir hastada sadece amoksisilin klavulanik asit ile öykü vardı; ancak testlerle doğrulanmadı.

<sup>b</sup>: Dört hastada sınav kaygısı, üç hastada taşınma öyküsü vardı.

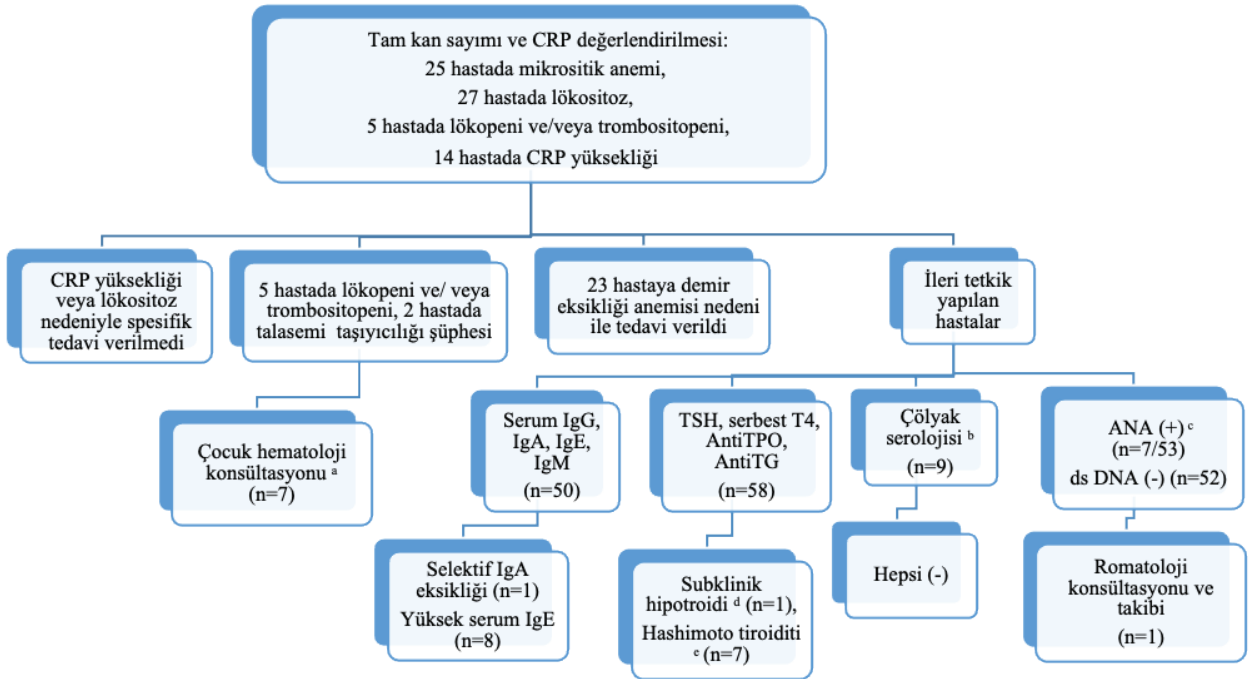
Hastalara başlangıç tedavisi olarak 83'üne (%73,4) birinci basamak tedavi verilmişti. Hastaların bir ay sonraki kontrollerinde 94'ünde (%83,2) tedaviye yanıt vardı. Hastaların tedavi yanıtına göre bazı özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'te, aldıkları ilaçlara göre tedavi yanıtlarının karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Hastaların bir aylık dönemde tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi yapıldığında sadece başlangıçtaki ÜAS7'nin etkili olduğu saptandı. Tablo 5'te lojistik regresyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışma KSÜ'li hastalarda laboratuvar sonuçlarının başlangıç tedavisini değiştirmedini gösterdi. Hastaların kısa dönemdeki tedavilerinin düzenlenmesinde sadece başvuru anındaki ÜAS7'nin etkili olduğu belirlendi.

Çalışmanın demografik verileri incelendiğinde hastalığın erkek çocuklarda biraz daha fazla görüldüğü, ancak cinsiyetin tedavi basamağını etkilemediği gözlenmiştir. Erişkin çalışmalarında saptanan kadın cinsiyet predominansı



**Şekil 1:** Kronik ürtikerli hastaların laboratuvar tetkiklerine göre klinik yaklaşım ve akış şeması.

Anti-TPO: Tiroid peroksizomal antikoru, Anti-TG: Tiroglobulin antikoru, ANA: Anti-nükleer antikor, anti-dsDNA; anti-double stranded DNA, Ig: Immunglobulin, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tiroksin, MCV; ortalama eritrosit hacmi, CPR; C reaktif protein

<sup>a</sup>: İki hastaya elektroforez yapılmadı, ancak MCV/eritrosit sayısı 13'ün altında olması ve demir eksikliği olmaması nedeni ile talasemi taşıyıcısı olarak değerlendirildiler. Diğer hastalar ön planda viral baskılanma olarak değerlendirildi.

<sup>b</sup>: Yedi hasta otoimmün tiroidit olması, bir hastanın kuvvetli aile öyküsü olması, bir hasta selektif IgA eksikliği olması doku transglutaminaz IgA ve antigliadin IgA bakıldı, selektif IgA eksikliği olan bir hastada ise Ig G antikorları bakıldı.

<sup>c</sup>: Sadece bir hastada ANA titresi >1:160 idi, diğerlerinde 1:40 titrede pozitif.

<sup>d</sup>: Bir hastada subklinik hipotroidi ön tanısı ile ileri tetkikleri planlandı.

<sup>e</sup>: Tiroid ultrasonografisi heterojen ekojenite, tiroidit ile uyumlu

**Tablo 2:** Testlerin anormal saptanma oranı.

Tetkik n (%)	Anormal test sayısı n (%)	Test sayısı <sup>a</sup> n
Tam kan sayımı <sup>b</sup>	70 (61,9)	113
CRP> 0,5 mg/dL	14 (12,3)	113
İmmunglobulin düzeyi (G, A, E, M) <sup>c</sup>	20 (10)	200
Kompleman düzeyi (C <sub>3</sub> ve C <sub>4</sub> ) ve C1 esteraz inhibitörü düzeyi	0	150
Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları <sup>d</sup>	8 (13,8)	58
Çölyak serolojisi (doku transglutaminaz ve anti gliadin antikorları)	0	18
Antinükleer antikor ve anti-dsDNA	7	105
Dışkıda <i>H. pylori</i> antijeni ve parazit taraması <sup>f</sup>	4 (8,8)	45
Otolog serum deri testi	16 (28,6)	56
Alerji deri testi	17 (37,2)	52
Toplam test sayısı	156 (17,1)	911

ANA: Anti nükleer antikor; anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA, Anti-TPO: Tiroid peroksizomal antikor, Anti-TG: Tiroglobulin antikor, TSH; tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tiroksin, CRP; C reaktif protein, İg: İmmunglobulin, C: Kompleman

<sup>a</sup>: Her parameter ayrı ayrı sayıldı. Polikliniğimiz dışındaki yandal poliklinikleri veya genel pediatri polikliniğinden istenmiş olan tetkikler (kısa biyokimya, dışkıda parazit taraması, tam idrar tahlili, demir, demir bağlama kapasitesi, tiroid ultrasonografisi, periferik yayma ve viral seroloji) dahil edilmemiştir.

<sup>b</sup>: 5 hastada lökopeni ve/veya trombositopeni, 25 hastada mikrositik anemi, 23 hastada eozinofili, 27 hastada lökositoz saptandı

<sup>c</sup>: Total IgE 19 hastada > 100 IU/l, bir hastada selektif IgA eksikliği

<sup>d</sup>: Bir hastada izole TSH yüksekliği, 7 hastada tiroid otoantikor pozitifliği

<sup>e</sup>: Sadece 1 hastada ANA titresi > 1:160 idi, diğerlerinde 1:40 titrede pozitif, anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA.

<sup>f</sup>: Bir hastada *Enterobius vermicularis*, 3 hastada *Helicobacter pylori* antijeni saptandı

**Tablo 3:** Hastaların tedavi yanıtlarına göre bazı özellikleri.

	Tedaviye yanıt var	Tedaviye yanıt yok	p
Cinsiyet erkek n (%)	51 (83,6)	10 (16,4)	0,89
Yaş medyan (IQR)	6 (9,2-4)	10 (5-12)	0,65
Hastalık süresi ay, medyan (IQR)	3 (2-6)	8 (4-12)	<0,001
ÜAS7 ilk başvuru anında, medyan (IQR)	12 (9-15)	25 (17-30)	<0,001
Anjiyoödem var	31 (73,8)	11 (26,2)	0,04
Çocukta atopik hastalık var	36 (81,8)	8 (18,2)	0,75
Ailede atopi öyküsü var	29 (85,3)	5 (14,7)	0,69
Tiroid antikorları pozitifliği (anti-TPO ve anti-TG) <sup>a</sup>	5 (71,4)	2 (28,6)	0,48
Antinükleer antikor pozitifliği	4 (57,1)	3 (42,9)	0,08
Otolog serum deri testi pozitif	13 (81,3)	3 (18,8)	0,54
Lökosit /mm <sup>3</sup> medyan, IQR	9300 (8100-10500)	9600 (9150-10275)	0,73
Hemoglobin (gr/dl) medyan (IQR)	13,4 (13-14)	13,5 (12,6-14,1)	0,56
Eozinofil yüzdesi ≥ %4	18 (78,3)	5 (21,7)	0,47
IgE (U/L) medyan, IQR	72 (15,2-152,7)	41,5 (6,1-119,7)	0,31
Alerji deri prik testinde pozitiflik	13 (76,5)	4 (23,5)	0,40
Birinci basamak tedavi	73 (88)	10 (12)	<b>0,02</b>
İkinci basamak tedavi	21 (70)	9 (30)	

IQR: Çeyrekler arası açıklık (25-75p), anti-TPO: Tiroid peroksizomal antikor, anti-TG: Tiroglobulin antikor, <sup>a</sup>: 3 hastada anti-TPO ve anti-TG pozitif, 3'ünde sadece anti-TPO, 1'inde sadece anti-TG pozitif, İg: İmmunglobulin. ÜAS7; yedi günlük ürtiker aktivite skoru

**Tablo 4:** Hastaların aldıkları ilaçlara göre tedavi yanıtlarının karşılaştırılması.

Tedavi yanıtı	Standart doz oral 2. kuşak AH <sub>1</sub>	Standart doz oral 2. kuşak AH <sub>1</sub> + 1. kuşak AH <sub>1</sub>	Standart doz oral 2. kuşak AH <sub>1</sub> + montelukast	Yüksek doz oral 2. kuşak AH <sub>1</sub>	Toplam
Yok n (%)	10 <sub>a</sub> (52,6)	3 <sub>b</sub> (15,8)	2 <sub>a,b</sub> (10,5)	4 <sub>a,b</sub> (21,1)	19 (100)
Var n (%)	73 <sub>a</sub> (77,7)	2 <sub>b</sub> (15,8)	5 <sub>a,b</sub> (5,3)	14 <sub>a,b</sub> (21,1)	94 (100)
Toplam	83 (73,5)	5 (4,4)	7 (6,2)	18 (15,9)	113 (100)

Aynı harf olmayan hücreler arasında p<0,05 düzeyinde fark vardır.  
AH1: Histamin 1 reseptör blokleri

**Tablo 5:** Tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Değişken	p	Exp (B)	Alt	Üst
Anjiyoödem	0,317	1,980	0,519	7,549
Hastalık süresi ay	0,054	0,845	0,712	1,003
Basamak	0,504	0,634	0,167	2,414
ÜAS7	0,004*	0,881	0,808	0,961
Sabit		0,006	86,340	

ÜAS7; yedi günlük ürtiker aktivite skoru  
\*p<0,05

çocuklarda belirgin değildir. Daha önce yapılmış çalışmalarda kızlarda daha fazla olduğu gösterilse de aksini gösteren çalışmalar da vardır (12, 13). Şahiner ve arkadaşları kızlarda KSÜ'nün daha sık olduğunu ve daha fazla devamlılık gösterme eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir (14).

Çalışmada hastaların ortalama yaşı 7,4 olarak bulundu, bu daha önce literatürde belirtilen değerlerle uyumlu idi; ancak 1 yaştan 17 yaşa kadar her yaş aralığında olgu bulunmaktaydı.

Hastaların %38,4'ünde atopik hastalık öyküsü vardı. Birçok çalışmada KSÜ olan hastalarda atopinin genel pediatrik popülasyondan çok daha sık görüldüğü belirtilmektedir (5). Lee ve arkadaşları 4076 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada atopinin akut ürtikerle ilgili olduğunu, kronik ürtikerle ilgili olmadığını saptamışlardır (15). Çalışmamızda atopik bir hastalık olması ile tedavi cevabı arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da serum total İgE değeri tedavi cevabı iyi olanlarda daha yüksekti. Bu durumun hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Kronik ürtikerli çocukların ailelerinde gıda alerjisi olduğu düşüncesi yaygındır. Bu durum, ailede ve hastada kaygıya ve gereksiz diyet kısıtlamalarına yol açmaktadır (16). Ancak çoğunlukla KSÜ ile gıda alerjisi arasında bir ilişki yoktur (1). Cornillier ve arkadaşlarının derlemesinde, diyetlerin KSÜ yönetimindeki değerinin kısıtlı olduğu, bilimsel kanıtların yeterli olmadığı belirtilmiş; ancak vaka bazında kişiselleştirilmiş diyetlerin klinik fayda sağlayabileceği

vurgulanmıştır (17). Bu derlemede psödoalerjen içermeyen diyet (n=1,555 hasta), düşük histamin diyeti (n=223) ve balık ürünleri olmayan diyet (n=47) ile remisyon oranları sırasıyla %4,8, %11,7 ve %10,6 şeklinde belirtilmiştir (17). Daha eski çalışmalarda ise diyet ile ürtiker ilişkisine dikkat çekilmiş ve bazı koruyucu veya katkı maddelerinin ürtikere neden olabileceği bildirilmiştir (18). Hastalarımızın hiçbirinde belirli bir gıda ile ürtiker ilişkisi belirtilmemiştir, ancak 19'u (%16,8) ambalajlı gıda tüketimine bağlı ürtikerlerinin tetiklendiğini ifade etmişlerdi. Kanıtlanmış besin alerjisi hiçbir olguda yoktu.

Hastaların %37,2'si ürtiker ve anjiyoödem birlikte olduğunu ifade etmişlerdi ve hiçbirinde anjiyoödem nedeni olabilecek ayrı bir laboratuvar bulgusu saptanmadı. Bu oran literatürde belirtilen oran ile benzerdi (3).

Bu çalışmanın bulguları rehberlerin de önerdiği şekilde kronik ürtikeri olan hastalarda ilk değerlendirmede detaylı öykü ve fizik muayene sonrası sınırlı sayıda test istenmesi gerektiğini desteklemektedir.

Laboratuvar testlerinin sonucu en fazla anormallik tam kan sayımında saptandı. En sık bulunan anormallikler lökositoz ve hemoglobin değerlerinde düşüklüktü. Lökositoz değeri tedavi cevabı iyi olan grupta medyan 9300 mm<sup>3</sup>, IQR (8100-10500), diğer grupta ise medyan 9600 mm<sup>3</sup>, IQR (9150-10275) idi. Lökositoz seviyesi klinik olarak anlamlı değerlendirilmedi ve kronik ürtiker etiolojisinde enfeksiyon ile ilişkilendirilmedi. Ancak lökopeni ve/veya



trombositopenisi olan hastaların hematoloji birimi ile ortak değerlendirilmesi sonucu ön planda viral baskılanma olduğu düşünüldü. Bu durum geçirilmiş viral enfeksiyonların kronik ürtikeri tetiklemiş olabileceğini düşündürdü. Hemoglobin düşüklüğünün ise çocuklarda sıkça rastlanılan demir eksikliği anemisine bağlı olabileceği düşünüldü. Tarbox ve arkadaşları 356 erişkin hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada toplam 1872 test istendiğini ve bunlardan %17'sinde anormallik saptandığını, en sık anormalliğin biyokimyasal parametreler ve kan sayımı ölçümlerinde olduğunu ve tetkik sonuçlarına göre sadece 1 hastanın tedavisinin değiştirildiğini bildirmişlerdir (8). Çalışmamızda TKS sonuçlarına bağlı olarak hiçbir hastanın tedavisinde kronik ürtiker açısından bir değişiklik yapılmamıştır.

Kronik spontan ürtikerde mast hücreleri ve bazofillerde bulunan IgE'nin yüksek afiniteli alfa reseptörüne (Fc $\alpha$ RI $\alpha$ ) karşı veya IgE'nin kendisine karşı otoantikorlar bulunabilir. Bazofil histamin salınım testi bu otoantikorları saptamada "altın standart" olsa da otolog serum deri testi (OSDT) Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  ve IgE'ye karşı otoantikorların varlığını saptamada en iyi in-vivo testtir. Sensitivitesi %70, spesifitesi %80'dir (19). Çocuklarda pozitiflik oranları %22,2-52,6 arasında bildirilmektedir (3). Çalışmamızda bu oran %28,4 değerinde saptanmış olup literatürle uyumlu idi. Otolog plazma deri testi de otoantikorları saptamada kullanılan bir diğer in-vivo testtir (20). Ancak ne bazofil histamin salınım testi, ne otolog serum deri testi ne de otolog plazma testi ilk değerlendirmede rutin önerilmemektedir (1, 2).

Özellikle erişkinlerde KSÜ ile tiroid patolojisi arasında ilişki bulunmuştur. Tiroid otoimmunitesi çocuklarda %6,4 oranında belirtilmektedir (5). Erişkinlerde oran çocuklara göre çok daha yüksektir (21). Daha önce ülkemizden yapılan çalışmalarda tiroid otoantikor pozitifliği %6,7-14,8 olarak belirtilmiştir (6, 7, 12). Değerlendirdiğimiz hastalarda anti-TPO ve anti-TG için pozitiflik oranı sırası ile %8,9 ve %12,5 olarak saptandı ve bu sonuçlar literatürde belirtilen oranlarla uyumlu idi; ancak otoimmun patolojilerin gelişmesi bir süreçtir ve bu hastalarda ürtikerden birkaç yıl sonra da tiroid otoimmunitesi çıkabilir. Bu nedenle bazı yazarlar OSDT pozitif olan hastaların tiroid otoimmunitesi yönünden izlenmesi gerektiğini bildirmektedir (22). Otoimmunité ile ilgili diğer bir gösterge de ANA pozitifliğidir ve KSÜ'de pozitiflik oranı %30 civarında bildirilmektedir (23) Ancak bunlarda kollajen vasküler hastalık olduğuna dair bir veri yoktur (1, 3, 23). Bizim çalışmamızda ANA %12 oranında pozitif saptandı. Hastaların hiçbirinde romatolojik hastalık düşündürecek bir bulgu yoktu, ancak yine de bu hastaların gelişebilecek romatolojik hastalıklar açısından uzun dönemde izlenmesi uygun olabilir. Çalışmamızda OSDT, ANA, anti-TPO, anti-TG pozitifliği ile tedavi yanıtı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Enfeksiyonlar akut ürtiker etiolojisinde önemlidir, ancak

kronik ürtikerde enfeksiyonlarla ürtiker ilişkisi bu kadar net değildir. Epstein-Barr virüsü, Mycoplasma, Chlamydia veya Helicobacter pylori ve parazitlerin etiolojide rol oynadığı düşünülmüştür. Kronik ürtikeri olanlarda Helicobacter pylori prevalansı genel popülasyondan daha yüksek olmasına rağmen eradikasyon tedavisi sonrası ürtikerde relaps olabilmektedir (24, 25). Ancak tedavi ile remisyon arasında bir ilişki gözlenmemiştir (2, 23, 24). Çalışmamızda H. pylori ve dışkıda parazit saptanma oranı çok düşüktü.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı tüm hastalara kronik ürtiker için standart bir laboratuvar test panelinin yapılmasıdır. Bir diğer kısıtlılığı da tedavi yanıtının kısa süreli izlenebilmiş olmasıdır.

Sonuç olarak, kronik ürtikerin altta yatan olası sebeplerini araştırmak için uygulanan laboratuvar tetkiklerinin hasta yönetimi üzerine çok kısıtlı bir fayda sağladığını saptadık. Yapılan testlerin çoğunun normal sınırlarda bulunması ve anormal saptanan tetkiklerin çoğunun da klinik öneminin olmaması tanı ve tedavide öykü ve fizik muayenenin ön planda tutulması gerektiğini desteklemektedir. Kronik spontan ürtikerli hastalarda istenilecek tetkiklerin olası maliyet ve hastalara sağlayacağı fayda göz önüne alınarak hastaya özgü seçilmesi ve planlanacak tedavilerin hastaların bireysel gereksinimine göre değerlendirilmesi önemlidir. Birçok yeni testin kullanıma girdiği günümüzde daha önceki rehberlere ne ölçüde uyulabileceğini göstermeyi hedefleyen bu araştırmaya laboratuvar bilimindeki tüm gelişmelere rağmen kronik ürtiker yönetiminde detaylı testlerin bir anlam taşımadığını göstermiştir. Bu yönü ile hala eski rehberlere ilave edilebilecek bir yenilik olmadığı sonucuna varılmıştır.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 05.03.2013, No: 20).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval for this study was received from the Erzurum Education and Research Hospital Ethics Committee (Date: 05.03.2013, No: 20).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414. [CrossRef]
- Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(1):17-24. [CrossRef]
- Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, Pham BN, Maruani A. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(3):303-10. [CrossRef]
- Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):88-101. [CrossRef]
- Shahzad Mustafa S, Sánchez-Borges M. Chronic Urticaria: Comparisons of US, European, and Asian Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18(7):36. [CrossRef]
- Azkur D, Civelek E, Toyran M, Mısırlıoğlu ED, Erkoçoğlu M, Kaya A, Vezir E, Giniş T, Akan A, Kocabaş CN. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(6):450-7. [CrossRef]
- Arik Yılmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc* 2017;38(2):136-42. [CrossRef]
- Tarbox JA, Gutta RC, Radojicic C, Lang DM. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(3):239-43. doi: 10.1016/j.anai.2011.06.008. Epub 2011 Jul 20. [CrossRef]
- Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In Kliegman RM. *St Geme JW 3rd, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, Brunton LB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics*, 21 eds. Philadelphia: Elsevier; 2020. P 5368-76.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63(6):777-80. [CrossRef]
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270-7. [CrossRef]
- Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(5):837-42. [CrossRef]
- Lee N, Lee JD, Lee HY, Kang DR, Ye YM. Epidemiology of chronic urticaria in Korea using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9(5):438-45. [CrossRef]
- Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;(156):224-30. [CrossRef]
- Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9(3):212-9. [CrossRef]
- Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:56. [CrossRef]
- Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, et al. Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 2019;99(2):127-32. [CrossRef]
- Goodman DL, McDonnel JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(4 Pt 1):570-5. [CrossRef]
- Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative study of positive versus negative autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria and its treatment outcome. *N Am J Med Sci* 2016;8(1):25-30. [CrossRef]
- Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Autologous serum and plasma skin test to predict 2-year outcome in chronic spontaneous urticaria. *Asia Pac Allergy* 2016;6(4):226-35. [CrossRef]
- Kim YS, Han K, Lee JH, Kim NI, Roh JY, Seo SJ et al. Increased risk of chronic spontaneous urticaria in patients with autoimmune thyroid diseases: A nationwide, population based study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9(4):373-7. [CrossRef]
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9):1256-68. [CrossRef]
- Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2018;39(3):184-90. [CrossRef]
- Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy* 2016;71(3):308-22. doi: 10.1111/all.12818. Epub 2015 Dec 28. [CrossRef]
- Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(3):259-63. [CrossRef]

# DRAVET SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK VE ELEKTROENSEFALOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF CLINICAL, DEMOGRAPHIC AND ELECTROENCEPHALOGRAPHY FINDINGS OF DRAVET SYNDROME PATIENTS

Mahmut ASLAN<sup>1</sup> , Serdal GÜNGÖR<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** M.A. 0000-0002-5355-8994; S.G. 0000-0003-3875-6770

**Cite this article as:** Aslan M, Gungor S. Evaluation of clinical, demographic and electroencephalography findings of Dravet syndrome patients. J Ist Faculty Med 2021;84(1):64-7. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0024

### ÖZET

**Amaç:** Dravet sendromu (DS) süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi olup epileptik sendromlar arasında sınıflandırılır. Genelde ilk nöbetler süt çocukluğu döneminde ateşli hastalıklar ile başlar. Hastaların ikinci yaştan itibaren bilişsel işlevleri ve davranışlarında gerileme başlar. DS'da en sık sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (SCN1A) mutasyonu saptanır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2012-2017 yılları arasında İnönü Üniversitesi Pediatrik Nöroloji kliniğine başvuran DS tanılı 18 hasta alındı. Hastalarımızın demografik özellikleri, nöbet sıklıkları, antiepileptik ilaç tedavileri (AEİ) ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Hastalarımızın ortalama yaşı 4,22±2,12 yıl, erkek/kız oranı 1,57 idi. Hastalarımızın nöbet başlama yaşı 6,7±2,9 ay idi. Hastalarımızın %77'sinde febril başlangıç vardı. Hastalarımızın %77,7'si valproik asitten; %66,6'sı ise benzodiazepinden ve fayda görmüştü. Hastalarımızın tamamında SCN1A geninde mutasyon saptandı. İki kardeş monozygotik ikiz, 3 hastamızda kardeşti. Monozygotik olan kardeş hastalarımızda aynı mutasyon izlenmişti ve bu hastaların nöbet başlama yaşı, nöbet tipi, klinik seyri, AEİ'lara yanıtları benzerdi. Kardeş olan 3 hastamızda aynı mutasyon izlenmişti fakat hastaların nöbet başlama yaşı, nöbetlerin febril başlayıp başlamaması, nöbet tipi, klinik seyri ve AEİ'lara verilen yanıt birbirlerinden farklıydı.

**Sonuç:** Tekrarlayan febril nöbetleri olan hastalarda nöromotor gelişim geriliği de eşlik ediyorsa DS ön tanılar arasında düşünülmeli. Bu hastalardan Dravet sendromuna en sık neden olan SCN1A mutasyonu çalışılmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Dravet sendromu, febril nöbet, epilepsi, elektroensefalografi

### ABSTRACT

**Objective:** Dravet syndrome (DS) is a severe myoclonic epilepsy affecting infants and is classified among epileptic syndromes. Generally, the first seizures begin with febrile diseases during infancy. Cognitive functions and behavior of patients begin to decline from the age of two. In DS, the most common SCN1A mutation is detected.

**Material and Method:** The study included 18 patients with DS who were presented to Inonu University Pediatric Neurology Clinic between 2012 and 2017. We retrospectively evaluated the demographic characteristics, seizure frequency, AED therapies and response to treatment.

**Results:** The mean age of our patients was 4.22±2.12 years. The F/M ratio was 1.57. The age of onset of seizures was 6.7±2.9 months. 77% of damage affecting patients was febrile onset. 77.7% of our patients were from VPA; 66.6% of the patients benefited from BZD, and sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (SCN1A) mutation was detected in all of our patients. Two patients were monozygous twins and three siblings were also monozygous. The same mutation was observed in our sister patients who were monozygous and their age at seizure onset, seizure type, clinical course, and responses to AEDs were similar. The same mutation was observed in three siblings, but the age at the time of seizure, the onset of seizures, the seizure type, clinical course, and response to AEDs were different from each other.

**Conclusion:** If neuromotor developmental retardation is associated with recurrent febrile seizures, DS should be considered among the preliminary diagnoses. Instead of this sentence, the most common cause of Dravet syndrome among these patients is the SCN1A mutation.

**Keywords:** Dravet syndrome, febrile seizure, epileps, electroencephalography

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dr\_mahmut\_21@hotmail.com

**Başvuru/Submitted:** 12.03.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 24.03.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 02.08.2020 • **Kabul/Accepted:** 18.09.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 14.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

## GİRİŞ

Dravet sendromu (DS) ilk olarak Dravet tarafından 1978'de tanımlanmıştır. Prevalansı 20,000 bebekte 0.5-1 olarak tahmin edilmektedir. DS çocukluk çağı epileptik sendromları arasında sınıflandırılır (1). DS süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi olup genellikle bir yaşından önce ortaya çıkar. Genelde ilk nöbetler süt çocukluğu döneminde ateşli hastalıklar, aşılardan ve sıcak su banyosu ile tetiklenirse de afebril nöbetler ile de başlayabilir. Zamanla ateşle tetiklenme giderek azalır ve 2-3 yaşlarında nöbetler artık ateşsiz olmaya başlar. Yine de nöbetlere yakın bir enfeksiyon veya aşı yüküsü vardır. Genelde erken dönemde myoklonik nöbetler ile başlasa da atipik absans, versif, kompleks parsiyel nöbetler gibi diğer tip nöbetler 1-4 yaşları arasında ortaya çıkarabilir. Erken dönemde nörolojik gelişimi yaşına uygun olan hastaların özellikle iki yaşından sonra bilişsel işlevleri ve davranışları nöbetlerin sıklığıyla birlikte etkilenmeye başlar. Etkilenen çocukların %60'ında ataksi, %20'sinde piramidal bulgular görülür (2).

İnteriktal dönemlerde çekilen EEG ilk yılda genellikle normaldir, nadiren kendiliğinden veya fotik uyarı ile beliren diken dalga deşarjları görülebilir. Epileptiform EEG bulguları genelde 2-3 yaşlarında belirir. Burstler halinde yaygın çoklu diken dalgalar, çoklu diken yavaş dalgalar veya diken yavaş dalgalar görülür. Deşarjlarla birlikte myokloni olabilir, olmayabilir. Zemin aktivitesi normal veya düzensiz olabilir, 4-5 Hz monomorf teta ritmi görülebilir (3).

DS'da genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ailelerin %25-64,4'ünde epilepsi ya da nöbet hikayesi bulunmaktadır. İki kardeşten monozygot çiftlerin etkilendiği ve kardeşlerde benzer semptomların olduğu gösterilmiştir. Vakaların %30-80'inde tamamında sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (*SCN1A*) geninde mutasyon saptanmaktadır ve *SCN1A*'nın yaklaşık 1000 varyantı mevcuttur. *SCN1A* dışında *GABRG2*, *SCN1B*, *GABRA1*, *STXBP1*, *PCDH19*, *CHD2* genlerinde de mutasyonlar bildirilmiştir (4). Dravet sendromlu olguların beyin MRG incelemeleri ve metabolik tetkikleri genellikle normaldir (5).

Tedavide nöbetler standart antiepileptik ilaçlara (AEİ) nadiren yanıt verir. Valproat ve benzodiazepinler en yararlı ilaçlardır (5). Status riski fazla olduğundan ailelere rektal diazepam profilaksisi önerilebilir. Topiramamat, zonisamid ve myoklonik nöbeti olmayan olgularda vigabatrin alternatif ilaçlardır. Karbamazepin, fenitoin ve lamotrijinin nöbetleri artırdığı gözlenmiştir (5).

DS'nun prognozu kötüdür. Myokloniler 5 yaşından önce, kompleks parsiyel nöbetler 5 yaşlarından sonra kaybolur, fakat generalize veya sekonder genarilize tonik-klonik nöbetler devam eder. Nöropsikolojik gelişim prognozu her zaman kötüdür, sık nöbetler ve status atakları kognitif gelişimi olumsuz yönde etkiler (6).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza ocak 2012 - aralık 2016 yılları arasında İnönü Üniversitesi Pediatrik Nöroloji kliniğine başvuran 18 Dravet sendromu tanılı hasta alındı. Dirençli epilepsi çoklu ve doğru AEİ kullanımına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan hastaları tanımlar (7). Nöbet sıklıkları günlük, haftalık, aylık ve üç ayda birden daha az şeklinde sınıflandırıldı. Üç ayda  $\geq 1$  daha sık nöbetleri olan hastalar dirençli olarak kabul edildi (8). Hastalarımızın hepsinin EEG'si mevcuttu, fakat bir kısmı tanı anında bir kısmı ise takipte çekilmişti. Hastaların EEG bulgularında keskin dalga, diken dalga ve zemin ritmi düzensizlikleri varlığında anormal kabul edildi. Kaç AEİ ve hangi AEİ kullandıkları tespit edildi. AEİ sonrası nöbetlerde %50'den fazla azalma ilacın olumlu etkisi olarak değerlendirildi. Hastalarımızın beyin MRG ve metabolik test (idrar-kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem ms) değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların mental retardasyon tanıları çocuk psikiyatrisi tarafından Denver testi kullanılarak konuldu. Bu çalışmamızda hastalarımızın demografik özellikleri, genetik tanıları, nöbet sıklıkları, AEİ tedavileri ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza DS'lu 18 hasta dahil edildi. 18 hastamızın 11'i (%61,1) erkek, 7'si (%38,9) kız idi. Hastalarımızın yaş aralığı 1,5-8 yıl, yaş ortalaması  $4,22 \pm 2,12$  yıl idi. Nöbet başlama yaşı 3,5-12 ay ( $6,7 \pm 2,9$ ) idi. Hastalarımızın nöbetleri 14'ünde (%77,8) febril, 4'ünde (%22,2) ise afebril başlangıçlıydı. Hastalarımızın ortalama izlem süresi  $18,7 \pm 7,3$  ay idi. Hastalarımızın 1-4 tane AEİ kullanımı vardı, ortalama 2,5 tane AEİ kullanımı vardı (Tablo 1).

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri.

<b>Cinsiyet</b>	Erkek 11 (%61,1) Kız 7 (%38,9) E/K (1,58)
<b>Yaş (yıl)</b>	1,5-8 (ort $4,22 \pm 2,12$ )
<b>Nöbet başlama yaşı (ay)</b>	3,5-12 (ort $6,77 \pm 2,99$ )
<b>AEİ kullanımı (adet)</b>	1-4 (ort $2,5 \pm 0,78$ )
<b>İzlem süresi</b>	18,7 $\pm$ 7,3 ay
<b>Febril başlangıç n (%)</b>	14 (77,8)
<b>Afebril başlangıç n (%)</b>	4 (22,2)

Hastalarımızın 14'ünde (%77,8) nöbetler ateşli, 4'ünde (%22,2) ise afebril başlamıştı. Hastalarımızın 15'inde (%83,3) mental retardasyon, 11'inde (%38,9) motor retardasyon vardı. Sekiz hastada da hem motor hem de mental retardasyon vardı. Hastalarımızın 12'sinde (%66,6) nöbetler AEİ'lara dirençliydi (Tablo 2).

**Tablo 2:** Hastaların klinik özellikleri.

	n (%)
<b>Mental retardasyon</b>	15 (83,3)
<b>Motor reterdasyon</b>	11 (38,9)
<b>Mental-motor retardasyon</b>	8 (44,4)
<b>Febril başlangıç</b>	14 (77,8)
<b>Afebril başlangıç</b>	4 (22,2)
<b>Dirençli nöbet</b>	12 (66,6)

Hastalarımızın 12'si (%66,6) AEİ'lara dirençliydi. Hastalarımızın 11'i (%61,1) genelde jeneralize tonik-klonik nöbet, 3'ü (%16,7) fokal nöbet, 3'ü (%16,7) myoklonik nöbet, 1'i (%5,6) ise dialeptik nöbet geçiriyordu (Tablo 3). Hastalarımızın 14'ü (%77,7) VPA'ten fayda görmüş ve VPA kullanımına devam ediyordu. On iki (%66,6) hastamız ise benzodiazepin kullanıyor ve fayda görmüştü. On dört (%77,7) hastamızın ilk nöbet sonrası bakılan EEG'leri normaldi. Üç hastamızın ilk EEG'sinde jeneralize epileptik anormallik, bir hastamızda ise burst-supresyon anormalliği vardı. Takiplerde EEG'leri normal olan hastaların EEG bulguları zaman içinde bozulmuştu. Hastalarımızın yapılan son EEG'lerinde sadece 4 (%23,3) hastanın normaldi (Tablo 4). Hastalarımızın 15'ine (%83,3) kraniyal MRG yapıldı. On iki hastanın kraniyal MRG bulguları normaldi, 3 hastanın ise MRG'de klinikleri açıklamayacak non spesifik bulgular izlendi. Hastaların 13'üne (%72,2) metabolik tarama yapıldı ve tamamı normaldi.

**Tablo 3:** Hastaların nöbet tipleri.

	n (%)
<b>Jeneralize tonik-klonik</b>	11 (61,1)
<b>Fokal</b>	3 (16,7)
<b>Myoklonik</b>	3 (16,7)
<b>Dialeptik</b>	1 (5,6)

**Tablo 4:** Hastaların EEG bulguları.

	n (%)
<b>İlk EEG</b>	
Normal	14 (77,7)
Jeneralize epileptik anormallik	3 (16,6)
Burst-Supresyon	1 (5,5)
<b>Son EEG</b>	
Normal	4 (23,3)
Jeneralize epileptik anormallik	8 (44,4)
Burst-Supresyon	4 (22,2)
Fokal epileptik anormallik	2 (11,1)

Mutasyonlar heterozigottu. Dravet OD kalıtıldığı için tanı için anlamlıydı. Hastalarımızın tamamında SCN1A geninde mutasyon saptandı. İki kardeş monozigotik ikiz, 3 hastamızda kardeşti. Kardeş olan 3 hastamız Suriyeli idi. Homozigot olan kardeş hastalarımızda aynı mutasyon izlenmişti ve bu hastaların nöbet başlama yaşı, nöbet tip, klinik seyri, AEİ'lara yanıtları benzerdi. Kardeş olan 3 hastamızda aynı mutasyon izlenmişti fakat hastaların nöbet başlama yaşı, nöbetlerin febril başlayıp başlamaması, nöbet tipi, klinik seyri ve AEİ'lara verilen yanıt birbirlerinden farklıydı.

## TARTIŞMA

DS daha çok bir yaş altında nöbetler ile başlayıp genelde beş yaş altında klinik bulgu verir (1). Bizim çalışmamızda da ortalama yaş  $4,22 \pm 2,12$  idi. Erkeklerin daha fazla 2/1 oranında etkilendiği bildirilmiştir (7, 8). Bizim çalışmamızda E/K oranı 1,58 olup literatürle uyumlu idi. DS genelde febril nöbetler ile başlayıp sonrasında afebril dirençli nöbetler ile seyreden bir epileptik sendromdur (2). Bizim çalışmamızda 14 (%77,8) febril başlangıçlıydı, 4 (%22,2) hastada ise afebril başlangıçlıydı. DS'da nöbetler çoğunlukla bir yaş öncesi başlar (2). Bizim çalışmamızda da nöbet başlama ortalama yaşı  $6,7 \pm 2,9$  ay idi.

Nöbetler başlamadan önceki dönemde nöromotor gelişim genelde normaldir. İkinci ve 3. yaştan sonra konuşma alanında daha ön planda olmak üzere entellektüel ve motor fonksiyonlarda önce duraklama sonra gerileme gözlenir (11, 12). Bizim çalışmamızda da 15 hastada mental retardasyon, 11 hastada motor retardasyon sekiz hastada da mental-motor retardasyon izlendi. DS'da beyin MRG ve metabolik taramalar bulgu vermez (13). Bizim çalışmamızda 12 hastaya kraniyal MRG, 13 hastaya da metabolik tarama yapıldı ve anlamlı bulgular izlenmedi.

DS daha çok myoklonik nöbetler ile karakterize bir epileptik sendromdur (14). Bizim hastalarımızın sadece 3'ünde (%16,7) myoklonik nöbet, 11'inde (%61,1) jeneralize tonik-klonik nöbet mevcuttu. Bu farklılık ailelerin nöbetlerin başlangıcı myoklonik olarak başlasa bile devamındaki tonik-klonik nöbetleri daha belirgin algılaması ile ilgili olabilir. Birçok çalışma DS'nun dirençli nöbetler ile seyrettiği ve çoklu AE kullanımı gerektiği bildirilmektedir (12-14). Bizim çalışmamızda da 12 (%66,6) hastamızda dirençli nöbetler vardı ve tüm hastalarımız en az iki AEİ kullanmaktaydı. Tedavide nöbetler standart antiepileptik ilaçlara (AEİ) nadiren yanıt verir. Valproat ve benzodiazepinler en yararlı ilaçlardır (5). Hastalarımızın 14'ü (%77,7) VPA'ten fayda görmüş ve VPA kullanımına devam ediyordu, 12 (%66,6) hastamız ise benzodiazepin kullanıyor ve fayda görmüştü. Yeni antiepileptiklerden topiramet ve stiripentol de erken dönemde tedaviye eklenmesinin nöbet sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmektedir. Ketojenik diyet de nöbet sıklığını %50-%75 oranda azaltabilmektedir (6, 15). Bizim çalışmamızda da 6 (%33,3) hastamız topiramet, 2 (%11,1) hastamız ise stiripentol kullanıyordu ver fayda görmüştü.

Hastalığın ilk aylarında nöbetlerin sıklığına rağmen interiktal EEG genellikle normaldir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde jeneralize deşarjlar ile birlikte sıklıkla bilateral santral bölgelerde ve vertekste senkron veya asenkron bazen bir hemisfere yayılım gösteren fokal diken ve diken dalga aktivitesi de izlenmektedir (16, 17). Bizim çalışmamızda da 14 (%77,7) hastada da yapılan ilk EEG bulguları normaldi ve takiplerde EEG'si normal olan hastaların EEG'lerinde bozulma izlendi.

Dravet Sendromun'da en sık görülen mutasyon %80-90 oranlarında *SCN1A* genindeki mutasyonlar olup 1000 civarında varyantı bulunmaktadır (3, 13). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamında *SCN1A* geninde mutasyon saptanmıştı ve literatürlerle uyumlu idi. Monozigot olan kardeş hastalarımızda aynı mutasyon izlenmişti (ekzon 8 de c.760\_763delACTG heterozigot CLASS 1 mutasyon) ve bu hastaların nöbet başlama yaşı, nöbet tip, klinik seyri, AEI'lara yanıtları benzerdi. Kardeş olan 3 hastamızda aynı mutasyon izlenmişti fakat hastaların nöbet başlama yaşı, nöbetlerin febril başlayıp başlamaması, nöbet tipi, klinik seyri ve AEI'lara verilen yanıt birbirlerinden farklıydı.

Sonuç olarak DS dirençli nöbetler ve ağır nöromotor gelişim geriliği ile seyreden prognozu kötü bir epileptik sendromdur. DS çocukluk çağında nadir görülen fakat son zamanlarda genetik tetkiklerin gelişmesi ile birlikte daha sık tanı konulan bir epileptik sendromdur. Özellikle tekrarlayan febril nöbetleri olan hastalarda nöromotor gelişim geriliği de eşlik ediyorsa DS ön tanılar arasında düşünülmelidir.

---

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.







**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Muthugovindan D, Hartman LA. Pediatric epilepsy syndromes. *Neurologist* 2010;16(4):223-37. [CrossRef]
2. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, et al. Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006;47:181-5. [CrossRef]
3. Parihar R, Ganesh S. The *SCN1A* gene variants and epileptic encephalopathies. *J Hum Genet* 2013;58(9):573-80. [CrossRef]
4. Fountain-Capal JK, Holland KD, Gilbert DL, Hallinan BE. When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome? *Pediatr Neurol* 2011;45(5):319-23. [CrossRef]
5. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134(Pt10):2982-3010. [CrossRef]
6. Millichap JJ, Koh S, Laux LC, et al. Child Neurology: Dravet syndrome: when to suspect the diagnosis. *Neurology* 2009;13(13):e59-62. [CrossRef]
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77. [CrossRef]
8. Yıldız EP, Ozkan MU, Uzunhan TA, Bektaş G, Tatlı B, Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M. Efficacy of Stiripentol and the Clinical Outcome in Dravet Syndrome. *J Child Neurol* 2019;34(1):33-7. [CrossRef]
9. Nordli RD. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: Overview. In Panayiotopoulos CP, ed. Atlas of Epilepsies. Oxford. Springer-Verlag London Limited 2010. pp.881-3. [CrossRef]
10. Ozmen M, Tatlı B, Ekici B. Yenidoğan ve süt çocukluğunun epileptik sendromları. *Türk Pediatri Arşivi* 2011;46(3):191-5. [CrossRef]
11. Covanis A. Myoklonic Epilepsy in infancy. In Panayiotopoulos CP, ed. Atlas of Epilepsies. Oxford. Springer-Verlag London Limited 2010. pp.871-7. [CrossRef]
12. Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol* 2008;21(2):161-6. [CrossRef]
13. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, et al. Spectrum of *SCN1A* gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009;46(3):183-91. [CrossRef]
14. Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y. Dravet syndrome with an exceptionally good seizure outcome in two adolescents. *Epileptic Disord* 2011;13(3):340-4. [CrossRef]
15. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356(9242):1638-42. [CrossRef]
16. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134(Pt 10):2982-3010. [CrossRef]
17. Chieffo D, Battaglia D, Lettori D, Del Re M, Brogna C, Dravet C, et al. Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2011;95(1-2):86-93. [CrossRef]

# KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA SERUM IL-17 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## IMPLICATION OF SERUM IL-17 LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Bülent ÇAKAL<sup>1</sup> , Bilger ÇAVUŞ<sup>2</sup> , Alp ATASOY<sup>2</sup> , Aslı ÖRMECİ<sup>2</sup> , Mesut BULAKÇI<sup>3</sup> , Mine GÜLLÜOĞLU<sup>4</sup> , Mehmet Güven GÜNVER<sup>5</sup> , Filiz AKYÜZ<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** B.Ç. 0000-0002-1254-844X; A.A. 0000-0003-1791-897X; B.Ç. 0000-0003-2203-4255; A.Ö. 0000-0001-6297-8045; M.G. 0000-0002-3967-0779; M.B. 0000-0003-0993-6465; M.G.G. 0000-0002-4628-8391; F.A. 0000-0001-7498-141X

**Cite this article as:** Cakal B, Cavus B, Atasoy A, Ormeci A, Bulakci M, Gulluoglu M, et al. Implication of serum IL-17 levels in chronic hepatitis B patients. J Ist Faculty Med 2021;84(1):68-75. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0094

### ÖZET

**Amaç:** Kronik Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik sonuçları enfekte bireyin immün yanıtları ve viral faktörler ile yakından ilişkilidir. Serum IL-17 düzeyleri ile HBV ilişkili özellikle şiddetli karaciğer hasarları arasında güçlü bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir. Buna karşın IL-17'nin kronik hepatit B hastalığının doğal seyri üzerindeki rolü ise henüz net olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarının (KHB) histolojik, virolojik, serolojik ve biyokimyasal verileri ile serum IL-17 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik HBV enfeksiyonlu 88 hastadan eş zamanlı karaciğer biyopsi ve kan örnekleri elde edildi. Histolojik değerlendirme için Ishak modifiye histolojik aktivite indeksi sistemi kullanıldı. Hastalar fibrozis (F) evrelerine göre yok/hafif (F0-1), orta/şiddetli (F2-4) ve siroz (F5-6) şeklinde skorlanarak üçer gruba ayrıldı. Serum IL-17 düzeyleri enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 41,77±13,39, 43'ü erkek 45'i kadın toplam 88 KHB hastası değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'nün (%72,7) fibrozis evresi F2-4 olarak belirlendi. Serum IL-17 düzeyleri ile hastaların histolojik, virolojik, serolojik ve biyokimyasal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Bu veriler IL-17'nin HBV ilişkili özellikle düşük ve orta düzeylerdeki karaciğer hasarları üzerindeki immüнопatolojik rolünün sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virüs, Kronik Hepatit B, Fibrozis evre, Interlökin-17

### ABSTRACT

**Objective:** Natural course and clinical outcomes of chronic hepatitis B virus (HBV) infection is closely related to immun responses of host and viral factors. Studies have suggested that there is strongly correlation between the level of IL-17 and especially of advanced liver damages associated with HBV. Role of IL-17 on natural course of chronic hepatitis B disease is yet to be fully clarified. This study aimed to evaluate the correlation between serum IL-17 levels with histological, virological, serological and biochemical data of chronic hepatitis B patients.

**Material and Method:** Simultaneous liver biopsy and blood samples were obtained from 88 with chronic HBV infection. Ishak modified histological activity index system was used for histological evaluation. The patients were divided into three groups taking into account by scoring as none/mild (F0-1), moderate / severe (F2-4) and cirrhosis (F5-6) according to the stages of fibrosis (F). It was analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to IL-17 levels in serum samples.

**Results:** A total of 88 CHB patients were evaluated, with an average age of 41.77±13.39, 43 male and 45 female. Fibrosis stage of 64 (72.7%) of the patients included in the study was determined as F2-4. There were no statistically significant correlation between serum IL-17 levels with histological, virological, serological and biochemical data of patients.

**Conclusion:** These data indicate that the immunopathological role of IL-17 on HBV-related especially low and moderate liver injuries are limited.

**Keywords:** Hepatitis B virus, Chronic hepatitis B, Fibrosis stage, Interleukin-17

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** bulentcakal@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 10.08.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 21.09.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 23.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 22.10.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

## GİRİŞ

HBV enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya genelinde tahmin edilen 200-500 milyon kronik HBV taşıyıcısı için günümüzde henüz etkin bir tedavi yoktur. Dünya genelinde her yıl yaklaşık bir milyon insanın HBV enfeksiyonlarının neden olduğu akut ve kronik karaciğer hastalıkları nedeni ile yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (1).

Viral enfeksiyonlar sonrası enfekte konak virüsün yayılmasını ve replikasyonunu sınırlandırmak ve/ya sonlandırmak amacıyla çok yönlü anti-viral immün yanıtlar geliştirir. HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik sonuçları üzerinde; virüse ve enfekte bireye ait genetik, immünolojik faktörler ile karaciğer mikroçevresi ve diğer çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimiyle şekillenen kompleks süreçler belirleyici olabilmektedir (2-5).

HBV karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HSK) neden olabilen majör bir risk faktörüdür. Karaciğer fibrozisi ve düzeyi HBV ilişkili karaciğerin enflamatuvar hasarının histolojik bulgularından biridir. Siroz ve HSK'nin erken fazını temsil eden karaciğer fibrosizi geri dönüşümlü olabilmektedir. Dolayısıyla HBV ilişkili karaciğer fibrosizi ve kronik HBV enfeksiyonunun immünopatogenezinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik yoğun bir araştırma çabası mevcuttur (6). Fibrozis hücre dışı (hücreler arası) matriks proteinlerinin yoğun birikimi ile karakterize hedef dokudaki kronik hasarın bir sonucudur (7). Karaciğer fibrogenezinde patojen ilişkili faktörler, konağın insan lökosit antijen (Human Leukocyte Antigens, HLA) haplotipi ve sitokin gen polimorfizmi gibi genetik faktörler, karaciğerin yerleşik hücreleri ve immün sistem arasındaki etkileşim belirleyici olabilmektedir. Siroz ise doku bazında süreklilik arz eden hasar ve bu hasara karşı immün sistem aracılı doku tamirine yönelik yoğun fizyopatolojik süreçlerin bir yansımasıdır (6, 7). Hepatik stellat hücrelerinin (HSC; karaciğer yıldız hücreleri, hepatic stellate cells) karaciğer fibrozisinin progresyonunda temel rol oynadığı genel kabul görülür (8).

IL-17, Th17, CD8+T,  $\gamma\delta$ T, NK, NKT, mast, nötrofil ve grup 3 doğal lenfoid hücreler tarafından sentez edilebilen, doku bütünlüğünün korunması, tamiri ve sürdürülmesi ile kanser progresyonu, otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları da içeren farklı fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda yer alan çok yönlü bir sitokindir (9). HBV enfekte hastaların karaciğerindeki IL-17'nin temel kaynağını, dendritik hücreler tarafından sentez edilen IL-23 ile makrofoljlar tarafından stimüle edilen naif CD4+ T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşması teşkil eder. IL-17R (Reseptör) düzeyleri karaciğerin en yoğun kollejen üreten hücrelerinden biri olan hepatic stellat hücreleri üzerinde yüksek miktarda eksprese edilir (10). IL-17; HSC'lerin aktivasyonu, pro-enflamatuvar ve pro-fibrotik sitokinlerin ekspresyonu, kollejen sentezinin stimülasyonu,

Matriks Metalloproteinaz (MMP) ve endojen matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki balansın bozulması ve ayrıca epitel mezankimal dönüşümü ya da miyofibroblast dönüşümünü teşvik edici rolleri ile fibrogenez zincirinin bir çok farklı noktasında fonksiyonel etkinliğe sahip olabilmektedirler (11-15).

Nihayetinde IL-17'nin HBV ilişkili karaciğer fibrozisinin oluşması ve siroz yönünde progresyonunu artırıcı yönde etkinliğe ve fonksiyona sahip bir sitokin olduğu öne sürülmektedir (11, 14-18). Ayrıca yüksek serum IL-17 düzeyleri ile anti-HBV tedavilerine yanıt düzeyleri ve HBV ilişkili siroz ve HSK gibi ileri düzeydeki kronik karaciğer hastalarının sağkalım ve yaşam süreleri arasında da negatif yönde bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (19-21). Bu açıdan Kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkili özellikle yüksek evre fibrozis ve siroz gibi ileri düzeyde karaciğer hasarı tespit edilen hastaların IL-17 sentezleyen Th17 ve Tc17 hücreleri ve serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (15, 17, 22-24). Dolayısıyla serum IL-17 düzeylerinin HBV ilişkili karaciğer hasarı ve fibrozisinin şiddeti ile siroz yönünde progresyonunun belirlenmesinde prognostik değeriyle sahip bir immünolojik biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (25, 26).

Belirtilen çalışmaların çoğunda hedef hasta grubu karaciğer sirozu gelişen hastaları kapsamaktadır. Buna karşın IL-17'nin kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve özellikle düşük ve orta düzeylerdeki karaciğer enflamasyonu ile karakterize histolojik sonuçları üzerindeki etkisinin belirlenmesine yönelik bilimsel çalışma ve veriler sınırlıdır. Bu çalışmada kronik hepatit B'li hastaların klinik, histolojik, virolojik ve biyokimyasal bulguları ile serum IL-17 düzeylerinin karşılaştırılarak, IL-17'nin kronik HBV ilişkili hepatic fibrozis üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Bu çalışmaya Ocak 2017 ile Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji kliniği tarafından kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile takip edilen, histolojik tanı ve anti-viral tedavi planlaması ve/veya değerlendirilmesi amacıyla karaciğer parankim biyopsisi işlemi planlanan tedavi naif 88 hasta dahil edildi (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü tedavi naif ve hiçbir hepatit C virus (HCV) ve human immunodeficiency virus (HIV) ile ko-enfekte değildi. Hastalar karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen fibrozis evrelerine (Stage) göre ise yok/hafif (F0-1), orta/şiddetli (F2-4) ve siroz (F5-6) şeklinde skorlanarak üçer gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar kronik hepatit B hastalığının fazlarının ayırımında temel serolojik belirteç olarak kullanılan hepatit B e antijen (HBeAg) varlığına göre de iki gruba ayrıldı (27).



**Tablo 1:** Hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, serolojik, virolojik ve histolojik özellikleri.

Değişkenler	Histoloji; fibrozis evre (Stage)				p
	Tüm hastalar (n=88)	Yok/hafif (F 0-1) (n=20)	Orta/şiddetli (F 2-4) (n=64)	Siroz (F5-6) (n=4)	
Yaş, yıl (ort,SD)	41,77±13,39	41,55±12,64	41,66±13,86	44,75±14,84	0,90
Cinsiyet, n (E/K)	43/45	7/13	32/32	2/2	
<b>Biyokimya</b>					
AST (U/L), (ort,SD)	45±45	27±18	50±48	65±77	0,11
ALT (U/L), (ort,SD)	66±91	34±34	76±102	62±62	0,20
ALP (U/L), (ort,SD)	73±22	70±20	73±23	73±22	0,84
GGT (U/L), (ort,SD)	29±34	15±5	32±38	46±28	0,08
Total B. (mg/dl), (ort,SD)	0,68±0,57	0,50±0,29	0,73±0,62	0,70±0,69	0,27
Direkt B. (mg/dl), (ort,SD)	0,29±0,25	0,23±0,10	0,30±0,26	0,43±0,51	0,29
İndirekt B. (mg/dl), (ort,SD)	1,02±0,11	0,33±0,20	0,38±0,28	0,2±0,17	0,65
INR, (ort,SD)	1,02±0,11	1,03±0,07	1,02±0,13	1,04±0,03	0,92
AFP (ng/ml), (ort,SD)	3,25±1,57	3,27±1,88	3,18±1,50	4,21±0,45	0,45
Albümin (g/dl), (ort,SD)	4,49±0,48	4,59±0,24	4,45±0,54	4,49±0,47	0,58
PLT (10 <sup>6</sup> /ml), (ort, SD)	234,34±55,88	232,15±63,16	236,22±54,83	215,25±39,42	0,76
<b>HBV DNA log<sub>10</sub> IU/ml (ort, SD)</b>	5,20±1,65	4,55±1,44	5,42±1,66	5,18±1,98	0,12
<b>HBeAg Pozitif (+), (n)</b>	72	18	50	4	
<b>HBeAg Negatif (-), (Anti-HBe +), (n)</b>	16	2	14	0	
<b>Histoloji</b>					
<b>Nekroenflamatuvar aktivite (Grade)</b>					
Hafif (G1-7), (n)	70	19	50	1	
Orta (G8-11), (n)	14	0	12	2	
Şiddetli (G12-18), (n)	4	1	2	1	
<b>IL -17 (pg/ml)</b>	31,26±1,52	31,57±2,10	31,38±1,35	31,06±0,60	0,59

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alaninaminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; B: Bilirubin; AFP: Alfafetoprotein; PLT: Trombosit (Platet); INR, Protrombin zamanının uluslararası normalleştirilmiş oranı (international normalized ratio of prothrombin time).

### Klinik materyal

Çalışma kapsamında klinik materyal olarak, karaciğer biyopsi örnekleri ile eş zamanlı alınan kan (serum) örnekleri kullanıldı. Karaciğer biyopsi işlemleri İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Gastroenterohepatoloji bilim dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı girişimsel radyoloji birimlerinde gerçekleştirildi.

### Örnek alma ve saklama koşulları

#### Karaciğer biyopsi örnekleri

Karaciğer biyopsi işlemleri radyolojik görüntüleme (ultrason) eşliğinde perkutan iğne biyopsi yöntemi ile manuel (Menghini; 17-gauge, Hepafix®, B. Braun Melsungen AG 34209) ve/ya otomatik kesici iğneler (TruCut; 18-gauge, Bard MaxCore, Covington, GA) kullanılarak sırasıyla, İs-

tanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Gastroenterohepatoloji bilim dalı kliniği ve Radyoloji Anabilim Dalı girişimsel radyoloji birimlerinde gerçekleştirildi. Elde edilen karaciğer parankim doku örnekleri Hollande fiksatifine transfer edilerek patoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

#### Serum örnekleri

Biyopsi örnekleri ile eş zamanlı ve normal kan alma (venöz) prosedürü uyarınca uygun tüplere alınan hasta kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra steril endorf tüplere transfer edilerek laboratuvar çalışmaları için -80°C'de muhafaza edildi.

#### Histoloji

Karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirilmesi İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Ana-

bilim Dalı tarafından Masson Trikrom boyamasını takiben, Ishak modifiye histolojik aktivite indeksi (HAI) sistemi kullanılarak, nekroinflamatuvar aktivite derecesi (Grade, G) ve fibrozis evrelerini (Stage) içeren HAI'leri tespit edilerek gerçekleştirildi (28).

#### Elisa

Hasta serumlarından IL-17 sitokin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ELISA prensibiyle çalışan ticari bir tanı kiti (Quantikine R&D Systems) kullanıldı. IL-17 için testin üretici firma tarafından belirtilen tanısal duyarlılığı <15 pg/ml olup, analizler üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Hastalara ait demografik, klinik, virolojik ve serolojik veriler ile klinik laboratuvar verileri, hasta dosyaları ve gerektiğinde hastanenin elektronik kayıtlarından elde edildi (Tablo 1).

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (16.0 software, SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve/ya Fisher testi, kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U ve One-Way ANOVA testleri kullanıldı. IL-17 ve diğer parametreler arasındaki korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapmaları ile ifade edildi.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

Bu çalışma İstanbul üniversitesi bilimsel araştırmalar projesi birimi tarafından 30611 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

#### BULGULAR

##### Demografik özellikler

Çalışma yaş ortalaması  $41,77 \pm 13,39$  olan, 43'ü erkek 45'i kadın toplam 88 hastayı kapsamaktaydı. Karaciğer biyop-

si örneklerinin histolojik incelemesi sonucu elde edilen fibrozis evre skorları baz alınarak F0-1(yok/hafif), F2-4 (orta/şiddetli) ve F5-6 (siroz) olarak gruplandırıldı ve her bir grup sırasıyla 20, 64 ve 4 hastayı içermektedir. Hastaların önemli bir bölümünün (%72,7) fibrozis evre skoru F2-4 olarak belirlendi. Hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, virolojik, serolojik ve histolojik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların fibrozis düzeyleri ile serum biyokimya, hematolojik ve AFP düzeyleri ile ortalama HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1). Hastalar nekroinflamatuvar aktivite derecelerine (Grade) göre G1-7 (hafif), G8-11(orta) ve G12-18 (şiddetli) gruplandırıldı ve her bir grup sırasıyla 70, 14 ve 4 hastayı içermektedir. Hastaların önemli bir bölümünün (%79,5) nekroinflamatuvar aktivite derecesi G1-7 olarak belirlendi (Tablo 1). Hastaların nekroinflamatuvar aktivite dereceleri ve fibrozis evrelerini içeren HAI skorları arasında anlamlı bir farklılık vardı (Tablo 1) ( $p=0,05$ ).

#### Hastaların histolojik verileri ve IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastalar karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen HAI baz alınarak karaciğer hasar düzeyleri uyarınca gruplandırıldı (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü (%72,7) orta/şiddetli (kronik hepatit) fibrosiz evresine 70'i (%79,5) ise hafif derecede nekroinflamatuvar aktiviteye (G1-7) sahipti. Hastaların gerek fibrozis evrelerini (Tablo 1) ( $p=0,59$ ) gerekse nekroinflamatuvar aktivite derecelerini (Tablo 2) ( $p=0,26$ ) baz alan histolojik sonuçları ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

#### Hastaların HBV DNA düzeyleri ile IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların HBVDNA düzeyleri ile IL-17 düzeylerine ilişkin veriler Tablo 3'de özetlenmiştir. Bu çalışmada hastaların HBV DNA düzeyleri ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir korelasyon tespit edilmedi ( $p=0,64$ ) (Tablo 3).

**Tablo 2:** Hastaların serum IL-17 ve nekroinflamatuvar aktivitelerinin karşılaştırılması.

	Nekroinflamatuvar aktivite (Grade)			p
	G (1-7) (n=70)	G (8-11) (n=14)	G (12-18) (n=4)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	31,13±1,32	31,85±2,37	31,40±0,79	0,26

**Tablo 3:** Hastaların serum IL-17 ve HBV DNA düzeylerinin karşılaştırılması.

	HBV DNA DÜZEYLERİ (IU/ml)				p
	< 2000 (n=5)	2000-20 000 (n=31)	20 000 – 10 000 000 (n=33)	> 10 000 000 (n=19)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	30,82±1,09	31,53±2,05	31,14±1,30	31,14±0,82	0,64

### Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ile IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların serum AST ve ALT sonuçları uyarınca 40 U/L'nin altında ve üstünde olarak ikiye gruba ayrıldı (Tablo 4). Hastaların 60'nun (%68,1) AST, 49'nun (%55,6) ise ALT düzeyleri 40 U/L'in altındaydı. Serum IL-17 düzeyleri ile hastaların AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

17'nin kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

IL-17'nin karaciğer fibrozisinin patogeneğinde potansiyel rolü olduğu, özellikle siroz gibi HBV ilişkili ileri evre karaciğer hasarları üzerinde immünopatolojik rolü ve hastalığın progresyonunun öngörülmesinde prognostik değeriyle sahip bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (11, 14-18, 22-24). Bu çalışmada hastaların nekroinflamatuvar aktivite derecelerini ve fibrozis evrelerini içeren histolojik sonuçları ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 2). Bu veriler IL-17'nin HBV ilişkili özellikle düşük ve orta düzeylerdeki (kronik hepatit) karaciğer hasarları üzerindeki immünopatolojik rolünün sınırlı

**Tablo 4:** Hastaların serum IL-17 ve serum aminotransferaz düzeylerinin karşılaştırılması.

	AST		P	ALT		P
	AST<40 (n=60)	AST≥40 (n=28)		ALT<40 (n=49)	ALT≥40 (n=39)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	31,29±1,75	31,18±0,85	0,75	31,45±1,90	31,02±0,79	0,19

### HBe pozitif ve HBe negatif kronik hepatit B'li hastaların IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların 16'sının (%18,2) HBeAg'ni pozitif, 72'sinin (%81,8) ise HBeAg'ni negatifti. Bu çalışmada hastaların serum IL-17 düzeyleri ile HBeAg pozitif ve HBeAg negatif immün fazları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p=0,49$ ) (Tablo 5).

olduğuna işaret etmektedir. Hastaların histolojik verileri ile serum IL-17 düzeyleri arasında korelasyon saptanmaması çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %4,5 gibi az bir kısmında yüksek evre fibrozis ve siroz gibi ileri düzeyde karaciğer hasarı varlığına karşın büyük bir kısmının (%95,5) kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili düşük ( $HAİ<8$ ) veya orta düzeyde karaciğer enflamasyonu ve karaciğer fibrozis evresine (fibrosiz evre  $\leq 2$ ) sahip olmaları ile ilişki olabilir. Bununla birlikte bu veriler serum IL-17 düzeylerinin HBV ilişkili düşük düzeyde karaciğer hasarlarının belirlenmesine yönelik prognostik değeriyle ilgili düşük olduğunu göstermektedir.

**Tablo 5:** Hastaların serum IL-17 düzeyleri ile HBeAg/Anti-HBe serostatülerinin karşılaştırılması.

	HBeAg/Anti-HBe		p
	HBeAg Pozitif (n=16)	HBeAg Negatif, Anti-HBe Pozitif (n=72)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	31,03±0,74	31,31±1,65	0,496

## TARTIŞMA

HBV'nin indüklediği immün yanıtlar ile HBV ilişkili karaciğer hastalıkları arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır. HBV direkt olarak hepatik hasara neden olmamasına karşın kendisine karşı oluşan konak immün yanıtların yönü, düzeyi ve şiddeti HBV enfeksiyonunun kontrolüne ve/veya sınırlandırılmasına ya da karaciğer hasarına neden olabilmektedir (29). IL-17 çok yönlü etkinliğe sahip bir sitokindir. IL-17'nin bazı viral enfeksiyonlarda etkin anti-viral immünitenin oluşması yönünde koruyucu rolü yanında paradoksal olarak bazı virüsler tarafından indüklenerek hastalığın ve doku hasarının şiddetini artırıcı yönde zararlı etkileri de olabileceği de bildirilmektedir (10, 30-32).

IL-17'nin kronik HBV enfeksiyonunun immünopatogenezi üzerindeki rolü ve fonksiyonunu belirlemeye yönelik çalışmaların çoğu HBV ilişkili ileri derecede karaciğer hasarı gelişmiş hastalara yönelik olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada

Serum HBV DNA düzeyleri viral replikasyonu ve anti-HBV immün yanıt düzeylerini yansıtmaması nedeniyle kronik HBV enfeksiyonunun tanı ve takibinde önemli bir virolojik biyobelirteç değildir. Kronik hepatit B'li hastalarda IL-17'nin viremi üzerindeki rolü net olmamakla birlikte daha önce bu amaçla yapılan çalışmaların verileri genellikle belirtilen korelasyonunun zayıf ya da olmadığı yönündedir (33, 34).

Bu çalışmada da hastaların HBV DNA düzeyleri ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 3). Bu veriler IL-17'nin, HBV'nin replikasyon aktivitesini yansıtan viremi düzeyleri üzerinde direkt etkisinin sınırlı olabildiğini ifade etmektedir. Dolayısıyla IL-17'nin HBV'nin replikasyon aktivitesi üzerinde en azından ölçülebilir bir etkinliğinin olmadığı öngörülebilir.

Farklı çalışmalarda HBV ilişkili ileri karaciğer hasarı olan hastalarda ALT düzeylerinin artışı ile IL-17 düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (16, 35-37). Bu çalışmada hastaların IL-17 ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaması (Tablo 4), çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun HBV ilişkili karaciğer hasar düzeylerinin ileri seviyede olmaması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu çalışmadan elde edilen veriler IL-17 ve kronik hepatit B hastalığının doğal seyri yansıtan biyobelirteçler arasında güçlü bir korelasyonun olmadığına işaret etmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun farklı immün fazları ile hastaların serum IL-17 düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik çalışmalarda, HBeAg pozitif hepatit fazındaki hastaların serum IL-17 düzeylerinin diğer fazlara göre yüksek olduğu, buna karşın IL-17 düzeyleri ile diğer immün fazlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı, bir başka çalışmada ise hastaların immün fazları arasında sitokin düzeyleri üzerinden ayırım yapmanın çok güç olduğu, buna karşın yüksek replikasyon (HBV DNA 2000-20000 IU/ml) düzeyi ve persistan normal ALT düzeyleri ile karakterize yüksek replikatif HBeAg negatif kronik enfeksiyon olarak tanımlanan bir ara faz ile HBeAg negatif enfeksiyon fazdaki hastaların serum IL-17 düzeyleri arasında farklılık tespit edildiği bildirilmiştir (38, 39). Bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonunun HBeAg pozitif ve negatif immün fazları ile hastaların IL-17 düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0,49$ ) (Tablo 5). Çalışma kapsamındaki hastaların büyük çoğunluğunun (%81,8) HBe negatif olması ile HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hasta sayılarının yeterince eşit dağılmaması tam bir değerlendirme yapmayı güçleştirmekle birlikte bu çalışmadan elde edilen veriler kronik hepatit B hastalığının HBeAg pozitif ve negatif fazları ile IL-17 düzeyleri arasında direkt bir korelasyonun varlığına işaret etmemektedir. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen veriler uyarınca serum IL-17 düzeylerinin hastaların HBeAg pozitif ve negatif immün fazları arasında ayırt edici değeriyle sahip prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Bu karşın nihai bir değerlendirme için prospektif olarak tasarlanmış ve özellikle intrahepatik düzeyde IL-17 mRNA düzeylerinin tespitine olanak tanıyan ileri düzeyde çalışmalar yapılması gerekli ve daha aydınlatıcı olabilir.

Karaciğer dokusu düzeyinde IL-17 mRNA ekspresyon düzeylerinin ve IL-17 sentezi ile ilişkili başta Treg hücreleri

olmak üzere diğer immün hücre ve sitokinlerin belirlenmemesi, histolojik açıdan siroz ve HSK gibi HAİ skoru yüksek hasta sayısının az olması ve çalışma grubunun retrospektif tasarlanmamış olması bu çalışmayı sınırlandıran temel faktörlerdir. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen veriler serum IL-17 düzeylerinin kronik hepatit B hastalığının doğal seyri, klinik ve histolojik sonuçları üzerinde etkisini tam olarak değerlendirmeyi sınırlandırmaktaydı.

HBV ilişkili kronik karaciğer hastalıklarının patogenezi henüz net olarak aydınlatılmamıştır. Kronik hepatit B hastalığının doğal seyri sürecinde, IL-17 sentezinden sorumlu T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli stimülasyonunun ne olduğu da henüz bilinmemektedir (40). Ayrıca HBV ilişkili ileri düzeyde karaciğer hasarlarının immünpatogenezi IL-17'den ziyade Treg/Th17 hücreleri arasındaki immün dengenin Treg yönünde bozulmasının daha belirleyici bir rolü olabileceği de rapor edilmiştir (41).

Bu çalışmadan elde edilen veriler uyarınca; IL-17'nin kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili hafif ve orta düzeyde karaciğer enflamasyonu ile karaciğer fibrozis evresine sahip hastalarda, immünpatolojik rolünün ve ayrıca kronik HBV enfeksiyonunun HBeAg-pozitif kronik hepatit ve HBeAg-negatif immün fazları arasında ve yine viral yük ile ilişkili ayırt edici bir belirteç olarak prognostik değeriyle sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak IL-17'nin HBV ilişkili karaciğer hasarlarının oluşması ve progresyonu üzerinde tek başına indükleyici rolünden ziyade özellikle ileri derece karaciğer hasarı ve düzeyine paralel olarak bozulan immün regülasyonunun bir sonucu olarak karaciğer mikroçevresi tarafından indüklenen bir sitokin olabileceği öngörülebilir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No:2018/ 207774).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- B.Ç., F.A.; Veri Toplama- B.Ç., B.Ç., A.A., M.B., A.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- B.Ç., F.A., M.G.; Yazı Taslağı- B.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.A.; Son Onay ve Sorumluluk- B.Ç., A.A., B.Ç., A.Ö., M.G., M.B., M.G.G., F.A.; Malzeme ve Teknik Destek- M.G.G., D.A.; Süpervizyon- F.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir (Proje No: 30611).

**Teşekkür:** İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında görevli Sayın Hemşire Nilay ARABACI ve Sayın Hemşire Derya KAYA ile İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloj ABD Girişimsel

Radyoloji Biriminde görevli Sayın Hemşire Arzu ÖRENTEL'e bu projenin gerçekleştirilmesi aşamasındaki bilimsel duyarlılıkları, katkıları ve emeklerinden dolayı şükranlarımı sunarım.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine (No:2018/ 207774).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects (Proje No: 30611).

**Acknowledgement:** We wish to thank the nurses who Nilay ARABACI, Derya KAYA and Arzu ÖRENTEL from Istanbul Faculty of Medicine to this project for their contributions and efforts.

## KAYNAKLAR

1. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Wu JF, Chang MH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life-the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts J Biomed Sci 2015;22:92. [CrossRef]
3. Chisari FV, Isgogawa M, Wieland SF Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathol Biol (Paris) 2010;58:258-66. [CrossRef]
4. Bertolotti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. Gut 2012;61(12):1754-64. [CrossRef]
5. Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z. et.al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2014;20(39):14156-71. [CrossRef]
6. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(8):425-36. [CrossRef]
7. Jun J-I, Lau L-F. Resolution of organ fibrosis. J. Clin. Invest. 2018;28(1):97-107. [CrossRef]
8. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. J Hepatol 2003;38(Suppl 1):38-53. [CrossRef]
9. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. Nat Immunol 2017;18(6):612-21. [CrossRef]
10. Ma WT, Yao XT, Peng Q, Chen DK. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? Open Biol 2019;9(7):190109. [CrossRef]
11. Tan Z, Qian X, Jiang R, Liu Q, Wang Y, Chen C, et al. IL-17A plays a critical role in the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation. J Immunol 2013;191(4):1835-44. [CrossRef]
12. Griffin GK, Newton G, Tarrio ML, Bu D, Maganto-Garcia E, Azcutia V, et al. IL-17 and TNF- $\alpha$  sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. J Immunol 2012;188(12):6287-99. [CrossRef]
13. Fabre T, Kared H, Friedman SL, Shoukry NH. IL-17A enhances the expression of profibrotic genes through upregulation of the TGF- $\beta$  receptor on hepatic stellate cells in a JNK-dependent manner. J Immunol 2014;193(8):3925-33. [CrossRef]
14. Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik Y, Scholten D, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. Gastroenterology 2012;143(3):765-76. [CrossRef]
15. Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, et al. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. Diagn Pathol 2013;8:40. [CrossRef]
15. Vittal R, Fan L, Greenspan DS, Mickler EA, Gopalakrishnan B, Gu H, et al. IL-17 induces type V collagen overexpression and EMT via TGF- $\beta$ -dependent pathways in obliterative bronchiolitis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013;304(6):401-14. [CrossRef]
16. Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, et al. Interleukin-17- producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51(1):81-91. [CrossRef]
17. Sun HQ, Zhang JY, Zhang H, Zou ZS, Wang FS, Jia JH. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis. J Viral Hepat 2012;19(6):396-403. [CrossRef]
18. Yang B, Wang Y, Zhao C, Yan W, Che H, Shen C, Zhao M. Increased Th17 cells and interleukin-17 contribute to immune activation and disease aggravation in patients with chronic hepatitis B virus infection. Immunol Lett 2013;149(1-2):41-9. [CrossRef]
19. Feng H, Yin J, Han Y-P, Zhou X-Y, Chen S, Yang L, et al. Sustained changes of Treg and Th17 cells during interferon- $\alpha$  therapy in patients with chronic hepatitis B. Viral Immunol 2015;28(8):412-17. [CrossRef]
20. Hao C, Wang J, Kang W, Xie Y, Zhou Y, Ma L, et al. Kinetics of Th17 cytokines during telbivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Viral Immunol 2013;26(5):336-42. [CrossRef]
21. Wang L-Y, Meng Q-H, Zou Z-Q, Fan Y-C, Han J, Qi Z-X, et al. Increased frequency of circulating Th17 cells in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. Dig Dis Sci 2012;57(3):667-74. [CrossRef]
22. Wang L, Chen S, Xu K. IL-17 expression is correlated with hepatitis B related liver diseases and fibrosis. Int J Mol Med 2011;27(3):385-92. [CrossRef]
23. Chang Q, Wang Y-K, Zhao Q, Wang C-Z, Hu Y-Z, Wu B-Y. Th17 cells are increased with severity of liver inflammation in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(2):273-8. [CrossRef]
24. Zhang GL, Zhang T, Zhao QY, Xie C, Lin CS, Gao ZL. Increased IL-17-producing CD8(+) T cell frequency predicts short-term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. Ther Clin Risk Manage 2018;14:2127-36. [CrossRef]

25. Yang C, Cui F, Chen LM, Gong XY, Qin B. Correlation between Th17 and nTreg cell frequencies and the stages of progression in chronic hepatitis B. *Mol Med Rep* 2016;13(1): 853-59. [\[CrossRef\]](#)
26. Cho HJ, Kim SS, Nam JS, Oh MJ, Kang DJ, Kim JK. et.al. Higher serum interleukin-17A levels as a potential biomarker for predicting early disease progression in patients with hepatitis B virus-associated advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Cytokine* 2017;95:118-25. [\[CrossRef\]](#)
27. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-98.
28. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-99. [\[CrossRef\]](#)
29. Li T-Y, Yang Y, Zhou G, Tu Z-K. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review. *World J Gastroenterol* 2019;25(27):3527-37. [\[CrossRef\]](#)
30. Mohammad Kazemi Arababadi MK, Mohammad Zare Bidaki MZ, Kennedy D. IL-17A in hepatitis B infection: friend or foe? *Arch Virol* 2014;159(8):1883-8. [\[CrossRef\]](#)
31. Paquissi FC. Immunity and Fibrogenesis: The Role of Th17/IL-17 Axis in HBV and HCV-induced Chronic Hepatitis and Progression to Cirrhosis. *Front Immunol* 2017;28:1195. [\[CrossRef\]](#)
32. Yu X, Guo R, Ming D, Su M, Lin C, Deng Y, et al. Ratios of regulatory T cells/T-helper 17 cells and transforming growth factor- $\beta$ 1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(5):1065-72. [\[CrossRef\]](#)
33. Metanat M, Alijani E, Ansari-Moghaddam A, Bahrehmand F, Khalili M, Arbabi, Soheila N. et.al. The Relationship Between Serum IL-17 Level and Viral Load in Chronic Hepatitis B. *Arch Clin Infect Dis* 2019;14(3):e68172. [\[CrossRef\]](#)
34. Wiegand S.B, Beggel B, Wranke A, Aliabadi E, Jaroszewicz J, Xu C-J. Soluble immune markers in the different phases of chronic hepatitis B virus infection. *Sci Rep* 2019;9(1):14118. [\[CrossRef\]](#)
35. Shi M, Wei J, Dong J, Meng W, Ma J, Wang T, et al. Function of interleukin-17 and -35 in the blood of patients with hepatitis B-related liver cirrhosis. *Mol Med Rep* 2015;11(1):121-6. [\[CrossRef\]](#)
36. El-Gazzar AA, El-Basuoni MA, Soliman MA, Zaghla HE, Allam MM. Interleukin-17-producing CD4+T cells in patients with chronic hepatitis B. *Menoufia Medical Journal* 2014;27(4):775-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Wu W, Li J, Chen F, Zhu H, Peng G, Chen Z. Circulating Th17 cells frequency is associated with the disease progression in HBV infected patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(4):750-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Yang Y, Dai J, Yan M, Yue M, Wang X. h, Min X, Wang Y. y, Zhang W. Expression of interleukin-17 is associated with different immune phases in patients with chronic hepatitis B. *European Journal of Inflammation* 2018;16:1-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Wiegand SB, Beggel B, Wranke A, Aliabadi E, Jaroszewicz J, Xu C-J. Soluble immune markers in the different phases of chronic hepatitis B virus infection. *Sci Rep* 2019;9(1):14118. [\[CrossRef\]](#)
40. Gehring A, Koh S, Chia A, et al. Licensing virus-specific T cells to secrete the neutrophil attracting chemokine CXCL-8 during hepatitis B virus infection. *PloS One* 2011;6:e23330. [\[CrossRef\]](#)
41. Lan Y-T, Wang Z-L, Tian P, Gong X-N, Fan Y-C, Wang K. Treg/Th17 imbalance and its clinical significance in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis *Diagn Pathol* 2019;14:114. [\[CrossRef\]](#)

# İNTÖRN HEKİM VE HEMŞİRELERDE İNME FARKINDALIĞI VE İNMELİ HASTAYA YAKLAŞIMIN ARAŞTIRILMASI

## AN INVESTIGATION OF STROKE AWARENESS AND APPROACHES TO STROKE PATIENTS IN INTERN PHYSICIANS AND NURSES

Mustafa BAYRAKTAR<sup>1</sup> , Mehmet Nuri KOÇAK<sup>2</sup> , Erdal TEKİN<sup>3</sup> , Suat SİNCAN<sup>1</sup> , Hüseyin LAÇİN<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>4</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erzurum, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** M.B. 0000-0001-8486-9915; M.N.K. 0000-0003-0828-520X; E.T. 0000-0002-6158-0286; S.S. 0000-0003-3170-2753; H.L. 0000-0002-8927-0669

**Cite this article as:** Bayraktar M, Kocak MN, Tekin E, Sincan S, Lacin H. An investigation of stroke awareness and approaches to stroke patients in intern physicians and nurses. J Ist Faculty Med 2021;84(1):76-82. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0104

### ÖZET

**Amaç:** İskemik inme, hızlı ve doğru bir şekilde tanı konularak, gerekli tedavi için zamanla yarışılan acil bir durumdur. Bunun için inme semptomlarını bilerek hızlı tanı koymak, uygun transfer yapabilmek ve doğru ilk müdahale yapabilmek gerekir. Bu çalışmamızda, hastanemiz hemşireleri ve Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinin inme semptomları, hastaya ilk müdahale, hasta transferi ve tedavi yaklaşımları hakkında bilgi ve farkındalıkları araştırılmıştır.

**Yöntem:** Hastanemiz çalışanı 55 hemşire ve Tıp Fakültesi son sınıf öğrencisi 55 intörn hekim olmak üzere toplam 110 gönüllü katılımcıya, inme farkındalığı, FAST semptomları, ilk müdahale ve nakil bilgisi, inme merkezinde ilk tanı ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek üzere 10 sorudan oluşan çoktan seçmeli test uygulanmıştır.

**Bulgular:** Sonuçlar incelendiğinde, hemşirelerin inme farkındalık oranı %51,1 olarak saptanmıştır. İnmeli hastaya ilk müdahale olarak, hipogliseminin taranması gerektiği, iki damar yolunun açılması ve hipertansiyona müdahale edilmemesi gerektiği cevaplarına hemşirelerin %20,9 gibi oldukça düşük oranda cevap vermiş olmaları dikkat çekici olmuştur. İntörn hekimlerin doğru cevap oranı nispeten daha yüksek %77,6 olarak tespit edilmiştir. Hemşirelerin ve intörn hekimlerin verdikleri cevaplarda, yaş, meslekteki süre, inmeli hastaya müdahale etmiş olma ve inme eğitimi almış olma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Tüm sağlık çalışanlarına verilmesi gereken eğitimlerle, akut iskemik inme semptomlarının tanınması, ilk müdahale olarak parmak ucu kan şekerinin ölçülmesi, hipertansiyona müdahale edilmemesi gerektiği ve hastaya hızlı tanı konularak 4,5 saat içerisinde trombolitik tedavi alma şansının kaçırılmaması gerektiği bilgilerinin hatırlatılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İnme, iskemi, farkındalık, tanı, tıp eğitimi, hemşirelik eğitimi, Erzurum

### ABSTRACT

**Objective:** Ischemic stroke is an emergency, requires prompt and accurate diagnosis to determine the need for urgent hospitalization and specific treatment. This study investigates our hospital's nurses' and intern physicians' knowledge and awareness of ischemic stroke.

**Method:** A questionnaire consisting of 10 questions evaluating stroke awareness, the symptoms, first intervention, transportation and first treatment approaches, was completed by 110 volunteer participants (55 nurses and 55 intern physicians).

**Results:** The rate of stroke awareness of nurses was 51.1%. In terms of knowledge concerning the first assessment of the patients, it was a remarkable result that the detection of hypoglycemia, opening two vascular access routes and not interfering with hypertension scored a very low rate of 20.9% in nurses. The correct answer rate of intern physicians to the questionnaire was 77.6%. Statistically, there was no significance between the responses of the nurses and the intern physicians in terms of age, occupational duration, stroke intervention and stroke training history ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** All healthcare professionals should be trained in the diagnosis of acute ischemic stroke, the necessity of measuring fingertip blood glucose, not to interfere with hypertension and understanding the value of thrombolytic treatment in the first 4.5 hours.

**Keywords:** Stroke, ischemia, awareness, diagnosis, medical education, nursing education, Erzurum

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** mustafabayraktar@atauni.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 18.12.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.03.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 23.03.2020 • **Kabul/Accepted:** 24.03.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

İnme, beynin belirli bir bölgesine kan akımının gidememesi sonucu ortaya çıkan, o bölgedeki beyin dokusunun ölmesi ve kalıcı fonksiyon kaybına neden olan akut bir durumdur ve dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Amerika'da her yıl 795 binden fazla inme vakası gerçekleşmekte ve yaklaşık her 20 kişiden biri bu nedenle ölmektedir. Tüm dünyada 2013 yılında 25,7 milyon inme vakası, 6,5 milyon inme nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir (1). Dünya'daki gelişmiş ülkelerin en sık üçüncü, ülkemizde ise en sık ikinci ölüm nedeni inmedir (2).

İnme üç sınıfa ayrılmaktadır: Yirmi dört saatten kısa süren ve genellikle ilk bir saatte perfüzyonun normale döndüğü *Geçici İskemik Atak*; beynin bir bölgesine giden kan akımının tamamen bloke olduğu ve buna bağlı infarkt ve nörolojik defisit ortaya çıktığı *İskemik İnme* ve beyinde kanama sonucu nörolojik defisit sonuçlanan *Hemorajik İnme*. İskemik inme, yaklaşık %87 oranı ile en sık görülen inme çeşididir (3).

Ekim 2019 tarihli Amerikan İnme Birliği (American Stroke Association) akut iskemik inme kılavuzunda da vurgulandığı gibi, inmenin tedavisinde etkili tedavi yöntemi olan intravenöz trombolitik uygulanabilmesi için, hastanın semptomlarının başlangıcından, inme merkezine kabul edilerek tedavinin başlandığı ana kadar geçen sürenin 4,5 saatten az olması gerekmektedir. Semptomların başlangıcından 24 saate kadar süre içerisinde ise, geniş damar oklüzyonu olan seçilmiş bazı hastalara mekanik trombekтоми tedavisi uygulanabilme şansı vardır (4).

Bu tedavilerin uygulanabilmesi için, hastanın sağlık hizmetine ilk temas noktasından itibaren hızlı bir şekilde tanı alması ve inme merkezine ulaştırılması, bunun için de, sağlık çalışanlarının yeterli bilgi, birikim, müdahale ve tecrübeye sahip olması gerekmektedir.

Hastanın ilk tanı anında inme semptomlarını gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi için, FAST (Face, Arm, Speech, Time) testinde İngilizce ilk harfleri verilen inme semptomlarının tüm sağlık çalışanları tarafından bilinmesi ve tanınması gerekmektedir (5). Bu test, yüzde sarkma veya gülmeme sırasında oluşan yüzde asimetri, kollarında zayıflık veya tek taraflı paraliz, konuşmada ve/veya telaffuz etmede güçlük semptomlarının değerlendirilmesini ve hemen 112 acil ambulans araması yaparak hastanın inme merkezine sevk edilmesini içerir.

İnme tanısı konulduktan sonra, beynin nutrisyonel açıdan desteklenmesi gerekmekte, hipogliseminin hızlı bir şekilde tespit edilebilmesi için hipoglisemi semptomlarının tanınması gerekmektedir. Derecesine göre hipoglisemi semptomları, açlık hissi, titreme, soğuk terleme, dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, çarpıntı, huzursuzluk, taşikardi, sinirlilik, bilinç kaybı ve konvulsiyondur. Bu semptomları

gösteren hastalarda, hemen parmak ucu glukometrik ölçümü yapılarak, glukoz infüzyonu başlanması gerekmektedir.

Yine, serebral perfüzyonun devam etmesini sağlamak amacıyla, hipertansiyonun düşürülmemesi gerektiği, Willis poligonu ile kollateral sistemden penumbanın beslenmesi için yüksek tansiyona ihtiyaç duyulduğu, anti-hipertansif tedavinin başlanılmaması gerektiği bilinmelidir.

Hastaların sağlık hizmetine ilk temas noktası olan 112 ambulans ekibinin, acil ilk başvuru ekibinin ve yeni mezun hekimlerin, inme semptomlarını ve hipoglisemi semptomlarını tanıyarak tanı koyabilmesi, hızla inme merkezine sevkini sağlaması, hipertansiyonun düzeltilmemesi gerektiğini bilmesi, inme tedavi ve takibi için oldukça önemli hususlardır. Bu konuda sağlık çalışanlarının bilgi ve birikimlerinin belirlenmesi, eğitim desteği ile eksiklerin veya yanlışlıkların düzeltilmesi gerekmektedir.

## ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE AMACI

Akut inmenin erken teşhis ve müdahalesi saatler gibi kısa bir zaman aralığına sıkışmakta ve bu zaman diliminin geçirilmesi, tedavi imkânını ortadan kaldırmakta, hastanın morbidite ve mortalite oranının artmasına sebep olmaktadır. Bu kapsamda, tüm sağlık çalışanlarının, hemşire ve intörn hekimler dâhil, inme tanı ve tedavi yaklaşımı hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada, intörn hekimlerde ve hastanemiz hemşirelerinde, inme farkındalığı ve inme tedavi yaklaşımı hakkındaki bilgi birikimleri araştırılmış, ileride yapılması planlanan teorik eğitim ve pratik uygulama çalışmalarına yönelik bir veri elde edilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, test cevaplanması sürecinde katılımcıların ilk planda inme ile ilgili hafızalarında bir çağrışım yapılarak, farkındalıklarının artırılması, ikinci aşamada ise bilgilerinin gözden geçirilmesi ve bilgi eksikliklerinin tamamlanmasına yönelik hatırlatma yoluna gidilmiş olacaktır. Katılımcıların verdiği cevaplardan elde edilecek veriler ile, bilgi ve uygulamada saptanan eksik ya da yanlış noktaların düzeltilmesi için, sonraki aşamada eğitici kurs düzenlenmesine yönelik yol gösterici bir çalışma yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Katılımcıların tanımlanması

Çalışmamız, gerekli etik kurul onayı alınarak, 2019-2020 eğitim öğretim döneminde 6.sınıf Aile Hekimliği rotasyonuna başlayan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İntörn hekimleri ve bu dönemde aktif görevde olan Araştırma Hastanesi hemşireleri arasında, Kasım- Aralık 2019 tarihlerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza, 98 intörn hekimden 55'i, aktif görevde olan 72 servis hemşiresinden 59'u olmak üzere toplam 114 katılımcı, gönüllü onam formunu imzalayarak, katılım göstermişlerdir. Gönüllü katılım göstermeyen kişiler, çalışma dışı bırakılmıştır. Hemşirelerin aktif görev süresince genel işleyiş ve görevlerinin



engellenmemesi amacıyla, istirahat veya görev sonrası dönemlerinde bu testi cevaplandırmaları istenmiş, yoğun meşguliyeti olan ve her an acil müdahale gerekebilecek Acil Tıp, Yoğun Bakım ünitesi gibi bölümlerde çalışan hemşirelerin meşgul edilmemesi için, bu bölümlerde çalışma yapılmamıştır.

### Teknik bilgi

Çalışmamızda, katılımcıların özel bilgilerini içermeyen genel katılımcı özellikleri ve 10 sorudan oluşan ve 5 dakikadan az süren test sorularını cevaplandırmaları istenmiştir. Gönüllü katılımcılar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamışlar ve anket cevap kağıdından bağımsız olarak bu formu teslim ederek, bu şekilde katılımcıların kimlik bilgileri ile verdikleri cevapların eşleştirilmesinin önüne geçilmiştir. Çalışma sorularında, inme genel yaklaşımı, ilk müdahale, hızlı teşhis ve karar verme, doğru bir şekilde hasta naklinin yapılıp yapılmadığı, nakil yapılması gereken merkez ve inme tanı ve tedavisinde gerekli bilgi ve birikime sahip olup olunmadığının tespitine yönelik, çoktan seçmeli bir formatta test hazırlanmıştır. Testteki 10 sorunun 4 tanesi (1. 3. 7. ve 8. sorular) inme farkındalığı tespiti için FAST semptom bilgisi ölçümü, 2 soru (1. ve 5. soru) inmeli hasta nakil bilgisi, 2 soru (2. ve 4. soru) inmeli hastaya ilk müdahale bilgisi ve 3 soru da (6. 9. ve 10. sorular) inme merkezinde ilk tanı ve tedavi yaklaşımını ölçmeyi hedeflemiştir.

### İstatistik

Test sorularına verilen cevaplar derlenerek, istatistiksel olarak SPSS paket programı ile değerlendirilmiştir. İsta-

tistiksel incelemede, iki bağımsız değişkenin analizinde normal dağılım gösteriyorsa Student t testi, göstermiyorsa Mann Whitney U testi; üçten fazla bağımsız grubun yer aldığı verinin analizinde normal dağılım gösteriyorsa One Way ANOVA testi, normal dağılım göstermiyorsa Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde p'nin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### BULGULAR

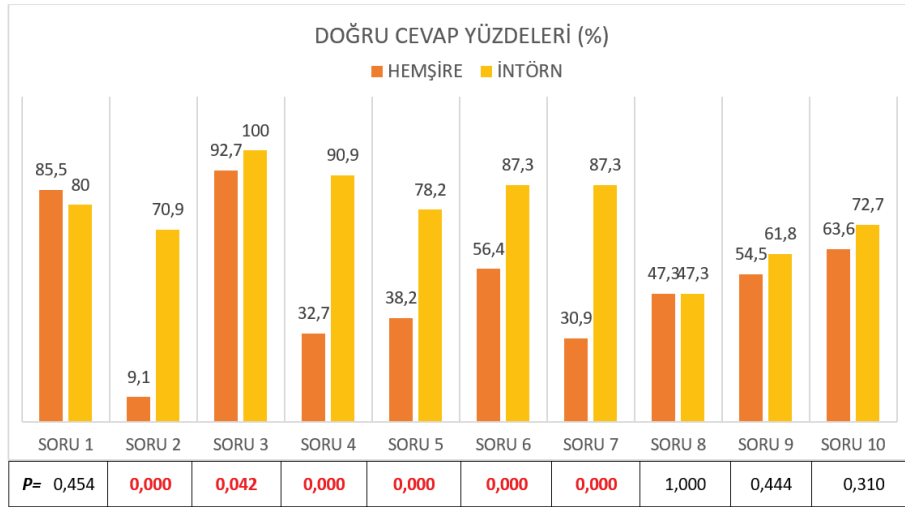
#### Hemşireler

Çalışmaya katılan 59 hemşireden, arkalı önlü hazırlanmış test sorularının sadece bir tarafını cevaplamış 2 kişi ve sadece bazı soruları cevaplamış 2 kişi çalışmadan çıkarılarak, toplam 55 hemşire değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya katılan hemşirelerin, 13'ü (%23,6) erkek, 42'si (%76,4) kadındı. Tüm hemşirelerin ortalama yaşı 24 (IQR:3), meslekteki süre ortancası 4,7 yıl (IQR:6) olarak saptanmıştır. İnmeli hastaya daha önce müdahale ettiğini söyleyen hemşire sayısı 15 (%27,3), hayır cevabı veren hemşire sayısı 35 (%63,6), cevap vermeyen hemşire sayısı ise 5 (%9,1) olmuştur. Daha önce inme eğitimi aldığını söyleyen hemşire sayısı 7 (%12,7), daha önce eğitim almayan 44 (%80), cevapsız bırakan hemşire sayısı ise 4 (%7,3) olmuştur.

Hemşirelerin inme farkındalığı ve inme yaklaşım sorularına verdikleri cevaplar, ilişkili durumlar ve doğru cevap yüzdeleri Tablo 1 ve Şekil 1'de verilmiştir. Hemşirelerin verdikleri cevaplardan, inme farkındalığı, ilk müdahale bilgisi, hasta nakil bilgisi, inme merkezindeki ilk tanı ve

**Tablo 1:** Hemşirelerin inme farkındalığı ve inmeli hastaya yaklaşım sorularına verdikleri doğru cevapların değerlendirilmesi.

		Doğru cevap %	Yaşa göre (p=)	Meslekteki süre (p=)	İnmeli hastaya müdahale etmiş olma (p=)	İnme eğitimi almış olma (p=)
1. soru	İnme semptom farkındalığı FAST bulguları, 112 arama	85,5	<b>0,036</b>	0,314	0,243	0,224
2. soru	İnme ilk müdahalesinde kan şekeri ölçümü	9,1	0,985	0,942	0,822	0,671
3. soru	İnme semptom farkındalığı, FAST bulguları	92,7	0,905	0,799	0,177	0,481
4. soru	İnmede ilk müdahale, iki damar yolu açmak, hipertansiyonu düşürmemek	32,7	0,730	0,632	0,703	0,254
5. soru	İnmeli hasta inme merkezine nakil bilgisi	38,2	0,199	0,552	0,533	0,833
6. soru	İnme merkezinde yapılması zorunlu tek tetkik- Kontrastsız BT	56,4	0,365	0,224	0,179	0,081
7. soru	İnme farkındalığı, İV trombolitik yapılabilme zamanı	30,9	0,635	0,608	<b>0,004</b>	0,061
8. soru	İnme farkındalığı, mekanik trombektomi yapılabilme süresi	47,3	0,110	0,151	0,806	0,349
9. soru	İnme merkezinde tanı ve ilk tedavi yaklaşımı, İV trombolitik hemen başlanması	54,5	0,760	0,973	0,760	0,169
10. soru	İnme merkezinde tanı ve ilk tedavi bilgisi, İV trombolitik tedavi dozu	63,6	0,843	0,412	0,850	0,655



**Şekil 1:** Hemşire ve İntörnlerin doğru cevap yüzdeleri ve istatistiksel karşılaştırması.

tedavi yaklaşım bilgileri, sırasıyla %64,1; %20,9; %61,9 ve %58,2 olarak saptanmış, ortalama olarak %51,1 doğru cevap oranı elde edilmiştir. Hemşirelerin, inmeli hastaya ilk müdahalede bakılması gereken, hipogliseminin tespiti, iki damar yolu açılması ve hipertansiyona müdahale edilmemesi sorularına %20,9 gibi oldukça düşük oranlarda düşük cevap vermeleri, şaşırtıcı bir sonuç olmuştur. Hemşirelerin %42 gibi önemli bir kısmının, inmeli hastalarda saptanan hipertansiyona müdahale edilerek düşürülmesi gerektiği yanlış cevabını vermeleri de dikkat çekicidir.

Yaşa göre yapılan değerlendirmede, 19-44 yaş arası hemşirelerin verdikleri cevaplarda istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,631$ ). Sorular ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise, sadece ilk soruda, yani 112'nin hemen aranması gerektiğinin ve inme semptomları farkındalığının sorgulandığı soruda, ileri yaş hemşirelerin daha doğru cevaplar verdiği tespit edilmiştir ( $p=0,036$ ). Benzer şekilde, hemşirelerin meslekteki çalışma süreleri açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,465$ ).

Hemşirelerin daha önce inmeli hastaya müdahale edip etmemesi ile verdikleri doğru cevap oranları karşılaştırıldığında, genel değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,209$ ). Sorular ayrı ayrı incelendiğinde, sadece yedinci soruda, yani ilk 4,5 saat içerisinde IV trombolitik tedavi yapılabileceği sorusuna, daha önce inmeli hastaya müdahale etmiş hemşireler doğru cevaplamışlar ( $p=0,004$ ), diğer sorularda ise bir farklılık bulunmamıştır. Daha önce inme eğitimi alıp almamış olma ile doğru cevap verme oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,597$ ) (Tablo 1).

### İntörn hekimler

Çalışma kapsamında inme farkındalığı sorularını cevaplandıran İntörn hekim sayısı 55 olup, 22'si (%40) erkek, 33'ü (%60) kız öğrenciden oluşmaktadır. Ortanca yaşları 24 olan intörnlerin yaşları 22-28 arasında değişmektedir. İnmeli hastaya müdahale ettiğini söyleyen intörn hekim sayısı 37 (%67,3) iken, inme eğitimi aldığını söyleyen intörn sayısı 49 (%89,1) olmuştur. İntörn hekimlere meslekteki süreleri sorusu sorulmamış ve yaş aralığı yakın olduğu için yaşa göre doğru cevap değişimi araştırılmamıştır.

İntörn hekimlerin sorulara verdikleri cevaplar Tablo 2'de ve Şekil 1'de verilmiştir. İntörn hekimlerin verdikleri doğru cevaplar nispeten daha yüksek oranlarda olmakla birlikte, en düşük doğru cevap yüzdesi, seçilmiş bazı hastalara uygulanma ihtimali olan mekanik trombektominin ilk 24 saatte yapılacağı sorusunda verilmiştir. En yüksek oranda ve tüm katılımcıların tamamının doğru cevapladığı soru ise inme semptomlarını sorgulayan soruya olmuştur. İntörn hekimlerin anket sorularına verdikleri doğru cevap oranı %77,6 olmuştur. Bu sorulardan, FAST testinin sorguladığı semptomlar, inmeli hastaya ilk müdahale bilgisi, inmeli hasta nakil bilgisi ve inme merkezinde ilk tanı / tedavi yaklaşımı sorularına verilen doğru cevap oranları sırası ile %78,6; %80,9; %79,1 ve %73,9 olarak saptanmıştır.

İntörn hekimlerin sorulara verdikleri cevapların değerlendirilmesinde, inmeli hastaya müdahale etmiş olma durumu ile verilen doğru cevaplar arasında genel olarak istatistiksel farklılık bulunmamıştır ( $p=0,512$ ). Sadece 5. soruda, yani en yakın inme merkezi acil ekibine haber vererek hastayı nakletmek sorusuna, daha önce inmeli hastaya müdahale etmiş olanlar istatistiksel olarak daha doğru cevap vermişlerdir ( $p=0,018$ ). Sadece bir intörn hekim daha önce inme eğitimi almadığını ifade etmiştir ve

**Tablo 2:** İntörn hekimlerin inme farkındalığı ve inmeli hastaya yaklaşım sorularına verdikleri doğru cevapların değerlendirilmesi.

		Doğru cevap %	İnmeli hastaya müdahale etmiş olma (p=)	İnme eğitimi almış olma (p=)	Hemşirelere göre doğru cevap (p=)
1. soru	İnme semptom farkındalığı FAST bulguları, 112 arama	80	0,971	0,639	0,454
2. soru	İnme ilk müdahalesinde kan şekeri ölçümü	70,9	0,176	0,553	<b>0,000</b>
3. soru	İnme semptom farkındalığı, FAST bulguları	100	1	1	<b>0,042</b>
4. soru	İnmede ilk müdahale, iki damar yolu açmak, hipertansiyonu düşürmemek	90,9	0,314	0,801	<b>0,000</b>
5. soru	İnmeli hasta inme merkezine nakil bilgisi	78,2	<b>0,018</b>	0,617	<b>0,000</b>
6. soru	İnme merkezinde yapılması zorunlu tek tetkik- Kontrastsız BT	87,3	0,807	0,739	<b>0,000</b>
7. soru	İnme farkındalığı, İV trombolitik yapılabilme zamanı	87,3	0,595	0,712	<b>0,000</b>
8. soru	İnme farkındalığı, mekanik trombektomi yapabilme süresi	47,3	0,936	0,317	1,000
9. soru	İnme merkezinde tanı ve ilk tedavi yaklaşımı, İV trombolitik hemen başlanması	61,8	0,265	0,434	0,444
10. soru	İnme merkezinde tanı ve ilk tedavi bilgisi, İV trombolitik tedavi dozu	72,7	0,891	0,533	0,310

verilen cevaplar ile inme eğitimi alma durumu arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır (p=0,127).

İntörn hekimlerin verdikleri cevaplar ile hemşirelerin verdikleri cevaplar karşılaştırıldığında, intörn hekimlerin iki soru hariç, daha yüksek doğru oranında cevap verdikleri ve birçok sorudaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 2 ve Şekil 1). İntörnlere hemşirelerden daha az oranda doğru cevap verdikleri tek soru, birinci soru olmuş, intörn hekimlerin bir kısmı, inmeli hastayı "özel aracımaya koyup devlet hastanesine götürürüm" cevabını vermiştir. Bu durumun, intörn hekimlerin inmeli hastanın hızlı transportu gerektiği bilgisi ile ve gerekli müdahaleyi kendilerinin yapabilecek yeterlikte görmeleri sebebiyle yanlış cevap vermelerine sebep olduğu düşünülmüştür. İntörn hekimlerin, inmeli hastaya ilk müdahale, transferinde yapılacak müdahaleler ve inme farkındalık sorularına, hemşirelere göre daha doğru, istatistiksel olarak anlamlı cevaplar vermişlerdir (p<0,05).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda inme farkındalığı ve inmeli hastaya yaklaşımın araştırıldığı hastanemiz çalışanı 55 hemşire ile, 55 intörn hekimin sorulara verdikleri doğru cevap oranları sırasıyla, %51,1 ve %77,6 olmuş ve istatistiksel olarak an-

lamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001). Sorular gruplandırıldığında, inme farkındalığı ve inme FAST semptomları sorularına, hemşireler %64,1; intörnlere %78,6; inmeli hastaya ilk müdahale bilgisi sorularına hemşireler %20,9; intörnlere %80,9; inmeli hasta nakil bilgisi sorularına hemşireler %61,9; intörnlere %79,1; inme merkezinde inmeli hastaya ilk tanı / tedavi yaklaşımları sorularına hemşireler %58,2; intörnlere %73,9 oranlarında doğru cevaplar vermişlerdir.

Çalışmamızda, hem hemşirelerin hem de intörn hekimlerin, yaş, daha önce inmeli hastaya müdahale etmiş olma ve inme eğitimi almış olma durumları, istatistiksel olarak verdikleri cevaplarda anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

Hemşirelerin, inmeli hastaya ilk müdahale olarak hipogliseminin tespiti, iki damar yolunun açılması ve hipertansiyona müdahale edilmemesi gerektiği bilgilerinin sorulduğu sorulara, %20,9 gibi oldukça düşük oranlarda doğru cevap vermeleri, dikkat çekici bir sonuç olmuştur. Yine, hemşirelerin verdikleri cevaplar arasında, hipertansiyona müdahale edilerek düşürülmesi gerektiği yanlış cevabını, %42 gibi önemli bir oranda işaretlenmiş olması da, önem arz etmektedir. Bu sonuçlar ile, her ne kadar daha önce eğitim almış olma durumu ile verilen doğru cevaplarda anlamlı farklılık oluşmadığı sonucu elde edilmiş olsa da, daha farklı yöntem ve eğitimler ile, bilgilendirme ve far-

kindalık oluşturmaya ihtiyaç olduğu ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda, hemşirelerin kendi hizmet içi eğitimlerinden ayrı olarak, özellikle Nöroloji uzmanları tarafından verilecek eğitimlere, farkındalık oluşturacak etkinlik ve uygulamalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

İntörn hekimler, hemşirelere göre daha yüksek doğrulukta cevaplar vermiş olsalar da, %80'den daha az oranda doğru cevap verilen soru sayısının, tüm soruların yarısı olması ve 24 saat içerisinde mekanik trombektomi yapılabildiği cevabını %50'den az oranda kişinin bilmesi dikkat çekici olmuştur. Bu sonuçların, tıpta uzmanlık sınavına hazırlanmakta olan intörn hekimler açısından nispeten düşük oranlar olduğu düşünüldüğünde, intörn hekimlerden daha başarılı cevaplar beklenmektedir. Bu kapsamda, intörnlere de mezuniyet öncesi veya sonrasında inme farkındalığı oluşturmaya yönelik eğitimlerin verilmesine ihtiyaç vardır.

Literatürde inme farkındalığı ve inme semptom bilgisinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların çoğunda toplum tabanlı olarak inme farkındalığı, inme semptomları ve risk faktörleri bilgisi araştırmaları yapılmıştır (6-11). Bu çalışmalar, halkın inme hakkında bilinçlendirilmesi, semptomları ve risk faktörlerinin bilinmesi ve farkındalıklarını araştırması nedeniyle toplumsal değeri olan çalışmalardır. Sağlık çalışanlarının veya inme hastaları ile karşılaşma ihtimali olan hekim adaylarının inme hakkında bilgi ve farkındalığını araştıran çalışmalar ise sınırlı sayıdadır.

Amerika'da 2014 yılında yapılan bir çalışmada hastane hemşirelerinin inme farkındalığı ve semptom bilgileri araştırılmış, hemşirelerin %85'inin yeterli düzeyde inme bulgu ve semptomlarını bildiklerini, klinik tecrübe, yaş ve çalıştığı bölümün, verilen cevaplarda istatistiksel olarak farklılık oluşturmadığı saptanmıştır (12). Klinik tecrübe ve bölüm farklılığının anlamlı sonuç vermemesinin beklenilmeyen bir sonuç olarak ifade edildiği çalışmada, bu durumun, trombolitik tedavinin 17 yıl öncesinde icat edilmiş olması ve tüm hemşirelerin faydaları konusunda bu uzun süre boyunca bilinçlenmiş ve tecrübe edinmiş olabilecekleri varsayımı ile açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda her ne kadar daha düşük oranlarda cevaplar saptanmış olsa da, genel olarak hemşirelerin yaşı, meslekteki çalışma süreleri ve inmeli hastaya müdahale etmiş olma durumları, verilen cevaplarda anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Sorular ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise, ileri yaşta olmak ve daha önce inmeli hastaya müdahale etmiş olma durumu, bazı sorularda hemşirelerin verdikleri cevaplarda anlamlı farklılıklar oluşmasına neden olmuştur.

Birleşik Arap Emirlikleri'nde 2017 yılında yapılan bir çalışmada, Dubai'nin tek inme merkezi olan hastanesinin Acil Servis çalışanlarının inme farkındalığı, inme semptom bilgisi, eğitim öncesi ve eğitim sonrası ön test ve son test şeklinde araştırılmıştır. Bu çalışmada dikkat çeken bir nokta, trombolitik verilme süresinin hiçbir Acil Servis ça-

lışının doğru cevaplayamamış olmasıdır. Bu noktada, bizim çalışmamızda aynı soruyu intörn hekimlerin %87,3 oranında, hemşirelerin ise %30,9 oranında doğru cevaplamış olması dikkat çekici olmuştur. Dubai'de yapılan bu çalışmada sağlık çalışanlarının inme hastası naklinde inme merkezli hastanenin bilgilendirilmesi gerektiği cevabını %93,4 oranında oldukça yüksek oranında cevaplamış olmasına rağmen, bizim çalışmamızda hemşirelerin %38,2, intörnlere %78,2 oranında doğru cevaplamış olduğu görülmüştür (13).

Ülkemizde 2018 yılında Bursa'da yapılan bir çalışmada, Aile Hekimlerinin iskemik inme farkındalığı araştırılmıştır (14). Bu çalışmada Aile Hekimlerin sorulara verdikleri doğru cevap oranları %20-30 arasında değiştiği ve genel olarak yetersiz oldukları dikkat çekici olmuştur. Bizim çalışmamızdaki hemşirelerin ortalama %51,1, intörnlere %77,64 oranında doğru cevap vermeleri, bu çalışmaya göre daha yüksek bir değer olarak, daha ümit var sonuçlar olmasına rağmen, genel olarak tüm sağlık çalışanlarının inme farkındalıklarını artırmaya yönelik eğitimlere ihtiyaçları olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

## SONUÇ

İskemik inme, hızlı ve doğru bir şekilde tanı konularak, gerekli tedavi ve müdahale için zamanla yarışılan acil bir durumdur. Hastanın ilk temas noktası olan hekim ve hemşirelerin, iskemik inme semptomlarını bilerek tanı koyabilmeleri, ilk müdahaleleri yapabilmeleri ve hızlı bir şekilde inme merkezi olan hastaneye nakletmeleri, hastanın mortalite ve morbiditesini etkilemektedir. İnme tanısında kullanılmakta olan FAST testinin uygulanması, parmak ucu kan şekeri ölçümü ve hipertansiyona müdahale edilmemesi gerektiği ve hastaya 4,5 saat içerisinde trombolitik yapabileme şansının kaybedilmemesi gerektiği bilgilerinin, eğitimlerle tüm sağlık çalışanlarına verilmesine gerek duyulmaktadır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 07.11.2019 no: 07/31).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.B., M.N.K., S.S., L.L.; Veri Toplama- S.S., H.L.; Veri Analizi/Yorumlama- M.B., M.N.K.; Yazı Taslağı- M.B., M.N.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.B., M.N.K., S.S., L.L.; Son Onay ve Sorumluluk- M.B., M.N.K., S.S., L.L.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Ataturk University Medical Facult (date: 11.07.2019 no: 07/31).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.B., M.N.K., S.S., L.L.; Data Acquisition- S.S., H.L.; Data Analysis/Interpretation- M.B., M.N.K.; Drafting Manuscript- M.B., M.N.K.; Critical Revision of Manuscript- M.B., M.N.K., S.S., L.L.; Final Approval and Accountability- M.B., M.N.K., S.S., L.L.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76. [\[CrossRef\]](#)
2. Hankey G. The global and regional burden of stroke. *The lancet global health*. 2013;1:e239-e40. [\[CrossRef\]](#)
3. Roger P. Simon MJA, David A. Greenberg. *Clinical Neurology*. 10th Edition ed: LANGE McGraw-Hill Education. 2018.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344-e418. [\[CrossRef\]](#)
5. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34(1):71-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Farrag MA, Oraby MI, Ghali AA, Ragab OA, Nasreldein A, Shehata GA, et al. Public stroke knowledge, awareness, and response to acute stroke: Multi-center study from 4 Egyptian governorates. *J Neurol Sci* 2018;384:46-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Grady A, Carey M, Sanson-Fisher R. Assessing awareness of appropriate responses to symptoms of stroke. *Patient Educ Couns* 2014;95(3):400-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Hosseinezhad M, Ebrahimi H, Seyedsaadat SM, Bakhshayesh B, Asadi M, Ghayeghran AR. Awareness toward stroke in a population-based sample of Iranian adults. *Iran J Neurol* 2017;16(1):7-14.
9. Komolafe MA, Obembe AO, Olaogun MO, Adebisi AM, Ugalahi T, Dada O, et al. Awareness of stroke risk factors and warning signs in Nigerian adolescents compared with adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(3):687-93. [\[CrossRef\]](#)
10. Park H, Jeong J, Lee H, Lee S-H, Suk S-H. Stroke awareness in Korean high school students. *Acta Neurol Belg* 2017;117(2):455-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Pothiban L, Srirat C. Association between stroke knowledge, stroke awareness, and preventive behaviors among older people: A cross-sectional study. *Nurs Health Sci* 2019;21(3):399-405. [\[CrossRef\]](#)
12. Adelman EE, Meurer WJ, Nance DK, Kocan MJ, Maddox KE, Morgenstern LB, et al. Stroke awareness among inpatient nursing staff at an academic medical center. *Stroke* 2014;45(1):271-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Shire F, Kasim Z, Alrukn S, Khan M. Stroke awareness among Dubai emergency medical service staff and impact of an educational intervention. *BMC Res Notes* 2017;10(1):255. [\[CrossRef\]](#)
14. Yıldız D. Birinci Basamak Sağlık Hizmetinde Çalışan Hekimler Arasında İskemik İnme Farkındalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2018;14:377-80. [\[CrossRef\]](#)

# ALT VE ÜST GÖZ KAPAĞI TAM KAT DEFEKTLERİNİN REKONSTRÜKSİYON SONUÇLARI: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

## RECONSTRUCTION TECHNIQUES OF UPPER AND LOWER EYELID FULL THICKNESS DEFECTS: TEN-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE

Meryem ALTIN EKİN<sup>1</sup> , Şeyda KARADENİZ UĞURLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** M.A.E. 0000-0002-0395-7700; Ş.K.U. 0000-0002-4057-3984

**Cite this article as:** Altin Ekin M, Karadeniz Ugurlu S. Reconstruction techniques of upper and lower eyelid full thickness defects: Ten-year single center experience. J Ist Faculty Med 2021;84(1):83-91. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0083

### ÖZET

**Amaç:** Alt ve üst göz kapağı tam kat defektlerinin onarımında kullanılan rekonstrüksiyon tekniklerinin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Alt ve üst göz kapağı tam kat defektlerine rekonstrüksiyon işlemi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Kısmi kalınlıktaki defektler, saf kantal defektler ile flep gerektirmeden primer olarak onarılabilecek kapağın 1/3 ve daha azını tutan defektler çalışmaya dahil edilmedi. Malign kapak tümörü olan tüm hastalarda cerrahi sınırlar tümör negatif olacak şekilde eksizye edildi. Kapak defektinin boyutu ve lokalizasyonuna göre belirlenen rekonstrüksiyon metodu uygulandı. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların histopatolojisi, eksizyon sonrası defekt boyutu, uygulanan rekonstrüksiyon yöntemi, takip süresi, postoperatif komplikasyonlar, tümör rekürrensi, cerrahi sonrası kapağın fonksiyonel ve kozmetik sonuçları kayıt edildi. Takip süresince hastalar fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar, postoperatif komplikasyonlar ve tümör rekürrensi açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 82 hastanın 84 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması 67,5±13,5 yıldır. Ortalama izlem süresi 21,2±14,6 (3-80) aydır. Altmış üç (%75) hastaya alt kapak, 18 (%21,4) hastaya üst kapak ve 3 (%3,6) hastaya hem alt hem de üst kapak rekonstrüksiyonu yapıldı. Hastaların %65,4'ünde (n=55) bazal hücreli karsinom mevcuttu. 74 (%88,1) hastaya lokal flepler ile rekonstrüksiyon uygulanırken, 10 (%11,9) hastaya fleple birlikte greft kullanılarak rekonstrüksiyon gerçekleştirildi. Komplikasyon gelişen 15 (%17,9) hastanın 5'ine (%5,9) sekonder cerrahi girişim uygulandı. Hastaların %95,2'inde kozmetik sonuçlar, %96,4'ünde fonksiyonel sonuçlar tatmin ediciydi. Rekonstrüksiyon işlemi sonrası hiçbir hastada izlem süresince tümör rekürrensi izlenmedi.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate long term outcomes of reconstruction techniques used for full thickness defects of upper and lower eyelids.

**Material and Method:** Patients who had undergone reconstruction for full thickness eyelid defects were evaluated retrospectively. Partial thickness defects, defects which were less than 1/3 of the total size of the eyelid, and defects which could be repaired primarily without flap were excluded from the study. Surgical borders were excised with negative margins in malignant tumors. Reconstruction methods were performed according to the size and localization of eyelid defects. Demographic characteristics of patients, etiologies, reconstruction methods, sizes of the defects, pathology reports, follow-up times, postoperative complications, tumor recurrence, and surgical outcomes were recorded. Patients were evaluated for surgical outcomes, complications and tumor recurrence.

**Results:** Eighty-four eyes of eighty-two patients were included in the study. The mean age was 67.5±13.5 years. The mean follow-up time was 21.2±14.6 (3-80) months. Reconstruction of lower eyelid was performed in 63 (75%) patients, upper eyelid in 18 (21.4%) patients and both lower and upper eyelid in 3 (3.6%) patients. Basal cell carcinoma was diagnosed in 65.4% (n=55) of patients. Reconstruction was performed using only flap in 74 (88.1%) patients and graft in 10 (11.9%) patients. Among 15 (17.9%) patients with complications, 5 (5.9%) underwent secondary surgery. Cosmetic and functional outcomes were satisfactory in 95.2% and 96.4% of patients, respectively. Tumor recurrence was not observed during follow-up.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** meryemekin@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 28.09.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 14.10.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 25.10.2019 • **Accepted/Kabul:** 27.11.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 22.04.2020

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

**Sonuç:** Alt ve üst göz kapağının tam kat defektlerinde uygun rekonstrüksiyon yöntemi kullanımı ile iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçları elde etmek mümkündür.

**Anahtar Kelimeler:** Bazal hücreli karsinom, Göz kapağı rekonstrüksiyonu, Tam kat göz kapağı defekti

**Conclusion:** In the full thickness defects of upper and lower eyelids, good functional and cosmetic outcomes can be achieved using proper reconstruction methods.

**Keywords:** Basal cell carcinoma, Eyelid reconstruction, Full thickness eyelid defect

## GİRİŞ

Göz kapakları başta globun korunması olmak üzere birçok fonksiyona sahiptir ve yüzün önemli bir estetik parçasıdır. Üst ve alt göz kapaklarının defektleri sıklıkla tümör eksizeyonu, travma, yanık, konjenital defekt ve otoimmün hastalıklar sonrası gelişir (1). Kapak rekonstrüksiyonunda ana hedefler göz kapağı fonksiyonunun ve korneanın korunması, doğal görünümün ve kapak simetrisinin sağlanmasıdır.

Göz kapaklarının küçük defektlerinin tamirinde kapağın kendi dokusunun primer olarak kullanılarak kapatılması yeterli olabilmektedir. Defektin büyüklüğü arttıkça karmaşık ve birden fazla flep ve greft uygulamaları içeren rekonstrüktif tekniklere ihtiyaç vardır (2). Tam kat kapak defektlerinde fonksiyonel ve estetik rehabilitasyonun sağlanabilmesi için anterior ve posterior lamelin birlikte rekonstrüksiyonu gerekir. Literatürde tam kat kapak defektlerinin rekonstrüksiyonunu tanımlayan vaka sunumları bulunmasına rağmen farklı tekniklerin uzun süreli takiplerinin yer aldığı çalışmalar halen yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, üst ve alt göz kapağının tam kat defektlerine rekonstrüksiyon uygulanan hastalarda kullanılan cerrahi onarım yöntemlerini ve aynı zamanda hastaların uzun dönem fonksiyonel ve kozmetik sonuçlarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009 ve Haziran 2019 tarihleri arasında kliniğimizde üst ve alt göz kapağı tam kat defekti nedeniyle rekonstrüksiyon işlemi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Kurum etik kurul onayı (10.10.2018 tarih ve 350 no) alındıktan sonra çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yürütüldü. Kapak uzanımı olmayan medial kantus defektleri, arka lamel bütünlüğünün bozulmadığı kısmi kalınlıktaki defektler ile flep gerektirmeden primer olarak onarılabilecek kapağın 1/3 ve daha azını tutan defektler çalışma dışında tutuldu. Hastalar ile ilgili yaş, cinsiyet, etkilenen göz ve kapak, hastalığın etiyojisi ve lokalizasyonu, uygulanan rekonstrüksiyon yöntemi, defekt boyutu, eksizeyon materyalinin patoloji sonucu, takip süresi, postoperatif dönemde karşılaşılan komplikasyonlar, tümör rekürrensi, cerrahi sonrası kapağın fonksiyonel ve kozmetik sonuçları kayıt edildi.

Hastalar cerrahi öncesi rekonstrüksiyon işlemi hakkında bilgilendirildi ve tüm hastalardan onam alındı. Maligni-

te şüphesi olan tümörlerde cerrahi eksizeyon öncesi insizyonel biyopsi alınarak tanı kesinleştirildi. Ancak, tipik görünüm taşıyan bazal hücreli karsinom gibi lezyonlarda, kanalikül gibi fonksiyonel kayıp yaratacak dokuların çıkarımı gerekmiyorsa eksizeyonel biyopsi tercih edildi. Tüm hastalara bölgesel lenf nodu muayenesi yapıldı. Çevre dokulara uzanım ve septum invazyonu şüphesi olan hastalara orbital MR çekildi. Kapak rekonstrüksiyonu genel ya da lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Malign kapak tümörü olan tüm hastalarda lezyon cerrahi sınırlardan 3-4 mm sağlam doku bırakılarak çıkarıldı. Eksizeyonu takiben intraoperatif frozen inceleme ile cerrahi sınır değerlendirildi. Cerrahi sınırdaki tümör olan hastalara, cerrahi sınırlar tümör negatif olacak şekilde rezeksiyon uygulandı. Kapak defektinin boyutu ve lokalizasyonuna göre belirlenen rekonstrüksiyon metodu uygulandı. Eksize edilen materyalin en büyük yatay uzunluğu ve yüzey alanı hesaplandı. Yüzey alanı hesaplanırken YA:  $2u_g + 2u_y + 2y_g$  (u: uzunluk, g: genişlik, y: yükseklik) formülü kullanıldı. Postoperatif 1. gün cerrahi alan ve oküler yüzey muayenesi yapılarak hastalar taburcu edildi. Hastalara operasyon sonrasında 15 gün süre ile %0,03 tobramisim damla (4x1) ve %0,1 dek-sametazon damla (4x1) önerildi. Takip şeması 1 hafta, 3 hafta, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve her 6 ayda bir olacak şekilde belirlendi. Takip süresince her bir hasta fonksiyonel sonuçlar ve flep ayrılması, flep/greft nekrozu, flep pedikül rüptürü, hematoma, enfeksiyon, semblefaron, entropion, kapak retraksiyonu, ptozis, ektropion, kapak kenarı hipertrofi ve eritemi, trikiyazis, pyojenik granülom, lagoftalmus ve tümör rekürrensini içeren postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Komplikasyonlar için yapılan sekonder girişimler not edildi.

Rekonstrüksiyon yapılan gözde belirgin kapak aralığı darlığı, kontür düzensizliği, çentiklenme, greft ya da flep renk uyumsuzluğu olmaması ve belirgin bir cilt skarının izlenmemesi durumunda cerrahinin kozmetik sonucu tatminkar olarak değerlendirildi. Tamir edilen kapağın açma ve kapama hareketlerinin korunması, kapak malpozisyonlarının gelişmemesi ve lagoftalmus olmaması halinde cerrahinin fonksiyonel sonucu başarılı olarak değerlendirildi. Hastalara ayrıca kişisel kozmetik algıları da sorularak subjektif başarı değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için SPSS version 20,0 (Statistics Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi.

## BULGULAR

Kliniğimizde on yıllık süre boyunca kapak tümörü nedeniyle 753 hastanın 762 gözü tedavi edildi. Bu hastaların 82'sinin 84 gözünde tam kat üst veya alt kapak defekti mevcuttu. Tam kat kapak defekti olan iki hastanın bilateral kapaklarına rekonstrüksiyon uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 45'i (%53,6) kadın, 39'u (%46,4) erkekti ve ortalama yaş 67,5±13,5 yıldı. Onsekiz (%21,4) hastaya üst kapak, 63 (%75) hastaya alt kapak ve 3 (%3,6) hastaya hem alt hem de üst kapak rekonstrüksiyonu yapıldı. Tablo 2'de

**Tablo 1:** Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet	n (%)
Kadın	45 (%53,6)
Erkek	39 (%46,4)
Yaş (yıl)	67,5±13,5
<b>Lezyon lokalizasyonu</b>	
Sağ göz	41 (%48,8)
Sol göz	43 (%51,2)
Üst kapak	18 (%21,4)
Alt kapak	63 (%75)
Üst ve alt kapak	3 (%3,6)

Veriler n (%) ya da ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

**Tablo 2:** Çalışmaya katılan hastaların cerrahi sonuçları.

Lezyon boyutu	
Yüzey alanı (cm <sup>2</sup> )	5,7±3,5
Yatay genişlik (mm)	17,9±6,9
<b>Cerrahi tipi</b>	
Flep	74 (%88,1)
Flep ve greft	10 (%11,9)
<b>Takip süresi (ay)</b>	21,2±14,6
<b>Kozmetik sonuç</b>	
Tatmin edici	80 (%95,2)
Yetersiz	4 (%4,8)
<b>Fonksiyonel sonuç</b>	
Yeterli	81 (%96,4)
Yetersiz	3 (%3,6)
<b>Komplikasyon</b>	15 (%17,9)
<b>Sekonder cerrahi</b>	5 (%5,9)
<b>Tümör rekürrensi</b>	0

Veriler n (%) ya da ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

hastaların cerrahi sonuçları sunulmuştur. Tümör eksizyonu sonrası oluşan defektin ortalama yüzey alanı 5,7±3,5cm<sup>2</sup>, yatay genişliği ise 17,9±6,9 mm olarak hesaplandı. Operasyon sonrası ortalama takip süresi 21,2±14,6 aydı. Hastaların %95,2'sinde (n=80) kozmetik sonuçlar, %96,4'ünde (n=81) ise fonksiyonel sonuçlar tatmin ediciydi. Hastaların yorumuna göre memnuniyet oranı %100'dü. Rekonstrüksiyon sonrası 15 (%17,9) hastada komplikasyon gelişirken, 5 (%5,9) hastada sekonder cerrahi işlem uygulandı. Postoperatif dönemde hiçbir hastada tümör rekürrensi gelişmedi.

Olguların etiolojilerine göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre tüm hastaların %91,7'sini (n=77) malign tümörler, %8,3'ünü (n=7) benign tümörler oluşturmaktaydı. Tümörler arasında en sık karşılaşılan bazal hücreli karsinomdu (%65,4). Benign tümörleri ise klinik tablonun veya insizyonel biyopsi sonucunun malign bir süreci düşündürmesi nedeniyle tam kat rezeksiyon uygulanan hastalar oluşturmaktaydı.

Hastalara uygulanan rekonstrüksiyon işlemlerinin tipleri, lokalizasyonları ve postoperatif dönemde gerçekleşen komplikasyonları Tablo 4'de sunulmuştur. 74 (%88,1) hastaya sadece flep ile rekonstrüksiyon uygulanırken, 10 (%11,9) hastaya fleple birlikte greft kullanılarak rekonstrüksiyon gerçekleştirildi. En çok kullanılan rekonstrüksiyon teknikleri 42 (%50) hastada Hughes tarsokonjonktival flep ve ilerletme flebi, 17 (%20,2) hastada Tenzel flebi, 10 (%12) hastada kantotomi, kantoliz ve ilerletme flebiydi. Bir hastada kanalikül eksizyonu da cerrahiye eklendi. Üst

**Tablo 3:** Kapak rekonstrüksiyonu yapılan olguların etiolojileri

Etiyoloji	n (%)
<b>Malign</b>	77 (91,7)
Bazal hücreli karsinom	55 (%65,4)
Metatipik karsinom	8 (%9,5)
Skuamoz hücreli karsinom	5 (%5,9)
Sebase karsinom	3 (%3,6)
Sarkomatooid karsinom	1 (%1,2)
Malign melanom	1 (%1,2)
Bowen hastalığı	4 (%4,8)
<b>Benign</b>	7 (8,3)
Nevüs	2 (%2,4)
Keratinöz kist	1 (%1,2)
Desmoplastik trikoepitelyoma	1 (%1,2)
Aktinik keratoz	1 (%1,2)
Siringo kistadenoma papilliform	1 (%1,2)
Granülom (liklen planus)	1 (%1,2)



kapak defekti olan hastalara (n=18) en sık Tenzel flebi (%22,2) ve kantotomi, kantoliz ile birlikte ilerletme flebi (%16,7) kullanıldı. Kullanılan bu yöntemlere ek olarak sekiz hastanın rekonstrüksiyonunda lateral periost flebinden de yararlandı.

Üst kapak rekonstrüksiyonu sonrası bir hastada ektropion, iki hastada kapak kenarında eritem ve bir hastada üst kapakta çentik izlendi. Ektropion gelişen hastaya sekonder cerrahi işlemle onarım yapıldı. Kapakta çen-

tiklenme gelişen hasta ikinci bir operasyonu istemediği için düzeltme işlemi yapılmadı. Alt kapak defekti olan hastalara (n=63) en sık Hughes tarsokonjonktival flebi (%66,7) kullanıldı. Alt kapak rekonstrüksiyonu sonrası iki hastada hafif ektropion, üç hastada flep bileşkesine yerleşimli 2-3 kirpikle sınırlı trikiyazis, bir hastada flep dehisensi, bir hastada kornea ülseri, iki hastada enfeksiyon ve iki hastada greft nekrozu gelişti. Ektropion gelişen iki hastaya sekonder girişimle onarım yapıldı. Greft nekro-

**Tablo 4:** Rekonstrüksiyon yöntemleri, lokalizasyonları ve komplikasyonları.

Cerrahi işlem	Toplam n (%)	Üst kapak n (%)	Alt kapak n (%)	Üst+alt kapak n (%)	Komplikasyon	n (%)
<b>Hughes flebi + ilerletme flebi</b>	42 (50)		42 (50)		Trikiyazis	3 (3,6)
					Ektropion	2 (2,4)
					Greft nekrozu	2 (2,4)
					Enfeksiyon	2 (2,4)
					Flepdehisens	1 (1,2)
						1 (1,2)
						1 (1,2)
					Kornea ülseri	3 (3,6)
					Kapak kenarında eritem	2 (2,4)
<b>Tenzel flebi</b>	17 (20,2)	4 (4,8)	13 (15,5)			
<b>Kantotomi + kantoliz + ilerletme flebi</b>	10 (12)	5 (6)	5 (6)			
<b>Periost flebi + serbest cilt grefti</b>	3 (3,6)	3 (3,6)			Kapak kenarında eritem	1 (1,2)
					Ektropion	1 (1,2)
<b>İlerletme flebi + sert damak grefti</b>	1 (1,2)			1 (1,2)		
<b>Mustarde flebi + sert damak grefti</b>	1 (1,2)		1 (1,2)			
<b>Tenzel flebi + rhomboid flebi</b>	2 (2,4)		2 (2,4)			
<b>Tenzel flebi + serbest tarsal grefti</b>	1 (1,2)	1 (1,2)				
<b>Periost flebi + ilerletme flebi</b>	1 (1,2)			1 (1,2)		
<b>Periost flebi + Cutler-Beard + rhomboid flebi + serbest kulak kıkırdak grefti</b>	1 (1,2)	1 (1,2)			Üst kapakta çentik	1 (1,2)
<b>Periost flebi + konjonktiva flebi + alın flebi + nazolabial flep + kulak kıkırdak grefti</b>	1 (1,2)			1 (1,2)		
<b>Ters Hughes flebi + periost flebi + bipediküllü orbiküler flep + serbest cilt grefti</b>	1 (1,2)	1 (1,2)				
<b>Tenzel flebi + rhomboid flebi + oral mukoza grefti</b>	1 (1,2)	1 (1,2)				
<b>Kantotomi + kantoliz + periost flebi + ilerletme flebi</b>	1 (1,2)	1 (1,2)				
<b>İlerletme flebi + serbest tarsal greft + serbest cilt grefti</b>	1 (1,2)	1 (1,2)				

zu gelişen iki hastaya debridman uygulandı ve belirgin malpozisyon oluşmadan iyileşti. Takip süresince hiçbir hastada tümör nüksü ile karşılaşmadı.

## TARTIŞMA

Kapak rekonstrüksiyonunun amacı yeterli kapak fonksiyonunu sağlamak, globun korunmasını devam ettirmek ve kabul edilebilir estetik sonuçlar elde etmektir. Göz kapağı rekonstrüksiyonu gerektiren tam kat defektlerinin en sık nedeni malign lezyonlar ve travmadır (1). Çalışmamızdaki olguların %91,7'si malign lezyonlardan kaynaklanmıştır. Literatürle uyumlu olacak şekilde bazal hücreli karsinom göz kapağı malignitelerinin en sık görülen tipi idi (3).

Çalışmamızda üst kapak rekonstrüksiyonunda en çok kullandığımız flep ilerletme flebiydi (Resim 1). İlerletme flepleri herhangi bir rotasyon veya lateral hareket olmaksızın, derinin esnetilerek direkt olarak defekte doğru düz bir eksen üzerinde kaydırılmasıdır (1). Kendi deneyimlerimizle ilerletme flebi uygulamasının kolay ve sonuçlarının yüz güldürücü olduğunu söyleyebiliriz. Hem alt hem de üst kapak onarımında kullandığımız fleplerden biri de Tenzel'in semisirküler flebidir (Resim 2). İlk defa 1978 yılında tarif edilen Tenzel yöntemi orbita lateralinde ideale yakın onarım sağlayabilen bir kas deri flebidir (4). Çalışmamızda Tenzel flebini 6 (%7,1) hastanın üst, 15 (%17,9) hastanın alt kapağında olmak üzere tüm

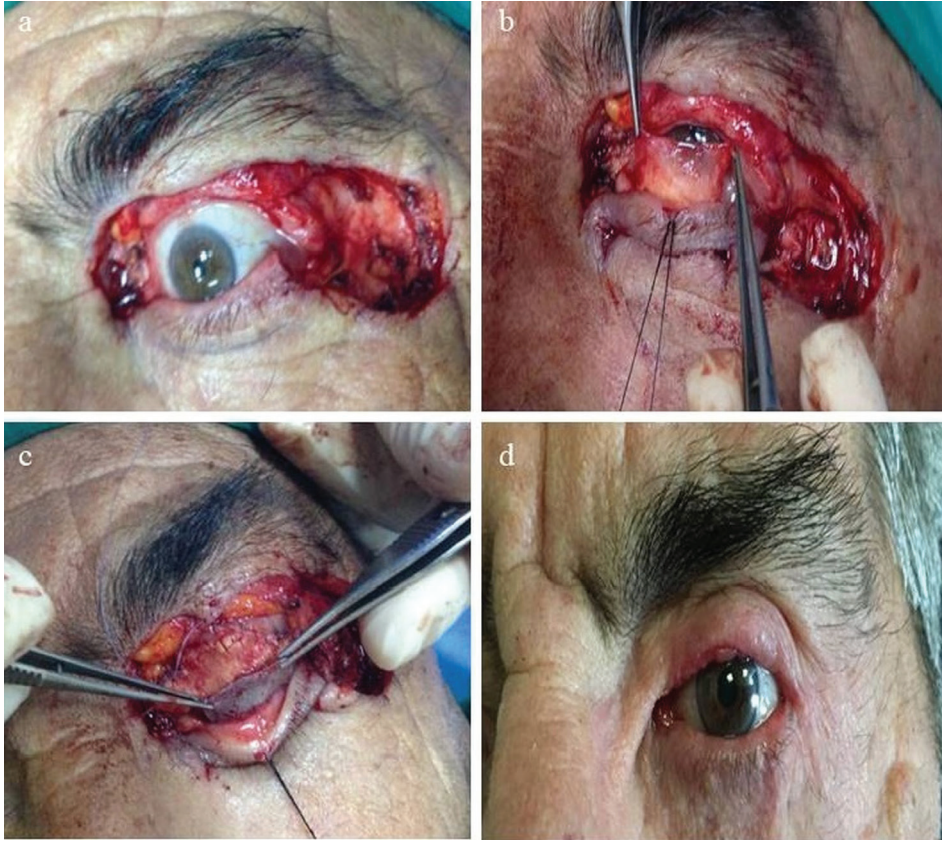
hastaların %25'inde kullandık. Kapağın %30-70'ini içeren ciltle beraber kas defektlerini kapatabilmesi, tek seanslı bir girişim olması, kolay hazırlanabilmesi ve verici bölge morbiditesinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Tenzel flebinin dezavantajları kirpiksiz kapak kenarına neden olması, ek olarak posterior lamella rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyulması ve myokutanöz insizyonun orbital kenarın lateraline geçmesi halinde fasyal sinirin zigomatik dallarına zarar vermesidir. Literatürde Tenzel yöntemiyle yapılan kapak rekonstrüksiyonlarının yüksek oranda başarılı sonuçlarla beraber olduğu bildirilmiştir (5,6). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm olgularda kapak fonksiyonları korunmuş ve tatminkar kapak görünümü sağlanmıştır. Çalışmamızda bir hastaya üst kapak onarımı için Fricke (alın) flebi kullanıldı. İlk kez 1829 yılında tanımlanan bu yöntem son yıllarda nadiren kullanılmaktadır (7). Bunun nedeni pedikülün revizyonu için ikincil bir seansa gerek duyulması ve göz kapağına benzemeyen, çok kalın ve inelastik bir doku kullanılmasıdır. Bir hastamızdaki üst kapak tam kat defektin onarımı için Cutler-Beard flebi kullanıldı (Resim 3). Alt kapak tarsının inferiorunda kalan kısmı ile, üst kapak defektini kapatmak için kullanılan bu yöntem üst kapak entropiyonu, alt kapak retraksiyonu ve lenfödem gibi komplikasyonların sıklığı nedeniyle sadece geniş üst kapak defektlerinde tercih edilmektedir (1).



**Resim 1:** Üst kapak rekonstrüksiyonu için serbest tars grefti ve ilerletme flebi kullanılan olgunun intraoperatif (a) ve postoperatif (b, c) görünümü.



**Resim 2:** Alt kapak tümörü olan olgunun (a), Tenzel flebi ile rekonstrüksiyonuna ait intraoperatif (b) ve postoperatif (c) görünümü.



**Resim 3:** Üst kapak rekonstrüksiyonu için serbest kulak kıkırdak grefti, Cutler-Beard, periost ve romboid flebi kullanılan olgunun intraoperatif (a, b, c) ve postoperatif (d) görünümü.



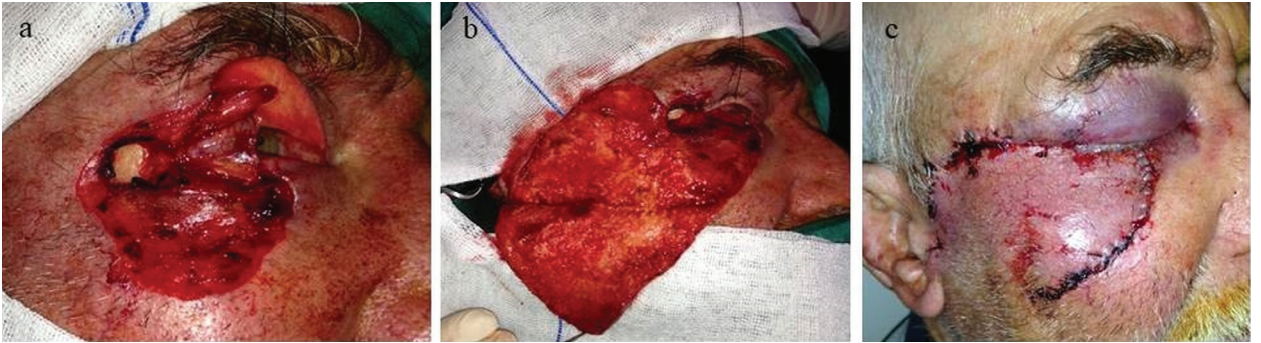
**Resim 4:** Alt kapak tümörü olan olgunun (a), arka lamelin Hughes tarsokonjonktival flebi ve ön lamelin üst kapaktan alınan serbest cilt grefti ile rekonstrüksiyonuna ait intraoperatif (b) ve postoperatif (c) görünümü.

Çalışmamızda alt kapak rekonstrüksiyonu için en sık kullanılan işlem modifiye Hughes metodu (Resim 4 ve 5). İlk kez 1937 yılında tarif edilen Hughes metodu zamanla modifikasyonlar geçirerek özellikle geniş alt kapak defektlerinde yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir (8). Bu yöntemin en büyük avantajı defektin üst kapaktan alınan orijinal kapak elementleriyle onarılması ve büyük defektlerde de kullanılabilmesidir (9). Bunun yanında, 3-4 hafta göz kapağının kapalı tutulması ve iki evreli olması da dezavantajlardır. Hughes yöntemi uyguladığımız hastaların

%28,6'sında (n=12) komplikasyonlar izlenmesine rağmen ikinci bir operasyon hastaların %9,5'inde (n=4) gerekmiştir. Alt göz kapağındaki ön lamel defektlerinin onarımı için kullanılan bir diğer yöntem Tripier flebidir. Bu yöntemle üst göz kapağından alt kapağa tek veya iki pediküllü, kas-deri flebi transfer edilir. Tripier flebin avantajları aynı seansta medial ve lateral kantalar bölgedeki defektlerin de onarımını sağlaması, alt göz kapağındaki ektropion oluşumunu engelleyen interkantalar gerginliğin sağlanması ve geniş diseksiyona ve insizyonlara ihtiyaç göster-



**Resim 5:** Alt kapak tümörü olan olgunun (a) arka lamelin Hughes tarsokonjonktival flebi ve ön lamelin ilerletme flebi ile rekonstrüksiyonuna ait intraoperatif (b) ve postoperatif (c) görünümü.



**Resim 6:** Arka lamel için tars ve periost flebi, ön lamel için advansman flebi kullanılarak rekonstrüksiyon yapılan alt kapak defekti olan olguya ait intraoperatif (a, b) ve postoperatif (c) görünümü.

memesidir (9). Bu flebin en önemli dezavantajı yeterli üst kapak genişliğinin olmadığı genç hastalarda kullanımının sınırlı olmasıdır. Mustarde tarafından geliştirilen yanak rotasyon flebi ile de alt göz kapağının total defektleri tamir edilebilir (7). Bizim çalışmamızda sadece bir hastada Mustarde flebi kullanıldı. Bu flebi nadir kullanma nedenlerimiz geniş bir diseksiyon gerektirmesi ve postoperatif dönemde hastalarda skar kontraksiyonu nedeniyle ektropion görülme sıklığının fazla olmasıdır (9). Dört (%4,8) hastada uyguladığımız romboid flep, medial ve lateral kantil bölgenin rekonstrüksiyonunda oldukça kullanışlıdır (Resim 3). Çalışmamızda romboid flep sonrası olguların hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir.

Üst kapak rekonstrüksiyonunda normal fonksiyon sağlanması için cilt, kas, tars ve konjonktival yapılar göz önünde bulundurulması gerekirken alt göz kapağında ise rijit bir yapının oluşturulması amaçlanır. Alt ve üst kapağın birlikte yer aldığı defektler nadirdir ve çoğunlukla travmaya sekonder olarak görülmektedir (11). Bu çalışmada hastaların %3,6'sına hem alt hem de üst kapak rekonstrüksiyonu yapıldı. Bu olgularda cerrahi eksizyon sonrası oluşan defektlerden arka lamellanın onarımı için kulak kıkırdak ve sert damak mukoza greftinden faydalanıldı. Hem alt hem üst kapak defekti olan 2 olguya ve sadece üst kapak defekti olan 6 (%7,1) olguya lateral orbital rimden periost flebi oluşturuldu (Resim 3 ve 6). Periost flebi lateral kantil ve lateral posterior lamella tamirinde basit, güvenilir ve

düşük riskli olmasından dolayı birçok cerrah tarafından tercih edilmektedir (10).

Kapak defektlerinde flep ile rekonstrüksiyon estetik açıdan daha tatmin edici olmasına rağmen çok geniş defektlerin kapatılmasında veya özellik seyreden anatomik bölgelerde greft tercih edilebilir. Greft için alınacak dokunun renk, kalınlık, kıl miktarı ve yüzey karakteri açısından kapakla uyumlu olması başarı oranını artırmaktadır. Çalışmamızda 10 (%11,9) hastada ön lamel tashihi için üst kapaktan alınan serbest cilt grefti kullanıldı (Resim 4). Ön lamel rekonstrüksiyonu için mümkün olan tüm durumlarda cerrahi tercih fleplerden yana kullanıldı. Arka lamel rekonstrüksiyonu için serbest tars grefti, sert damak grefti, oral mukoza grefti, kulak kıkırdak grefti ve nazal mukoza gibi otojen dokular kullanılabilir. Biz çalışmamızda sıklıkla tars dokusu veya sert damak gibi hem oküler yüzeye uyumlu hem de yapısal destek sağlayabilen dokuları kullanmayı sıklıkla tercih etmekteyiz (Resim 1). Zamanla bütün greftlerde değişen oranlarda büzülme veya küçülme meydana gelmektedir. Çalışmamızda greft uygulanan olgularımızdan birinde kapak kenarında eritem ve birinde de sekonder cerrahi ile düzelttiğimiz sınırlı ektropion gelişti.

Bu çalışmada ortalama lezyon boyutunun birçok çalışmaya göre yüksek olduğu görülmektedir (12-19). Geniş defekt varlığına rağmen uygulanan rekonstrüksiyon işlemlerinin

kapak fonksiyonu, kozmetik görünüm ve ikincil cerrahi gereksinimi açısından etkili ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki olguların %96,4'ünde rekonstrüksiyon sonrasında normal kapak fonksiyonu elde edildi. Aynı şekilde olguların %95,2'sinde kapak görünümü kozmetik olarak tatmin ediciydi. Çalışmamızda postoperatif dönemde hastaların 15'inde (%17,9) komplikasyon meydana geldi. Ancak tüm hastaların sadece 5'ine (%5,9) ikinci bir operasyon gerekti. Bu bulgular kapak rekonstrüksiyonu ile ilgili çalışmalarla kıyaslandığında daha düşüktü (15, 20). Poh ve ark. 125 hastaya uyguladıkları kapak rekonstrüksiyonu sonrasında erken postoperatif dönemde komplikasyon oranını %41,6 olarak bildirmişlerdir (15). Bu hastaların %23'ünde ek rekonstrüktif cerrahi işlemler gerekmiştir. Bizim çalışmamızda komplikasyon ve ek cerrahi işlem sıklığının düşük olmasının nedeni uygulanan rekonstrüktif işlemlerin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Postoperatif dönemde ortalama 21 aylık takip süresince hiçbir hastada tümör nüksü ile karşılaşılma. Benzer şekilde frozen kontrollü tedavi edilen bir çalışmada kapak malignitelerinin beş yıldaki nüks etme oranı %2,1 olarak bulunmuştur (21). Mohs cerrahisinin uygulanmadığı yerlerde, hasta açısından güvenilir cerrahi sınırlar sağlaması nedeniyle dondurulmuş kesit ile inceleme avantajlı bir yöntem olarak gözükmetedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, göz kapağı defektlerinin rekonstrüksiyonunda en iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuç için tercih edilecek cerrahi yöntem defektin büyüklük ve lokalizasyonuna göre seçilmelidir. Farklı birçok yöntemin uygun kombinasyonu ile komplikasyonların en aza indirgenmesi mümkün olmaktadır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesinden alınmıştır (10.10.2018 tarih, 350/2018 numaralı dosya).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.A.E., Ş.K.U.; Veri Toplama- M.A.E., Ş.K.U.; Veri Analizi/Yorumlama- M.A.E., Ş.K.U.; Yazı Taslağı- M.A.E., Ş.K.U.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.A.E., Ş.K.U.; Son Onay ve Sorumluluk- M.A.E., Ş.K.U.; Malzeme ve Teknik Destek- M.A.E., Ş.K.U.; Süpervizyon- M.A.E., Ş.K.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** thics committee approval, dated 10.10.2018 and numbered 350/2018 was obtained from İzmir Katip Çelebi University.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.A.E., Ş.K.U.; Data Acquisition- M.A.E., Ş.K.U.; Data Analysis/Interpretation- M.A.E., Ş.K.U.; Drafting Manuscript- M.A.E., Ş.K.U.; Critical Revision of Manuscript- M.A.E., Ş.K.U.; Final Approval and Accountability- M.A.E., Ş.K.U.; Technical or Material Support- M.A.E., Ş.K.U.; Supervision- M.A.E., Ş.K.U.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Lu GN, Pelton RW, Humphrey CD, Kriet JD. Defect of the eyelids. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2017;25(3):377-92. [CrossRef]
2. deSousa JL, Leibovitch I, Malhotra R, O'Donnell B, Sullivan T, Selva D. Techniques and outcomes of total upper and lower eyelid reconstruction. *Arch Ophthalmol* 2007;125(12):1601-9. [CrossRef]
3. Pe'er J. Pathology of eyelid tumors. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(3):177-90. [CrossRef]
4. Tenzel RR. Lower lid and lateral canthal reconstruction. *Trans New Orleans Acad Ophthalmol* 1982;30:308-20.
5. Yordanov YP, Shef A. Lower eyelid reconstruction after ablation of skin malignancies: How far can we get in single-stage procedure? *J Craniofac Surg* 2017;28(5):e477-9. [CrossRef]
6. Gündüz K, Demirel S, Günalp I, Polat B. Surgical approaches used in the reconstruction of the eyelids after excision of malignant tumors. *Ann Ophthalmol* 2006;38(3):207-12. [CrossRef]
7. Wilcsek G, Leatherbarrow B, Halliwell M, Francis I. The 'RITE' use of the Fricke flap in periorbital reconstruction. *Eye (London)* 2005;19(8):854-60. [CrossRef]
8. Boboridis KG. Modified Hughes flap. *Ophthalmology* 2005;112(12):2239-40. [CrossRef]
9. Codner MA, McCord CD, Mejia JD, Lalonde D. Upper and lower eyelid reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(5):231e-245e. [CrossRef]
10. Weinstein GS, Anderson RL, Tse DT, Kersten RC. The use of a periosteal strip for eyelid reconstruction. *Arch Ophthalmol* 1985;103(3):357-9. [CrossRef]
11. Hay D. Reconstruction of both eyelids following traumatic loss. *Br J Plast Surg* 1971;24(4):361-4. [CrossRef]
12. Özdemir FE, Nuhoğlu F, Buyrukçu AT, Eltutar K. [Tenzel Semicircular Flap Technique for Reconstruction of Defects in Lower Eyelid]. *JAREM* 2012;2:117-9. [CrossRef]
13. Atasoy A, Yazıcı B. [Reconstruction of The Eyelid Defects With Semisircular Flap: Surgical Results]. *T Oft Gaz* 2008;38(2):116-21.
14. Vayvada H, Tan Ö, Menderes A, Yılmaz M, Topçu A, Karaca C. [Reconstruction of large full-thickness defects of lower eyelid: Our clinical experiences and review of the literature]. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;18:140-50.
15. Poh EW, O'Donnell BA, McNab AA, Sullivan TJ, Gaskin B, Malhotra R, et al. Outcomes of upper eyelid reconstruction. *Ophthalmology* 2014;121(2):612-3. [CrossRef]

16. Tatar S, Yontar Y, Özmen S. Superiorly based nasolabial island flap for reconstruction of the lateral lower eyelid. *Turk J Med Sci* 2017;47(6):1673-80. [\[CrossRef\]](#)
17. McKelvie J, Ferguson R, Ng SGJ. Eyelid reconstruction using the "Hughes" tarsoconjunctival advancement flap: Long-term outcomes in 122 consecutive cases over a 13-year period. *Orbit* 2017;36(4):228-33. [\[CrossRef\]](#)
18. Vimont T, Arnaud D, Rouffet A, Giot JP, Florczak AS, Rousseau P. Hübner's tarsomarginal grafts in eyelid reconstruction: 94 cases. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018;119(4):268-73. [\[CrossRef\]](#)
19. Memarzadeh K, Engelsberg K, Sheikh R, Malmsjö M. Large eyelid defect repair using a free full-thickness eyelid graft. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5(7):e1413. [\[CrossRef\]](#)
20. Hishmi AM, Koch KR, Matthaei M, Bölke E, Cursiefen C, Heindl LM. Modified Hughes procedure for reconstruction of large full-thickness lower eyelid defects following tumor resection. *Eur J Med Res* 2016;21(1):27. [\[CrossRef\]](#)
21. Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ, Williamson RM, Sullivan TJ. Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002;18(6):430-5. [\[CrossRef\]](#)

# AKSİYEL UZUNLUĞUN FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ SONRASI ÖN KAMARA PARAMETRELERİ VE GÖZ İÇİ BASINCI DEĞİŞİMLERİNE ETKİSİ

## EFFECT OF AXIAL LENGTH ON ANTERIOR CHAMBER PARAMETERS AND INTRAOCULAR PRESSURE CHANGES AFTER PHACOEMULSIFICATION SURGERY

Kemal Turgay ÖZBİLEN<sup>1</sup> , Emre ALTINKURT<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** K.T.Ö. 0000-0002-0234-3803; E.A. 0000-0001-7967-825X

**Cite this article as:** Ozbilen KT, Altinkurt E. Effect of axial length on anterior chamber parameters and intraocular pressure changes after phacoemulsification surgery. J Ist Faculty Med 2021;84(1):92-7. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0091

### ÖZET

**Amaç:** Fakoemülsifikasyon ve göz içi lensi (GİL) implantasyonu sonrası ön kamara (ÖK) parametreleri, santral kornea kalınlığı (SKK) ve göz içi basıncı (GİB) değişimlerini ve aksiyel uzunluğun (AU) bu parametrelerdeki değişimlere etkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren 89 hastanın 106 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular; AU ölçümleri  $21 < AU \leq 23$  mm (57 göz) ve  $23 < AU \leq 26$  mm (49 göz) olan iki gruba ayrıldı. AU ölçümleri IOLMaster 500 ile yapıldı. Tüm olgulara fakoemülsifikasyon cerrahisi öncesi ve postoperatif 3. ayda; Pentacam HR ile ÖK derinliği (ÖKD), ÖK hacmi (ÖKH), ÖK açısı (ÖKA) ve SKK ölçüldü. Goldman aplanasyon tonometresiyle GİB ölçümleri yapıldı. Verilerin analizinde T-test ve tek-yönlü varyans analizi kullanıldı.  $p \leq 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Grupların postoperatif 3. aydaki ÖKD, ÖKA, ÖKH, GİB değişimlerinin anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,001$  hepsinde). SKK artışı anlamlı bulunmadı ( $p = 0,24$ ). ÖKD ( $p = 0,044$ ) ve ÖKA ( $p = 0,006$ )'nın  $21 < AU \leq 23$  mm olduğu grupta anlamlı bir şekilde diğer gruba göre daha fazla arttığı; ÖKH ( $p = 0,16$ ), SKK ( $p = 0,87$ ) ve GİB ( $p = 0,89$ ) değişimleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

**Sonuç:** Fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyonu normotansif gözlerde anlamlı olarak ÖKD, ÖKH ve ÖKA'da artmaya, GİB'de azalmaya neden olur.  $AU \leq 23$  mm olan gözlerde cerrahi sonrası ÖKD ve ÖKA daha fazla artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Fakoemülsifikasyon, aksiyel uzunluk, göz, ön kamara

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the changes in anterior chamber (AC) parameters, central corneal thickness (CCT) and intraocular pressure (IOP) after phacoemulsification and intraocular lens (IOL) implantation, and the effect of axial length (AL) on these parameters.

**Material and Method:** In the study, 106 eyes of 89 patients who underwent phacoemulsification surgery were evaluated retrospectively. Patients were divided into two groups with AL measurements of  $21 < AL \leq 23$  mm (57 eyes) and  $23 < AL \leq 26$  mm (49 eyes). AL measurements were made with IOLMaster 500. All patients were assessed preoperatively and postoperatively on the 3<sup>rd</sup> month. Pentacam HR was used to measure the depth of AC (ACD), volume of AC (ACV), angle of AC (ACA) and CCT. IOP measurements were performed with a Goldman applanation tonometer. T-test and one-way analysis of variance were used for data analysis.  $p \leq 0.05$  was considered significant.

**Results:** ACD, ACA, ACV and IOP changes were significant in the postoperative 3<sup>rd</sup> month ( $p < 0.001$  in all). The increase in CCT was not significant ( $p = 0.24$ ). ACD ( $p = 0.044$ ) and ACA ( $p = 0.006$ ) increased significantly in the group with  $21 < AU \leq 23$  mm compared to the other group. There was no significant difference between the groups in terms of ACV ( $p = 0.16$ ), CCT ( $p = 0.87$ ) and IOP ( $p = 0.89$ ) changes.

**Conclusion:** Phacoemulsification and IOL implantation in normotensive eyes significantly increase ACD, ACV and ACA, and decrease IOP. In eyes with  $AU \leq 23$  mm, ACD and ACA increased significantly after surgery.

**Keywords:** Phacoemulsification, axial length, eye, anterior chamber

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** turgay.ozbilen@istanbul.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 11.11.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.01.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 02.01.2020 • **Kabul/Accepted:** 20.01.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 28.05.2020

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ VE AMAÇ

Fakoemülsifikasyon ve göz içi lens (GİL) implantasyonunun iris ve lens düzlemini geriye doğru yer değiştirdiği (1) böylece ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH) ve ön kamara açısının (ÖKA) arttığı önceki çalışmalarda bildirilmiştir (2-4). Bu değişimler hem humör aközün drenajını arttırarak göz içi basıncının (GİB) düşmesine neden olmakta (3-5) hem de GİL in efektif pozisyonuna etki ederek postoperatif refraksiyonu değiştirebilmektedir (6-8). Bu çalışmanın amacı fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyonu sonrası ÖK parametrelerindeki değişimlerin ne kadar olduğunu; uzun ve kısa gözler arasında bir fark olup olmadığını incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden gerekli izinler alındı ve Helsinki Bildirgesindeki etik değerlere sadık kalındı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; Ekim 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında 40 yaşından büyük, katarakt cerrahisi öncesi göz içi cerrahisi geçirmemiş, aksiyel uzunluğu (AU) 21-26 mm, optik biyometri ile güvenilir aksiyel uzunluk (AU) ölçümleri alınabilen, eşlik eden intraoküler patoloji bulunmayan, komplikasyonsuz katarakt cerrahisi geçirmiş olgular alındı. Oküler yüzey hastalığı, kornea patolojisi, psödoekfoliasyon sendromu, zonül zayıflığı, oküler travma öyküsü olan olgular çalışmadan çıkarıldı.

Tüm hastalar ameliyat öncesi ve postoperatif 3. ayda tam oftalmolojik muayeneden geçirildi ve demografik özellikleri kaydedildi. Göz içi basıncı (GİB) Goldman aplanasyon tonometresi (GAT) ile ölçüldü. Kataraktın nükleer yoğunluğu lens opasitesi sınıflandırma sistemi III (lens opacity classification system-LOCS III)'e göre belirlendi (9). Tüm hastaların aksiyel uzunluk ölçümleri optik biyometri (IOL-Master V4,01, Carl Zeiss, Jena, Almanya) ile yapıldı ve sinyal gürültü oranı (signal noise ratio) 1,8'in altında olan gözler çalışmaya alınmadı. Olgular aksiyel uzunluk (AU)  $21 < AU \leq 23$  mm olanlar (59 göz) ve  $23 < AU < 26$  mm olanlar (47 göz) olarak iki gruba ayrıldı.

Ön kamara (ÖK) parametreleri ameliyat öncesi ve postoperatif 3. ayda Scheimpflug görüntüleme sistemli Pentacam HR (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) ile ölçüldü. Tüm ölçümler skotopik şartlarda, dilate edilmemiş pupillada, deneyimli bir teknisyen tarafından yapıldı. Pentacam HR glokom haritasında otomatik olarak ÖKD'yi kornea santralde endotel ile lens veya GİL ön yüzeyi arasındaki mesafeyi ölçerek, ÖKA'yı iridokorneal açının 4 kadranını ölçerek ortalamasını hesaplamakta, ÖKH'yi ise tüm kornea arka yüzü, lens veya GİL ön yüzü ile iridokorneal açının tamamını alacak şekilde hesaplamaktadır (10). Ardışık en az iki çekimden kalitesi güvenilir olan ölçümler değerlendirmeye alındı ve alınan verilerden ÖKD, ÖKH, ÖKA ve SKK değerleri kaydedildi.

Tüm hastalar topikal anestezi ve sedoaneljezi altında opere edildi. Temporal şeffaf korneal 2,4 mm'lik tünel ve 23 G iki adet port kesisi, ardından dispersif viskoelastik madde altında yapılan 5,5 mm çapında santral yuvarlak kapsüloleksis, hidrodiseksiyon yapıldıktan sonra Inifiniti vision system (Alcon, Inc, Fort Worth, ABD) kullanılarak fakoemülsifikasyon yapıldı. Tüm ameliyatlarda kapsüler kese içine koheziv VEM altında tekparça monofokal katlanabilir hidrofobik akrilik GİL (AcrySof®, SA60AT, Alcon Lab., Fort Worth, ABD) MONARCH® III IOL Delivery System (Alcon, Inc) ve D kartuşu (Alcon, Inc) ile implante edildi. Bimanuel irrigasyon/aspirasyon (I/A) yapıldı ve viskoelastik madde temizlendi. Tünel kesisi ve portlar hidrate edildi ve ÖK'ya sefuroksim sodyum 1 mg/0,1ml verilerek cerrahi sonlandırıldı. Yara yerine sütür konulan veya komplikasyon gerçekleşen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Postoperatif dönemde topikal antibiyotikli damla 4x1 1. haftada, topikal steroid damla 6x1 1 hafta ardından azaltılarak toplamda 1. ayda kesilecek şekilde reçete edildi.

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 21,0 paket programı (Version 21,0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T-testi, Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım olduğunda bağımlı gruplarda T-test ve gruplar arasında tek-yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılımın olmadığı durumlarda ise Friedman varyans analizi, ön test-son test durumlarında wilcoxon testi kullanıldı.  $p \leq 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı  $65,7 \pm 11,6$  yıl (42-89) olan 45 erkek, 44 kadın toplam 89 hastanın 106 gözü dahil edildi. Olguların preoperatif özellikleri Tablo 1'de, preoperatif ve postoperatif parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir.

Preoperatif  $AU \leq 23$  mm olan grup ile  $AU > 23$  mm grup karşılaştırıldığında;  $AU \leq 23$  mm olan kısa gözlerde hem ÖKD, hem ÖKH hem de ÖKA ortalama değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,001$  hepsinde, T-test). SKK ve GİB değerleri ise iki grup arasında benzerdi ve istatistiksel olarak fark yoktu ( $p = 0,54$ ,  $p = 0,47$  sırasıyla, T-test).

Tüm olgular değerlendirildiğinde; ÖKD'nin  $2,46 \pm 0,33$  mm'den  $1,7 \pm 0,33$  mm (%69) artışla 3. ayda anlamlı olarak  $4,16 \pm 0,34$  mm'ye çıktığı saptandı ( $p < 0,001$ ). ÖKH'nin  $128,8 \pm 27,7$  mm<sup>3</sup>'den  $52,4 \pm 25,1$  mm<sup>3</sup> (%40,6) artışla 3. ayda anlamlı olarak  $181,2 \pm 22,4$  mm<sup>3</sup>'e çıktığı saptandı ( $p < 0,001$ ). ÖKA'nın  $28,67 \pm 6,17^\circ$ 'den  $12,43 \pm 5,85^\circ$  (%43,3) artışla 3. ayda anlamlı olarak  $41,1 \pm 5,53^\circ$  çıktığı saptandı ( $p < 0,001$ ). GİB'in  $15,14 \pm 1,49$  mmHg'dan  $1,04 \pm 1,46$  mmHg (%6,8) azalmayla 3. ayda anlamlı olarak  $14,11 \pm 1,43$  mmHg'ya düştüğü saptandı ( $p < 0,001$ ). SKK'nın  $547,25 \pm 40,2$   $\mu$ 'dan  $5,65 \pm 40,1$   $\mu$  (%1,03) artışla



**Tablo 1:** Olguların preoperatif özellikleri

	Toplam	AU≤23 mm	AU>23 mm	p*
Yaş (yıl)	65,7±11,6	66,2±10,9	65,3±12,1	0,65
Cinsiyet Kadın/Erkek	44/45	24/26	20/19	0,33
Hasta (n)	89	50	39	
Göz (n)	106	59	47	
Preoperatif görme keskinliği (LogMAR)	0,51±0,54	0,53±0,49	0,48±0,56	0,45
Nükleus sertliği (LOCS-III)	3,05±1,7	3,14±1,5	2,93±1,9	0,18

\*Bağımsız örneklem T-testi; AU: Aksiyel uzunluk, LOCS: lens opasitesi sınıflandırma sistemi III (lens opacity classification system)

**Tablo 2:** Olguların preoperatif ve postoperatif parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Preoperatif ort±SD (min-maks)	Postoperatif ort±SD (min-maks)	Değişim ort±SD (%)	p değeri
ÖKD <sup>a</sup> (mm)	AU≤23	2,39±0,33 (1,20-3,21)	4,08±0,41 (3,05-4,61)	1,69±0,38 (%71)	p<0,001
	AU>23	2,65±0,37 (1,43-3,43)	4,34±0,30 (2,43-4,83)	1,52±0,34 (%64)	p<0,001
	Toplam	2,46±0,33 (1,20-3,43)	4,16±0,34 (3,05-4,83)	1,7±0,33 (%69)	p<0,001
ÖKH <sup>b</sup> (mm <sup>3</sup> )	AU≤23	119,1±25 (78-174)	172,1±23,67 (122-233)	53,02±24,12 (%44,5)	p<0,001
	AU>23	141,1±30,7 (91-218)	188,1±23,1 (143-244)	47,05±27,23 (%33,3)	p<0,001
	Toplam	128,8±27,7 (78-218)	181,2±22,4 (122-244)	52,4±25,1 (%40,6)	p<0,001
ÖKA <sup>c</sup> (°)	AU≤23	27,69±6,65 (17,0-41,7)	40,24±5,58 (27,4-48,4)	12,55±6,12 (%45,3)	p<0,001
	AU>23	30,49±6,72 (21,5-45,8)	42,17±5,61 (30,7-51,1)	11,68±6,16 (%38,3)	p<0,001
	Toplam	28,67±6,17 (17,0-45,8)	41,1±5,53 (27,4-51,1)	12,43±5,85 (%43,3)	p<0,001
SKK <sup>d</sup> (μ)	AU≤23	551,8±39,1 (446-647)	558,2±41,7 (454-644)	6,4±40,4 (%1,15)	p=0,21
	AU>23	543,8±41,2 (445-627)	549,2±38,8 (451-632)	5,4±40,1 (%1,0)	p=0,27
	Toplam	547,25±40,2 (445-647)	552,9±40,1 (451-644)	5,65±40,1 (%1,03)	p=0,24
GİB <sup>e</sup> (mmHg)	AU≤23	15,14±1,49 (11-18)	14,11±1,43 (10-19)	-1,04±1,46 (%6,8)	p<0,001
	AU>23	14,63±1,57 (11-18)	13,77±1,71 (10-19)	-0,86±1,64 (%5,8)	p<0,001
	Toplam	14,91±1,14 (11-18)	13,95±1,58 (10-19)	-0,96±1,36 (%6,4)	p<0,001

ÖKD: Ön kamarada derinliği, ÖKH: Ön kamarada hacmi, ÖKA: Ön kamarada açısı, AU: Aksiyel uzunluk, ort: ortalama, SD: Standart deviasyon, min: Minimum, Maks:maksimum

<sup>a</sup>ÖKD değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,044).

<sup>b</sup>ÖKH değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,16).

<sup>c</sup>ÖKA değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,006).

<sup>d</sup>SKK değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,87).

<sup>e</sup>GİB değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,89).

552,9±40,1 µ'a çıktığı görüldü ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,24).

ÖKD'nin, AU≤23 mm olan grupta (1,69 mm±0,38), AU>23 mm olan gruba göre (1,52 mm±0,34) anlamlı bir şekilde daha fazla arttığı saptandı (p=0,044).

ÖKH'nin, AU≤23 mm olan grupta (53,02 mm<sup>3</sup>±24,12), AU>23 mm olan gruba göre (47,05 mm<sup>3</sup>±27,23) daha fazla arttığı ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,16).

ÖKA'nın, AU≤23 mm olan grupta (12,55°±6,12), AU>23 mm olan gruba göre (11,68°±6,16) anlamlı bir şekilde daha fazla arttığı saptandı (p=0,006).

SKK'nın, AU≤23 mm olan grupta (6,4 µm±40,4), AU>23 mm olan gruba göre (5,4 µm±40,1) daha fazla arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü (p=0,87).

GİB'in AU≤23 mm olan grupta (1,04 mmHg±1,46), AU>23 mm olan gruba göre (0,86 mmHg±1,64) daha fazla düştüğü ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,89).

## TARTIŞMA

Glokomu olmayan açık açılı gözlerde fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyonu sonrası GİB, 1-3,2 mmHg düşmektedir (3, 4, 11-17). Açı kapanması glokomlu gözlerde bu düşüş çok daha belirgindir (18-21). Bu düşme; iridokorneal açının genişlemesi ile trabeküler ağdan dışa akımın artması veya GİL'in kapsüler kontraksiyonla zonüler lifler aracılığıyla silier cisme traksiyonu ile humör aközün üretiminin azalmasıyla gerçekleşiyor olabilir (3, 5, 20, 22, 23). Bu çalışmada tüm gözlerde GİB'de ortalama 1 mmHg (yaklaşık %6) düşüş saptanmıştır ve bu değişim literatürdeki değerlere göre biraz düşüktür. Bu durum çalışmamızdaki olguların preoperatif GİB değerlerinin çok yüksek olmayışı ile açıklanabilir zira Altan ve ark. postoperatif GİB düşüş miktarının pre-operatif GİB yüksekliği ile korele olduğunu bildirmişlerdir (3). Cho'nun çalışmasında ise AU arttıkça GİB'de azalmanın azaldığı hatta uzun gözlerde GİB'in preoperatif değerlerden daha yüksek olduğunu saptanmış olsa da çalışmamızda AU açısından bakıldığında iki grup arasında GİB'de düşüş miktarı açısından fark yoktur (23).

Katarakt cerrahisi sonrası 3. ayda ortalama %7 (%4,5-8) endotel hücre kaybı olması nedeniyle SKK'da minimal kalınlık artışı izlenebilir (24). SKK'da ortalama 3-5,5 µm artış saptanmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi psödoekfoliasyonlu gözlerde cerrahi sonrası 5 µm artışın anlamlı olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (4, 12, 16). Bu çalışmada SKK'da postoperatif 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmayan ortalama 6 mikronluk bir artış saptandı. Gruplar arasında SKK değişikliği açısından fark yoktur.

Fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyonu sonrası ÖKD artışının %3,6 ile %98 arasında olduğu bildirilmiştir (1-4, 6, 8, 11, 12, 15-18, 25-27). Kurimoto ve ark. preoperatif ÖKD ne kadar az ise postoperatif ÖKD'de o kadar fazla artış olduğunu, Wozniak ve ark. ise ÖKD'nin kısa gözlerde %57, normal gözlerde %44 ve uzun gözlerde %42 arttığını bildirmişlerdir (2, 27). Aksiyel uzunluğu kısa gözlerde ÖK sığdır ve preoperatif ÖKD belirgin olarak uzun gözlerden daha kısadır ve katarakt cerrahisi sonrası derinlik artışının fazla olması beklenir. Keza çalışmamızda da postoperatif 3. ayda AU>23 olan gözlerdeki artışın %64, AU≤23 olan gözlerdeki artışın ise %71 olduğu görüldü ve kısa gözlerdeki ÖKD artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı.

ÖKA ve ÖKH artışları genellikle ÖKD artışı ile paralellik göstermektedir. ÖKA'nın katarakt cerrahisi sonrası %13 ile %60,6 arasında genişlediği bildirilmiştir (1, 2, 4, 11, 15, 16, 26). Kısa gözlerde ÖKA daha dardır ve ÖKH azalmıştır. Katarakt cerrahisi sonrası özellikle ÖKA'da belirgin artış beklenir ki bu durum dar açılı glokomların tedavisini de oluşturur (14, 27). Keza çalışmamızda da AU≤23 olan gözlerde 3. ayda açıda artış %45, AU>23 olan gözlerde ise %38 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Postoperatif ÖKH'deki artış literatürde %22-38 olarak bildirilmiştir (1, 4, 11, 15, 16). Teorik olarak kısa gözlerde sığ ÖK'nin cerrahi sonrası genişlemesi nedeniyle ÖKH'nin daha çok artması beklenebilir zira bizim çalışmamızda da postoperatif 3. ayda preoperatif değere göre ortalama ÖKH'de AU≤23 olan gözlerde %44,5, AU>23 olan gözlerde ise %33,3 artış bulundu. Ancak kısa gözlerdeki bu artış uzun gözlerle göre fazla görünse de iki grup arasında ÖKH artışı açısından bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,16). Literatürde ÖKH'nin artışını; aksiyel uzunluk açısından karşılaştıran bildiğimiz kadarıyla bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın zayıf yanları olgu sayısının göreceli olarak düşük, takip süresinin kısa ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Daha geniş olgu serileriyle yapılacak yeni çalışmalar bu konu hakkında yeni veriler verebilir.

Sonuç olarak fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyonu, normotansif gözlerde anlamlı olarak ÖKD, ÖKH ve ÖKA'da artmaya, GİB'de azalmaya neden olur. SKK'da minimal bir artış olsa da anlamlı değildir. 21<AU≤23 mm olan gözlerde cerrahi sonrası ÖKD ve ÖKA daha fazla artmaktadır. AU'nun katarakt cerrahisi sonrası ÖKH artışı ve GİB azalması üzerine normotansif gözlerde anlamlı bir etkisi yoktur.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2019/1209-18.10.2019).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, (2019/1209-18.10.2019).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Ucakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Anterior chamber parameters measured by the Pentacam CES after uneventful phacoemulsification in normotensive eyes. *Acta Ophthalmol* 2009;87(5):544-8. [CrossRef]
2. Kurimoto Y, Park M, Sakaue H, Kondo T. Changes in the anterior chamber configuration after small-incision cataract surgery with posterior chamber intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):775-80. [CrossRef]
3. Altan C, Bayraktar S, Altan T, Eren H, Yılmaz OF. Anterior chamber depth, iridocorneal angle width, and intraocular pressure changes after uneventful phacoemulsification in eyes without glaucoma and with open iridocorneal angles. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:832-8. [CrossRef]
4. Doganay S, Firat PB, Emre S and Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameter changes using the Pentacam after uneventful phacoemulsification. *Acta Ophthalmol* 2010;88:601-6. [CrossRef]
5. Shingleton BJ, Gamell LS, O'Donoghue MW, Baylus SL & King R. Longterm changes in intraocular pressure after clearcorneal phacoemulsification: normal patients versus glaucoma suspect and glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:885-90. [CrossRef]
6. Engren A-L, Behndig A. Anterior chamber depth, intraocular lens position, and refractive outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:572-7. [CrossRef]
7. Holladay JT. Standardizing constants for ultrasonic biometry, keratometry, and intraocular lens power calculations. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1356-70. [CrossRef]
8. Hoffer KJ, Savini G. Anterior chamber depth studies. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:1898-904. [CrossRef]
9. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):831-6. [CrossRef]
10. Rabsilber TM, Khoramnia R & Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:456-9. [CrossRef]
11. Dooley I, Charalampidou S, Malik A, Loughman J, Molloy L and Beatty S. Changes in intraocular pressure and anterior segment morphometry after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Eye* 2010;24:519-27. [CrossRef]
12. Elgin U, Sen E, Simsek T, Tekin K, Yılmazbas P. Early Postoperative Effects of Cataract Surgery on Anterior Segment Parameters in Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Turk J Ophthalmol* 2016;46:95-8. [CrossRef]
13. Kashigawi K, Kashigawi F, Tsukahara S. Effects of Small-Incision Phacoemulsification and Intraocular Lens Implantation on Anterior Chamber Depth and Intraocular Pressure. *J Glaucoma* 2006;15:103-9. [CrossRef]
14. Liu X-Q, Zhu H-Y, Su J, Hao X-J. Effects of phacoemulsification on intraocular pressure and anterior chamber depth. *Exp Ther Med* 2013;5:507-10. [CrossRef]
15. Şimşek A, Bilgin B, Çapkin M, Bilak S, Güler M, Reyhan AH. Evaluation of Anterior Segment Parameter Changes Using the Sirius after Uneventful Phacoemulsification. *Korean J Ophthalmol* 2016;30(4):251-7. [CrossRef]
16. Yagcı R, Guler E, Uzun F, Güragac BF, Acer S, Hepsen IF. Assessment of Anterior Chamber Parameters After Cataract Surgery by Galilei Dual Scheimpflug Analyzer. *Eye & Contact Lens* 2015;41:40-3. [CrossRef]
17. Yang HS, Lee J, Choi S. Ocular Biometric Parameters Associated With Intraocular Pressure Reduction After Cataract Surgery in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol* 2013;156:89-94. [CrossRef]
18. Zhao Q, Li N-Y, Zhong X-W. Determination of anterior segment changes with Pentacam after phacoemulsification in eyes with primary angle-closure glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40(8):786-91. [CrossRef]
19. Issa SA, Pacheco J, Mahmood U, Nolan J, Beatty S. A novel index for predicting intraocular pressure reduction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2005;89(5):543-6. [CrossRef]
20. Meyer MA, Savitt ML, Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology* 1997;104:1221-7. [CrossRef]
21. Fraser SG, Wormald RP. Hospital episode statistics and changing trends in glaucoma surgery. *Eye* 2008;22(1):3-7. [CrossRef]
22. Cekiç O, Batman C, Totan Y, et al. Changes in anterior chamber depth and intraocular pressure after phacoemulsification and posterior chamber intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:639-42.
23. Cho YK. Early intraocular pressure and anterior chamber depth changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1104-9. [CrossRef]

24. Reuschel A, Bogatsch H, Barth T, Wiedemann R. Comparison of endothelial changes and power settings between torsional and longitudinal phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 2010;36(11):1855-61. [\[CrossRef\]](#)
25. Gungor SG, Akman A, Asena L, Aksoy M, Sezenöz AS. Changes in Anterior Chamber Depth after Phacoemulsification in Pseudoexfoliative Eyes and their Effect on Accuracy of Intraocular Lens Power Calculation. Turk J Ophthalmol 2016;46:255-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, Kulacoglu DN, Dinc UA, Alimgil ML. Anterior segment optical coherence tomography measurement of anterior chamber depth and angle changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg 2008;34:1694-8. [\[CrossRef\]](#)
27. Muzyka-Wozniack M and Ogar A. Anterior chamber depth and iris and lens position before and after phacoemulsification in eyes with long or short axial length J. Cataract Refract Surg 2016;42:563-8. [\[CrossRef\]](#)

# LOKAL ANESTEZİ İLE KAROTİS ENDARTEREKTOMİ OPERASYONUNUN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

## EARLY RESULTS OF CAROTID ENDARTERECTOMY WITH LOCAL ANESTHESIA

Orçun ÜNAL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Yedikule Göğüs Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** O.Ü. 0000-0002-4132-0356

**Cite this article as:** Unal, O. Early results of carotid endarterectomy with local anesthesia. J Ist Faculty Med 2021;84(1):98-103.  
doi: 10.26650/IUITFD.2020.0003

### ÖZET

**Amaç:** Karotis arter darlıklarının altın standart tedavisi karotis endarterektomi operasyonudur. Cerrahi tedavi genel anestezi ile yapılabileceği gibi, rejyonel servikal blok, lokorejyonel kombine anestezi ya da lokal anestezi yöntemleri ile de gerçekleştirilebilir. Bu yazıda lokal anestezi altında karotis endarterektomi deneyimlerimizi, bu hasta grubunda bu yöntemin mortalite ve morbidite üzerine etkilerini sunmayı amaçlıyoruz.

**Gereç ve Yöntem:** 2002-2017 yılları arasında karotis arter stenozu nedeniyle karotis endarterektomi işlemi uygulanan toplam 417 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Operasyonların tümü lokal infiltrasyon anestezi ile aynı cerrah tarafından aynı standart teknik kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Operasyonların uygulandığı grupta yaş, cinsiyet, risk faktörleri, cerrahi endikasyonlar, tanı yöntemleri, shunt kullanımı, operasyon süresi, nörolojik olaylar, mortalite ve morbidite değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda cerrahi endikasyon için stenoz derecesi >%70 olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 64,6±11,3 yıl olarak hesaplandı. Kadın/erkek oranı 102/315'ti. Tüm hastalarda sigara en önemli risk faktörü olarak belirlendi. Diğer risk faktörleri sırasıyla hipertansiyon, diyabet, genetik faktörler ve hiperlipidemi idi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik arter hastalığı ve malignite mevcuttu. 346 hastada karotis arter stenozuna bağlı geçici iskemik ataktan kalıcı inmeye kadar çeşitli nörolojik semptomlar görülürken, geri kalan 71 hasta asemptomatikti. Operasyon sırasında hiçbir hastada mortalite ya da nörolojik olay ile karşılaşmadı. Hastane içi mortalite bir hastada miyokard infarktüsü, bir hastada intrakraniyal kanama ve bir hastada dekompanse kalp yetmezliği olmak üzere üç hastada gözlemlendi. Shunt kullanımı 31 (%7) hastada gerekti. Postoperatif ilk ay içinde hiçbir hastada majör nörolojik olay ile karşılaşmadı.

**Sonuç:** Karotis endarterektomi operasyonu artan tecrübe ile birlikte lokal anestezi kullanılarak güvenle gerçekleştirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Karotis arter hastalığı, endarterektomi, lokal anestezi

### ABSTRACT

**Objective:** The gold standard treatment of carotid artery stenosis is performed with open surgical methods with carotid endarterectomy. Surgical treatment can be performed under general anesthesia or regional cervical block, locoregional combined anesthesia or local anesthesia. In this article, we aimed to present our experience of carotid endarterectomy under local anesthesia and its effects on mortality and morbidity in this patient group.

**Material and Method:** A total of 417 endarterectomy procedures for carotid artery stenosis between 2002 and 2017 were retrospectively evaluated. All operations were performed by the same surgeon using the same standard technique under local infiltration anesthesia. Age, sex, risk factors, surgical indications, diagnostic methods, shunt use, duration of operation, neurological events, mortality and morbidity were evaluated in the operation group. The degree of stenosis was accepted as >70% in all patients for surgical indication.

**Results:** The mean age of the patients was 64.6±11.3 years. The female/male ratio was 102/315. Smoking was the most important risk factor in all patients. Other risk factors were hypertension, diabetes, genetic factors and hyperlipidemia, respectively. The patients included in the study had different rates of ischemic heart disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral artery disease and malignancy. Three hundred forty-six patients had various neurological symptoms ranging from transient ischemic attack due to carotid artery stenosis to persistent stroke, while the remaining 71 patients were asymptomatic. Mortality or neurological events did not occur during the operation. In-hospital mortality was seen in three patients: myocardial infarction in one, intracranial hemorrhage in one and decompensated cardiac failure in one patient. Shunt usage was required in 31 (7%) patients. No major neurological event was encountered in any patient in the first postoperative month.

**Conclusion:** Carotid endarterectomy can be performed safely with local anesthesia with increasing experience.

**Keywords:** Carotid artery disease, endarterectomy, local anesthesia

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** orcununal@hotmail.com

**Başvuru/Submitted:** 11.11.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.01.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 02.01.2020 • **Kabul/Accepted:** 13.02.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 06.07.2020

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Karotis arter hastalığı sıklığı tüm dünyada artan oranlarda tespit edilmektedir. Koroner arter hastalığından sonra kardiyovasküler sistem hastalıkları arasında en sık tedavisi yapılan patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Aynı şekilde kardiyovasküler mortalite ve morbidite göz önünde bulundurulduğunda gelişmiş ülkelerde yine koroner arter hastalıklarını takip eder şekilde en önemli sebep karotis arter stenozu olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2).

Hastaların nörolojik açıdan semptomatik olup olmadığı, internal karotis arter içerisindeki stenozun yüzdesi ve plağın radyolojik görüntüleme yöntemleri sonucunda ortaya çıkan morfolojik özellikleri gibi birçok faktör göz önünde bulundurulurken hastalara açık cerrahi ya da girişimsel yöntemler ile tedavi seçenekleri sunulabilmektedir (2, 3). Konu hakkında literatür her geçen gün gelişmekte, kılavuzlar güncellenmektedir. Ancak ilerleyen teknoloji, gelişen tekniklere rağmen karotis arter stenozu hastalığının günümüzdeki altın standart tedavisi karotis endarterektomi operasyonudur (4).

Karotis endarterektomi operasyonu çeşitli anestezi yöntemleri ile yapılabilir. İşlem genel anestezi, rejyonel servikal blok, lokal-rejyonel kombine anestezi ya da lokal infiltrasyon anestezisi ile gerçekleştirilebilir (5). Uygulanabilecek bu anestezi yöntemlerinin hiç birisinin diğerine üstünlüğü gösterilebilmiş değildir. Bu nedenle karotis endarterektomi operasyonu için kabul edilmiş altın standart bir anestezi yöntemi bulunmamaktadır (5). Farklı klinikler alışık oldukları yöntemleri uygulamaktadırlar.

Bu yazıda lokal anestezi ile gerçekleştirdiğimiz karotis endarterektomi operasyonlarının erken dönem mortalite ve inme üzerine olan sonuçları, tek cerrah tecrübesi üzerinden sunulmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

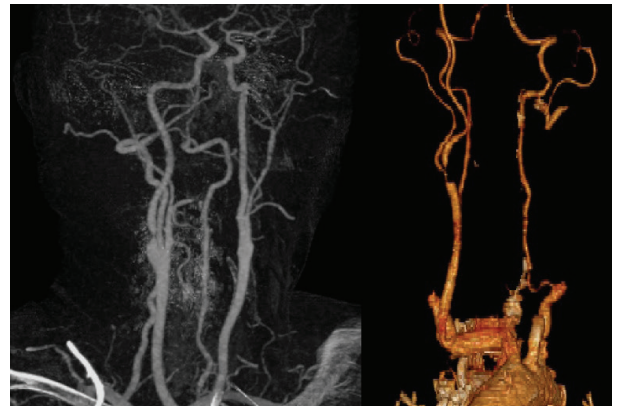
2002-2017 yılları arasında karotis arter stenozu nedeniyle karotis endarterektomi işlemi uygulanan toplam 417 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların cerrahi sonrası bir ay süreli erken dönem sonuçları irdelenmiştir. Tüm hastalara hastalık, tedavi yöntemleri, riskler ve faydalar en az bir şahit huzurunda operasyon öncesi dönemde anlatılmış ve onamları alındıktan sonra operasyonlar gerçekleştirilmiştir.

Preoperatif dönemde her hangi bir tedavi kullanmayan hastalara tekli antiagregan (aspirin 100 mg/gün, p.o) ile birlikte 40 mg/gün atorvastatin başlanmıştır. Çeşitli nedenlerde antikoagülan tedavi kullanan hastalarda, antikoagülan tedavi ihtiyacı, tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin [0.1 mg/kg enoksaparin sodyum (Clexane, Sanofi Winthrop Endüstrisi, Maisons-Alfort/Fransa)] ile sağlanarak uygun INR değerlerine ulaşıldıktan sonra

operasyon planlanmıştır. İkili antiagregan (aspirin ve klopidogrel) kullanan hastalarda tekli antiagregan tedaviye geçilmesine gerek duyulmamış ve operasyonlar ikili antiagregan tedavi altında gerçekleştirilmiştir. Postoperatif dönemde antikoagülan tedavi endikasyonu olmayan tüm hastalara ikili antiagregan (klopidogrel ve aspirin) tedavi başlanmış ve 3. ayın sonunda tek antiagregan ilaç ile tedaviye devam edilmiştir. Tekli antiagregan ilaç tedavisi gastrointestinal intolerans gibi ek problemlerden dolayı aspirin kullanamayan hastalarda klopidogrel, diğer tüm hastalarda ise aspirin ile düzenlenmiştir. Antikoagülan tedavi kullanması gereken hastalarda antikoagülan tedaviye yine 100 mg/gün aspirin ile birlikte devam edilmiştir. Antilipid tedaviye operasyon sonrası bir yıl boyunca devam edilmiş ve sonrasında ölçülen kan lipid değerlerine göre düzenlenmiştir.

Operasyonların tümü lokal infiltrasyon anestezisi ile aynı cerrah tarafından aynı standart teknik kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Operasyonların uygulandığı grupta yaş, cinsiyet, risk faktörleri, cerrahi endikasyonlar, tanı yöntemleri, shunt kullanımı, operasyon süresi, nörolojik olaylar, mortalite ve morbidite, hastanede kalış, drenaj miktarı, ek cerrahi girişim ihtiyacı, kan ve kan ürünü kullanımı değerlendirilmiştir.

Asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyon için stenoz derecesi >%70, semptomatik hastalarda ise >%60 olarak kabul edilmiştir (Resim 1). Asemptomatik hastalar elektif şartlarda opere edilirken, semptomatik hastalarda operasyon zamanlamasının semptomların başlangıcından itibaren 15 gün içinde olmasına özen gösterilmiştir. Ciddi karotis arter stenozuna bağlı hipoperfüzyona sekonder nörolojik bulgular gösteren hastalar acil şartlarda opere edilmişlerdir. Müdahale endikasyonu olan semptomatik bilateral karotis arter stenozu vakalarında operasyon önceliği semptomatik tarafa verilmiştir. Bilateral lezyonlu asemptomatik vakalarda ise, stenoz derecesi yüksek olan taraf öncelikli olarak opere edilmiştir. Bilateral lezyonlar-



**Resim 1:** Karotis stenozu preoperatif BT anjiyografi görüntüsü.

da karşı tarafın operasyonu için en az 7-10 gün süreyle beklenmesi tercih edilmiştir. Kardiyak hastalık ile birlikte karotis arter stenozu bulunan ve eş zamanlı kombine prosedür uygulanan hastalar ile birlikte redo karotis endarterektomi yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

### Anestezi ve Cerrahi yöntemi

Operasyonlar 20 ml'lik enjektörde yarı yarıya hazırlanan prilokain hidroklorür ve bupivakain hidroklorür karışımı kullanılarak lokal infiltrasyon anestezisi ile gerçekleştirildi. Hastaların ağrıdan şikayet etmesi durumunda bu karışımın 2-5 ml'lik dozları tekrarlanarak enjekte edildi. Hastalara lokal infiltrasyon anestezisi sırasında ağrı hissetmemeleri için uygun dozda midazolam ve propofol uygulandı, fakat işlem sırasında tamamen uyanık olmaları istendi. Operasyonun başlangıcında 100-140 mmHg sistolik kan basıncı sağlamak için hipertansif hastalara 5-20 mcg/dk'da intravenöz nitroglicerinin infüzyonu aldı. Nitroglicerinin infüzyonu karotis klemplemesi sırasında kan basıncının 180 mmHg veya üstüne çıkmasına izin vermek için durduruldu ve arteriyotominin kapanmasından sonra yeniden başlatıldı. Kalp hızı, oksijen saturasyonu ve diğer hayati fonksiyonlar takip edildi.

Sternokleidomastoid kasına paralel bir insizyon yapıldı ve common karotis arter, internal karotis arter ve eksternal karotis arter bulundu, serbestleştirildi ve hazırlandı. Karotis sinüs refleksini inhibe etmek amacıyla karotis bifurkasyonuna lidokain (%2) enjekte edildi. 5000 IU heparinin sistemik infüzyonunu takiben, damarlar klemplendi ve hastanın bilinç ve nörolojik durumu, sözel uyarana tepkileri ve kontralateral taraf kol ve bacak hareketleri en az 3 dakika boyunca değerlendirildi. Kros klemp intoleransı

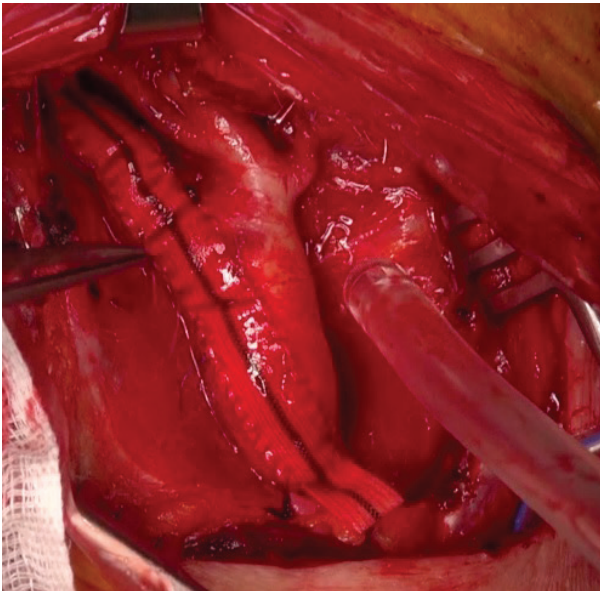
olan hastalarda operasyona Pruitt-Inahara shunt'ı yerleştirilerek operasyona devam edildi. Karotis endarterektomi ana karotis arterden internal karotis artere doğru uzanan longitudinal insizyon ile yapıldı; eversiyon tekniği uygulanmadı. İnternal karotis arter çapı 5 mm'nin üzerinde olan hastalarda arteriotomi primer kapatıldı, 5 mm'den küçük olan hastalarda ise sosyal güvenlik uygulamaları ile ilişkili olarak hastanede mevcudiyet doğrultusunda dakron (Resim 2), PTFE ya da safen ven yaması kullanılarak arteriotomi kapatıldı. Hastaların nörolojik durumundan emin olunduktan sonra, hemostaz ve cilt kapama sırasında hastaları rahatlatmak amacıyla sedasyon dozunda midazolam uygulandı.

### İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler SPSS 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ABD) bilgisayar programı ile profesyonel bir istatistikçi tarafından yapıldı. Veriler standart sapma ile ortalama olarak ifade edildi. Tanımlayıcı verilerin istatistikleri frekans, yüzde oran ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Parametrik olmayan veriler Mann-Whitney U testi ve parametrik değişkenler ise Student-t testi ile analiz edildi. Fisher's testi uygun olmadığı durumda oransal değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı değişkenler Spearmanrank korelasyonu ile değerlendirildi ve değişkenler Pearson korelasyon analizi ile sınıflandırıldı.  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Toplam 417 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalardan 102'si kadın, 315'i erkekti. Ortalama yaş  $64,6 \pm 11,3$  (39-82) yıl olarak hesaplandı. Hastaların 411'inde aktif olarak ya da hayatlarının her hangi bir döneminde uzun süreli sigara içiciliği vardı. Hastalardan 334'ü hipertansif, 33'ü ciddi hiperlipidemik (LDL > 250 mg/dL), 249'u diabetikti. Hastaların 302'sinde koroner arter hastalığı (104 hastada geçirilmiş koroner arter bypass cerrahisi, 118 hastada başarılı koroner arter stent uygulaması yapılmıştı, geri kalan hastalar medikal tedavi ile takip altındaydı), 78'inde konjestif kalp yetmezliği, 219'unda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 73'ünde atrial fibrilasyon, 16'sında tedavi edilmiş malignite (altı hastada lenfoma, yedi hastada akciğer kanseri, üç hastada kronik myelositik lösemi) öyküsü, 13'ünde kronik böbrek yetmezliği vardı. Semptomatik hasta sayısı 346 idi ve semptomlar karotis arter stenozuna bağlı olarak gelişmişti. Hastaların semptomları irdelendiğinde 219 hastada geçici iskemik atak, amourosis fugaks, artan unutkanlık ya da baş dönmesi, 102 hastada hemiparezi, 25 hastada hemipleji mevcuttu. Asemptomatik olup karotis arter darlığı %70'in üzerinde olan ve opere edilen 71 hasta mevcuttu. Bilateral karotis endarterektomi operasyonu 96 hastada uygulandı ve 417 hastada toplamda 513 karotis endarterektomisi gerçekleştirildi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.



**Resim 2:** Arteriotominin dakron yama ile kapatıldığı karotis endarterektomi operasyonuna ait peroperatif görüntü.

**Tablo 1:** Hastaların preoperatif risk faktörleri.

Risk faktörleri	Hasta sayısı (%)
Erkek/kadın	315 (%76)/102 (%24)
Koroner arter hastalığı	302 (%72)
Konjestif kalp yetmezliği	78 (%19)
Atriyal fibrilasyon	73 (%18)
Kronik böbrek yetmezliği	13 (%3)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	219 (%52)
Hipertansiyon	334 (%80)
Diyabetes mellitus	249 (%60)
Bilateral karotis arter stenozu	96 (%23)
Sigara içiciliği	411 (%98)
Hiperlipidemi	33 (%8)
Tedavi edilmiş malignite	16 (%4)
Semptomatik hastalar	346 (%83)

Tüm operasyonlar lokal anestezi ile gerçekleştirildi. Ortalama işlem süresi 84,6±28,7 dakika, karotis klemp süresi 31,2±19,5 dakika olarak hesaplandı. Karotis arter rekonstrüksiyonu primer ya da yama ile yapılan hastalar birbirleri ile karşılaştırıldığında toplam cerrahi süre (yama kullanılan grup: 97,3±11,6 dakika, primer kapatılan grup 54,5±9,2 dakika; p=0,017) ve karotis klemp süreleri (yama kullanılan grup: 26,6±14,0 dakika, primer kapatılan grup 9,8±3,4 dakika; p=0,011) yama kullanılan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. Yama kullanılan hasta sayısı 228 ve toplam kullanılan yama sayısı ise 233 (dakron yama sayısı: 84, PTFE yama sayısı: 113, safen ven yaması sayısı: 36) idi. Karotis arterler klempe edildikten sonra nörolojik instabilite gelişen 31 (%7) hastada shunt kullanımı gerekti. Operasyonlar sırasında hiçbir hastada mortalite ya da nörolojik olay ile karşılaşmadı. Ayrıca operasyonlar sırasında hiçbir hastaya kan ve kan ürünü kullanımına ihtiyaç duyulmadı.

Operasyon sonrası hastane takiplerinde bir hastada (67 yaşında kadın hasta) postoperatif erken dönemde konjestif kalp yetmezliği dekompanse hale geldi. İnotropik destek ve medikal tedaviye rağmen düzelleme sağlanamayan hasta 6. günde kaybedildi. Bir hastada (56 yaşında erkek hasta) ameliyat sonrası 2. günde taburculuk planlanırken ani arrest gelişti. Medikal ve mekanik resüsitasyon ile kardiak aktivite sağlanan hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Hastada sol ana koroner oklüzyonu saptandı ve perkütan anjiyoplasti ile müdahalede bulunuldu. Ancak hasta işlem sonrası 14. saatte kaybedildi. Bir hasta (82 yaşında erkek hasta), operasyon sonrası nörolojik olarak hiçbir sıkıntısı olmamasına rağmen postoperatif 5. saatte ani gelişen bilinç kaybı nedeniyle entübe edildi. Hastaya kraniyal tomografi çekildi ve tomografide yaygın intrakraniyal ka-

nama saptandı. Nöroşirurji ile konsülte edilen hastada girişimsel tedavilerle fayda sağlanamayacağı ve medikal olarak takibin daha doğru olacağını bildirilmesi üzerine yoğun bakımda entübe olarak takibi sürdürüldü. Fakat hasta 3 gün sonra kaybedildi. Bu üç hasta dışında hiçbir hastada postoperatif ilk ay içerisinde mortalite ile karşılaşmadı. Hastalardan 6'sında operasyon sonrası erken dönemde (6 saat-2 gün içinde) kanama nedeniyle eksplorasyon gerekti. Hemostaz sırasında iki hastada kanama odağı tespit edilebilirken geri kalan dört hastada sızma şeklinde dokulardan kanama mevcuttu. Yeniden eksplorasyon gereken ve kanama odağı tespit edilemeyen 6 hastanın 2'si kronik böbrek yetmezliği hastasıydı. Eksplorasyon yapılan hastalardan 5'inde karotis arterler yama (üç hasta PTFE, iki hasta dakron) ile rekonstrükte edilmişti. Postoperatif dönemde üç hastada eritrosit transfüzyonu ihtiyacı gerekti. Transfüzyon yapılan hastalardan ikisinde eksplorasyon yapılmıştı. Bir diğer hastada hematokrit değerinin %23,8 ölçülmesi üzerine transfüzyon yapıldı. Taburcu edilen hiçbir hastada postoperatif ilk ay içinde majör nörolojik olay, kanama, infeksiyon ya da ölüm ile karşılaşmadı. Hastalarla ilgili postoperatif bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Hastaların postoperatif takip özellikleri.

Risk faktörleri	Hasta sayısı (%)
Erken mortalite	3 (%0,7)
Majör inme	-
Re-eksplorasyon	6 (%1)
Postoperatif eritrosit transfüzyonu	3 (%0,7)

## TARTIŞMA

Karotis arter stenozu kardiyovasküler patolojiler arasında sık karşılaşılan bir hastalıktır ve önemli bir sağlık sorunudur. Toplumda 60 yaş üzerindeki kişilerde her hangi bir semptom oluşturmaksızın bireyler arasında %8 gibi yüksek oranlarda görülebilir (6). Karotis arterlerdeki ateroskleroz serebrovasküler olaylar ve bu olaylara ikincil gelişen mortalite ya da morbiditenin önemli ve önlenilebilir bir nedenidir (7). Karotis arter hastalığında inmelerin çoğu emboli kaynaklıdır ve tedavideki asıl amaç inmeye sebep olacak düzensiz yapıdaki plağın ortadan kaldırılmasıdır (8). Literatürde sık sık yenilenen farklı kılavuzlarda belirlenmiş endikasyonlar doğrultusunda kardiyovasküler morbiditenin bu önemli sebebine yönelik tedaviler her geçen gün artarak devam etmektedir.

Karotis arter hastalığı günümüzde endovasküler teknikler kullanılarak ya da cerrahi olarak tedavi edilebilir (2, 9). İlerleyen tıp ve teknolojik gelişmelere rağmen, karotisarterin stent ile tedavisi genellikle yüksek riskli adaylar için tercih edilirken, hastalığın cerrahi tedavisi olan karotis endarterektomisi hala altın standart tedavi seçeneği olarak uygu-



lanmaktadır (4, 10). Kurumumuzda karotis endarterektomi ile ilgili mortalite ve morbidite oranları son derece düşüktür (%1'in altında) ve karotis artere stent uygulamaları açık cerrahiye kaldırmayacak derecede sağlık sorunları olan, re-do prosedür gerektiren, radikal boyun diseksiyonu geçirmiş, boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olan, ya da tek taraflı vokal kord paralizi olan ya da hiçbir şekilde açık cerrahi yöntemleri istemeyen hastaların tedavisinde tercih edilmektedir.

Karotis endarterektomisi genel anestezi ile yapılabileceği gibi bölgesel blok (lokal infiltrasyon anestezisi, servikal blok, karotis kılıfı bloğu ...vs.) yöntemleri ile de gerçekleştirilebilir (2). Uygulanabilen anestezi yöntemlerinin birbirlerine olan üstünlükleri gösterilebilmiş değildir (11). Her yöntemin çeşitli avantaj ve dezavantajları vardır. Örneğin genel anestezinin en önemli avantajı serebral metabolik hızı azaltarak ek serebral koruma sağlamasıdır. Yapılacak kan gazı ölçümleri ile sağlanan arteriyel oksijen ve karbondioksit kontrolü ile serebral kan akımının düzenlenmesine aracılık edebilir (2). Cerrah ve hasta için genel anestezi ek konfor sağlamaktadır. Ancak; ciddi kardiyak ve pulmoner sorunları olan yüksek riskli hastalar için genel anestezi, entübasyonun getireceği pulmoner komplikasyonlar, anestetik ilaçların miyokardı deprese etmesi gibi yan etkileri nedeniyle her zaman güvenli olmayabilir (2,5).

Anestezi alanında ve özellikle rejyonel blok tekniklerindeki ilerlemeler, özellikle el altında daha sık bulundurulabilen ultrasonografi gibi teknolojilerin kullanımının artması ile birlikte karotis endarterektomisini lokal-rejyonel tekniklerle gerçekleştiren merkezlerin sayısı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır (5). Her ne kadar hasta ve operatör için bazen konforlu olamayabilse de lokal anestezinin en önemli avantajı işlem ve özellikle karotis klempajı sırasında hastaların anlık nörolojik monitörizasyonuna izin vermesidir. Transkranyel doppler, serebral oksimetre, elektroensefalografi ve karotis güdük basıncı monitörizasyonu gibi teknikler ile karşılaştırıldığında anlık nörolojik monitörizasyon tartışmasız altın standart yöntemdir (12). Kliniğimizde karotis endarterektomi için tercih edilen başlıca anestezi tekniği sayılan avantajlarından ötürü lokal infiltrasyon anestesidir. Hastaların ağrı duymaları durumunda ek doz anestetik madde enjeksiyonları ile sürdürülmüştür. Özellikle karotis arterler klemp edildiği dönemlerde hastaların uyanık olmaları sağlanarak hastalar nörolojik olarak takip edilmişler ve gerektiğinde shunt uygulamasına gidilmiştir. Bunun yanı sıra, klempler kaldırıldıktan sonra hasta konforu için anestezi ekibi tarafından çeşitli intravenöz ajanlar kullanılarak hastaların uygun şekilde rahat ettirilmeleri sağlanmaktadır.

Karotis endarterektomi sırasında shunt kullanılması ya da kullanılmaması konusunda literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır. Shunt kullanımının inme de dahil arter duvarında harabiyet gibi çeşitli komplikasyonlara yol

açabileceği bildirilmiştir (13). Bazı yazarlar operasyonları sırasında hiçbir zaman shunt uygulamanın gerekmediğini bildirirken, rutin olarak shunt kullanarak operasyonlarını gerçekleştiren ekipler de mevcuttur. Shunt gereksiminin en önemli belirteci Willis poligonudur ve Willis poligonu sayesinde yeterli kollateral sirkülasyonu bulunan hastalarda shunt ihtiyacı olmamaktadır (12, 14). Spekülasyonların aksine, karşı karotis arter tarafının oklüde ya da dar olup olmamasının shunt ihtiyacı ile alakası yoktur. Willis poligonunun yeterliliği karotis endarterektomi operasyonu öncesi anjiyografik tekniklerle değerlendirilebileceği gibi operasyon sırasında hastaların bilinç açıklığı ve lezyonun karşı tarafındaki ekstremitelerdeki hareketleri, transkranyel doppler, elektroensefalografi, serebral oksimetre değerlerine bakarak da belirlenebilir (5). Ancak, shunt kullanımı, shunt'ın yerleştirilmesi sırasında ve işlem süresince, hasta, operatör ve anestezi ekibinde yarattığı stres, cerrahi alanı daraltması ya da sayılan oluşabilecek komplikasyonları nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Pratiğimizde uyguladığımız lokal anestezi ve hastaların anlık nörolojik monitörizasyonu sayesinde selektif olarak shunt kullanmayı tercih ettik. Her ne kadar shunt yerleştirilmesi sırasında geçen süre hastalar açısından iyi tolere edilebilse de karotis arter stenozu olan küçük bir grup hastanın karotis klempajına toleransının olmadığı bilinmektedir ve bu hasta grubunda saniyelik klemp süreleri bile nörolojik komplikasyon açısından önem arz etmektedir (2). Uyguladığımız lokal anestezi sayesinde bu grup hastalarda da karotis endarterektomi operasyonunu güvenle gerçekleştirebildik.

Literatür ile karşılaştığımızda her ne kadar risk faktörleri açısından benzer hasta grubumuz olsa da postoperatif dönemde karşılaştığımız komplikasyon oranları, mortalite ve morbidite, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ile toplam sağlık hizmetleri maliyeti göz önünde bulundurulduğunda genel anestezi ile gerçekleştirilen gruplara nazaran uyguladığımız lokal anestezi tekniğinin olumlu etkilerini gördük. Ayrıca, yama ile arter rekonstrüksiyonunun gerekliliği açısından anestezi yönteminin alakası olmadığını da gösterebildik.

#### **Çalışmanın sınırlandırıcıları**

Çalışmanın ana sınırlandırıcı faktörü karotis endarterektomi işlemleri sırasında rutin olarak objektif serebral monitörizasyon tekniklerine (serebral oksimetre, transkranyel doppler, elektroensefalografi) baş vurulmamış olması ve hastaların sorulara ve komutlara verdikleri yanıtlar doğrultusunda anlık nörolojik monitörizasyonları ile işlemlerin uygun şekilde sürdürülmüş olmasıdır. Diğer bir sınırlayıcı faktör çalışmanın retrospektif özellikte olmasıdır. Çalışma süresi olan 15 yıllık periyottaki (2002-2017 yılları arası) toplam hasta sayısı (417 hasta) nispeten küçüktür ve sınırlandırıcı faktörler arasında sayılabilir. Bir diğer sınırlandırıcı faktör, bu yazıda hastalarla ilgili erken dönemin (postoperatif 1 ay) sunuluyor olmasıdır ve uzun dönem

takip sonuçları daha geniş serilere ulaşıldığında yeniden değerlendirilecektir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, karotis endarterektomi operasyonunda uygulanan lokal anestezi, hastaların anlık olarak nörolojik monitörizasyonları sayesinde güvenli bir şekilde ve aynı zamanda hasta ile cerrah için yeterli konfor sağlanarak gerçekleştirilebilir. Literatürde genel anestezi ile gerçekleştirilen karotis endarterektomi operasyonlarına benzer genel komplikasyonlar saptanmış olsa da, lokal anestezi-nin hastane ve yoğun bakımda kalış süresi ile sağlık hizmetleri harcamaları üzerine olumlu etkilerinin olduğuna inanılmaktadır.

**Etik Komite Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan etik onayı alınmamıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- O.Ü.; Veri Toplama- O.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- O.Ü.; Yazı Taslağı- O.Ü.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.Ü.; Son Onay ve Sorumluluk- O.Ü.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- O.Ü.; Data Acquisition- O.Ü.; Data Analysis/Interpretation- O.Ü.; Drafting Manuscript- O.Ü.; Critical Revision of Manuscript- O.Ü.; Final Approval and Accountability- O.Ü.

**Conflict of Interest:** Author declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Author declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Ugurlucan M, Akay HT, Erdinc I, Oztas DM, Conkbayir C, Aslim E, et al. Anticoagulation Strategy in Patients with Atrial Fibrillation after Carotid Endarterectomy. Acta Chir Belg 2019;119(4):209-16. [CrossRef]
2. Ugurlucan M, Filik ME, Caglar IM, Zencirci E, Sayin OA, Aydinler O, et al. Carotid endarterectomy using a "home-constructed" shunt for patients intolerant to cross-clamping. Surg Today 2015;45(3):284-9. [CrossRef]
3. Bilen B, Sener LT, Albeniz I, Sezen M, Unlu MB, Ugurlucan M. Determination of Ultrastructural Properties of Human Carotid Atherosclerotic Plaques by Scanning Acoustic Microscopy, Micro-Computer Tomography, Scanning Electron Microscopy and Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy. Sci Rep. 2019;9(1):679. [CrossRef]
4. Beyaz MO, Ugurlucan M, Oztas DM, Meric M, Conkbayir C, Agacfidan A, et al. Evaluation of the relationship between plaque formation leading to symptomatic carotid artery stenosis and cytomegalovirus by investigating the virus DNA. Arch Med Sci Atheroscler Dis 2019;4:e19-e24. [CrossRef]
5. Kalko Y, Kafali E, Aydin U, Kafa U, Kosker T, Basaran M, et al. Surgery of the carotid artery: local anaesthesia versus general anaesthesia. Acta Chir Belg 2007;107(1):53-7. [CrossRef]
6. Erdiñç İ, Öztaş DM, Demir İ, Uğurlucan M, Akay HT. Atrial fibrilasyon ve karotis arter darlığı birlikteliğinde karotis endarterektomi sonrası medikal tedavi deneyimi. Turk J Vasc Surg 2018;27(2):85-90.
7. Öztaş DM, Uğurlucan M, Akay HT, Erdiñç İ, Aydın K, Alpagut U. Atrial Fibrilasyonu Olan ve Karotis Endarterektomisi Geçiren Hastalarda Postoperatif Antikoagulan ve Antiagregan Stratejisi - Tek Merkez Tecrübesi. J Ist Faculty Med 2019;82(4):174-9. [CrossRef]
8. Kanber EM, Ugurlucan M, Sahin M, Saribal D, Alpagut U. Do standard carotid artery endarterectomy and primary closure technique cause early restenosis in diabetic patients? Arch Med Sci Atheroscler Dis 2017;2:e103-e107. [CrossRef]
9. Bereznyakova O, Dewar B, Dowlathshahi D, Howard V, Hamel C, Gocan S, et al. Benefit of carotid revascularisation for women with symptomatic carotid stenosis: protocol for a systematic review. BMJ Open 2019;9(11):e032140. [CrossRef]
10. Öztaş DM, Uğurlucan M, Önal Y, Sencer S, Alpagut U. Lokalize internal karotis arter diseksiyonunda cerrahi tedavi. Turk J Vasc Surg 2018;27(3):154-8.
11. Kim JW, Huh U, Song S, Sung SM, Hong JM, Cho A. Outcomes of Carotid Endarterectomy according to the Anesthetic Method: General versus Regional Anesthesia. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2019;52(6):392-9. [CrossRef]
12. Ugurlucan M, Onal Y, Oztas DM, Canbay C, Demir I, Sayin OA, et al. Cerebral Protection with a Temporary Ascending Aorta-External Carotid Artery Bypass during Common Carotid Artery Revascularization. Ann Vasc Surg 2018;46:368.e13-368.e17. [CrossRef]
13. Kret MR, Young B, Moneta GL, Liem TK, Mitchell EL, Azarbal AF, et al. Results of routine shunting and patch closure during carotid endarterectomy. Am J Surg 2012;203(5):613-7. [CrossRef]
14. Ugurlucan M, Onal Y, Oztas DM, Sayin OA, Aydin K, Alpagut U. How to Clamp and Bypass if There Is Single Artery Supply to the Head and That Contains Severe Stenosis? Ann Thorac Surg 2017;103(3):e293-e295. [CrossRef]

# EVALUATION OF CYBERBULLYING AND MULTIDIMENSIONAL PERCEIVED SOCIAL SUPPORT LEVELS IN HIGH SCHOOL STUDENTS OF TURKEY

## LİSE ÖĞRENCİLERİNDE SİBER ZORBALIK VE ÇOK BOYUTLU ALGILANAN SOSYAL DESTEK DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seval ÇALIŞKAN PALA<sup>1</sup> , Alaettin ÜNSAL<sup>1</sup> , Gülsüm ÖZTÜRK EMİRAL<sup>2</sup> , Zeynep DEMİRTAŞ<sup>1</sup>   
Sevil AKBULUT ZENCİRCİ<sup>1</sup> , Mustafa TÖZÜN<sup>3</sup> , Didem ARSLANTAŞ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Public Health, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul Bahçelievler District Health Directorate, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Izmir Katip Celebi University, Medical Faculty, Department of Public Health, Izmir, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** S.Ç.P. 0000-0002-9815-8425; A.Ü. 0000-0001-8353-1605; G.Ö.E. 0000-0001-8781-4127; Z.D. 0000-0002-0403-7199; S.A.Z. 0000-0002-5308-9737; M.T. 0000-0002-7557-432X; D.A. 0000-0002-5263-3710

**Cite this article as:** Caliskan Pala S, Unsal A, Ozturk Emiral G, Demirtas Z, Akbulut Zencirci S, Tozun M, et al. Evaluation of cyberbullying and multidimensional perceived social support levels in high school students of Turkey. J Ist Faculty Med 2021;84(1):104-12.  
doi: 10.26650/IUITFD.2019.0106

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the prevalence of cyberbullying and to evaluate the perceived social support levels.

**Material and Method:** This study was conducted on 2937 high school students studying in the city centre of Eskişehir. The questionnaire used in the study includes some sociodemographic characteristics of the students, the questions of Cyberbullying Inventory-II and the questions of the Multidimensional Perceived Social Support Scale. A Chi-square test, Logistic Regression Analysis and the Mann Whitney U test were used for analysis.

**Results:** The prevalence of cyberbullying among high school students consists of 65.3%. The prevalence of cyberbullying especially increases among men with a history of mental disorder, long internet usage, any social media account and who feel stronger on the internet. The frequency of cyberbullying is lower among students with high family support.

**Conclusion:** Cyberbullying is an important public health problem among high school students. In order to prevent and detect cyberbullying, training and awareness-raising should be provided for students, parents and teachers. Families, especially the children, should be provided with the necessary social support by the relevant authorities.

**Keywords:** Cyberbullying, Social support, High school students

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmada lise öğrencileri arasında siber zorbalık sıklığının saptanması, ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin ve algılanan sosyal destek düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Eskişehir il merkezinde öğrenim gören 2937 lise öğrencisi üzerinde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmada kullanılan anket formu, öğrencilerin bazı sosyodemografik özelliklerini, siber zorbalık ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenleri, Siber Zorbalık Envanteri-II'nin sorularını ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeğinin sorularını içermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Analizler için Ki-kare testi, Lojistik Regresyon Analiz (Backward Wald) ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda lise öğrencileri arasında siber zorbalık sıklığı %65,3 olarak saptanmıştır. Erkeklerde, ruhsal bir hastalık öyküsü olanlarda, internet kullanım süresi uzun olanlarda, sosyal bir medya hesabı olanlarda, internet ortamında kendini daha güçlü hissedenlerde siber zorbalık sıklığı artış göstermektedir. Yüksek aile desteği olan öğrencilerin ise siber zorbalık sıklığının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Siber zorbalık lise öğrencilerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Siber zorbalığın önlenmesi ve tespit edilmesi amacıyla öğrencilere, ebeveynlere ve öğretmenlere yönelik eğitimlerin yapılması ve farkındalıkların artırılması sağlanmalıdır. Aile başta olmak üzere çocuklara tüm çevresi tarafından gerekli sosyal destek sağlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Siber zorbalık, Sosyal destek, Lise öğrencileri

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** sevalclskn@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 23.12.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 13.05.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 14.05.2020 • **Accepted/Kabul:** 29.06.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

## INTRODUCTION

Using the Internet, which provides many opportunities such as easy access to desired information, playing games and chatting with friends, is becoming more common especially among children and young people. The internet provides users with an environment where they can exhibit some hostile and aggressive behavior as well as fun and harmless behavior. Therefore, it has brought along various problems besides the many benefits it offers to individuals. One of the problems that adolescents and children are exposed to is cyberbullying (1).

Cyberbullying is defined as a hostile or aggressive behavior that individuals or groups perform in a repetitive manner with the aim of harming or disturbing others through electronic or digital media (1). Cyberbullying and peer bullying are similar in that they contain repetitive and aggressive behavior. The difference between cyberbullying and peer bullying is, in peer bullying, aggressive behavior depends on power difference, but this is not the case with cyberbullying (2). In cyberbullying, the victim is often an individual who cannot easily defend himself. Cyberbullies use technological devices such as embarrassing, humiliating, harassing, intimidating or threatening the victims via web pages, text messages, social networks and emails (3). The behaviors of cyberbullying are direct and indirect. Direct cyberbullying is a type of cyberbullying in which the victim is directly involved, such as sending infected files, sending negative content (pictures, videos, etc.), threatening. Indirect cyberbullying behavior can occur without the victim's knowledge, such as gossiping about a person, spreading rumors, pretending to be someone else, revealing information or pictures about someone (4).

The major risk factors known for cyberbullying are; being male, prolonged use of the internet, previous exposure to cyberbullying, low self-esteem and the presence of some mental disorders (5-7). In some studies, it was reported that the prevalence of cyberbullying among young people varies between 10.3% and 34.8%. The incidence of cyberbullying among adolescents in the study conducted in Turkey is between 6.4% and 47.6% (10, 11).

Cyberbullying has become an important public health problem as it negatively affects the mental health and well-being of young people (12). Studies have reported that individuals exposed to cyberbullying have higher levels of substance use, depression, suicidal thoughts and behavior, lower school success, and these students have problems with school attendance (13, 14). Cyberbullying causes significant economic losses in addition to the problems it creates in the individual. A New Zealand study reported that cyberbullying costs 444 million dollars annually (15).

Cyberbullying is associated with the individual's relationships with its social environment and perceived social support from the surroundings (16, 17). Farmer&Farmer has defined social support as "processes of social exchange that contribute to the development of individuals' behavioral patterns, social cognitions, and values" (18). In a study by Calvete et al. it is reported that cyberbullying increases when adolescents have reduced perceived social support level from their environment (19).

The aim of this study is to determine the prevalence of cyberbullying among high school students and some variables thought to be related to cyberbullying and to evaluate the perceived social support level.

## MATERIAL AND METHOD

The study is a cross-sectional study conducted on the high school students in Eskişehir from 01 April 2018 till 31 July 2018. Before conducting the study, the approval of the ethics committee and the Eskişehir Provincial Directorate of National Education was obtained.

According to the data of Eskişehir Provincial Directorate of National Education; approximately 40,000 students are studying in 40 high schools in Eskişehir. The sample size was calculated as 1040 with 50% prevalence, 95% confidence interval and 3% margin of error. Since our study uses a cluster sampling method, the design effect of 2 is applied. Therefore, the sample size was increased to 2080. Each high school was accepted as a cluster and the schools included in the study were determined by drawing lots. The total number of students in the selected schools is 3547.

A questionnaire was prepared by using the literature in accordance with the aim of the study (6-9). The questionnaire included some sociodemographic characteristics of the students, some variables thought to be related to cyberbullying, the questions of Revised Cyberbullying Inventory-II (RCBI-II) and the questions of the Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSSS).

The necessary permissions and appointments were obtained from the administrations of the schools to collect data.

The necessary permissions and appointments were obtained from the administrations of the schools to collect data. On the pre-organized days and hours, the students were gathered in their classes with the help of school counselors. The students were informed by the researchers of the subject and purpose of the study and filled the pre-prepared questionnaires. The study group consisted of 2937 students (82.8%) who were present in the schools and accepted to participate in the study. The study was conducted totally on a voluntary basis.

### Revised cyberbullying inventory-II

It was developed by Erdur-Baker and Kavşut in 2007 in order to evaluate the levels of cyberbullying and revised twice by Topçu and Erdur-Baker in 2010 and 2018 (20, 21). The scale is made up of 10 Likert type questions. The answers given to the questions are evaluated as "no" 1 point, "once" 2 points, "2-3 times" 3 points and "more than 3 times" 4 points. The scores that can be obtained from the scale vary between 10-40, and those who score 11 and above are accepted as cyberbullies.

### Multidimensional perceived social support scale

MPSSS was developed by Zimet et al. so as to assess the perceived social support levels of the students (22). Validity and reliability study of the MPSSS in Turkish was conducted by Eker and Arkar in 2001 (23). The 7-point Likert-type scale consists of 12 questions and has 3 sub-dimensions: Family Support (4 items), Friend Support (4 items) and a Significant Other Support (4 items). The answers given to the questions ranges between "very strongly disagree" 1 point and "very strongly agree" 7 points. The scores that can be obtained from each sub-dimension vary between 4-28 and the total scores from the scale vary between 12-84. The level of perceived social support increases with the scores obtained from both the sub-dimensions and the total of the scale.

The mental states of the students were investigated with the questioned "Do you have any mental disorders known in your past?". Students were informed about personality types. If they are fussy, excited, impatient they are asked to choose type A, if they were quiet, calm, patient, they were asked to choose type B.

Statistical analysis was performed with *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15.0*. The frequency values were presented as in number and percentage (n, %). The average values were presented as mean and standard deviation ( $\bar{x} \pm sd$ ) and maximum and minimum values (max, min). The conformity assessment of the data's normal distribution was made by the Shapiro-Wilk test. The Chi-square test, Logistic Regression Analysis (Backward Wald), the Mann Whitney U test and the Kruskal-Wallis test were used for analysis. The p value of  $p \leq 0.05$  was accepted for statistical significance.

## RESULTS

In our study, 54.3% (n=1595) of the students were male and 45.7% (n=1342) were female. Their ages ranged from 13 to 20 years with a mean age of  $16.0 \pm 1.23$  years. The majority of the students were studying in 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> grades in Anatolian high schools and the most common income level was stated as moderate. The prevalence of cyberbullying was 65.3% (n=1917). Cyberbullying was found to be higher among students who were studying at Anatolian High School ( $p=0.001$ ), were male ( $p=0.020$ ),

had type A personality ( $p=0.001$ ), and whose mother and father had high school and above education level ( $p=0.001$ ). Table 1 shows the distribution of cyberbully and non-cyberbully groups according to some socio-demographic characteristics.

In this study, 11.6% of the students had a history of mental disorder, 39.9% use the internet for 3-6 hours daily, 85.5% use internet every day, 78.7% had their own room at home, 87.0% of them had their own mobile phones, 97.4% of them stated that they had a social media account. In the study group, it was found that the frequency of WhatsApp users was 28.3%, Instagram users was 27.2%, Facebook users was 19.7% and Snapchat users was 14.7%.

Table 2 shows the distribution of cyberbullying and non-cyberbullying in the study group according to some variables that are thought to be related to cyberbullying level.

The prevalence of cyberbullying was higher in students with a history of mental disorder ( $p=0.001$ ), who spent more hours on the internet ( $p=0.001$ ), with higher daily internet usage, who have their own room in the house ( $p=0.010$ ) and who have their own mobile phones ( $p=0.007$ ). Frequency of cyberbullying was found to be high in those who had social media accounts, who accepted friendship requests of people they didn't know on social networks, who had more friends on social networks, who felt more powerful than real life on social networks, and who had a history of having problems with someone on the internet.

The results of the Logistic Regression Analysis, which were formed with the variables found to be related to cyberbullying in the analyzes (gender, parental education status, personality type, history of mental disorder, internet usage time per day, having own room at home, having own cell phone, presence of a social media account, accepting friendship of people who they do not know on social networks, number of friends on the social network compared to social life, feeling more powerful than real life on social networks, having a problem with someone on the internet) are given in Table 3.

In the multiple regression analysis, the probability of cyberbullying was 1.29 times higher (CI=1.06-1.57) for those whose mothers' education level was secondary school and above, 2.34 times (CI=1.62-3.38) for those with type A personality, 1.78 times (CI=1.39-2.27) for those with a history of any mental disorder, 1.62 times (CI=1.30-2.02) for those with social media accounts, 1.40 times (CI=1.13-1.74) for those who have more friends on a social network compared to social life and 2.48 times (CI=1.99-3.10) for those who felt more powerful than real life on social networks.

**Table 1:** Distribution of cyberbully and non-cyberbully groups according to some sociodemographic characteristics.

Sociodemographic characteristics	Cyberbullying			Test value X <sup>2</sup> ; p
	No n (%) <sup>a</sup>	Yes n (%) <sup>a</sup>	Total n (%) <sup>b</sup>	
<b>High school</b>				
Anatolian High School	536 (31.5)	1163 (68.5)	1699 (57.9)	<b>18.038;0.001</b>
Vocational High School	353 (39.3)	546 (60.7)	899 (30.6)	
Imam Hatip High School	131 (38.6)	208 (61.4)	339 (11.5)	
<b>Grade</b>				
9 <sup>th</sup> -10 <sup>th</sup>	596 (33.8)	1169 (66.2)	1765 (60.1)	1.804;0.179
11 <sup>th</sup> -12 <sup>th</sup>	424 (36.2)	748 (41.6)	1172 (39.9)	
<b>Age group (year)</b>				
≤15	328 (32.6)	678 (67.4)	1006 (34.3)	3.610; 0.307
16	288 (36.5)	501 (63.5)	769 (26.8)	
17	238 (34.7)	447 (65.3)	681 (23.3)	
≥18	166 (36.3)	291 (63.7)	457 (15.6)	
<b>Gender</b>				
Female	496 (37.0)	846 (63.0)	1342 (45.7)	<b>5.423; 0.020</b>
Male	524 (32.9)	1071 (67.1)	1595 (54.3)	
<b>Type of personality</b>				
Type A	399 (30.4)	913 (69.6)	1312 (44.7)	<b>19.502;0.001</b>
Type B	621 (38.2)	1004 (61.8)	1625 (55.3)	
<b>Family type</b>				
Nuclear	855 (35.3)	1569 (64.7)	2424 (82.5)	3.328; 0.189
Extended	110 (34.2)	212 (65.8)	322 (11.0)	
Fragmented	55 (28.8)	136 (71.2)	191 (6.5)	
<b>Mother's education level</b>				
Secondary school and lower	728 (37.4)	1216 (62.6)	1944 (66.2)	<b>18.756; 0.001</b>
High school and above	292 (29.4)	701 (70.6)	993 (33.8)	
<b>Father's education level</b>				
Secondary school and lower	520 (38.7)	824 (61.3)	1344 (45.8)	<b>17.152; 0.001</b>
High school and above	500 (31.4)	1093 (68.6)	1593 (54.2)	
<b>Family income status</b>				
High	363 (35.4)	661 (64.6)	1024 (34.9)	1.457; 0.483
Middle	638 (34.6)	1208 (65.4)	1848 (62.9)	
Low	19 (28.4)	48 (71.6)	67 (2.3)	
<b>Total</b>	1020 (34.7)	1917 (65.3)	2937 (100.0)	

a: row percentage b: column percentage

The average score of Multidimensional Perceived Social Support Scale in the study group was 58.67±17.03 (min=12; max=84). The mean score of MPSSS sub-domains was 21.61±6.56 (min=4; max=28) for family sup-

port, 20.60±6.95 (min=4; max=28) for friend support, and 16.75±8.43 (min=4; max=28) for significant other support. The prevalence of cyberbullying was lower in students with higher family support. No relationship

**Table 2:** Distribution of cyberbullying and non-cyberbullying in the study group according to some variables thought to be related to cyberbullying level

Some variables thought to be related to cyberbullying	Cyberbullying			Test value X <sup>2</sup> ; p
	No n (%) <sup>a</sup>	Yes n (%) <sup>a</sup>	Total n (%) <sup>b</sup>	
<b>Mental disorder history</b>				
Yes	68 (20.0)	272 (80.0)	340 (11.6)	<b>36.801; 0.001</b>
No	952 (36.7)	1645 (63.3)	2597 (88.4)	
<b>Internet usage time per day</b>				
≤ 3 hours	471 (46.5)	541 (53.5)	1012 (34.5)	<b>106.181;0.001</b>
3-6 hours	368 (31.4)	803 (68.6)	1171 (39.9)	
>6 hours	181 (24.0)	573 (76.0)	754 (25.7)	
<b>Frequency of internet usage</b>				
Everyday	801 (31.9)	1711 (68.1)	2512 (85.5)	<b>106.181; 0.001</b>
2-3 times a week/2-3 times a month	219 (51.5)	206 (48.5)	425 (14.5)	
<b>Having their own room at home</b>				
Yes	775 (33.5)	1535 (66.5)	2310 (78.7)	<b>6.641; 0.010</b>
No	245 (39.1)	382 (60.9)	627 (21.3)	
<b>Having their own mobile phone</b>				
Yes	643 (37.6)	1067 (62.4)	1710 (88.1)	<b>7.235;0.007</b>
No	102 (44.3)	128 (55.7)	230 (11.9)	
<b>Restriction of internet use by the family</b>				
Yes	355 (36.8)	609 (63.2)	964 (32.8)	2.782;0.095
No	665 (33.7)	1308 (66.3)	1973 (67.2)	
<b>Having social media account</b>				
No	979 (34.2)	1882 (65.8)	2861 (97.4)	<b>12.712; 0.001</b>
Yes	41 (53.9)	35 (46.1)	76 (2.6)	
<b>Accepting friendship requests of people they don't know in social media</b>				
Yes	234 (23.1)	780 (76.9)	1014 (34.5)	<b>92.764; 0.001</b>
No	786 (40.9)	1137 (59.1)	1923 (65.5)	
<b>Number of friends in social network compared to social life</b>				
More	335 (28.1)	858 (71.9)	1193 (40.6)	<b>40.495; 0.001</b>
Same	445 (40.3)	660 (59.7)	1105 (37.6)	
Less	240 (37.6)	399 (62.4)	639 (21.8)	
<b>Feeling more powerful than real life in social networks</b>				
Yes	246 (26.8)	672 (73.2)	918 (31.3)	<b>37.064;0.001</b>
No	774 (38.3)	1245 (61.7)	2019 (68.7)	
<b>Problem with any person on the internet</b>				
Yes	195 (18.0)	890 (82.0)	1085 (36.9)	<b>213.142;0.001</b>
No	825 (44.5)	1027 (55.5)	1852 (63.1)	
<b>Total</b>	1020 (34.7)	1917 (65.3)	2937 (100.0)	

a: row percentage b: column percentage

**Table 3:** Results of Logistic Regression Analysis with variables found to be related to cyberbullying (last step).

Variables	$\beta$	SE <sup>a</sup>	p	OR <sup>b</sup>	%95 CI <sup>c</sup>
<b>Mother's education level (reference: Secondary school and lower)</b>					
High school and upper	0.255	0.100	<b>0.011</b>	1.290	1.060-1.570
<b>Type of personality (reference: Type B)</b>					
A type	0.852	0.188	<b>0.001</b>	2.344	1.622-3.388
<b>Mental disorder history (reference: No)</b>					
Yes	0.577	0.124	0.001	1.780	1.396-2.270
<b>Having any social media account (reference: No)</b>					
Yes	0.486	0.124	<b>0.001</b>	1.625	1.307-2.021
<b>Number of friends in social network compared to social life (reference: Same)</b>					
More	0.340	0.111	<b>0.002</b>	1.405	1.131-1.747
<b>Feeling more powerful than real life in social networks (reference: No)</b>					
Yes	0.911	0.113	0.001	<b>2.488</b>	<b>1.992-3.107</b>
<b>Constant</b>	-0.700	0.126	0.001	-	-

SE<sup>a</sup>: Standard error, OR<sup>b</sup>: Odd's ratio, %95 CI<sup>c</sup>: Confidence interval

**Table 4:** The scores obtained from the Multidimensional Perceived Social Support Scale subdomains of the study group with and without cyberbullying.

Cyberbullying	Perceived social support subdomain		
	Family support Median (min-max)	Friends support Median (min-max)	Significant other support Median (min-max)
<b>No</b>	25.0 (4.0-28.0)	22.0 (4.0-28.0)	16.0 (4.0-28.0)
<b>Yes</b>	23.0 (4.0-28.0)	22.0 (4.0-28.0)	17.0 (4.0-28.0)
<b>Total</b>	23.0 (4.0-28.0)	22.0 (4.0-28.0)	16.0 (4.0-28.0)
<b>Test value (z; p)</b>	<b>5.865; 0.001</b>	0.180; 0.857	<b>4.134; 0.001</b>

was found between the subdomains of friends support. The significant other support of students increases the frequency of cyberbullying. No correlation was found between the cyberbullying and total score of the MPSSS ( $r=0.012$ ,  $p=0.513$ ).

Table 4 shows the scores obtained from the Multidimensional Perceived Social Support Scale subdomains of the study group with and without cyberbullying.

## DISCUSSION

Cyberbullying is an important public health problem because of violent behavior such as threats and insults against their peers in students, adversely affecting social relations with others (24). Social support is a key element for the prevention and coping with the increasing cyberbullying (20, 25).

The prevalence of cyberbullying among high school students was 65.3%. Studies show that approximately 10-75% of school-age children are cyberbullies (26-28). The reasons for the different results reported in various studies include the fact that the diagnostic methods used in the studies are not standardized and that the individuals making up the population study have different socioeconomic and cultural characteristics.

It is known that males are more prone to traditional bullying owing to their gender's role, thus cyberbullying is more likely to occur in males as well (21). Similar to our result, it's been reported in many studies that males take part in cyberbullying more than females (27, 29-31). In a study by Keith and Martin, cyberbullying was reported to be higher among female students (32). On the other hand, Erdur-Baker and Kavşut reported that there was no difference between the genders (20). The differences



in the results may be due to the fact that cyberbullying has different aspects than traditional bullying. Females are vulnerable when verbal bullying against their female peers, and the roles assigned to females and males vary according to society.

It is possible that students with a high level of parental education level are less likely to become cyberbullies by directing them toward safer use of the Internet (33). However, in our study, the prevalence of cyberbullying was found to be higher in parents with high school and above education level. Makri-Botsari and Karagianni reported that there was no relationship between the parental education level and cyberbullying prevalence (34). If parents with high education levels use technological devices frequently due to their busy work lives, it can be thought that the child can see them as a role model. In this case, if the child uses the technological devices incorrectly, it may increase the likelihood of cyberbullying.

The cyberbullying is expected to increase as internet usage time increases (20). In our study, it was realized that the cyberbullying increased as internet usage time increased. Similar results have been reported in the literature (20, 27). There is an increase in interest in social media accounts among students as internet usage increases (35). In the study group, cyberbullying was higher among students with a social media account.

It is possible that mental disorders such as depression, behavior disorder and anti-social personality may lead to cyberbullying due reasons ayrı such as making it difficult for young people to adapt to society and resulting in aggressive behavior (36, 37). In our study, cyberbullying was higher in students with a history of a mental disorder. Similar results have been also reported in some studies (38-40).

Yaman and Peker reported that those who felt better and stronger on the internet, who had a good time, and those who improved their social relations more easily tended to cyberbullying (41). Similarly, in our study, the prevalence of cyberbullying was found to be 2.3 times higher in those who felt stronger in social networks than in real life. Similar results have been reported in the literature (42, 43). It is possible for students to feel more powerful on social networks and increase their tendency to be cyberbullies because they can easily say what they normally couldn't tell each other in real life and pretend to be someone else.

It is clear that those who are cyberbullies have poor social adaptation, have difficulty in making friends, have poor relations with their classmates and therefore need more social support (31). Studies have been reported that those with negative social relations have a higher tendency to become a cyberbully (26, 29). It can be said that it has a protective effect from cyberbullying as it provides reassurance,

positive effects and self-efficacy if social support shows continuity. In our study, it was found that the frequency of cyberbullying was lower among the students whose family support was reported to be high. In a study conducted by Dehue et al. the cyberbullying among individuals with higher family support was lower (44).

Ritakallio et al. reported that adolescents with special human support had less depression and antisocial behavior (45). Consequently, cyberbullying, which is closely related to mental disorders, is expected to be less common in individuals with significant other support. In our study, it was found that significant other support increases cyberbullying. In a study by Heiman, Olenik-Shemesh and Eden, it was reported that students without significant other support were more likely to cyberbully (25). Because a particular definition of special person differs from person to person, it may have caused different interpretations.

### Limitations and strengths

Since this study is a cross-sectional study, it is limited in revealing the cause-effect relationship. The study was conducted on a sample group. Therefore there may be a lack of representation due to the selection of the clustering sampling method. But the design effect of 2 was applied and the sample size was increased to limit the lack of representation. In this study, it was not possible to evaluate cyber victimization because the necessary permissions could not be obtained. Only cyberbullying was assessed. However, this study may be accepted as one of the few studies that investigated the cyberbullying issue among adolescents in Turkey. Additionally, conducting this study on 14 different schools, and on a sample size of nearly 3000 students would have strengthened our study.

### CONCLUSION

Cyberbullying is an important public health problem among high school students. Some variables were found to be related to cyberbullying (male gender, A-type personality, high parental education level, history of mental disorder, high internet usage time, presence of own room, presence of own cell phone, presence of a social media account, unfamiliarity in social networks, friendship, having more friends on social networks than in real life, feeling stronger on the internet, having a problem with someone on the internet, low family support). The policy makers should work on promoting a healthier internet environment for the students. In addition, cyberbullying is less common among students with high family support. In order to prevent and detect cyberbullying, training and awareness-raising should be provided for students, parents and teachers. Families, especially the children, should be provided with the necessary social support by the relevant authorities. Further studies are also needed to reveal the relationship between cyberbullying and social support.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval, dated 24.04.2018 and numbered 25403353-050.99-E.43225, was obtained from Eskişehir Osmangazi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Data Acquisition- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Data Analysis/Interpretation- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Drafting Manuscript- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Critical Revision of Manuscript- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Final Approval and Accountability- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Technical or Material Support- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Supervision- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 24.04.2018 tarih ve 25403353-050.99-E.43225 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Veri Toplama- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Veri Analizi/Yorumlama- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Yazı Taslağı- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Son Onay ve Sorumluluk- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Malzeme ve Teknik Destek- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.; Süpervizyon- S.Ç.P., A.Ü., G.Ö.E., Z.D., S.A.Z., M.T., D.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Tokunaga RS. Following you home from school: A critical review and synthesis of research on cyberbullying victimization. *Comput Human Behav* 2010;26(3):277-87. [CrossRef]
2. Kaya I, Alyanak B. Akran Zorbalığı. *Türkiye Klinikleri Child Psychiatry-Special Topics* 2018;4(3):34-41.
3. Smith PK, Mahdavi J, Carvalho M, Fisher S, Russell S, Tippett N. Cyberbullying: Its nature and impact in secondary school pupils. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49(4):376-85. [CrossRef]
4. Vandebosch H, Van Cleemput K. Cyberbullying among youngsters: Profiles of bullies and victims. *New media Soc* 2009;11(8):1349-71. [CrossRef]
5. Patchin JW, Hinduja S. Cyberbullying and self-esteem. *Journal of School Health* 2010;80(12):614-21. [CrossRef]
6. Selkie EM, Kota R, Chan Y-F, Moreno M. Cyberbullying, depression, and problem alcohol use in female college students: a multisite study. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2015;18(2):79-86. [CrossRef]
7. Walrave M, Heirman W. Cyberbullying: Predicting victimisation and perpetration. *Children & Society* 2011;25(1):59-72. [CrossRef]
8. Slonje R, Smith PK. Cyberbullying: Another main type of bullying? *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol* 2008;49(2):147-54. [CrossRef]
9. Zhou Z, Tang H, Tian Y, Wei H, Zhang F, Morrison CM. Cyberbullying and its risk factors among Chinese high school students. *Sch Psychol Int* 2013;34(6):630-47. [CrossRef]
10. Ayas T, Horzum MB. On Being Cyber Bully and Victim among Primary School Students. *Elementary Education Online* 2012;11(2):369-80.
11. Topcu Ç, Erdur-Baker Ö. The revised cyberbullying inventory (RCBI): Validity and reliability studies. *Procedia Soc Behav Sci* 2010;5:660-4. [CrossRef]
12. Spears BA, Taddeo CM, Daly AL, Stretton A, Karklins LT. Cyberbullying, help-seeking and mental health in young Australians: Implications for public health. *Int J Public Health* 2015;60(2):219-26. [CrossRef]
13. Goebert D, Else I, Matsu C, Chung-Do J, Chang JY. The impact of cyberbullying on substance use and mental health in a multiethnic sample. *Matern Child Health J* 2011;15(8):1282-6. [CrossRef]
14. Price M, Dalglish J. Cyberbullying: Experiences, impacts and coping strategies as described by Australian young people. *Youth Studies Australia* 2010;29(2):51.
15. Sense Partners Data Logic Action, Cyberbullying in New Zealand (2018). Retrieved from <https://www.netsafe.org.nz/wp-content/uploads/2019/11/Cyberbullying-in-New-Zealand-Societal-Cost.pdf>
16. Cross D, Barnes A, Papageorgiou A, Hadwen K, Hearn L, Lester L. A social-ecological framework for understanding and reducing cyberbullying behaviours. *Aggress Violent Behav* 2015;23:109-17. [CrossRef]
17. Peker A, Eroğlu Y. Ergenlerde Algılanan Sosyal Destek ve Siber Zorbalığa Eğilim Arasındaki İlişkiler: Arkadaştan ve Öğretmenden Algılanan Sosyal Desteğin Aracı Rolü. *Electronic Turkish Studies* 2015;10(3):759-78. [CrossRef]
18. Danielsen AG, Samdal O, Hetland J, Wold B. School-related social support and students' perceived life satisfaction. *The Journal of Educational Research* 2009;102(4):303-20. [CrossRef]
19. Calvete E, Orue I, Estévez A, Villardón L, Padilla P. Cyberbullying in adolescents: Modalities and aggressors' profile. *Comput Human Behav* 2010;26(5):1128-35. [CrossRef]
20. Erdur-Baker Ö, Kavşut F. Akran Zorbalığının Yeni Yüzü: Siber Zorbalık. *Eurasian Journal of Educational Research (EJER)*. 2007;27:31-42.
21. Erdur-Baker Ö. Cyberbullying and its correlation to traditional bullying, gender and frequent and risky usage of internet-mediated communication tools. *New Media Soc* 2010;12(1):109-25. [CrossRef]

22. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The multidimensional scale of perceived social support. *J Pers Assess* 1988;52(1):30-41. [\[CrossRef\]](#)
23. Eker D, Arkar H, Yaldız H. Factorial structure, validity, and reliability of revised form of the multidimensional scale of perceived social support. *Turkish Journal of Psychiatry* 2001;12(1):17-25. [\[CrossRef\]](#)
24. David-Ferdon C, Hertz MF. Electronic media, violence, and adolescents: An emerging public health problem. *J Adolesc Health* 2007;41(6):S1-5. [\[CrossRef\]](#)
25. Heiman T, Olenik-Shemesh D, Eden S. Cyberbullying involvement among students with ADHD: Relation to loneliness, self-efficacy and social support. *Eur J Spec Needs Educ* 2015;30(1):15-29. [\[CrossRef\]](#)
26. Juvonen J, Gross EF. Extending the school grounds?-Bullying experiences in cyberspace. *Journal of School Health* 2008;78(9):496-505. [\[CrossRef\]](#)
27. Özdemir M, Akar F. Lise öğrencilerinin siber-zorbalığa ilişkin görüşlerinin bazı değişkenler bakımından incelenmesi. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi* 2011;4(4):605-26.
28. Schneider SK, O'Donnell L, Stueve A, Coulter RW. Cyberbullying, school bullying, and psychological distress: A regional census of high school students. *Am J Public Health* 2012;102(1):171-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Akbulut Y, Eristi B. Cyberbullying and victimisation among Turkish university students. *Australasian Journal of Educational Technology* 2011;27(7):1155-70. [\[CrossRef\]](#)
30. Li Q. New bottle but old wine: A research of cyberbullying in schools. *Comput Human Behav* 2007;23(4):1777-91. [\[CrossRef\]](#)
31. Nansel TR, Overpeck M, Pilla RS, Ruan WJ, Simons-Morton B, Scheidt P. Bullying behaviors among US youth: Prevalence and association with psychosocial adjustment. *Jama* 2001;285(16):2094-100. [\[CrossRef\]](#)
32. Keith S, Martin ME. Cyber-bullying: Creating a culture of respect in a cyber world. *Reclaiming Children and Youth* 2005;13(4):224-8.
33. Accordino DB, Accordino M, editors. *Bullying: Focusing on several environments*. 8th EPNAPE Conference; 2011.
34. Makri-Botsari E, Karagianni G. Cyberbullying in Greek adolescents: The role of parents. *Procedia Soc Behav Sci* 2014;116:3241-53. [\[CrossRef\]](#)
35. Kircaburun K, Kokkinos CM, Demetrovics Z, Király O, Griffiths MD, Çolak TS. Problematic online behaviors among adolescents and emerging adults: Associations between cyberbullying perpetration, problematic social media use, and psychosocial factors. *Int J Ment Health Addict* 2019;17(4):891-908. [\[CrossRef\]](#)
36. Hinduja S, Patchin JW. Bullying, cyberbullying, and suicide. *Arch Suicide Res* 2010;14(3):206-21. [\[CrossRef\]](#)
37. Seals D, Young J. Bullying and victimization: Prevalence and relationship to gender, grade level, ethnicity, self-esteem, and depression. *Adolescence* 2003;38(152):735-47.
38. Jung Y-E, Leventhal B, Kim YS, Park TW, Lee S-H, Lee M, et al. Cyberbullying, problematic internet use, and psychopathologic symptoms among Korean youth. *Yonsei Med J* 2014;55(3):826-30. [\[CrossRef\]](#)
39. Perren S, Dooley J, Shaw T, Cross D. Bullying in school and cyberspace: Associations with depressive symptoms in Swiss and Australian adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2010;4(1):28. [\[CrossRef\]](#)
40. Sourander A, Klomek AB, Ikonen M, Lindroos J, Luntamo T, Koskelainen M, et al. Psychosocial risk factors associated with cyberbullying among adolescents: A population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(7):720-8. [\[CrossRef\]](#)
41. Yaman E, Peker A. Ergenlerin siber zorbalık ve siber mağduriyete ilişkin algıları. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2010;11:819-33.
42. Arıcak T, Siyahhan S, Uzunhasanoglu A, Saribeyoglu S, Ciplak S, Yilmaz N, et al. Cyberbullying among Turkish adolescents. *Cyberpsychol Behav* 2008;11(3):253-61. [\[CrossRef\]](#)
43. Patchin JW, Hinduja S. Bullies move beyond the schoolyard: A preliminary look at cyberbullying. *Youth Violence and Juvenile Justice* 2006;4(2):148-69. [\[CrossRef\]](#)
44. DeHue F, Bolman C, Völlink T. Cyberbullying: Youngsters' experiences and parental perception. *Cyberpsychol Behav* 2008;11(2):217-23. [\[CrossRef\]](#)
45. Ritakallio M, Luukkaala T, Marttunen M, Pelkonen M, & Kaltiala-Heino R. Comorbidity between depression and antisocial behaviour in middle adolescence: The role of perceived social support. *Nord J Psychiatry* 2010;64(3):164-71. [\[CrossRef\]](#)

# MOLEKÜLER VE GELENEKSEL YÖNTEMLERLE TANIMLANARAK UZUN SÜRE SAKLANMIŞ STOK CANDIDA KÖKENLERİNİN MALDI-TOF MS İLE ANALİZİ

## MALDI-TOF MS ANALYSIS OF LONG-TERM STORED STOCK CANDIDA STRAINS IDENTIFIED BY MOLECULAR AND CONVENTIONAL METHODS

Tuğrul HOŞBUL<sup>1</sup> , Fatih ŞAHİNER<sup>1</sup> , Ramazan GÜMRAL<sup>1</sup> , Sinem KAYA<sup>2</sup> , Bayhan BEKTÖRE<sup>3</sup> ,  
Kemal TEKİN<sup>2</sup> , Şinasi Taner YILDIRAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Alanya, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** T.H. 0000-0002-0150-4417; F.Ş. 0000-0002-3488-0339; R.G. 0000-0002-2303-8234; S.K. 0000-0003-3911-5342; B.B. 0000-0002-1225-7693; K.T. 0000-0002-6610-6540; Ş.T.Y. 0000-0003-3897-4401

**Cite this article as:** Hoşbul T, Sahiner F, Gumral R, Kaya S, Bektore B, Tekin K, et. al. MALDI-TOF MS analysis of long-term stored stock *Candida* strains identified by molecular and conventional methods. J Ist Faculty Med 2021;84(1):113-9. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0009

### ÖZET

**Amaç:** Son yıllarda *Candida* türlerine bağlı enfeksiyon oranlarında artış gözlenmesi ve antifungal duyarlılık sonuçlarının türlere göre farklılıklar sergilemesi gibi nedenlerle, *Candida* izolatlarının hızlı ve doğru bir şekilde tür düzeyinde tanımlanması gerekli hale gelmiştir. Bu çalışmada, MALDI-TOF MS yönteminin, geleneksel ve moleküler yöntemler ile tür düzeyinde tanımlanmış ve uzun süre -20°C'de saklanmış *Candida* klinik izolatlarını tanımlamadaki etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, 10 yıldan daha uzun süredir -20°C'de saklanan, canlandırma işlemi yapılmamış ve API® ID 32C, CHROMagar *Candida* ile PCR-RFLP gibi çeşitli yöntemlerle tanımlanmış 28 *Candida* izolatı dahil edildi. İzolatlar yeniden pasajlandı ve MALDI-TOF MS ile analiz edildi. Daha önce tür düzeyinde tanımlanamayan bir izolat ile MALDI-TOF MS skoru düşük olan diğer bir izolat ITS dizileme ile analiz edildi. Ayrıca çalışma izolatlarımız ile rutin kültürlerden izole edilmiş 57 *Candida* suşuna ait MALDI-TOF MS skorları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** MALDI-TOF MS analizinde 11 (%39,3) izolat için tür düzeyinde ve 15 (%53,6) izolat için cins düzeyinde güvenilir tanımlama elde edilirken, iki izolat güvenilir tanımlama sınırlarının dışında kalmıştır. Çeşitli yöntemlerle ile tanımlanan 28 izolatın tamamında, MALDI-TOF MS yöntemi ile farklı skorlar elde edilse de tür düzeyinde doğru tanımlama yapılmıştır.

**Sonuç:** MALDI-TOF MS uzun süre saklanmış stok *Candida* izo-

### ABSTRACT

**Objective:** In recent years, the rapid and accurate identification of *Candida* isolates at species level has been of great importance for reasons such as increased incidence of infections due to *Candida* species and differing antifungal susceptibilities by species. Herein, we aimed to investigate the efficacy of the MALDI-TOF MS method in the identification of *Candida* clinical isolates stored at -20°C for years.

**Material and Method:** Twenty eight *Candida* strains stored at -20°C for more than 10 years without any recultivation and identified by various methods such as API® ID 32C, CHROMagar *Candida* and PCR-RFLP were included in the study. Isolates were subcultured and analysed by MALDI-TOF MS. An unidentified isolate at the species level previously and another isolate with low MALDI-TOF MS score were analyzed by ITS sequencing. Additionally, MALDI-TOF MS scores of 57 *Candida* strains isolated from routine cultures were compared with study isolates.

**Results:** Of them, 11 (39.3%) isolates were identified at the species level and 15 (53.6%) were identified at the genus level, while two isolates were outside the reliable identification limits by MALDI-TOF MS. MALDI-TOF MS yielded an accurate identification at the species level in all 28 isolates identified by various methods even though different scores were obtained.

**Conclusion:** MALDI-TOF MS is a cost effective, easy to use, fast and reliable method compared with the conventional and

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** tugrulhosbul@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 28.01.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 08.07.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 09.07.2020 • **Kabul/Accepted:** 20.07.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 28.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

latlarının tanımlanmasında geleneksel ve RFLP gibi moleküler yöntemler ile kıyaslandığında kolaylıkla kullanılabilir, düşük maliyetli, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Çalışmaya alınan izolatlar sınırlı sayıda olmakla birlikte, MALDI-TOF MS ile yapılan analizlerde *Candida* türleri için alınan düşük skor değerlerinin tanımlamada yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** *Candida*, MALDI-TOF MS, tanımlama

molecular methods for identification of stock *Candida* isolates preserved for many years. In conclusion, although a limited number of stock *Candida* isolates were included in the study, low identification scores for *Candida* isolates may be valuable in the MALDI-TOF MS analysis.

**Keywords:** *Candida*, MALDI-TOF MS, identification

## GİRİŞ

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı, bu enfeksiyonlar için risk altındaki bireylerin sayısındaki artış nedeniyle önemli ölçüde artmıştır (1). *Candida* türleri tüm hastane kaynaklı invaziv mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir ve yaklaşık %75-88'inden sorumludurlar. Risk altındaki hastalarda neden oldukları fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle önemli morbidite ve mortalite sebebidirler (2, 3). *Candida* türleri özellikle geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçlarla tedavi edilen, kalıcı vasküler kateteri bulunan, parenteral nutrisyon ile beslenen, abdominal cerrahi uygulanmış ve immünoşüpresif tedavi altındaki yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının önde gelen nedenleri arasındadır (4). Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında, en sık karşılaşılan tür *Candida albicans* (*C. albicans*) olmak üzere, *Candida* türleri dördüncü veya beşinci sırada yer almaktadır (3, 5). *C. albicans* hala kandidemiye neden olan en yaygın *Candida* türü olmasına rağmen, son yıllarda, farklı antibiyotik duyarlılık profillerine sahip *albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklıkları artma eğilimindedir (1, 6, 7). Kandidemiyle ilişkili mortalite oranlarının yüksekliği (%34-40) ve atfedilebilir ölüm oranlarındaki yüksekliğin uygun antifungal tedavinin gecikmesiyle ilişkilendirilmiş olması, tür düzeyinde tanının hızlı ve doğru olarak yapılmasını kritik derecede önemli kılmaktadır (5, 8).

MALDI-TOF MS (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry*) yöntemi, son zamanlarda klinik laboratuvarlarda mikroorganizmaların tanımlanması amacıyla kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir analitik yöntemdir (9). Protein profillerini analiz ederek bakteri ve mantarları da içeren çeşitli mikroorganizmaları tanımlamak için kullanılan hızlı bir yöntem olan MALDI-TOF MS 1980'lerin ortalarında geliştirilmiş ve 1990'ların ortalarında ise mikrobiyolojik tanımlamalar için kullanılmaya başlanmıştır (8, 9). Bu yöntem ile bakteri veya mayaların tanımlanması, kütle spektrumlarının ölçülmesini ve elde edilen verilerle mevcut veri tabanı (*referans kütüphanesi*) üzerindeki veriler arasında bir karşılaştırma yapılması ve kütle spektrumları arasındaki en yakın eşleşmeye göre tür veya cins düzeyinde sonuç alınması prensibi ile yapılmaktadır (9, 10). Moleküler ağırlıkları 2000 ila 20000 Da arasında değişen ribozomal proteinlerin biyo-belirteçler olarak kullanıldığı proteomik profil analiz temelli bu sistemle, birbirine yakın ilişkili olan ve

sadece moleküler yöntemlerle birbirlerinden ayırt edilebilen *Candida* türlerinin bu fizikokimyasal metotla da hızlı ve güvenilir bir şekilde ayırt edilebildiği bildirilmiştir (8). Yöntem, kullanılan referans kütüphanesinin genişliği ve derinliği ile doğrudan ilişkili olarak bazı izolatları düşük skorla tanımlayabilmekte veya kabul edilebilir düzeyde tanımlayamamaktadır ve bu durum yöntemin önemli bir kısıtlılığı olarak karşımıza çıkmaktadır (10).

Bu çalışmanın amacı, laboratuvarımız stok kültür koleksiyonunda bulunan, 10 yılı aşkın bir süredir çözdürme işlemi yapılmamış, klasik fenotipik ve moleküler yaklaşımlarla tür düzeyinde tanımlamaları ayrıntılı olarak yapılmış olan klinik *Candida* izolatlarında MALDI-TOF MS analizinin etkinliğini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen ve geleneksel ve moleküler yöntemlerle tanımlandıktan sonra 10 yıldan daha uzun bir süredir laboratuvarımızda -20°C'lik derin dondurucuda stoklanan 28 *Candida* izolatı dahil edilmiştir. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (Etik kurul onay numarası: 19/271). İzolatların önce steril Sabouraud dekstroz sıvı besiyerine ekimleri yapılmış ve 37°C'lik etüvde, 48-72 saat inkübasyonu takiben Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerine tek koloni pasajları yapılmıştır. Çalışma izolatlarının geçmiş dönem tanımlanmasında germ tüp testi, klamidospor oluşturma, API® ID 32C (BioMerieux, Fransa) ve CHROMagar *Candida* (CAC; BBL, Fransa) besiyeri kullanımı gibi yöntemlerin yanı sıra, moleküler yaklaşım olarak PCR-RFLP (*Restriction fragment length polymorphism*) metodu kullanılmıştır. PCR-RFLP yönteminde ITS gen bölge ürünleri Msp I (SibEnzyme®, Rusya) ve Bln I (Roche Diagnostics®, Almanya) enzimleri ile kesilerek agaroz jelde yürütülmüş ve UV ışık altında görüntülenmiştir.

## MALDI-TOF MS analizi

MALDI-TOF MS analizi izolatların doğrudan Sabouraud agar plakalarından elde edilen taze kültürlerinden yapılmıştır. *Candida* izolatlarının bir günlük ve iki günlük kültürlerinden alınan koloniler 96 noktalı paslanmaz çelik plaka üzerine sürüldü. Plaka üzerinde ekstraksiyon, her noktanın 1 µl %70'lik formik asit çözeltisi ile kaplanması ve numunelerin 5 dakika boyunca kurumaya bırakılması

siyla gerçekleştirildi. Daha sonra her bir numuneye 1 µl CHCA matrisi (α-siyano-4-hidroksisünamik asit) pipetlen-di ve MALDI-TOF MS ile analiz öncesi havada kurutuldu. Kuruma sonrası plaka MALDI-TOF kütle spektrometrisi cihazına (Bruker, Almanya) yüklendi. Spektrum analizi için Bruker Biotyper 3.1 yazılım programı ve kütüphanesi (versiyon 4613) kullanıldı. Üretici firma talimatlarına göre skoru ≥2,0 olan örnekler tür düzeyinde kabul edilebilir tanımlama, ≥1,7 ile 2,0 arasında olanlar cins düzeyinde başarılı tanımlamalar olarak yorumlanırken, skoru <1,7 olan örnekler ise tür veya cins düzeyinde başarısız identifikasyon olarak kabul edilmektedir.

### Dizi analizi

PCR-RFLP ve geleneksel yöntemlerle tür düzeyinde kesin tanımlaması yapılamayan bir izolat ile MALDI-TOF MS ile yapılan ilk tanımlamada başarısız olunan bir izolat için sekans analizi yapıldı. ITS1 (F) 5'-TCCGTAGGTGAACCT-GCGG-3' ve ITS4 (R) 5'-TCCTCCGCT TATTGATATGC-3' primerleri kullanılarak her iki izolatın *intergenic spacer* gen bölgeleri termal döngü cihazı kullanılarak çoğaltıldı ve çoğaltılan PCR ürünleri sekanslandı. Her bir izolat için *Bioedit* yazılım programı ile düzenlenen DNA dizileri GenBank BLAST, NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) veri tabanı üzerinde yapılan sekans analizi ile değerlendirildi.

### Veri analizi

MALDI-TOF MS ile farklı tarihlerde yapılan analizlerde elde edilen sonuçların yanı sıra, başarısız tanımlama ile sonuçlanan okumalarda cihazın belirttiği olası tür ve cinslere ait skorlar da incelenerek bu sonuçlar stoklama öncesi yapılan moleküler ve geleneksel yöntem sonuçları ile karşılaştırıldı. Temel istatistiksel hesaplamalar yapılarak sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık ise  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan ve stoklanmadan önce geleneksel ve moleküler yöntemlerle tanımlaması yapılan 28 stok *Candida* izolatın tür dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de 28 numarada belirtilen izolat, geçmiş yıllarda tanımlaması tam olarak yapılamadığı için stoklarda *C. lusitanae* veya *C. intermedia* şeklinde inkomplet olarak tanımlanan bir izolat şeklinde yer almış ve MALDI-TOF MS yöntemi ve dizi analizi sonucunda bu türün *C. haemulonii* olduğu saptanmıştır.

MALDI-TOF MS yöntemi ile bazı izolatlar için en az iki ek tanımlama yapılmasına gerek duyulmasına rağmen en son değerlendirme sonuçlarına göre, iki izolat (Tablo 1; 4 ve 20 numaralı) hariç izolatların 26'sı için 1.7 skor değerinin üzerinde sonuç elde edilirken, iki izolat için tanımlama skorları bu değer altındadır. Bu izolatlardan biri (Tablo 1; 4 numaralı izolat) ilk okuma sırasında tanımlanamazken, ikinci okumada 1.644 skoru ile *C. albicans* olarak

tanımlanmış, ikinci okumada MALDI-TOF MS sisteminin yaptığı eşleştirmeler ile sunduğu ardışık ilk 9 olasılığının tümü *C. albicans* olarak bulunmuştur. Diğer izolat (Tablo 1; 20 numaralı izolat) ise geçmiş yıllarda API® ID sistemi ve PCR-RFLP ile daha önce *C. parapsilosis* olarak tanımlanmış olmasına rağmen, MALDI-TOF MS ile 1.697 tanımlama skoru alınmış ve MALDI-TOF MS sisteminin bu izolat için sunduğu olasılıkların ardışık ilk 17'si *C. parapsilosis* olarak bulunmuştur.

Yukarıda bahsedilen iki izolat haricinde daha önce geleneksel ve moleküler yöntemler ile tam olarak tanımlanamayan bir tür için (Tablo 1; 28 numaralı izolat) MALDI-TOF MS yöntemi ile de ilk okumada başarısız sonuç elde edilmiştir. İlk iki skor 1.604 ve 1.594 olarak bulunmuş ve ilk 10 olasılıktan sekizi *C. haemulonii* olarak elde edilmiştir. Bu izolat için önceki API® ID 32C ile elde edilen iki ayrı okuma sonuçlarında 24. saatteki okumada "*unacceptable profile*" olmak üzere olası tür tanımlamaları *C. sake*, *C. globosa* ve *C. melibiosica*, 48. saatteki okumada yine "*unacceptable profile*" olarak olası tür tanımlamaları *C. intermedia*, *C. lusitanae*, *C. sake*, *C. melibiosica* olarak belirlenmişti. PCR-RFLP ile elde edilen bant büyüklüklerinin *C. intermedia* ve *C. lusitanae* için olanlara yakın olması nedeni ile bu tür daha önce kesin olmayacak biçimde *C. intermedia* veya *C. lusitanae* olarak tanımlanmıştı. Elde edilen sonuçların kesin olmaması nedeniyle bu izolat için dizi analizi yöntemi uygulanmış ve ITS1 - ITS4 gen bölgesi sekans dizisinin GenBank BLAST değerlendirmesi sonucunda bu izolat *C. haemulonii* olarak tanımlanmıştır (GenBank: KU896954.1). Bu izolatın ilk değerlendirmeden 15 gün sonra yapılan yeni pasajlarının MALDI-TOF MS analizinde ise skor 1.990 olarak bulunmuş ve ilk on ardışık olasılığın *C. haemulonii* olduğu görülmüştür.

MALDI-TOF MS analizinde sorun yaşanan bir diğer tür bir *C. albicans* izolatı (Tablo 1; 1 numaralı izolat) olmuştur. Bu izolat geleneksel ve moleküler yöntemlerle daha önce *C. albicans* olarak tanımlanmıştı. İzolat ilk okuma sırasında tanımlanamazken ikinci okumada 1.635 skor ile sistemin sunduğu ardışık ilk altı olasılığın beşi *C. albicans* olarak verilmiştir. MALDI-TOF MS analizinin kriterleri karşılamaması nedeni ile bu izolat için de dizi analizi yöntemine başvuruldu ve izolatın ITS1 - ITS4 gen bölgesi sekans dizisinin GenBank BLAST ile değerlendirilmesi sonucunda *C. albicans* için uyumlu olarak bulundu (GenBank JN606277.1). Bu izolatın ilk okumalardan 15 gün sonra ve yeni pasajları kullanılarak yapılan MALDI-TOF MS analizlerinde ise tanımlama skoru 1.708 olan ve ilk 10 ardışık olasılığın *C. albicans* olduğu tanımlama sonucu elde edilmiştir.

Çalışmamız suşları ile rutin labortuvar kültürlerinden izole edilmiş çeşitli türde 57 *Candida* izolatına ait MALDI-TOF MS tanımlama skorları karşılaştırdığımızda, çalışma izolatlarının tanımlama skorları genel olarak rutin laboratuvar izolatlarımızın tanımlama skorlarına göre daha yüksek

**Tablo 1:** Moleküler ve geleneksel yöntemlerle tiplendirme sonuçları ve MALDI-TOF MS verileri.

Nu.	Tüm yöntemlere göre tanımlama	Klinik örnek	Germ tüp	CAC	API ID 32C	PCR RFLP (bln-1) <sup>+</sup>	PCR RFLP (msp-1)	MALDI-TOF MS	Dizi analizi
1	<i>C. albicans</i>	idrar	A	A	A	A	A	1.708 (A)**	A
2	<i>C. albicans</i>	kan	A	A	A	A	A	1.937 (A)	-
3	<i>C. albicans</i>	kan	A	A	A	A	A	2.077 (A)	-
4	<i>C. albicans</i>	kan	A	A	A	A	A	1.644 (A)*	-
5	<i>C. glabrata</i>	idrar	non-A	G	G	-	G	1.99 (G)	-
6	<i>C. glabrata</i>	idrar	non-A	G	G	-	G	2.096 (G)	-
7	<i>C. glabrata</i>	idrar	non-A	G	G	-	G	2.287 (G)	-
8	<i>C. glabrata</i>	idrar	non-A	G	G	-	G	2.057 (G)	-
9	<i>C. glabrata</i>	yara	non-A	G	G	-	G	2.06 (G)	-
10	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	2.072 (P)	-
11	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	1.917 (P)	-
12	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	1.929 (P)	-
13	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	2.134 (P)	-
14	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	1.816 (P)	-
15	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	1.782 (P)	-
16	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	2.065 (P)	-
17	<i>C. parapsilosis</i>	v.kat.	non-A	diğer***	P	-	P	1.983 (P)	-
18	<i>C. parapsilosis</i>	v.kat.	non-A	diğer***	P	-	P	1.768 (P)	-
19	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	1.995 (P)	-
20	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	1.697 (P)	-
21	<i>C. parapsilosis</i>	kan	non-A	diğer***	P	-	P	1.807 (P)	-
22	<i>C. parapsilosis</i>	yara	non-A	diğer***	P	-	P	1.858 (P)	-
23	<i>C. tropicalis</i>	idrar	non-A	T	T	-	T	1.776 (T)	-
24	<i>C. tropicalis</i>	kan	non-A	T	T	-	T	1.781 (T)*	-
25	<i>C. tropicalis</i>	kan	non-A	T	T	-	T	2.026 (T)	-
26	<i>C. tropicalis</i>	v.kat.	non-A	T	T	-	T	2.033 (T)	-
27	<i>C. krusei</i>	balgam	non-A	K	K	-	K	2.052 (K)*	-
28	<i>C. haemulonii</i>	kan	non-A	diğer***	?	-	?	1.990 (H)**	H

Kısaltmalar: A: *C. albicans*. non-A: *C. albicans* dışı, *C. dubliniensis* ve *C. africana* dışı (germ tüp oluşturmayan) türler. G: *C. glabrata*. H: *C. haemulonii* K: *C. krusei*. P: *C. parapsilosis*. T: *C. tropicalis*. CAC: CHROMagar *Candida*. v.kat.: Vasküler kateter.

\*Katı besiyerine ikinci pasaj sonrası elde edilen okuma sonucu. \*\*İlk iki pasaj sonrası yapılan okumalar başarısız olunca, izolatlar ikinci kez sıvı besiyerine ve sonrasında katı besiyerine pasajlanarak okutuldu.

\*\*\**C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* ve *C. kefyr* dışındaki bir tür. + bln-1 restriksiyon enzim analizi yalnızca *C. albicans* ve *C. dubliniensis* ayrımı için kullanılmıştır.

değerlerde bulundu. Ayrıca rutin laboratuvar izolatları ile karşılaştırıldığında çalışma izolatlarının tanımlama skorlarının ATCC standart suşların tanımlama skorlarına daha yakın değerlerde olduğu görüldü (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Sayıları 200'e ulaşan ve yirmiden fazla türü insan enfeksiyonları ile ilişkili olan *Candida* türlerinin tür düzeyinde tanımlanmasında duyarlılıkları, tanımlama spektrumları,

maliyetleri, tanımlama süreleri, iş gücü ve özel cihaz ve yetiştirilmiş personel gereksinimleri önemli ölçüde değişkenlik gösteren çok sayıda farklı yöntem kullanılmaktadır (7, 8, 12, 13). *Albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklığındaki artış ve antifungal direnç profilinin türlere göre değişkenlik göstermesi, mortalite oranlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilen antifungal tedaviye erken başlanması açısından, tür düzeyinde tanımlamanın hızlı ve doğru olarak yapılmasının önemini artırmıştır (14, 15).

**Tablo 2:** MALDI-TOF MS tanımlama skorlarının türlere göre ortalama değerleri.

Çalışma izolatları	MALDI-TOF MS Skoru	Rutin laboratuvar izolatları*	MALDI-TOF MS Skoru	Standart suşlar***	MALDI-TOF MS Skoru
<i>C. albicans</i>	1.842 [4]	<i>C. albicans</i>	1.738 [29]	<i>C. albicans</i> ATCC**	1.867 [3]
<i>C. glabrata</i>	2.098 [5]	<i>C. glabrata</i>	1.917 [7]	<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	1.633 [1]
<i>C. parapsilosis</i>	1.909 [13]	<i>C. parapsilosis</i>	1.772 [7]	<i>C. parapsilosis</i> ATCC**	2.051 [2]
<i>C. tropicalis</i>	1.904 [4]	<i>C. tropicalis</i>	1.922 [8]	<i>C. tropicalis</i> NRRL Y-12968	1.963 [1]
<i>C. krusei</i>	2.052 [1]	<i>C. krusei</i>	1.819 [4]	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	2.075 [1]
<i>C. haemulonii</i>	1.990 [1]	-	-	-	-

\*30 günlük sıralı olarak seçilmiş rutin laboratuvar izolatlarımıza ait veriler.

\*\**C. albicans* ATCC 10231, 24433 ve 90028. *C. parapsilosis* ATCC 22019 ve 90018.

Not: Köşeli parantez içindeki rakamlar ortalama skor değeri hesaplanan izolat sayısını göstermektedir.

\*\*\*Standart suşlara ait skorlar laboratuvarımızda gerçekleştirilen başka bir çalışmaya ait verilerdir (11).

Bu çalışmada geleneksel yöntemler, API® ID 32C gibi yarı otomatize bir sistem ve PCR-RFLP gibi moleküler yöntemler ile önceden tanımlanarak stoklanan 28 *Candida* izolatının daha sonra canlandırılarak MALDI-TOF MS ile analizi değerlendirilmiştir. Daha önceki çalışmaları tür düzeyinde tanımlanamamış veya MALDI-TOF MS tanımlama skoru güvenilir aralıkta olmayan izolatların ITS gen bölgesi dizi analizi de yapılarak MALDI-TOF MS sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına genel olarak baktığımızda germ tüp testi, klamidospore oluşturma, API® ID 32C ve CHROMagar *Candida* besiyerindeki koloni görünümü gibi geleneksel yöntemler ve 3 farklı primer ve iki farklı enzimin kullanıldığı PCR-RFLP yöntemlerinin tümü ile karşılaştırıldığında MALDI-TOF MS tanımlama sisteminin maliyet-etkinliği ve tür spektrumunun genişliği ile bu yöntemlerin bir adım önünde olduğunu görüyoruz. Bahsedilen diğer yöntemlerle tür düzeyinde tanımlanamayan ve MALDI-TOF MS ile *C. haemulonii* olarak tanımlanan izolatın dizi analizi verileri MALDI-TOF MS analiziyle alınan sonucu doğrulamıştır. Ribozomal proteinlerin biyo-belirteç olarak kullanıldığı proteomik temelli bir yöntem olan MALDI-TOF MS'in birbirine genetik olarak çok yakın olan *Candida* türlerini dahi ayırt etmede oldukça güvenilir olduğu literatürde bildirilmektedir (8, 16, 17) Sahip olduğu dirençli profil nedeniyle son yıllarda dünya genelinde tür düzeyinde tanımlanmasının önem kazandığı *C. auris*'in MALDI-TOF MS ile tanımlanmasının araştırıldığı bir çalışmada, MALDI-TOF MS, daha önce Vitek 2 otomatize sistemi ile *C. haemulonii* veya *C. famata* olarak tanımlanmış 102 izolatın tamamını tür düzeyinde doğru olarak (*C. auris*: 90, *C. haemulonii*: 6, *C. haemulonii* var. *vulnera*: 1, *C. duobushaemulonii*: 5) tanımlamıştır (16).

Yatan hastalarda etkenin tanımlanması için gerekli olan zaman, enfeksiyon nedeniyle mortalite oranlarını etkileyen önemli bir belirleyicidir. Ölüm oranları ve hasta başı mali-

yet hızlı tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla belirgin olarak azaltılabilir (8). ITS gen bölgelerinin büyüklük farklılıklarına göre veya PCR-RFLP temelli testler ile, tür tanımlaması belirli türlerin birbirinden ayırt edilmesi için yararlı olsa da bu yaklaşımlar insan enfeksiyonları ile ilişkili *Candida* türlerinin geneli için maliyet-etkin yöntemler olmaktan uzak kalmaktadır (7, 18). Kullanılan restriksiyon enzimine göre değişmek üzere, RFLP yöntemi ile bazı türler birbirinden kolayca ayırt edilebilirken, sık karşılaşılan bazı türler de dahil olmak üzere PCR ürünlerinin enzim kesimi sonrası yürütülmeleri ile elde edilen jel görüntüleri ile tür ayırımı yapmak güç olabilmektedir (19, 20).

Rutin tanı laboratuvarlarında germ tüp testi ve CAC koloni görünümü ile tanımlanamayan izolatların tür tayininde kullanılan karbonhidrat asimilasyon temeline dayalı API® ID 32C yöntemi yerini, karbonhidrat asimilasyonunun yanı sıra enzimatik reaksiyonları da kullanan BD Phoenix™ Yeast ID (Becton Dickinson, Amerika Birleşik Devletleri) veya VITEK®2 YST ID (bioMérieux, Fransa) gibi panellere sahip otomatize sistemlere bırakmıştır (2, 14, 22). Bahsedilen yöntemlerle kıyaslandığında maliyet, tanımlama süresi ve iş gücü gereksinimi yönleriyle üstünlük sağlayan MALDI-TOF MS yöntemi ayrıca nadir görülen izolatları tanımlayabilmesi ile de öne çıkmaktadır. MALDI-TOF MS yöntemi örneklerin bulunduğu plakaların sisteme yüklenmesi sonrası tanımlamanın örnek başına 30 saniye kadar kısa bir süre içerisinde yapılabildiği hızlı bir yöntem olması yanında, *Candida* türlerinin tanımlanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilen dizi analizi tekniği ile kıyaslandığında çok daha düşük maliyetlidir. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada SDA besiyerinde saf maya kolonileri elde edildikten sonra MALDI-TOF MS, Phoenix™ Yeast ID ve dizi analizi tanımlama sistemlerinin test başına maliyetleri sırasıyla 15, 18 ve 100 TL olarak hesaplanırken, tanımlama süreleri sırasıyla 3 dakika, 16-18 saat ve 12 saat olarak bildirilmiştir (14). Farklı MALDI-TOF



MS yönteminin özellikle yüksek iş yükünün olduğu birimlerde konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha maliyet etkin olduğu ve daha güvenilir sonuçların elde edildiğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (17, 23, 24).

Yukarıda bahsedilen avantajları ile beraber, rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında MALDI-TOF MS yöntemi ile tanımlamalar yapılırken klinik örneklerin üremelerinin ilk değerlendirmelerinde birden fazla etkenin üreyebilmesi sebebiyle MALDI-TOF MS analizi her zaman saf kolonilerle yapılamaz. Birden fazla tür içeren örneklerin her birinin tanımlanması için saf kolonilerle analizin yapılması önemlidir; aksi halde laboratuvar tanısının olumsuz etkilenebileceği unutulmamalıdır. Doğrudan hasta örneklerinin ekildiği besiyeri plakları üzerindeki en uygun koloniler seçilse bile bir tür için saf ve baskın bir üreme yoksa diğer bakteri veya maya türleri ile gözle görülmeyecek küçük derecelerdeki kontaminasyonlar nedeniyle okuma skorlarının değerleri olduğundan daha düşük olarak bulunabilmektedir. Genel olarak bakıldığında çalışmamızda, hem çalışma izolatlarının hem de referans suşların tanımlama skorları rutin laboratuvar izolatlarına göre daha yüksek değerlerde bulundu. Rutin laboratuvar izolatları doğrudan hasta örneklerinin ekildiği ve farklı bakteri veya maya türlerinin tanımlanan etkenle birlikte aynı plak üzerinde bulunabildiği besiyeri ortamlarındaki tek koloni üremeleri seçilerek yapılmaktadır. Rutin izolatlar, birçok kez tek koloni pasajları alınan ve saf kolonilerin elde edildiği çalışma izolatlarına göre daha yüksek kontaminasyon olasılığı taşımaktadır. Benzer şekilde, referans suşların da hem saf koloniler halinde üretilmesi hem de cihazın kütüphanesine dahil edilmiş olmaları standart suşların okuma skorlarının yüksek olmasının bir nedeni olabilir.

Tür düzeyinde daha önce çeşitli yöntemlerle tanımlanmış ve on yılı aşkın bir süredir -20°C'de saklanmış kökenlerin çalışmada kullanılmış olması, uzun yıllar saklanan ve çeşitli yapısal değişikliklerin meydana gelmiş olabileceği bu stok kültürlerin doğru tanımlanmasında MALDI-TOF MS analizinin etkinliğini değerlendirme fırsatı vermiştir. Önce sıvı besiyerlerine sonra da katı besiyerlerine pasajları yapılan izolatların MALDI-TOF MS ile ilk analizlerinde beş izolat için tanımlama yapılamazken, sonrasında hem katı hem de tekrar sıvı besiyerlerine ekim yapılarak yeni pasajlardan elde edilen kolonilerden tanımlamaya yetecek skorlar elde edilmiştir. Bu durumun uzun saklama koşullarında maya hücreleri tarafından üretilen biyolojik moleküllerin kendi profili üzerine olası olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceğini ve ilk yapılan pasajlarda MALDI-TOF MS sonuçlarının yetersiz kalması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Uzun yıllar saklanan stok kültür kökenlerinin MALDI-TOF MS ile analizinde, tekrarlayan pasajlar sonrası elde edilen kolonilerin kullanılmasının yöntemin etkinliğini artıracağını düşünüyoruz.

Üreticilerin önerileri doğrultusunda MALDI-TOF MS analizinde alınan skorun  $\geq 2.0$  olması tür düzeyinde;  $\geq 1.7$  olması cins düzeyinde güvenilir tanımlama olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda sadece 11 (%39,3) izolatta tür düzeyinde güvenilir değerler elde edilmiştir. İzolatların 15'i ise (%53,6) cins düzeyindeki tanımlama kriterine uymuştur. Bununla beraber daha önceki geleneksel ve moleküler yöntemlerle yapılan ayrıntılı tür tanımlamaları ve bu çalışmada yapılan dizi analizi sonuçları neticesinde MALDI-TOF MS tanımlama skorları  $< 1,7$ 'nin altında olan iki tür de dahil olmak üzere MALDI-TOF MS yönteminin tüm izolatlar için tür düzeyindeki analizinin doğru olduğunu bulduk. *Candida* türlerinin erken tanımlanmasına imkan veren uygun maliyetli, hızlı, duyarlı ve kullanımı kolay bir araç olan bu yöntem için geniş kapsamlı çalışmalar ile tanımlama eşik değerinin değerlendirilmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca MALDI-TOF MS veritabanı tarafından yapılan eşleştirmelerde ardışık olarak aynı tür öneriliyorsa bu sonucun tanımlama skoru düşük değerlerde olan izolatlar için anlamlı olduğunu düşünüyoruz. Son olarak *Candida* türleri için MALDI-TOF MS kütüphanesinin farklı profillere sahip tür ve varyantların eklenmesi ile MALDI-TOF MS sonuçlarının güvenilirliği ve tanımlama skorlarının daha da artacağını ve bu yönüyle geliştirilmeye açık bir yöntem olan bu sistemin epidemiyolojik araştırmalar ve rutin laboratuvar uygulamaları için önemli bir tanı aracı olduğu kanaatindeyiz.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 25.09.2019 No:19/271)

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Veri Toplama- T.H., F.Ş., R.G., S.K.; Veri Analizi/Yorumlama- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Yazı Taslağı- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Süpervizyon- Ş.T.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval for this study was received from the University of Health Sciences Non-Interventional Research Ethics Committee (Date: 25.09.2019 No: 19/271)

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Data Acquisition- T.H., F.Ş., R.G., S.K.; Data Analysis/Interpretation- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Drafting Manuscript- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B.; Critical Revision of Manuscript- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Fi-

nal Approval and Accountability- T.H., F.Ş., R.G., S.K., B.B., K.T., Ş.T.Y.; Supervision- Ş.T.Y.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Alp S, Arıkan-Akdaglı S, Gulmez D, Ascioğlu S, Uzun O, Akova M. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses* 2015;58(8):498-505. [CrossRef]
2. Mellinghoff SC, Cornely OA, Jung N. Essentials in *Candida* bloodstream infection. *Infection* 2018;46(6):897-9. [CrossRef]
3. d'Enfert C, Bournonville ME. Human Fungal Infections, Reference Module in Biomedical Sciences. In: McQueen CA (ed). *Encyclopedia of Microbiology*. Elsevier Inc. Amsterdam, 3rd edition, 2014. p:652-64. [CrossRef]
4. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, et al. Multidrug-Resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis* 2017;23(2):195-203. [CrossRef]
5. Sun M, Chen C, Xiao W, Chang Y, Liu C, XU Q. Increase in *Candida parapsilosis* Candidemia in Cancer Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019;11(1):e2019012. [CrossRef]
6. Mora Carpio AL, Climaco A. Fungemia Candidiasis. [Updated 2019 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436012>.
7. Şahiner F, Ergünay K, Özyurt M, Arıç N, Hoşbul T, Haznedaroğlu T. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Candida* suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):478-88.
8. Lima-Neto R, Santos C, Lima N, Sampaio P, Pais C, Neves RP. Application of MALDI-TOF MS for requalification of a *Candida* clinical isolates culture collection. *Braz J Microbiol* 2014;45(2):515-22. [CrossRef]
9. Kassim A, Pflüger V, Premji Z, Daubenberger C, Revathi G. Comparison of biomarker based Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods in the identification of clinically relevant bacteria and yeast. *BMC Microbiol* 2017;17(1):128. [CrossRef]
10. Buchan BW, Ledebner NA. Advances in identification of clinical yeast isolates by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1359-66. [CrossRef]
11. Yıldırım ST, Gumral R, Saraçlı MA, Şahiner F. Evaluation the performance of the matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for the identification of *Candida* isolates recovered from blood cultures. 6th Trends in Medical Mycology, 11-14 October 2013, Copenhagen, Denmark. *Mycoses* 2013;56(3):75(P053).
12. Özcan N, Ezin Ö, Akpolat N, Bozdağ H, Mete M, Gül K. Klinik örneklerde saptanan *Candida* türlerinin MALDI-TOF MS ile tanımlanması. *Dicle Tıp Derg* 2016;43(3):390-4.
13. Gabaldón T, Carreté L. The birth of a deadly yeast: tracing the evolutionary emergence of virulence traits in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res* 2016;16(2):fov110. [CrossRef]
14. Kal Çakmaklıoğulları E, Aşgın N, Değerli K. *Candida* Tür Tayininde Rutinde Yaygın Olarak Kullanılan Yöntemlerle Yeni Kullanılmaya Başlayan MALDI TOF-MS ve Moleküler Yöntemlerin Sonuç Verme Süreleri, Maliyetleri ve Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2019;53(2):204-12. [CrossRef]
15. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: A 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005;43(12):5848-59. [CrossRef]
16. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, Meis JF, Chowdharya A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. *J Clin Microbiol* 2015;53(6):1823-30. [CrossRef]
17. Sow D, Fall B, Ndiaye M, Ba BS, Sylla K, Tine R, et al. Usefulness of MALDI-TOF mass spectrometry for routine identification of *Candida* species in a Resource-Poor setting. *Mycopathologia* 2015;180(3-4):173-9. [CrossRef]
18. Turenne CY, Sanche SE, Hoban DJ, Karlowsky JA, Kabani AM. Rapid identification of fungi by using the internal transcribed spacer 2 genetic region and an automated fluorescent capillary electrophoresis system. *J Clin Microbiol* 1999;37:1846-51. [CrossRef]
19. Mirhendi H, Makimura K, Khoramzadeh M, Yamaguchi H. A One-Enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important *Candida* species. *Jpn J Med Mycol* 2006;47:225-9. [CrossRef]
20. Fujita SI, Senda Y, Nakaguchi S, Hashimoto T. Multiplex PCR Using Internal transcribed spacer 1 and 2 regions for rapid detection and identification of yeast strains. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3617-22. [CrossRef]
21. Gayıbova Ü, Cilo B, Ağca H, Ener B. Comparison of Phoenix™ TM Yeast ID Panel and API® ID 32C commercial systems for the identification of *Candida* species isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(3):438-48. [CrossRef]
22. Maruccia AP, Minervini P, Snitman GV, Sorge A, Guelfand LI, Moral LL. Comparison of the identification results of *Candida* species obtained by BD Phoenix™ and Maldi-TOF (Bruker Microflex LT Biotyper 3.1). *Rev Argent Microbiol* 2018;50(4):337-40. [CrossRef]
23. Stefaniuk E, Baraniak A, Fortuna M, Hryniewicz W. Usefulness of CHROMagar *Candida* Medium, Biochemical Methods-API ID32C and VITEK 2 Compact and Two MALDI-TOF MS Systems for *Candida* spp. Identification. *Pol J Microbiol* 2016;65(1):111-4. [CrossRef]
24. Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, Meyer J, Accoceberry I, François N, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clin Microbiol Infect* 2013;20(2):153-8. [CrossRef]

# TIPTA UZMANLIK SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ\*

## AN EVALUATION OF FACTORS AFFECTING THE SELECTION OF MEDICAL SPECIALTIES

Ayşe Nur BALCI YAPALAK<sup>1</sup> , Abdullah UÇAR<sup>2</sup> , Servet YÜCE<sup>2</sup> , Ömer ATAÇ<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID'LER:** A.N.B.Y. 0000-0003-1323-4511; A.U. 0000-0002-0220-3720; S.Y. 0000-0002-5264-3038; Ö.A. 0000-0001-8984-9673

**Cite this article as:** Balcı Yopalak AN, Ucar A, Yuce S, Atac O. An evaluation of factors affecting the selection of medical specialties. J Ist Faculty Med 2021;84(1):120-9. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0062

### ÖZET

**Amaç:** Tıp fakültesi öğrencilerinin mezuniyet sonrası uzmanlık tercihlerini belirleyen faktörler ile sağlıkta insan gücü (SİG) ihtiyacının örtüşmesi verimlilik için oldukça önemlidir. Araştırmanın amacı tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerini etkileyen nedenleri tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel türdeki araştırmanın evrenini İstanbul'da bulunan tıp fakültelerindeki (n=19) öğrenciler (n=13.740) oluşturmaktadır. Hazırlık sınıfları çalışmaya dahil edilmemiştir. Olasılıksız örnekleme yöntemiyle 14 fakülte'deki 826 öğrenciye ulaşılmıştır. Literatürde bulunan 19 faktörün uzmanlık tercihlerini ne düzeyde etkilediği Likert tipi anketle sorulmuştur.

**Bulgular:** Uzmanlık yapmayı düşünen öğrencilerin (n=799); %58,6'sı kadındır. %65,2'si devlet üniversitelerinde, %58'1'i ise klinik sınıflarda okumaktadır.

Öğrencilerin en çok tercih etmek istedikleri branşlar iç hastalıkları (n=235), göz hastalıkları (n=214), çocuk sağlığı ve hastalıkları (n=208) olmuştur. Temel ve klinik sınıflar arası bölüm tercihleri sıralandığında klinik sınıflarda beyin ve sinir cerrahisi 20 sıra aşağı inmiş, fizik tedavi ve rehabilitasyon ise 13 sıra yukarı çıkmıştır.

Tercihlerde en etkili faktörler sırasıyla "bölümü sevmek", "kişisel yetenek ve ilgi" ve "mesleki tatmin imkânı" olarak bulunmuştur. Ancak "bölümü sevmek" ve "mesleki tatmin imkânı" biyokimyada uzmanlık yapmak isteyen öğrenciler için öncelikli değildir (sırasıyla p=0,032, p=0,005). Sınıflar arasında anlamlı farklılık gösteren 11 faktörden sadece "kişisel ilgi ve yetenek" branş seçiminde temel sınıflarda, klinik sınıflara göre daha çok etkilidir (p<0,001).

### ABSTRACT

**Background:** Coherence between the manpower needs in healthcare and factors which determine the specialization preferences of medical faculty students (MFS) is very important for efficiency. This study examines the determinants of specialization preferences of MFSs in Istanbul.

**Material and Method:** This cross-sectional study included all students in all classes except preparatory class (n=13,740) in medical faculties (n=19) in Istanbul. Eight hundred twenty-six students from 14 faculties were reached using a non-probability sampling method. A Likert-type questionnaire was used to determine the effects of 19 factors mentioned in academic literature.

**Results:** Fifty eight percent of students who wanted to be a specialist were women, 58.1% were in clinical classes (CC), and 65.2% were from state universities.

The branches most preferred by students were: internal medicine (n=235), ophthalmology (n=214) and pediatrics (n=208), respectively. When the branch preferences were ranked in BC and CC, neurosurgery went down 20 steps in CC and physical therapy and rehabilitation went up 13 steps.

The most influential factors were "loving the branch (LB)", "personal talent/interest (PTI)", and "possibility of professional satisfaction (PPS)". However "LB" and "PPS" weren't priorities for students who wanted to specialize in biochemistry (p=0.032, p=0.005, respectively). 11 factors differed significantly between classes. Among them only "PTI" were more effective in selection of branches in BC than CC (p<0.001).

\*Bu çalışma 13-17 Kasım 2018'de Antalya'da gerçekleştirilen 2. Uluslararası 20. Ulusal Halk Sağlığı Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** abalcı@bezmi Alem.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 19.08.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 06.11.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 27.02.2020 • **Kabul/Accepted:** 28.02.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

Mesleğini yurt dışında yapma düşüncesi klinik sınıflarda, temel sınıflara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azdır ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Kişisel ilgi ve yeteneklerin ileri sınıflarda geri plana atılması, koşulları daha rahat olan branşları tercih etmeyi düşünenlerin bölüme duydukları sevgiyi öncelikleri olarak görmemesi gibi bulgular öğrencileri kendi ilgi alanlarını seçmekten uzaklaştıran etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tıpta uzmanlık, uzmanlık sınavı, kariyer seçimi

The idea of conducting the profession abroad was significantly lower in CC than in basic classes (BC) ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Findings such as "PTI is not a priority for CC" or "students who wanted comfortable branches are less care about LB", suggest that there may be some factors that distract students from choosing their interests.

**Keywords:** Medical specialty, specialty exam, career choice

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bir ülkenin sağlık hedeflerini gerçekleştirebilmesinin, ülkenin sağlıkta insan gücünün (SİG) bilgi, beceri ve motivasyonu ile direkt ilişkili olduğunu belirtmektedir (1). Bu sebeple SİG sayısı ve verimli organizasyonu, hedeflenen sağlık çıktılarının oluşmasında bir ülke için kader belirleyicidir.

Sağlık hizmeti sunumunun önemli bir paydaşı da hekimlerdir. Hekimlerin sahada sundukları hizmet ise belirli bir modele göre örgütlenmektedir. Koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici hizmetler olarak 3 temel başlıkta sunulan sağlık hizmetinin örgütlenmesinde pratisyen ve uzman hekimlerin sayıları ve birbirine oranları önemli faktörlerdir. Farklı uzmanlık dallarındaki insan kaynağının sağlık ihtiyacına göre dağılımı, bir ülkenin SİG planlamaları için önem arz etmektedir.

Dünya genelinde 1000 kişi başına düşen hekim sayısı 2013 yılında 1,5'tir (2). DSÖ Avrupa bölgesinde bu rakam 3,22'dir. DSÖ'ye üye ülkelerin %45'inde ise 1'in altındadır (3). Türkiye'de 2017 yılı için 1,87'dir (4).

Ülkemizde 2017 yılı itibarıyla görev yapan toplam hekim sayısı: 149.997'dir. Bu rakamın %60'ı Sağlık Bakanlığına, %20'si üniversitelere bağlı olarak, geri kalan %20'si ise özel sektörde çalışmaktadır (4).

Türkiye'de cumhuriyetin kuruluşundan bugüne kadar üzerinde çalışılan sağlık insan gücü planlaması için 2012 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde Sağlık İnsan Gücü Planlama Daire Başkanlığı oluşturulmuştur. Tıpta uzmanlık eğitimi kontenjanlarının belirlenmesi çalışmaları da Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Tıpta Uzmanlık Kurulu tarafından yürütülmektedir.

Sağlık Bakanlığı'nın 2023 yılı projeksiyonuna göre ülkenin ihtiyaç duyacağı hekim sayısı 200.062'dir, yani 1000 kişi başına hekim sayısı 2023 yılı için 2,37 olarak projekte edilmiştir. Ülkemizde 2017 yılındaki uzman hekim / pratisyen hekim oranı 1,81 (80.951 / 44.649) iken 2023 projeksiyonunda ihtiyaç duyulan uzman hekim / pratisyen hekim oranı 9,63 (181.257 / 18.806) olarak öngörülmektedir (5).

Türkiye'de tıp fakültesinden mezun olan hekimleri 2 seçenek beklemektedir: Pratisyen hekim olarak bir süre devlet

hizmet yükümlülüğü (DHY) kapsamında hizmet yapmak veya Tıpta Uzmanlık Sınavı'na (TUS) girerek bir uzmanlık dalında ihtisasa başlamak. DHY ve uzmanlık eğitimi süreçleri sonunda ise hekimler sağlık bakanlığı, özel sektör veya üniversiteler bünyesinde hizmet vermeye devam etmektedirler.

Ülkemizde 1986 yılından beri ÖSYM tarafından uygulanan TUS, uzmanlık branşları için açılan kontenjanlara öğrenci yerleştirilmesi için yapılan bir sınavdır. Hekimler, bu sınavda aldıkları puanlara göre branş tercihleri yapmakta ve yapılan sıralamaya göre tercihlerine yerleştirilmektedirler. TUS, yılda iki dönem olarak yapılmaktadır. Bir dönemde açılan toplam kontenjan sayısı 3.000-4.500 aralığında iken, TUS'a başvuru sayısı 14.000-16.000 aralığında değişmektedir (6, 7). Başvuran kişilerin ise yaklaşık olarak yarısı tercihte bulunmaktadır (7). Bununla birlikte, TUS bir yeterlilik sınavı değil, sıralama sınavıdır.

TUS taban puanlarına göre uzmanlık alanı tercihleri yıllar içinde farklı eğilimler göstermektedir. 2007-2013 yılları arasındaki tercihleri inceleyen bir çalışmada yataklı hizmeti olan, cerrahi hizmet sunan, hasta ile sık karşılaşan branşların daha az tercih edildiği ifade edilmiştir (8).

Yeni mezun olan hekimler, özel hayatlarıyla da ilgili birçok önemli kararı almaları gereken bir dönemde TUS sınavına girmekte ve branş seçmektedirler. Bu aşamada uygun branşın seçilmemiş olması, hekimlerin motivasyon kaybına, işgücü verimsizliğine ve neticede hekimin istifasına yol açabilmektedir. Bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada asistanların %85'inin isteyerek o bölüme geldiği, %59,6'nın ise o güne kadar en az bir kez istifa etmeyi düşündüğü ifade edilmektedir (9). Hekimlerin tercih ettikleri bölümü tamamlamadan ayrılmaları, o güne kadar verilmiş emeklerin yok olmasına sebep olmaktadır. Ayrıca bu durum SİG planlamaları için de zamansal ve ekonomik kayıp anlamına gelmektedir.

Bu sebeplerle tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerini etkileyen faktörler önem kazanmaktadır. Bu belirleyicilere göre arz tarafında yapılacak düzenlemeler; arz, talep ve ihtiyacın en verimli şekilde buluşmasını sağlayabilir.

Yapılan bir sistematik derlemede, hekimlerin uzmanlık branşı seçerken dikkate aldıkları faktörler 5 başlıkta özet-

lenmiştir: 1-İhtisas yapılacak okulun özellikleri (müfredat vb.) 2-Kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) 3-Kişinin değerleri (kişisel ilgi, hastayla temas vb.) 4-Kişisel ihtiyaçlar (maaş, kariyer imkânı vb.) 5-İlgili branşın özellikleri (ders dışı deneyim elde etme vb.) (10).

Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmalar olmakla birlikte, tıp fakültesinin tüm sınıflarını birlikte değerlendiren ve çok merkezli olanların sayısı kısıtlıdır. Bu araştırmayla İstanbul'daki tıp fakültesi öğrencilerinin mezuniyet sonrası uzmanlık tercih seçimlerini belirleyen faktörleri tespit etmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma kesitsel türdedir ve hipotez aramak üzere tasarlanmıştır. Araştırma evreni İstanbul ilindeki tıp fakültelelerinde (n=19) öğrenim gören öğrencilerden oluşmaktadır. Evren hesaplaması ÖSYM kılavuzlarındaki tıp fakültesi kontenjanlarına göre yapılmış ve 13.740 kişi olarak belirlenmiştir. Örneklem yöntemi olarak olasılıksız örneklem yöntemi seçilmiş, anahtar kişiler belirlenerek sosyal ağlara ve sosyal medya gruplarına internet üzerinden erişilmiştir. Yüz yüze yapılan ve olasılıklı örneklem metodlarının kullanıldığı çalışmalara kıyasla -bazı sorunlu yönleri olmasına rağmen- online anketlerin veri kalitesi ve yeterli cevaplama oranları sebebiyle kullanışlı olduğuna dair yayınlar mevcuttur (11, 12).

Çalışmanın uygulama zamanı eğitim-öğretim dönemi sonu olarak belirlenmiş, böylece aynı sınıfta ve farklı staj gruplarında olan öğrencilerin bilgilerinin homojen olması amaçlanmıştır. On dokuz tıp fakültesinden 5 fakülte (Aydın, Bahçeşehir, Bilim, Koç, Okan üniversitelerinin tıp fakülteleri) öğrencilerine erişilememiş, diğer 14 fakülteden (Cerrahpaşa, İstanbul Tıp, Bezmialem, Medipol, Marmara, Biruni, Acıbadem, Medeniyet, Yeni Yüzyıl, İstinye, Sağlık Bilimleri, Kemerburgaz, Maltepe, Yeditepe üniversitelerinin tıp fakülteleri) 836 tıp fakültesi öğrencisine erişilmiş ve 2018 Mayıs ayı içerisinde yapılandırılmış online anket uygulanmıştır. Ankete cevap veren hazırlık sınıflarındaki öğrencilerin verileri (n=8) müfredatlarının tıbbi içerikte olmaması, 1 veri araştırma amacıyla ilgisiz cevaplar içermesi, 1 verinin de mükerrer olması sebebiyle veri setinden çıkarılmıştır. Böylece analizler 826 öğrencinin veri seti üzerinde yapılmış, araştırma evreninin %6,01'ine erişilmiştir. Güven aralığı %99, prevalans %50, dizayn efekti 1 kabul edilerek hesaplanmış minimum örneklem sayısı 633'tür ve araştırma kapsamında erişilen öğrenci sayısı bu rakamın üzerindedir.

Yapılan literatür taraması sonucunda uzmanlık alanını etkileyebilecek 19 faktör (SEF) belirlenmiştir. Her bir faktörün uzmanlık tercihlerini ne düzeyde etkilediği Likert tipi anketle öğrencilere sorulmuş, ankette puanlama 1; Hiç etkilemez, 5; Çok etkiler olacak şekilde belirlenmiştir. Bu faktörler haricinde seçimi etkileyen olası diğer faktörleri

sorgulamaya yönelik açık uçlu bir soru da ankete eklenmiştir. Tercihleri belirleyen faktörlerin etkileyebileceği ve/veya etkilenebileceği bağımlı ve bağımsız değişkenler (cinsiyet, fakülte, sınıf, akademik kariyer düşüncesi, mesleği yurtdışında yapma düşüncesi, uzmanlık yapma düşüncesi) tanımlanarak ankete eklenmiştir. Uzmanlık yapmayı düşünenlere 41 tıbbi uzmanlık branşından hangilerini tercih etmeyi düşündükleri de çoklu yanıt şeklinde, uzmanlık yapmayı düşünmeyen öğrencilere ise mesleklerini ne şekilde icra etmek istedikleri çoklu yanıt ve açık uçlu bir soru şeklinde sorulmuştur.

Anket formu, online olarak Google Formlar üzerinde oluşturulmuştur. Anketin başında tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Verilen cevapların anonim olarak kalması için öğrencilerin kimliğini belli edebilecek bir bilgi talep edilmemiştir.

Medipol Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 25.04.2018 tarihli 275 karar numaralı izni alınmıştır.

## İstatistiksel analiz

Analiz aşamasında, araştırma kapsamında elde edilen veriler türlerine göre kategorize edilmiş ve yapılabilecek analizlerin listesi oluşturulmuş, her bir analiz numaralandırılarak bu liste içinden uygulanabilecek analizler seçilmiştir. Uygulanan analizlerin sonuçları, satır içi, tablo veya grafik olarak sunulması açısından değerlendirilmiş ve sunum metodu belirlenmiştir.

Araştırmada tanımlayıcı istatistik olarak verilerin frekansları, açık uçlu sorulara yönelik olarak tematik analiz kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin sınanmasında ise ki-kare, lojistik ve lineer regresyon analizleri uygulanmıştır.

Uzmanlık branşlarının seçilmesine etki eden değişkenleri belirlemek amacıyla 41 branş için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analizde bir branşın seçilip seçilmemiş durumu bağımlı değişken; SEF'ler, cinsiyet, sınıf (temel ve klinik sınıflar) ve fakülte (devlet ve vakıf üniversiteleri) bağımsız değişkenler olarak değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon model uyumunun değerlendirilmesinde Hosmer Lemeshow testi dikkate alınmış ve oluşturan tüm modellerin uyumlu olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ).

SEF'in düzeyine etki eden demografik bilgileri (cinsiyet, sınıf, fakülte) belirlemek için multiple lineer regresyon kullanılmıştır.

Fakülteler; devlet ve vakıf üniversiteleri, sınıflar ise; temel (1, 2 ve 3. sınıflar) ve klinik (4, 5 ve 6. sınıflar) sınıflar olmak üzere iki grupta birleştirilerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Anlamlılık sınırı  $p\leq 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Analiz programı olarak SPSS v16 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 826 kişinin %96,7'si (n=799) uzmanlık yapmayı planlamakta, %0,9'u (n=7) planlamamaktadır. %2,4'ü (n=20) ise uzmanlık konusunda kararsızdır. Uzmanlık yapmayı düşünenlerin sınıf (%58,1'i klinik sınıflardan), okul (%65,2'si devlet fakültelerinden) ve cinsiyet (%58,6'sı kadın) bilgilerinin dağılımı Tablo 1'deki gibidir.

Uzmanlık isteyen öğrencilerin %60,5'i (n=483) akademik kariyer yapmayı planlamakta, %36,2'si (n=289) mesleğini yurt dışında icra etmeyi düşünmektedir. Akademik kariyer yapma düşüncesi cinsiyete, fakülteye ve sınıflara göre istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Mesleğini yurt dışında yapma düşüncesi ise cinsiyet ve fakülteye göre farklılık göstermezken, klinik sınıflarda temel sınıflara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

**Tablo 1:** Uzmanlık isteyen katılımcıların sınıf, okul ve cinsiyetlere göre dağılımı.

		SINIF						
CİNSİYET	OKUL	1. sınıf	2. sınıf	3. sınıf	4. sınıf	5. sınıf	6. sınıf	TOPLAM
Erkek	Devlet	46	40	21	72	44	31	331 (%41)
	Vakıf	5	9	12	13	28	10	
Kadın	Devlet	33	61	20	59	67	27	468 (%59)
	Vakıf	14	37	37	27	43	43	
TOPLAM		98 (%12)	147 (%18)	90 (%11)	171 (%21)	182 (%23)	111 (%14)	799 (%100)

Uzmanlık yapmak istemeyen öğrencilerin 5'i (%71) erkektir, 6'sı (%86) klinik sınıf öğrencisidir. Bu gruptaki öğrencilerin kariyer planları arasında; aile hekimliği, acil hekimliği, işyeri hekimliği, kamu kurumlarında idarecilik, tıbbi konularda yazılım ve donanım geliştirmek ve halk sağlığı alanında çalışmak yer almaktadır. Bir öğrenci ise hekimlik yapmak istememektedir. Uzmanlık yapmak istememe nedenlerini; 1 kişi halk sağlığı doktorası yapmak istediği, 1 kişi uzmanlığı gerekli bulmadığı, 1 kişi de araştırma ve geliştirme üzerine çalışmak istediği şeklinde belirtmiştir.

Uzmanlık isteyenler arasında en çok talep edilen branşlar iç hastalıkları (n=234), göz hastalıkları (n=214) ve çocuk sağlığı ve hastalıkları (n=208). En az talep edilenler ise ekoloji ve hidroklimatoloji (n=2), histoloji ve embriyoloji (n=3), sualtı hekimliği ve hiperbarik tıp (n=6) olmuştur (Şekil 1).

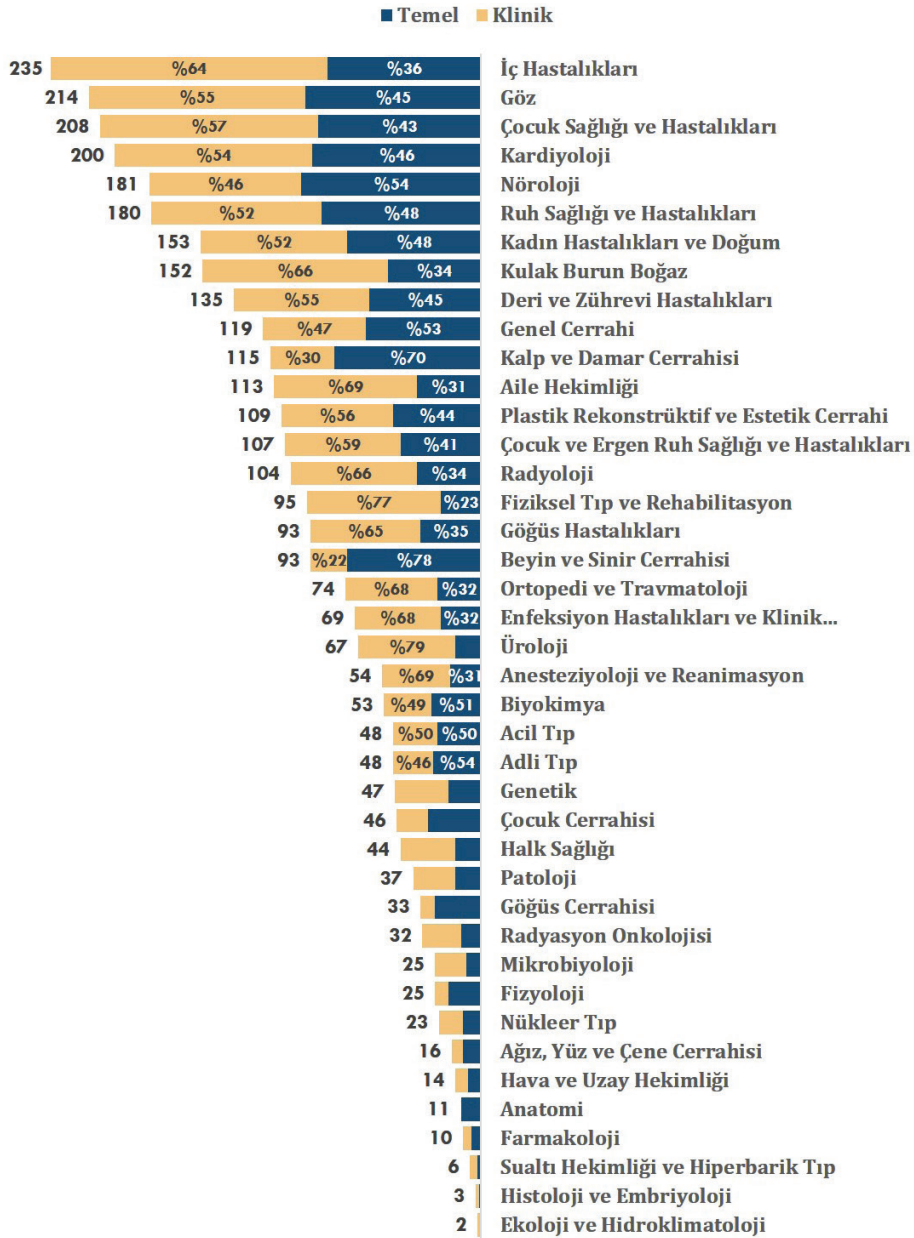
Temel ve klinik sınıflar arası branş tercihleri iki ayrı liste olarak en çok tercih edilenden en aza doğru sıralandığında her bir branşın sıralamadaki yeri iki grup arasında karşılaştırılmış, böylece tercih trendleri oluşturulmuştur. Klinik sınıfların tercih trendlerinde fizik tedavi ve rehabilitasyonun 13, ürolojinin 12 sıra yukarı çıktığı; beyin ve sinir cerrahisinin 20, kalp ve damar cerrahisinin 14, çocuk cerrahisi ve göğüs cerrahisinin ise 12'şer sıra gerilediği görülmüştür (Tablo 2).

Branş seçiminde en etkili faktörler sıra ile "bölümü sevmek", "kişisel yetenek ve ilgi", "mesleki tatmin imkânı"; en az etkili faktörler ise sırasıyla "asistanlık süresi", "bölümün toplumdaki saygınlığı" ve "şehir merkezlerine/büyük şehirlere atanma ihtimali" olarak bulunmuştur (Şekil 2).

azdır ( $p<0,001$ ). Sınıflar tek tek ele alındığında da mesleğini yurt dışında yapma düşüncesi sıklığında düzenli bir azalma görülmektedir (Şekil 3).

Uzmanlık branşlarının seçilmesine etki eden değişkenleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. "Bölümü sevmek" ve "mesleki tatmin imkânı" genel olarak uzmanlık yapma düşüncesi olan öğrenciler için en önemli SEF'ler arasında iken (Şekil-2); biyokimya branşında uzmanlaşmayı düşünenler için öncelikli etkenler değildir (sırasıyla OR=0,66, %95CI=0,30-0,98; OR=0,63, %95CI=0,46-0,87). Benzer şekilde "bölümü sevmek" ekoloji ve hidroklimatoloji ile sualtı hekimliği ve hiperbarik tıp branşlarını düşünen öğrencilerin seçimlerine daha az etki etmektedir (sırasıyla OR=0,26, %95CI=0,10-0,67; OR=0,35, %95CI=0,19-0,64). Deri ve zührevi hastalıklar seçmek isteyen öğrenciler için ise "kişisel yetenek ve ilgi" bu branşı seçmek istemeyenlere göre daha az etkilidir (OR=0,68, %95CI=0,51-0,89).

Uzmanlık isteyen öğrenciler için önemli SEF'ler olmalarına rağmen; "kendine vakit ayırabilme" faktörü genel cerrahi (OR=0,70, %95CI=0,56-0,87), göğüs cerrahisi (OR=0,57, %95CI=0,43-0,77), kadın hastalıkları ve doğum (OR=0,68, %95CI=0,57-0,81); "bölümün iş yükü ve stres" faktörü beyin ve sinir cerrahisi (OR=0,75, %95CI=0,56-0,99), plastik cerrahi (OR=0,73, %95CI=0,60-0,89); "bölümün risk/ malpraktis düzeyi" faktörü ise beyin ve sinir cerrahisi (OR=0,70, %95CI=0,53-0,93), genel cerrahi (OR=0,67, %95CI=0,54-0,84), kalp ve damar cerrahisi (OR=0,74, %95CI=0,59-0,93), ortopedi ve travmatoloji (OR=0,76, %95CI=0,59-0,97) branşlarını seçmek isteyenler için daha az önemli bulunmuştur.



**Şekil 1:** "Hangi uzmanlık alanını seçmeyi düşünüyorsunuz?" sorusuna verilen cevapların sıklık dağılımı (n=799).

Uzmanlık isteyenlerin %50'sinden azının seçiminde etkili olan faktörlerden; "toplumun bölümdeki saygınlığı" kadın hastalıkları ve doğum (OR=1,25, %95CI=1,04-1,49) isteyenler için, "şehir merkezlerine/ büyük şehirlere atanma ihtimali" ise kalp ve damar cerrahisi (OR=1,26, %95CI=1,04-1,52) ve radyasyon onkolojisi (OR=1,81, %95CI=1,28-2,55) isteyenler için daha önemlidir.

Temel ve klinik sınıflar arasındaki tercih trendlerinde en çok yükseliş gösteren branş olan fizik tedavi ve rehabilitasyonu isteyenlerin tercihlerini "TUS puanı", "bölümün risk/malpraktis oranı", "mesai düzeni" faktörleri daha çok

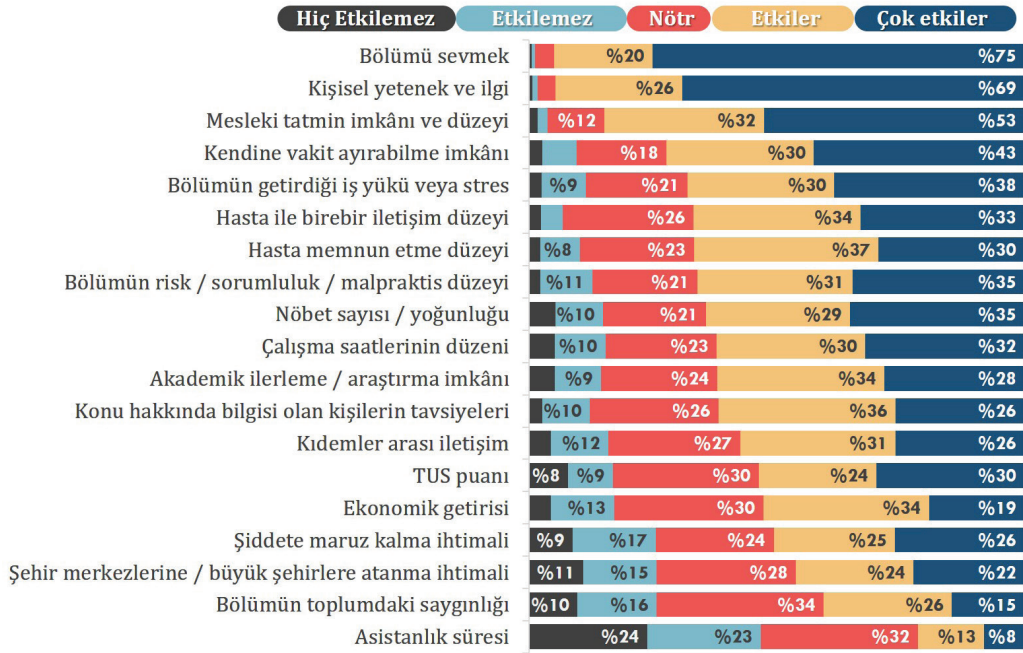
etkilerken; "akademik ilerleme imkanı" ve "hasta görme" faktörleri daha az etkilemektedir. En fazla düşüş gösteren branş olan beyin cerrahisini isteyenler ise daha çok temel sınıflardan ve erkek katılımcılardan oluşmaktadır.

Ağız, yüz ve çene cerrahisi, beyin ve sinir cerrahisi, genel cerrahi, göz hastalıkları, kalp ve damar cerrahisi, kulak burun boğaz, ortopedi ve travmatoloji, üroloji, farmakoloji, halk sağlığı ve radyoloji branşlarını erkekler kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla tercih etmektedir (p<0,05). Kadınların erkeklerden daha fazla tercih ettikleri branşlar ise; biyokimya, çocuk sağlığı

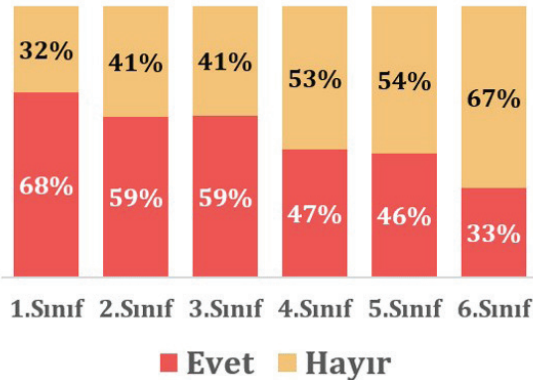
**Tablo 2:** Temel ve Klinik sınıflar arasında branşların tercih trendi.

Tıbbi branş	Tercih sırası		Sıra değişimi
	Temel bilimler	Klinik bilimler	
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	24	11	13
Üroloji	29	17	12
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	28	20	8
Halk Sağlığı	30	22	8
Kulak Burun Boğaz	12	5	7
Aile Hekimliği	15	9	6
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	25	19	6
İç Hastalıkları	6	1	5
Tıbbi Patoloji	31	26	5
Tıbbi Mikrobiyoloji	36	31	5
Radyoloji	16	12	4
Ortopedi ve Travmatoloji	22	18	4
Radyasyon Onkolojisi	32	28	4
Tıbbi Genetik	26	23	3
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	4	2	2
Göğüs Hastalıkları	17	15	2
Nükleer Tıp	34	32	2
Hava ve Uzay Hekimliği	37	35	2
Deri ve Zührevi Hastalıkları	11	10	1
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	14	13	1
Tıbbi Farmakoloji	38	37	1
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp	39	38	1
Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji	40	39	1
Ekoloji ve Klimatoloji	41	40	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	8	8	0
Göz Hastalıkları	2	3	-1
Kardiyoloji	3	4	-1
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	5	6	-1
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	13	14	-1
Ağız, Yüz ve Çene Cerrahisi	35	36	-1
Acil Tıp	23	25	-2
Tıbbi Biyokimya	19	24	-5
Nöroloji	1	7	-6
Genel Cerrahi	10	16	-6
Adli Tıp	20	27	-7
Fizyoloji	27	34	-7
Anatomi	33	41	-8
Çocuk Cerrahisi	18	30	-12
Göğüs Cerrahisi	21	33	-12
Kalp ve Damar Cerrahisi	7	21	-14
Beyin ve Sinir Cerrahisi	9	29	-20





**Şekil 2:** "Uzmanlık alanını seçmenizde belirtilen faktörler ne düzeyde etki eder?" sorusuna verilen puanların sıklık dağılımı (n=799) (faktörlerin sıralaması "çok etkiler" ve "etkiler" puanlarının toplamına göre belirlenmiştir).



**Şekil 3:** "Mesleğinizi yurt dışında yapmayı düşünür müsünüz?" sorusuna verilen cevapların sınıflara göre sıklık dağılımı.

ve hastalıkları, çocuk ve ergen ruh sağlığı, deri ve zührevi hastalıklar, göğüs hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum, ruh sağlığı ve hastalıklarıdır ( $p<0,05$ ).

Cerrahi branşları genel olarak erkek öğrenciler kadınlardan daha fazla tercih etmektedir. Kadın öğrencilerin daha fazla tercih ettiği tek cerrahi branş ise kadın hastalıkları ve doğumdur (OR=0,22, %95CI=0,14-0,34).

SEF'in düzeyine etki eden demografik bilgileri (cinsiyet, sınıf, fakülte) belirlemek için multiple lineer regresyon kullanılmıştır. Cinsiyetler arası farklılık gösteren SEF'ler için

de erkeklerde kadınlara göre daha öncelikli olan sadece "ekonomik getiri"dir. (B=0,278,  $p<0,001$ ) (Şekil 4).

Sınıflar arası farklılık gösteren SEF'lerden klinik sınıfları temel sınıflardan daha az etkileyen sadece "kişisel ilgi ve yetenekler" olmuştur (B=0,179,  $p<0,001$ ). "Bölümün risk/malpraktis oranı ( $p=0,013$ ), şiddete maruz kalma ihtimali ( $p<0,001$ ), bölümün iş yükü/stres ( $p<0,001$ ), mesai düzeni ( $p=0,001$ ), nöbet sayısı/yoğunluğu ( $p<0,001$ ) ve kıdemler arası iletişim ( $p<0,001$ )" gibi çalışma koşullarını içeren SEF'lerin klinik sınıflardaki öğrencilerin seçimlerinde daha etkili olduğu görülmüştür (Şekil 4).

Öğrencilere, başka hangi faktörlerin seçmeyi düşündükleri uzmanlık alanını etkilediği sorulduğunda verilen yanıtların temalarına göre kümelenmiştir (Şekil 5). Ankette sunulanlar dışında öğrencilerin seçimlerine en çok etki eden temalardan biri; "insanlara faydalı olabilmek, yardım edebilmektir" (n=9). Bu temayı dile getiren 9 öğrenciden 6 sınıfın (%66,6) temel sınıflardan olması ve hiçbirinin 6. sınıf öğrencisi olmaması dikkat çekmektedir. Etkili temalardan bir diğeri olan "çalışma koşullarını" belirtenlerin ise 7'si (%77,7) klinik sınıflardaki öğrencilerdendir.

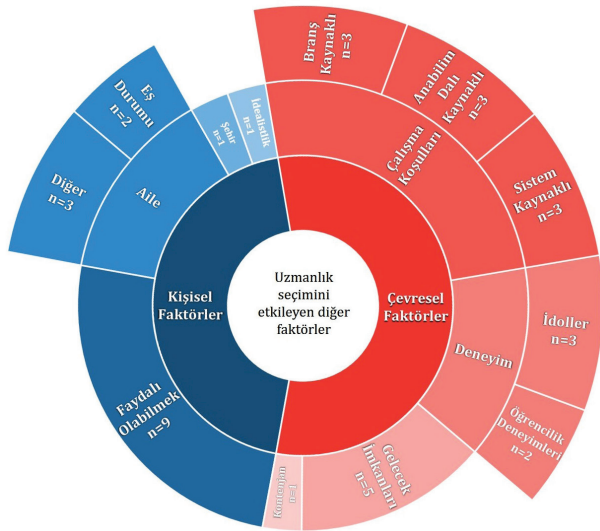
## TARTIŞMA

Araştırmamızda öğrencilerin büyük çoğunluğu (%96,7) daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak kariyerlerini uzman hekim olarak sürdürmek istediklerini belirtmişlerdir (13-22). Uzmanlık eğitimine olan bu yüksek talep, Sağ-

Uzmanlık Seçimini Etkileyen Faktörler	Katılımcı Grupları					
	Cinsiyet		Sınıf		Fakülte	
	Kadın	Erkek	Temel	Klinik	Devlet	Özel
Bölümü sevmek	▲	▼	■	■	■	■
Bölümün getirdiği iş yükü veya stres	▲	▼	▼	▲	▲	▼
Bölümün risk / sorumluluk / malpraktis düzeyi	▲	▼	▼	▲	■	■
Ekonomik getirisi	▼	▲	▼	▲	■	■
Hasta ile birebir iletişim düzeyi	▲	▼	■	■	■	■
Kendine vakit ayırabilme imkânı	■	■	▼	▲	■	■
Kıdemler arası iletişim	▲	▼	▼	▲	■	■
Kişisel yetenek ve ilgi	▲	▼	▲	▼	■	■
Mesai Düzeni	▲	▼	▼	▲	■	■
Nöbet sayısı / yoğunluğu	▲	▼	▼	▲	■	■
Şehir merkezlerine / büyük şehirlere atanma ihtimali	▲	▼	▼	▲	■	■
Şiddete maruz kalma ihtimali	▲	▼	▼	▲	■	■
TUS puanı	■	■	▼	▲	▼	▲

- ▲ İlgili faktörün ilgili grup için önem düzeyi diğer gruba göre yüksektir.
- İlgili faktör ve ilgili grup arasında istatistik olarak anlamlı ilişki yoktur.
- ▼ İlgili faktörün ilgili grup için önem düzeyi diğer gruba göre düşüktür.

Şekil 4: Farklı gruplardaki katılımcıların uzmanlık seçimini belirleyen faktörlere verdikleri görece önem düzeyleri.



Şekil 5: Uzmanlık seçimini etkileyen diğer faktörlerin temalandırılmış sıklık dağılımı.

lık Bakanlığının 2023 yılı SIG projeksiyonunda belirtilen uzman hekim/pratisyen hekim oranının 1,81'den 9,63'e yükselişle uyumlu gözükmektedir (5). Tedavi edici ve rehabilite edici sağlık hizmetlerinin sunumu başta olmak üzere, hemen her branşta uzman hekimlerin önemli bir yeri vardır. Ancak uzmanlığa fazla yönelim olması, birinci basamak ve koruyucu sağlık hizmetleri için kritik öneme sahip pratisyen hekim oranının azalmasına sebep olabilir.

Sağlık hizmeti ihtiyacının ve sağlık insan gücü arzının sürdürülebilir şekilde karşılaşabilmesi için bu durum sağlık planlayıcıları nezdinde önem arz etmektedir.

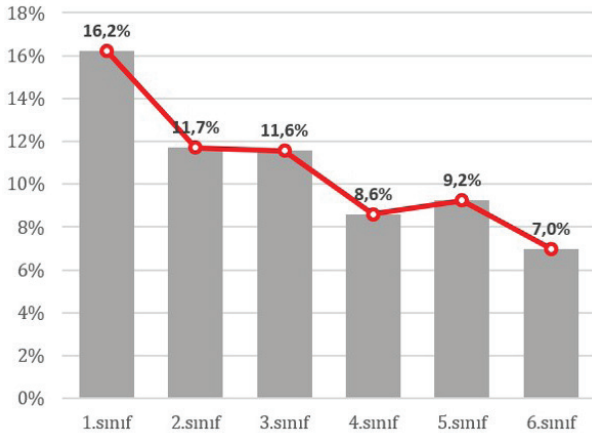
Kişisel ilgi ve yeteneklerin ileri sınıflarda geri plana atılması, koşulları daha rahat olan branşları tercih etmeyi düşünenlerin bölüme duydukları sevgiyi öncelikleri olarak görmemesi gibi bulgular öğrencileri kendi ilgi alanlarını seçmekten uzaklaştıran etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir.

Kişisel ilgi ve yeteneklerin klinik sınıflarda geri plana atılması, koşulları daha rahat olan branşları tercih etmeyi düşünenlerin bölüme duydukları sevgiyi öncelikleri olarak görmemesi gibi bulgular; öğrencileri kendi ilgi alanlarını seçmekten uzaklaştıran etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkenlerin tespiti ve en aza indirilmesiyle; öğrencilerin gelecekte mutlu olacakları branşı seçebilme özgürlüğünü sağlamak mümkün olabilir ve böylece insan kaynaklarının planlamasında verim artırılabilir.

Çalışmamıza göre klinik sınıflarda "şiddete maruz kalma olasılığı, bölümün iş yükü ve stres, mesai düzeni, nöbet sayısı ve yoğunluğu" faktörleri uzmanlık tercihlerinde temel sınıflara göre daha etkilidir. Sağlık sektöründe arttığı düşünülen şiddet olayları çalışma motivasyonunu olumsuz etkileyen nedenler arasında gösterilmektedir (23-25). Yoğun ve uzun mesai saatleri ise tükenmişlik sendromu göstergesi olarak karşımıza çıkabilmektedir (24, 26-28).

Bu konudaki endişeleri giderecek önlemler sağlık alanındaki insan gücünü daha motive hale getirerek sağlık hizmetlerindeki memnuniyeti ve çalışanların iş doyumunu arttırabilir.

Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası (ZMSS) kapsamında branşlar 1.grup en düşük ve 4. grup en yüksek riskli olacak şekilde 4 risk grubuna ayrılmıştır (29). Sınıflar arttıkça, en yüksek risk grubunda olan branşların tercih edilme sıklığının azaldığı görülmektedir (Şekil 6). Zaten çalışmaya katılan öğrencilerin de %66'sı "bölümün risk/ malpraktis düzeyi"nin uzmanlık seçimlerinde etkisi olduğunu beyan etmiştir. Yıllara göre TUS taban puanlarına bakıldığında da dördüncü risk grubundaki branşların ve cerrahi branşların puanlarının giderek düştüğü görülmektedir (30). Bu yönelim değişiklikleri sebebiyle riskli branşlarda profesyonel insan gücü azalabilir ve hekimlerin defansif tıp yaklaşımında artış söz konusu olabilir (18-22).



**Şekil 6:** ZMSS'ye göre 4.risk grubundaki tıbbi branşların tercih sıklığının sınıflara göre dağılımı.

SİG planlamalarının tıp fakültesi öğrencilerinin talepleriyle örtüşmesi oldukça önemlidir. Daha fazla insan gücü gereken alanlarda insan kaynağının geliştirilmesi için; öğrencilerin mezuniyet sonrası kariyer planlamalarını hangi faktörlerin etkilediğinin belirlenmesi ve bu faktörlerdeki olumsuzlukların olabildiğince giderilmesi gerekmektedir. Öğrencilerin mutlu olacakları ve verimli hizmet sunacakları alanlara yönlendirilmesi insan kaynaklarındaki açıkları daha kaliteli bir şekilde tamamlayabilir, hizmet memnuniyetini artırabilir.

Bu çalışmadan çıkarılabilecek hipotezlerin ileri araştırmalarla sınanması ve zaman içindeki değişimlerinin takibi, SİG arzının kanıta dayalı planlanmasında etkili olabilir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (tarih: 25.04.2018 no: 275)

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Medipol University (date: 25.04.2018 no: 275)

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Human resources for health (draft) (Internet); 2009 (cited 2019 Nisan 7). 19 s. Available from: [https://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit\\_hss/EN\\_PDF\\_Toolkit\\_HSS\\_HumanResources\\_oct08.pdf?ua=1](https://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit_hss/EN_PDF_Toolkit_HSS_HumanResources_oct08.pdf?ua=1)
2. World Bank Group (Internet). Physicians (per 1,000 people) (Image on the Internet) 2019 (cited 2019 Nisan 7). Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.MED.PHYS.ZS?end=2016&start=1999>
3. World Health Organization. Density of physicians (total number per 1000 population, latest available year) (Internet). 2019 (cited 2019 Nisan 7). Available from: [https://www.who.int/gho/health\\_workforce/physicians\\_density/en/](https://www.who.int/gho/health_workforce/physicians_density/en/)
4. Bora Başara B, Soyutun Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA. Sağlık istatistikleri yıllığı 2017. Ankara: Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü Sağlık Bakanlığı; 2018. 257 s. Rapor No. 1106.
5. Akdağ R, Nazlıoğlu S, Mollahaliloğlu S, Kosdak M, Öncül HG, Erkoç Y et al. Sağlıkta insan kaynakları 2023 vizyonu. Ankara: Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Sağlık Bakanlığı; 2011. Tablo 14, Personel ihtiyacı projeksiyonları; s. 48
6. Ölçme, Seçme ve Yerleştirme Merkezi Başkanlığı. TUS: Tıpta Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı (Internet). 2016 (cited 2019 Nisan 7) Available from: <http://www.osym.gov.tr/TR,4520/tus-ile-ilgili-sorular.html>

7. Ölçme, Seçme ve Yerleştirme Merkezi Başkanlığı. 2018 TUS 2. Dönem Yerleştirme Sonuçlarına İlişkin Sayısal Bilgiler (Internet). (cited 2019 Nisan 7) Available from: <https://dokuman.osym.gov.tr/pdfdokuman/2018/TUS2DONEM/SayısalBilgiler11102018.pdf>
8. Kaya A, Aktürk Z, Çayır Y, Taştan K. 2007-2013 arası tıpta uzmanlık sınavları: bir trend analizi. Ankara Med J 2014;14(2):53-8. [CrossRef]
9. Yaşayanca Ö, Bulut YE, Usta İ, Çıtıl R, Eğri M. Araştırma görevlilerinin yaşam biçimleri ve şiddete maruz kalma durumları. Gaziosmanpaşa Tıp Dergisi 2015;7(1):46-61.
10. Querido SJ, Vergouw D, Wigersma L, et al. Dynamics of career choice among students in undergraduate medical courses. A BEME systematic review: BEME Guide No. 33. Med Teach 2016;38(1):18-29. [CrossRef]
11. Avcıoğlu GŞ. Sosyal bilimlerde internet anketi uygulamaları: cevaplama oranı, veri kalitesi, örneklem sorunları ve çözümleri. Journal of Human Sciences 2014;11(2):89-113. [CrossRef]
12. Alessi EJ, Martin JI. Conducting an internet-based survey: benefits, pitfalls, and lessons learned. Soc Work Res 2010;34(2):122-8. [CrossRef]
13. Çan G, Kapucu M, Türk H. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olacak öğrencilerin gelecek kaygıları. Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi 2000;17(4):246-51.
14. Öcek Z, Gürsoy ŞT, Türk M, Çiçeklioğlu M, Aksu F. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi dördüncü sınıf öğrencilerinin kariyer planları ve genel pratisyenliğe yönelik tutumları. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2007;16(10):146-52.
15. Ergin A, Dikbaş E, Bozkurt Aİ, Atçeken G, Gürbüz H, Yılmaz C et al. Tıp fakültesi öğrencilerin mezuniyet sonrası kariyer seçimi ve etkileyen faktörler. Tıp Eğitim Dünyası 2011 Ekim;32:8-17.
16. Budakoğlu İI, Karabacak O, Coşkun Ö, Karabacak N. Personality and learning styles of final-year medical students and the impact of these variables on medical specialty choices. Gazi Medical Journal 2014;25(4):138-41. [CrossRef]
17. Göktaş Dörtiyol B. Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin mezuniyet sonrası ile ilgili düşünceleri, kariyer seçimleri ve etkileyen faktörler. Tıp Eğitimi Dünyası 2017;50:12-21. [CrossRef]
18. Satar S, Cander B, Avcı A, Açıkalin A, Orak M, Acın M et al. Why speciality in emergency medicine is not preferred? EAJEM 2013;12(4):234-6. [CrossRef]
19. Başkan S, Çakmak A, Göksoy E, Abbasoğlu O, Çelebi AE, Güllüoğlu E et al. Genel cerrahi uzmanlık eğitimine farklı bir bakış. Turk J Surg 2009;25(4):142-5.
20. Yılmaz A, Demiral G, Şahin G, Yener O, Kocataş A, Bölük S. 2005 yılında yürürlüğe giren Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) cerrahi branş hekimleri üzerindeki etkisi. ATD 2013;27(3):158-72. [CrossRef]
21. Özata M, Özer K, Akkoca Y. Konya il merkezinde çalışan hekimlerde defansif (çekinik) tıp uygulamalarının araştırılması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2018;7(1):132-9.
22. Aynacı Y. Hekimlerde defansif (çekinik) tıp uygulamalarının araştırılması (tıpta uzmanlık tezi). Günaydın İG, Konya: Selçuk Üniversitesi 2008.
23. Büyükbayram A, Okçay H. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddeti etkileyen sosyo-kültürel etmenler. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi 2013;4(1):46-53.
24. Yeşiltaş A, Erdem R. Şiddet ve defansif tıp uygulamaları üzerine nitel bir çalışma. ASOS Journal 2018;74:486-500. [CrossRef]
25. Sağlık-Sen AR-GE Birimi. Sağlık çalışanları şiddet araştırması. Ankara: Sağlık-Sen; 2013 Aralık. 152 s.
26. Erşan EE, Doğan O, Doğan S. Analyzing of factors related to burnout in health professionals of Sivas Numune Hospital. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2011;33:33-41.
27. Tekir Ö, Çevik C, Arık S, Ceylan G. Sağlık çalışanlarının tükenmişlik, iş doyum düzeyleri ve yaşam doyumunun incelenmesi. KÜ Tıp Fak Derg 2016;18(2):51-63. [CrossRef]
28. Ozkula G, Durukan E. Burnout syndrome among physicians: the role of socio-demographic characteristics. Dusunen Adam 2017;30(2):136-44. [CrossRef]
29. Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortasında Kurum Katkısına İlişkin Usul ve Esaslara Dair Tebliğ. (2010, 21 Temmuz), T.C. Resmi Gazete, (Sayı: 27648). Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/07/20100721-17-1.htm>
30. Kasap H, Akar H, Demirel B, Dursun AZ, Sarı S, Özkök A et al. Tıbbi uygulama hatası riski yüksek olan uzmanlık dallarının tıpta uzmanlık sınavında tercih edilme önceliklerinin yıllara göre değişimi. Adli Tıp Bülteni 2015;20(1):34-7. [CrossRef]

# KANSERDE YENİ HEDEF: MİKROVEZİKÜLLER VE EKSOZOMLAR

## NEW TARGET MICROVESICLES AND EXOSOMES IN CANCER

Sema BOLKENT<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** S.B. 0000-0001-8463-5561

**Cite this article as:** Bolkent S. New target microvesicles and exosomes in cancer. J Ist Faculty Med 2021;84(1):130-4.

doi: 10.26650/IUITFD.2020.0015

### ÖZET

Son yıllarda hücreler arası haberleşmede ekstrasellüler veziküllerin transferini içeren yeni bir mekanizma öne sürülmüştür. Çoğu kanser hücresi protein, lipit, DNA ve mikroRNA'lardan oluşan ekstrasellüler veziküller (EV'ler) salarak komşu hücre davranışının değişmesine neden olabilmektedir. EV'lerin bir alt tipi olan eksozomlar hücreler arası iletişim sağlayan küresel şekilli, iki lipit tabakalı membran ile çevrili keseciklerdir. Eksozomlar kanser gelişimini, metastaz ve ilaç direncini kontrol etmek için yakın ve uzak çevre kanser hücreleri ile iletişim kurarlar. Eksozomlar hücreler arası iletişimin yanısıra sinyal iletimi, genetik madde aktarımı, bağışıklık yanıtının düzenlenmesi gibi birçok biyolojik işlevde rol oynar. EV'lerin tümör mikro çevresinde ve kanser metastazında alternatif bir haberleşme aracı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Eksozomlar çeşitli kanser tedavileri esnasında içeriklerini değiştirebildiklerinden dolayı tedaviyi takip etmede önemli bir rol oynayabilirler. Bu derleme kanser tanı ve tedavisinin hedefi olarak iletişim aracı (hücreler arası haberleşme) olarak adlandırılan hücreler arasında sinyalleri ileten EV'lerin fonksiyonuna odaklanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstrasellüler veziküller, eksozom, kanser, tedavi

### ABSTRACT

In recent years, a new mechanism for intercellular communication has been put forward which involves the intercellular transfer of extracellular vesicles. Most cancer cells release potentially functional biomolecules loaded in extracellular vesicles (EVs) such as DNA, proteins, lipids, and microRNAs. The experiments showed that EVs uptake by tumor cells can alter cellular behavior. Exosomes, a subtype of EVs, are small, lipid bilayer membrane vesicles for intercellular communication. Exosomes communicate with near-by and distant cancer cells that promote cancer development, metastasis, and drug resistance. In addition to intercellular communication, exosomes play a role in many biological processes such as signal transmission, genetic material transfer, and regulation of the immune response. EVs have emerged as an alternative mediator of communication within the tumor microenvironment and cancer metastasis. Because exosomes can change their content during various cancer treatments, they can play an important role in following the treatment. This review focuses on the function of EVs as signal transmitters between cells, called comunicasomes (intercellular communication), and the importance of this function in cancer diagnosis and treatment.

**Keywords:** Extracellular vesicles, exosome, cancer, therapy

### GİRİŞ

Eksozomlar ve mikrovezikülleri içeren memeli ekstrasellüler vezikülleri membran ile çevrili küresel keseciklerdir. Hücreler arası haberleşmede büyüme faktörleri, nörotansmitterler, sitokinler/kemokinler gibi çözünebilir faktörlerin yanı sıra gap bağlantılar, eksozomlar ve nano tüpler rol oynar (1). Eksozomlar ve mikroveziküller (MV'ler) farklı biyogenez işlemlerine, büyüklük ve yüzey belirteçlerine

sahiptirler. Mikroveziküller 50-1000 nm çapında olup eksozomlara göre daha büyüklüktür. Multiveziküler cisimler (MVB)'in plazma membranı ile kaynaşmasından sonra eksozomlar ekstrasellüler alana salınırken, mikroveziküller doğrudan plazma membranından tomurcuklanırlar (2,3). Mikroveziküller tümör ve stromal hücrelerin uygun bir tümör nişi oluşturmasında, tümörün yayılması ve büyümesinde hücrelerin birbirleriyle iletişimde rol oynamaktadırlar.

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

**Başvuru/Submitted:** 10.02.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 20.03.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 23.03.2020 • **Kabul/Accepted:** 26.03.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

Ekstrasellüler veziküller (EV'ler) taşıdığı çeşitli biyomolekülleri hedef hücrelere aktararak çoğalma, apoptoz ve göç gibi hücre fonksiyonlarını düzenleyebilir ve hücreler arası haberleşmede rol oynayabilir (4). Çift lipit tabakalı bir membranla çevrili 50-100 nm çapında küçük veziküller olan eksozomlar (endozom kökenli veziküller) ile proteinler, DNA, mRNA, kodlamayan RNA'lar gibi bir hücreden diğerine moleküller gönderilerek genetik bilgi alışverişi ve alıcı hücrelerin yeniden programlanması sağlanır. Farklı hücre kökenli eksozomlar fosfolipid tabaka, endoplazmik retikulum, sitozol ve Golgi kompleksinden kaynaklanan proteinler, ısı şok proteinleri, tetraspanin aile proteinleri, hücre iskelet proteinleri ve lipit ile ilişkili proteinler gibi ~4,600 çeşit protein içermektedir. İnsan tümör hücrelerinden salgılanan eksozomların içeriği lokal tümör mikro çevresini etkileyebilir, ekstrasellüler matriksi değiştirebilir ve anjiyogenez, tromboz ve kanser hücre çoğalmasını arttırabilir (5). Eksozomlardan bağımsız olarak otofaji ve multiveziküler-endozom bağımlı bir mekanizma yoluyla ekstrasellüler DNA'nın ortama salındığı ileri sürülmüştür (6). Tümör hücrelerinin başlangıç, büyüme ve metastaz evrelerinde ilaç direncini etkileyebilen aşırı miktarda eksozom salgıladığı gösterilmiştir (7). Malign tümör hücrelerinden salınan EV'lerin daha az malign tümör hücrelerce alınarak metastatik davranışın kopyalandığı saptanmıştır (8). Sağlıklı veya kanserli hücreden ekstrasellüler alana salınan EV'ler salgılandığı hücrenin genetik ve proteomik içeriğini yansıtmaktadır. EV'ler kan, idrar, beyin-omurilik sıvısı, gözyaşı, tükürük, burun salgıları ve meni gibi çeşitli biyo-sıvılardan izole edilebilirler. Melanomalı hastalarda eksozomlar immün işaretleme yöntemi ile elektron mikroskopda incelendiğinde CD81, MHC I ve II sınıf molekülleri, tümör antijenleri (TRP1, gp100) içerdikleri gösterilmiştir (9). Eksozomların morfoloji ve protein içeriğini tanımlamak için elektron mikroskopi, akım sitometri ve Western blot yöntemleri kullanılmaktadır. Eksozom izolasyonu için en çok tercih edilen yöntem ise ultrasantrifüj tekniğidir (10). Serumda bulunan kanser kökenli EV'leri geleneksel yöntemler olan immunoblotting ve ELISA (=Enzime bağlı immünosorbent değerlendirme) yerine ExoScreen yöntemi ile saptamanın üstün olduğu ileri sürülmüştür (11). MDA-MB-231 tümör hücrelerine ait EV'lerin heterojen yapı dağılımı nanopartikül izleme analiz yöntemi ile incelenmiş ve tanımlanmıştır (8). EVpedia (<http://evpedia.info>) ekstrasellüler veziküllerin sistematik analizi ve intraveziküler protein-protein etkileşim ağ analizleri için bir veritabanı sunmaktadır (12). ExoCarta (<http://www.exocarta.org/>) eksozomal protein, RNA ve lipit içeriklerini açıklayan bir veritabanıdır (13). Ayrıca 2014 yılında EV çalışmalarının farklı isimler ile tanımlanmasının karmaşıklığını gidermek amacı ile uluslararası ekstrasellüler vezikül derneği (ISEV) ekstrasellüler vezikül çalışmaları için asgari bilgi (MISEV) adlı bir kılavuz

düzenlemiştir. Bunun son dört yıllık güncellemesini ise 2018 yılında Thery ve ark.ları yapmışlardır (14).

### **Eksozomların biyogenezi, yapısı, salınımı ve hedef hücreye alımı**

Eksozomlar ilk kez 5'-nükleotidaz aktivitesi içeren veziküller olarak tanımlanmıştır (15). Eksozomlar esas olarak lizozomlardan kökenlenen geç endozom olarak bilinen multiveziküler cisimlerden oluşurlar. Eksozomlar hücre membranı ile MVB'lerin kaynaşması sonucu ekstrasellüler ortama salınırlar. Eksozom biyogenezi hücre içi ve dışı birçok faktör tarafından tetiklenebilir. Eksozomların içerikleri kökenlendiği hücreye yakın veya hücreler arası haberleşme ile uzak hedef hücrelerine aktarılabilir (16). Eksozomlar ve hedef hücreleri arasında üç aşamalı etkileşim mekanizması ileri sürülmüştür. İlk olarak eksozomların transmembran proteinleri hedef hücrelerin reseptörleri ile doğrudan etkileşir. Sonra eksozomlar hedef hücrelerin plazma membranı ile birleşerek içeriklerini hedef hücrelerin sitoplazmalarına iletirler. Daha sonra eksozomlar endozomlarla birleşir (17,18). Tümör hücre eksozomlarının salınması piruvat kinaz tip M2 (PKM2) ile kontrol edilir (19). Ayrıca asidik mikro çevre pH'sının eksozom salgılanmasını etkilediği gösterilmiştir (20). Aktin düzenleyici protein olan kortaktinin eksozom salınmasını düzenlediği fakat eksozom biyogenezinde rol oynamadığı gösterilmiştir. Eksozom salgılanmasının kortaktin tarafından düzenlenmesi dallanmış ağ yapısının oluşumunda iş gören Arp2/3 protein kompleksi yanısıra Rab 27a ve koronin 1b ile kontrol edilmektedir. Kanser hücrelerinden salınan eksozom sayısındaki artış ile birlikte kortaktinin arttığı bildirilmiştir (21). İnflamazom kökenli eksozomlar makrofajlarda doğrudan NF-κB (nükleer faktör kappa beta) sinyalini aktive etmektedir. Eksozomlar komşu hücrelerde inflamasyon sinyalleri artırmakta ve inflamazom kökenli eksozomlarda immün cevap ile ilişkili proteinleri yüksek miktarda içermektedirler (22). EV alımı klatriin bağımlı endositoz ve klatriinden bağımsız kaveolin aracılı transport, makropinositoz, fagositoz ve lipit raft aracılı taşıma şekilleri ile gerçekleşir. Eksozomlar hücre veya dokulara farklı farmakolojik molekülleri iletmek için etkili bir taşıyıcı sistem olarak iş görebilirler. Eksozomun istenen kargo ile yüklenme yöntemleri tedavide anahtar rol oynamaktadır (23, 24). Heparan sülfat proteoglikanlarının (HSPG'ler) kanser hücresi kaynaklı eksozomların reseptörleri olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (25). İnsan meme kanseri eksozomlarında miR-21 ve miR-1246 gibi bazı mikroRNA çeşitlerinin seçici olarak yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir (26). Eksozom biyogenezi ve salınımı için gerekli olduğu bilinen RAB, ESCRT (Endosomal Sorting Complexes Required for Transport) veya SNARE protein ailelerinin yanı sıra insan dendritik hücre proteomik analiz sonuçları major uyumluluk kompleksi, flotilin ve ısı şok 70-kDa proteinleri gibi klasik olarak kullanılan birkaç eksozom biyobelirtecinin tüm EV'lerde mevcut olduğunu göstermiştir (27).

### Çeşitli kanser tedavilerinde ekstrasellüler veziküllerin önemi

EV'lerin özellikle eksozomların son zamanlarda kansere karşı yeni terapötik ajanlar olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir. Farklı hücrelerden kaynaklanan MV'ler kanserli hastaların kanında sağlıklı bireylere göre daha yüksek sayıda bulunmaktadır. Kandaki MV'in çoğunluğu trombosit kökenlidir. Trombosit kökenli olmayan MV plazma seviyesinin mide kanserli hastalarda yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Memeli hücreleri arasında EV'ler haberleşme, kök hücre plastisitesi, hasarlı dokuların onarımının yanı sıra hastalığın yayılımında da iş görürler. Tümör mikro çevresinde yer alan eksozomlar bağışıklık, anjiyogenez ve metastazi düzenleyerek tümör oluşumunu kolaylaştırabilirler. Eksozomların hücresel bileşenlerle yapısal benzerliği ve boyutu spesifik bir ilaç dağıtım nanoparçacığı olarak kullanılabilirlerini göstermektedir (23). İlaç taşıyıcı doğal nanoparçacıklar olarak kullanılabilen eksozomlar çeşitli kanser ilaçlarının verilmesinde önemli bir potansiyele sahiptirler. Çoklu ilaç direnci gösteren kanser hücrelerini tedavi etmek için makrofajlardan salınan paklitaksel içeren eksozomlar araştırıldığında bunların sentetik nanoparçacıklara göre 30 kat daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma eksozomlara yüklenen paklitakselin kanser hücrelerine yeterli miktarlarda ve etkili bir şekilde verilebileceğini ileri sürmektedir (24). Tümör EV'leri inflamasyon nişi oluşması ve anjiyogenezin düzenlenmesi için tümörle ilişkili makrofajları aktive ederler (29). Aktif T hücre eksozomlarının Fas/Fas Ligand sinyal yoluyla matriks metalloproteinaz 9 ekspresyonunu arttırarak melanom ve akciğer kanseri hücre metastazını kontrol ettiği gösterilmiştir. Ayrıca sadece tümörlü farelerde bu tümör artışını kontrol eden eksozomların varlığı bildirilmiştir (30).

Eksozomal hedefli reseptör aktivasyonunun (ExTRAcrine) yeni bir epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) ligandı olarak metastatik nişin hazırlanması gibi kanser süreçlerinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (31). Eksozomların biyolojik etkilerine eşlik eden sinyal yolları ile etkileşimlerini açıklamak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Eksozomlar alıcı hücrelere heterojen yüklerini ileterek çeşitli sinyal yollarında başlatıcı veya inhibe edici etki gösterirler. Eksozomlar tümör hücrelerini kemoterapi ilaçlarının sitotoksik etkilerinden korurlar ve kemo direnç özelliklerini yakın hücrelere aktarırlar. Eksozomlar epitelyal mezenşimal geçiş proteinleri ve pro-inflamatuar sitokinler gibi birçok farklı yoldan metastazi etkilediğinden tümör büyümesi ve yayılmasının kontrolünde yeni bir terapötik yaklaşım olarak düşünülebilir (32,33). Fakat eksozom temelli tedavi uygulanmasında dolaşımda kalma süreleri, metabolik dayanıklılık, farmakokinetik ve hedefe özel taşıma işlemlerinin çözülmesi gerekmektedir. Kanser eksozomlarının RNA ile indüklenen susturum kompleksi (RISC) ile ilişkili miRNA'lar yoluyla hedef hücrelerde önemli transkriptom değişikliklerine aracılık ettiği gösterilmiştir (34). Çoğu malign tümör tekrarlanan kemotetapiden sonra antikanser maddelere dirençli hale

gelmektedir. Bu direnç mekanizmasında eksozomal miRNA'lar hastaların kemoterapiye cevabının anlaşılmasında gelecekte bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (35, 36). Çeşitli kanserlerde tümör tipini sınıflandırmak için eksozomun mikro RNA, uzun kodlanmayan RNA, haberci RNA ve mitokondriyal RNA gibi genomik profili potansiyel bir biyobelirteç kaynağı olarak görülmektedir (37). Metastatik ovaryum kanserli hücrelerin içerdiği çok sayıda miRNA'lardan mir-21'in yüksek ekspresyonunun ilaç direncine aracılık eden mekanizmalarından biri olabileceği bildirilmiştir (38). Plazma eksozomal miR-23b3p, miR-10b-5p ve miR-21-5p'nin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCL) için biyobelirteçler olduğu bildirilmiştir (39). Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde tahmin edilen genlerin ~%30'u ile ilişkili olan miR-21 veya miR-155 artışının hastalığın ilerlemesi ile orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu kanserde miR-21 ve anti-miR-155 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının hücre çoğalmasını inhibe ettiği bildirilmiştir (40). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için kullanılan H1975 hücrelerine ait eksozomların PI3K (fosfoinositid-3-kinaz)/AKT sinyal yolunu aktive ederek PC9'a gefitinib direncini hem in vitro hem de in vivo olarak aktarabildiğini bunda miR-522-3p yukarı regülasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir. (41). İnsan kolorektal kanser hücrelerinden kaynaklanan ekstrasellüler veziküllerin proteomik analizlerinde 1364 protein tespit edilmiş ve mikrodizin verilerine göre 957 veziküler protein tanımlanmıştır (12). M2 makrofaj kaynaklı eksozomlarda saptanan yüksek miR-21-5p ve miR-155-5p ekspresyon seviyelerinin kolorektal kanser hücrelerinin göç ve invazyonunu düzenlemede fonksiyonel bir rol oynadığı bildirilmiştir (42). Melanoma B16F0 eksozomlarının CD8+ T hücre çoğalmasını baskılamak için bağışıklık kontrol noktası yolaklarında yer alan bir fosfataz olan PTPN11 genini yukarı doğru düzenleyen kompleks bir içerik sağladığı bildirilmiştir (43). Kolorektal kanserli hastaların tümör sıvısı kaynaklı eksozomları ile granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) birlikte uygulandığı faz I klinik çalışmasında sitotoksik T lenfosit yanıtının indüklenebileceği ve immün tedavide güvenli bir aşı olabileceği bildirilmiştir (44). Besse ve ark.ları 2016 yılında küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda kemoterapi sonrası immün tedavi olarak MHC sınıf I- ve sınıf II antijenleri ile yüklenen interferon gama-dendritik hücre kaynaklı eksozomların faz II klinik çalışmasını gerçekleştirmişlerdir (45). Bu bulgular immün tedavide nano ölçekli eksozomların kullanımının antijen sunan hücre aracılığı ile yeni kanser aşlarının geliştirilmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. HER2'yi aşırı eksprese eden SKBR3 ve BT474 ve kontrol olarak HER2-negatif MDA-MB-231 insan meme karsinomu hücre hatlarından eksozomlar izole edilip, eksozomal biyobelirteç CD 63'ün ekspresyonuna bakıldığında üç hücre hattında da pozitiflik bulunmuştur. HER2 pozitif erken meme kanserli hastaların serumlarından elde edilen eksozomların, hastalığı ilerlemiş hastaların serumlarında bulunan eksozomlara kıyasla trastuzumab'a daha düşük seviyede bağlandığı tespit edilmiştir (46). Kanserlerde

eksozom üretiminin artması ve hemen hemen tüm vücut sıvılarında kolaylıkla eksozom analizinin yapılabilmesi kanserin erken tespiti ve hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesinde yararlı olacaktır. Ovaryum kanserli hastalar için bilinen sekiz miRNA hem hücre hem de eksozom için benzer sonuç verirken kontrol örneklerde saptanamamıştır (47). Tümörlere özgü nuklear veya mitokondriyal DNA mutasyonlarının eksozomlar yoluyla taşınması alıcı hücrelerde metabolizmayı değiştirebilir. Kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında örn; medulloblastoma tümörlü bireylerin c-Myc onkogeni için tümör kaynaklı mikroveziküllerde artmış olan hücre dışı DNA veya RNA içerikleri onkogen artışının bir biyobelirteci olması açısından önem taşımaktadır (48). Gen ekspresyon veri analizleri beyin mikro çevresinin metastaz yapmış kanser hücrelerinin tamamen yeniden programlanmasına yol açtığını göstermiştir (49). Astrosit kaynaklı eksozomal miR-19a'nın tümör baskılayıcı PTEN'in geri dönüşümlü aşığı düzenlemesini belirlediğini ve böylelikle beyin metastazını baskılamak için sitokin kemokin ligand 2 salgılanmasını artırdığını göstermişlerdir (50).

## SONUÇ

Eksozom temelli tanı ve tedavi yöntemleri erken kanser teşhisinde ve hedefe yönelik ilaç taşınmasında umut vaat etmektedir. Çeşitli kanser araştırmalarında eksozomların teknik açıdan saf elde edilememeleri diğer ekstrasellüler vezikül biyomolekülleri taşımaları hala çözülmesi gereken bir sorundur. Çeşitli kanserlerde eksozomların lokal ve sistemik olarak immün yanıtı değiştirmesi yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir. Ayrıca eksozomların tedavi amaçlı uygulanmasından sonra immünojenik reaksiyonları tanımlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte gelecekte eksozomlar erken kanser teşhisinde spesifik bir biyolojik belirteç olarak klinik kullanımda etkili olabilecektir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.B.; Data Acquisition- S.B.; Data Analysis/Interpretation- S.B.; Drafting Manuscript- S.B.; Critical Revision of Manuscript- S.B.; Final Approval and Accountability- S.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Ariazi J, Benowitz A, De Biasi V, Den Boer ML, Cherqui S, Cui H, et al. Tunneling nanotubes and gap junctions-their role in long-range intercellular communication during development, health, and disease conditions. *Front Mol Neurosci* 2017;10:333. [CrossRef]
2. Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet* 2012;15:21(R1):R125-34. [CrossRef]
3. Yoon YJ, Kim OY, Gho YS. Extracellular vesicles as emerging intercellular comunicasomes. *BMB Rep* 2014;47(10):531-9. [CrossRef]
4. Zhao H, Achreja A, Iessi E, Logozzi M, Mizzone D, Di Raimo R, et al. The key role of extracellular vesicles in the metastatic process. *Biochim Biophys Acta* 2018;1869(1):64-77. [CrossRef]
5. Abak A, Abhari A, Rahimzadeh S. Exosomes in cancer: small vesicular transporters for cancer progression and metastasis, biomarkers in cancer therapeutics. *Peer J* 2018 29;6:e4763. [CrossRef]
6. Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, Higginbotham JN, Zhang Q, Zimmerman LJ, et al. Reassessment of exosome composition. *Cell* 2019;177(2):428-45. [CrossRef]
7. Zhang X, Yuan X, Shi H, Wu L, Qian H, Xu W. Exosomes in cancer: small particle, big player. *J Hematol Oncol* 2015;8:83. [CrossRef]
8. Zomer A, Maynard C, Verweij FJ, Kamermans A, Schäfer R, Beerling E, et al. In Vivo imaging reveals extracellular vesicle-mediated phenocopying of metastatic behavior. *Cell* 2015;161(5):1046-57. [CrossRef]
9. Andre F, Scharz NE, Movassagh M, Flament C, Pautier P, Morice P, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. *Lancet* 2002;27;360(9329):295-305. [CrossRef]
10. Lässer C, Eldh M, Lötvall J. Isolation and characterization of RNA-containing exosomes. *J Vis Exp* 2012;(59):e3037. [CrossRef]
11. Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, et al. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun* 2014;5:3591. [CrossRef]
12. Choi DS, Kim DK, Kim YK, Gho YS. Proteomics of extracellular vesicles: Exosomes and ectosomes. *Mass Spectrom Rev* 2015;34(4):474-90. [CrossRef]
13. Keerthikumar S, Chisanga D, Ariyaratne D, Al Saffar H, Anand S, Zhao K, et al. ExoCarta: A Web-Based Compendium of Exosomal Cargo. *J Mol Biol* 2016;428(4):688-92. [CrossRef]
14. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles* 2018;7(1):1535750. [CrossRef]
15. Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981;645(1):63-70. [CrossRef]
16. Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32(3-4):623-42. [CrossRef]



17. Zhang G, Yang P. A novel cell-cell communication mechanism in the nervous system: exosomes. *J Neurosci Res* 2018;96(1):45-52. [\[CrossRef\]](#)
18. Tian T, Zhu YL, Hu FH, Wang YY, Huang NP, Xiao ZD. Dynamics of exosome internalization and trafficking. *J Cell Physiol* 2013;228:1487-95. [\[CrossRef\]](#)
19. Wei Y, Wang D, Jin F, Bian Z, Li L, Liang H, et al. Pyruvate kinase type M2 promotes tumour cell exosome release via phosphorylating synaptosome-associated protein 23. *Nat Commun* 2017;8:14041. [\[CrossRef\]](#)
20. Parolini I, Federici C, Raggi C, Lugini L, Palleschi S, De Milito A, et al. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. *J Biol Chem* 2009;284(49):34211-22. [\[CrossRef\]](#)
21. Sinha S, Hoshino D, Hong NH, Kirkbride KC, Grega-Larson NE, Seiki M, et al. Cortactin promotes exosome secretion by controlling branched actin dynamics. *J Cell Biol* 2016;214(2):197-213. [\[CrossRef\]](#)
22. Zhang Y, Liu F, Yuan Y, Jin C, Chang C, Zhu Y, et al. Inflammation-derived exosomes activate NF- $\kappa$ B signaling in macrophages. *J Proteome Res* 2017;16(1):170-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Samanta S, Rajasingh S, Drosos N, Zhou Z, Dawn B, Rajasingh J. Exosomes: new molecular targets of diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39(4):501-13. [\[CrossRef\]](#)
24. Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, Mahajan V, Deygen I, Klyachko NL, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine* 2016;12(3):655-64. [\[CrossRef\]](#)
25. Christianson HC, Svensson KJ, van Kuppevelt TH, Li JP, Belting M. Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(43):17380-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Hannafon BN, Trigo YD, Calloway CL, Zhao YD, Lum DH, Welm AL, et al. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):90. [\[CrossRef\]](#)
27. Kowal J, Arras G, Colombo M, Jouve M, Morath JP, Prindal-Bengtson B, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(8):E968-77. [\[CrossRef\]](#)
28. Baran J, Baj-Krzyworzeka M, Weglarczyk K, Szatanek R, Zembala M, Barbasz J, et al. Circulating tumour-derived microvesicles in plasma of gastric cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59 (6):841-50. [\[CrossRef\]](#)
29. Becker A, Thakur BK, Weiss JM, Kim HS, Peinado H, Lyden D. Extracellular vesicles in cancer: Cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell* 2016;30(6):836-48. [\[CrossRef\]](#)
30. Cai Z, Yang F, Yu L, Yu Z, Jiang L, Wang Q, et al. Activated T cell exosomes promote tumor invasion via Fas signaling pathway. *J Immunol* 2012;15;188(12):5954-61. [\[CrossRef\]](#)
31. Higginbotham JN, Demory Beckler M, Gephart JD, Franklin JL, Bogatcheva G, Kremers GJ, et al. Amphiregulin exosomes increase cancer cell invasion. *Curr Biol* 2011;21(9):779-86. [\[CrossRef\]](#)
32. Brinton TL, Sloane HS, Kester M, Kelly KA. Formation and role of exosomes in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(4): 659-71. [\[CrossRef\]](#)
33. Mashouri L, Yousefi H, Aref AR, Ahadi AM, Molaei F, Alahari SK. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. *Mol Cancer* 2019;18(1):75. [\[CrossRef\]](#)
34. Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, Kato N, Villanueva A, Vidal A, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014;26(5):707-21. [\[CrossRef\]](#)
35. Bach DH, Hong JY, Park HJ, Lee SK. The role of exosomes and miRNAs in drug-resistance of cancer cells. *Int J Cancer* 2017;141(2):220-30. [\[CrossRef\]](#)
36. Sun Z, Shi K, Yang S, Liu J, Zhou Q, Wang G, et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. *Mol Cancer* 2018;17(1):147. [\[CrossRef\]](#)
37. Huang T, Deng CX. Current progresses of exosomes as cancer diagnostic and prognostic biomarkers. *Int J BiolSci* 2019;15(1):1-11. [\[CrossRef\]](#)
38. Vaksman O, Tropé C, Davidson B, Reich R. Exosome-derived miRNAs and ovarian carcinoma progression. *Carcinogenesis* 2014;35(9):2113-20. [\[CrossRef\]](#)
39. Liu Q, Yu Z, Yuan S, Xie W, Li C, Hu Z, et al. Circulating exosomal microRNAs as prognostic biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8(8):13048-58. [\[CrossRef\]](#)
40. Xue X, Liu Y, Wang Y, Meng M, Wang K, Zang X, et al. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN. *Oncotarget* 2016;7(51):84508-19. [\[CrossRef\]](#)
41. Liu X, Jiang T, Li X, Zhao C, Li J, Zhou F, et al. Exosomes transmit T790M mutation-induced resistance in EGFR-mutant NSCLC by activating PI3K/AKT signalling pathway. *J Cell Mol Med* 2020;24(2):1529-40. [\[CrossRef\]](#)
42. Lan J, Sun L, Xu F, Liu L, Hu F, Song D, et al. M2 Macrophage-derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer. *Cancer Res* 2019;79(1):146-58. [\[CrossRef\]](#)
43. Wu Y, Deng W, McGinley EC, Klinke DJ 2nd. Melanoma exosomes deliver a complex biological payload that upregulates PTPN11 to suppress T lymphocyte function. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017;30(2):203-18. [\[CrossRef\]](#)
44. Dai S, Wei D, Wu Z, Zhou X, Wei X, Huang H, et al. Phase I clinical trial of autologous ascites-derived exosomes combined with GM-CSF for colorectal cancer. *Mol Ther* 2008;16(4):782-90. [\[CrossRef\]](#)
45. Besse B, Charrier M, Lapierre V, Dansin E, Lantz O, Planchar d, et al. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology* 2015;5(4):e1071008. [\[CrossRef\]](#)
46. Ciravolo V, Huber V, Ghedini GC, Venturelli E, Bianchi F, Campiglio M, et al. Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy. *J Cell Physiol* 2012;227(2):658-67. [\[CrossRef\]](#)
47. Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110(1):13-21. [\[CrossRef\]](#)
48. Balaj L, Lessard R, Dai L, Cho YJ, Pomeroy SL, Breakefield XO, et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat Commun* 2011;2:180. [\[CrossRef\]](#)
49. Park ES, Kim SJ, Kim SW, Yoon SL, Leem SH, Kim SB, et al. Cross-species hybridization of microarrays for studying tumor transcriptome of brain metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(42):17456-61. [\[CrossRef\]](#)
50. Zhang L, Zhang S, Yao J, Lowery FJ, Zhang Q, Huang WC, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature* 2015;527(7576):100-4. [\[CrossRef\]](#)

# TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA ETİYOLOJİNİN AÇIKLANMASINA YÖNELİK YENİ YAKLAŞIMLAR

## NEW APPROACHES TO EXPLAINING THE ETIOLOGY IN RECURRENT PREGNANCY LOSSES

Ezgi Gizem BERKAY<sup>1</sup> , Seher BAŞARAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** E.G.B. 0000-0002-1967-705X; S.B. 0000-0001-8668-4746

**Cite this article as:** Berkay EG, Basaran S. New Approaches to explaining the etiology in recurrent pregnancy losses. J Ist Faculty Med 2021;84(1):135-44. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0008

### ÖZET

Tekrarlayan gebelik kayıpları tüm dünyada yaklaşık %1-3 oranında görülmekte olup, yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Gebelik, üreme hücrelerinin üretiminden başlayarak, fertilizasyon, implantasyon, embriyolojik gelişim süreçleri, plasantanın oluşumu, feto-maternal kan dolaşımının sağlanması ve gebeliğin devamını kapsayan oldukça geniş ve farklı süreçleri içermektedir. Bu süreçlerden herhangi birinde, ilişkili bir yolağı etkileyen faktörler gebelik kayıplarında alta yatan sebep olabilir. Yeni teknolojiler ile birlikte gebelik kayıplarında etiolojide yer alan genetik faktörlerin sadece kromozom anomalileri değil, tek gen mutasyonları ya da farklı genetik faktörlerin de olduğu gösterilmektedir. Yeni gen/lerin tanımlanması ve yolların aktivitesinin anlaşılması sebebi açıklanamayan olgu grubunda tanı ve tedavi yaklaşımlarını değiştirebilecek güçtedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan gebelik kayıpları, yeni nesil dizileme, genetik

### ABSTRACT

Recurrent pregnancy losses are seen in approximately 1-3% of the world's pregnancies and it has been a subject that has been studied for years. Pregnancy includes the production of fertile cells, fertilization, implantation, embryological development processes, the formation of the placenta, the provision of fetomaternal blood circulation and the continuity of pregnancy. Factors affecting an associated pathway in any of these processes may be the underlying cause of pregnancy loss. With the new technologies, it has started to be shown that genetic factors in etiology in pregnancy losses are not only chromosome anomalies, but also single-gene mutations or different genetic factors. The identification of new gene/s and the understanding of the activity of the pathways are compelling enough to change the diagnosis and treatment approaches in the unexplained cases group.

**Keywords:** Recurrent pregnancy loss, next generation sequencing, genetics

### GİRİŞ

Bir gebeliğin 20. haftadan önce veya fetal ağırlık 500 gr'ın altında iken kendiliğinden sonlanması 'aborts', etiyojik nedenden bağımsız ilk trimesterdeki tüm gebelik kayıpları ise 'erken gebelik kayıpları' olarak tanımlanmaktadır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %15-25'sinin kayıp ile sonlandığı bildirilmektedir (1). 2008-2013 yılları arasında Türkiye'de spontan gebelik kaybı oranı %14 olarak bildirilmiştir (2). Aynı grup tarafından 2013-2018 yılları arasında 5141 kadın ile yapılmış olan demografik çalışmada ise ülkemizde ka-

dınların %22'sinin hayatları boyunca en az bir kez gebelik kaybı yaşadığı, tüm gebeliklerin %13'ünün düşükle sonlandığı ve %5,9'unun ise 2 veya daha fazla sayıda abortusu olduğu tespit edilmiştir (3).

İki veya daha fazla gebelik kaybı 'tekrarlayan gebelik kaybı' (TGK) olarak tanımlanır, ancak Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), ultrasonografik (USG) incelemede saptanamayan biyokimyasal ve/veya ektopik gebelik kayıplarının da bu tanımlamaya eklenmesini önermiştir (4). Bir sonraki gebeliğin de kayıpla sonlanma riski, abortus

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ezgiberkay5@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 27.01.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 29.01.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 31.01.2020 • **Kabul/Accepted:** 03.02.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 15.05.2020

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

sayısı arttıkça ve anne yaşı ilerledikçe artmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri uygulamalarından elde edilen bilgiler ışığında ileri anne yaşının ve gebeliğin düşükle sonlanma riskinin, oositlerde anöploidi saptanma oranı ile orantılı olduğu bilinmektedir. Anne yaşı <35 olduğunda spontan abortus riski %10 iken, anne yaşı 43 olduğunda bu oran %50 civarındadır (5). İleri baba yaşının da spontan abortuslar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (6).

TGK etiolojisinde, immünolojik, genetik, endokrin, anatomi, çevresel faktörler ve enfeksiyonlar yer alır. Tüm bu incelemelere rağmen TGK olguların yaklaşık %50'sinde etioloji belirlenmemektedir (7, 8).

### İmmünolojik faktörler

İmmünolojik faktörlerin sebebi bilinmeyen TGK olgularının ~%20'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (9-11).

Gebelik kayıpları ile en sık ilişkilendirilen otoimmün hastalık, sistemik lupus eritematozus (SLE) ile birlikteliği sık olan antifosfolipid sendromudur (APS). Bu sendromda, ilk trimesterde abortus riskinde artış olmamakla birlikte, ikinci trimesterde risk ~%20 artar. APS'de tespit edilen otoantikörler (anti-kardiyolipin, lupus antikoagülanı, anti  $\beta$ 2 glikoprotein-1), gebelik kaybı ile ilişkisi kesinleşmiş tek otoantikör grubudur ve TGK öyküsü olan tüm kadınlarda bakılması önerilmektedir. Bu otoantikörler, villöz trofoblastların farklılaşmasını ve ekstravillöz sitotrofoblastların desiduaya invazyonunu inhibe ederek (12, 13), sinsityotrofoblastların apoptozunu indükler (14) ve maternal immün yolakları aktive ederek etkisini trofoblastlar üzerinde gösterir (15). Ayrıca açıklanamayan küçük damar trombozlarına ve <34.GH'da şiddetli preeklampsi ve plasental yetmezliğe neden olurlar. Etkisini plasental tromboksan sentezini arttırıp, prostasiklin sentezini azaltarak ve aneksin V'i plasentadan uzaklaştırarak sağlar. Düşük doz aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi etkilidir.

Maternal sitotoksik antikörler, MHC-II uyumsuzlukları, gebelik ürünü olan plasentaya karşı artmış maternal immün reaksiyon, natural killer (NK) ve T-lenfositlerin fonksiyon bozuklukları, artmış NK hücre ve T-helper Th1/Th2 oranı olası nedenler arasındadır. Etiyolojinin araştırılması amacıyla maternal HLA taramasının ya da lenfosit fonksiyon incelemesinin ise rutin olarak yapılması önerilmemektedir (4). Son dönemlerde maternal immün düzenleyici genler üzerinde çalışmalara ağırlık verilmiş olup interlökinler, natural killer hücre yanıtı, CD4 T-helper hücre dengesi ve HLA allelleri ile ilişkili yolak/genler incelenmektedir. Kortikosteroid tedavisi, TGK endikasyonunda etkinliği gösterilemediğinden fetal ve maternal olası yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir (16, 17). IVIG kullanımı ise tartışmalı bir konudur ve yeterli çalışma bulunmamaktadır (18).

### Endokrin faktörler

Tiroid fonksiyon bozukluklarının over disfonksiyonuna ve luteal faz defektine yol açarak sporadik abortusa neden

olabileceği bilinmektedir. TGK olgularında TSH ölçümü ile hipotiroidi taraması yapılabilir. Obezite, over fonksiyonlarını bozarak inflamatuvar bir süreç meydana getirir. Polikistik over sendromu'nda görülen hiperinsülinemi ve androjen hormonların yüksekliğine sekonder plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) düzeyinde görülen artış, abortus riskini arttırır. Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verme ve düzenli egzersiz ile insülin direnci kontrol altına alınabilir. Ayrıca metformin kullanımı ile glukoz toleransında artış, androjen seviyelerinde azalma ve fertilitate artışı sağlanabilmektedir. Luteal faz, korpus luteum aktivitesi ile implantasyonun gerçekleştiği dönemdir ve endometriumun reseptivitesinde etkindir. Luteal faz defektinin tayininde anlık biyopsi ve progesteron tayini konusu tartışmalıdır. En uygun yaklaşımın LH piki ile adet tarihi arasındaki süreyi yani luteal faz süresini tespit etmektir. Bu sürenin <13 gün olması anormaldir. Tedavide klomifen sitrat ve progesteron verilmektedir. Prolaktin yüksekliğinin de ovulatuvar disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. Hiperprolaktinemi, hipolatamus-hipofiz-over yolağını bozarak folikül ve oosit matürasyonunu etkiler ve kısa luteal faza neden olur. Tekrarlayan gebelik kayıplarında prolaktin seviyeleri dopamin agonistleri ile normal düzeye geldiğinde sonraki gebelikler sorunsuz tamamlanmaktadır. D vitamini, gebelik kayıpları olan anne adaylarında düşük seviyelerde saptanmakta ve TGK'nın olası nedenlerinden biri olarak öne sürülse de, tedavi ile normal düzeye geldiğinde canlı doğum ya da gebeliğin devamı üzerinde olumlu bir etkisi saptanmamıştır (19) (Tablo 1).

### Anatomik faktörler

Uterin faktörleri oluşturan uterus kavitesini ve serviksi etkileyecek her türlü durumun abortusla sonuçlanabileceği açıktır. Dişi genital sistem anomalileri genel popülasyonda %4,3, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda ise %12,6 oranında saptanmaktadır (20). Toplumda ve tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda en sık saptanan uterin anomali septat uterus (septum uteri). Bu gebeliklerin %65'i genellikle ikinci trimesterde gebelik kaybı ile sonlanır. Buradaki sorun embriyolojik dönemde uterin septumun rezorbe olmamasıdır. Tanı ve takipte USG ve HSG, şüpheli olgularda MRI ile tanı konulabilir ve historokopik septoplasti ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Doğumsal anatomik bir anomali olan Müllerian kanal defektlerinin TGK olgularında görülme sıklığı yaklaşık %10'dur (21). Embriyolojik dönemde parametonefrik kanalların inkomplet birleşimi ile bikornuat uterus oluşur. Tek parametonefrik kanalın gelişimi ile de unikornuat uterus meydana gelir. Bu olguların %40'ında aynı tarafta unilateral renal agenezi de bulunabildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kazanılmış anatomik faktörler ise *myoma uteri*, *endometriyal polipler* ve *intrauterin yapışıklıklardır*. Submüköz

**Tablo 1:** TGK ile ilişkili olduğu düşünülen endokrin faktörler ve güncel yaklaşımlar (4)

Endokrin faktör	TGK ile ilişkisi	Prognosa etkisi	Tedavi
Hipotiroidi	Sadece sporadik gebelik kaybı ile ilişkili	Var	Levotiroksin ile resplasman tedavisi
Subklinik hipotiroidi	Var	Yeterli veri yok	TGK ile ilişkili ise net bir yaklaşım yok
Hipertiroidi	Yok	Yeterli veri yok	Propiltiourasil tedavisi
TPO antikorları	Anlamli, çalışmaların artırılması gerekli	Anlamli, çalışmaların artırılması gerekli	Çalışmaların artırılması gerekli
TG antikorları	Yok	Anlamli, çalışmaların artırılması gerekli	Çalışmaların artırılması gerekli
PKOS	Var	Yok	Sporadik gebelik kayıplarında metformin çalışmaları mevcut, TGK'da yeterli malıma yok
İnsülin direnci	Anlamli	Çalışma yok	Çalışma yok
Açlık insülin düzeyi	Tartışmalı	Çalışma yok	Çalışma yok
Açlık glukoz düzeyi	Yok	Çalışma yok	Çalışma yok
Prolaktin düzeyi	Tartışmalı	Anlamli	Var
Over rezervi	Yeterli veri yok	Azalmış over rezervi = Azalmış canlı doğum	Çalışma yok
Luteal faz yetmezliği	Tartışmalı	Yok	Var
Androjen/testosteron düzeyi	Tartışmalı	Yok	-
Artmış serbest androjen düzeyi	-	Olası	-
Vitamin D düzeyi	Tartışmalı	Yeterli veri yok	D vitamini replasmanı
Artmış serum LH düzeyi	Tartışmalı	Tartışmalı	Çalışma yok
Hiperhomosisteinemi	Tartışmalı	Yeterli veri yok	Yüksek doz folik asit ve B6 vitamini replasmanı

myomlar (%4,5) ve endometriyal polipler (%2-3) uterin kaviteyi ve embriyonun implantasyonunu bozarak fetal kayba yol açabilirler (21, 22). İntrauterin yapışıklıklar ise tekrarlayan küretaj ve/veya enfeksiyonlara sekonder olarak meydana gelir ve bu olguların %40-80'inde gebelik kaybı gözlenir.

### Enfeksiyonlar

Tekrarlayan gebelik kayıplarında bilinen etiyolojik faktörler içinde en az görülendir. Spontan abortusla ilişkisi iyi bilinmesine karşın TGK ilişkisi gösterilememiştir. *Ureaplasma urealiticum* ve *Mycoplasma hominis* bu konuda en çok ilişkilendirilen mikroorganizmalardır. Bu olgu grubunda TORCH grubu, serviks kültürü ve biyopsi taraması gereksiz olarak kabul edilmektedir (4). İlk trimesterde bakteriyel vaginosis varlığı, gebeliğin 2. trimester gebelik kaybı ya da preterm doğum ile sonlanması açısından risk oluşturduğu bilinmekle birlikte, 1. trimester kayıpları için ise veriler anlamsızdır, klindamisin tedavisi ile gebeliğin

termde sonlanması ve canlı bebek sahibi olma oranları artmaktadır (23).

### Çevresel faktörler

Sigara, alkol ve günde >300 mg kafein kullanımı, isoretinonin, ağır metal, çözücüler ve kimyasal maddelere maruziyet sorgulanmalıdır.

### Anembriyonik ve biyokimyasal gebelikler

Boş gebelik (blighted ovum) olarak da bilinen anembriyonik gebelikler, büyüyen ve gelişen gebelik kesesi olmasına rağmen, embriyonal gelişimin gözlenmediği durumdur ve çoğunlukla gebelik kaybı ile sonuçlanır (~%50). Akraba evliliği ve boş gebelik öyküsü birlikte olduğunda TGK'nın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (%31,5 vs %68,5) (24). Bu durum, fetusta letal bir otozomal resesif hastalık olasılığını desteklemektedir.

Biyokimyasal gebelik ise maternal idrarda ve serumda hCG pozitifliğinin görülmesine rağmen, ultrasonografik

veya histolojik olarak gebelik materyalinin tespit edilememesidir. Gerileyen trofoblast, klinik olarak tespit edilmeden önce embriyo kaybı ve kimyasal gebelik olarak da adlandırılmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin sıkça kullanılmaya başlanması ve embriyo transferi sonrası 14 ila 17. günler arasında  $\beta$ -HCG ölçümlerinin yapılması ile daha fazla tespit edilebilir hale gelmiştir. Uzun yıllardır gebelik kaybı kategorisinde değerlendirilmemesine rağmen, etiolojide rol oynayan mekanizmaların daha çok anlaşılmasıyla kromozomal anomaliler, anatomik, immünojenetik veya başka nedenlerle endometriyal reseptivitenin uygun olmamasına bağlı olarak implantasyon defektleri ya da farklı etiolojik nedenlerle daha erken haftalardaki gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25).

### Erkek faktörü

Tekrarlayan gebelik kayıpları, yakın zamana kadar sadece kadın sağlığı ile ilişkili faktörlerden kaynaklanan bir sorun olarak kabul edilmiştir. Bir erkek hamileliği sağlarsa, gametleri normal kabul edilip, gebelik kaybının genetik, endokrinolojik, anatomik faktörlerden otoimmün hastalıklara kadar kadınlardan kaynaklandığına inanılmaktaydı. Son yıllarda TGK etiyojisinde olası etiolojik faktörler arasında erkek faktörünün de olduğu kabul edilmiştir. İleri paternal yaş ile spermatogenez sırasında mitoz ve mayoz bölünmelerde kromozomal segregasyonda sorun oluşabileceği ve kromozomal anomaliler açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir (26). Sperm DNA fragmantasyonu analizleri ile bazı olguların açıklanabileceği bildirilmektedir (19) ancak analizlerde standart bir prosedür olmadığı, etkisi tam bilinmediği ve belirli bir tedavi yöntemi bulunmadığı için bu konu tartışmalıdır.

### Genetik faktörler

#### Kromozomal faktörler

Abortusların %80'i ilk trimesterde meydana gelmektedir. İlk trimesterde meydana gelen gebelik kayıplarının en sık nedeni (%50-70) fetal kromozom anomalileridir. Abortus materyalinde en sık görülen kromozom anomalisi triploidi ve monozomi X'dir. Bu anomaliler için tekrar riskinde artış beklenmez. Otozomal kromozom anomalilerinden trizomiler de sıklıkla gözlenir ve ileri anne yaşı ile görülme sıklığı artmaktadır (19). Kromozom anomalilerinin saptanmasında en eski ve en bilinen yöntem konvensiyonel sitogenetik analizlerdir. Bölünme esnasında hatalı segregasyon, kromozom kırıklarının hatalı onarımı/onarılamaması, rekombinasyonda hatalar gibi mekanizmalar kromozom anomalisi oluşmasında ana nedenlerdir. Trizomiler sporadik oluşurlar ve TGK ile ilişkili değildir, ancak gonadal mozaizm nedeniyle aynı trizomi ya da yapısal anomali tekrarlayabilir. Bağımsız spontan abortus materyallerinde aynı anomalinin saptanması ile tanı konulabilir ve bu durumda genetik danışmada daha yüksek tekrarlama riski verilir.

Dengeli kromozom anomalisi taşıyıcılığı genel popülasyonun yaklaşık 1/500'ünde görülmektedir. Fenotipik olarak

normal olan bu bireylerde infertilite oranı, TGK ve kromozom anomalili çocuk sahibi olma riski artmıştır. İnfertilite için, otozomal kromozomlardaki dengeli kromozom anomalileri, cinsiyet kromozomlarına göre daha yüksek risk oluşturur. Tekrarlayan gebelik kayıplarında maternal ya da paternal kromozom anomalisi tespit edilme oranı ilk düşükte %2,2, ikinci düşükte %4,8, üçüncü düşükte ise yaklaşık %5,2'dir (27). Parental karyotip analizlerinde ~%5-8 oranında dengeli taşıyıcılık saptanır ve TGK yani spontan oluşan gebelik kaybı olan çiftlerde maternal taşıyıcılık daha sıklıkla (2/3) saptanırken, infertilite öykülü çiftlerde paternal faktör ön plandadır. En sık rastlanılan anomali dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığıdır. Tekrarlayan gebelik kayıplarında abortus materyallerinde fetal kromozom analizi yapılmalı, dengesiz yapısal kromozom anomalisi saptandığında parental karyotipleme ile dengeli bir translokasyon taşıyıcılığı araştırılmalıdır. Fetal dokuda mikroarray/aCGH incelemeleri ise abortus materyalinin mikrobiyal kontaminasyonu söz konusu olduğunda ya da fetal kromozom analizi normal sonuçlandığında submikroskopik dengesiz anomalilerin tanımlanması için önerilmektedir (28).

### Kalıtsal trombofililer

Trombofililer ile TGK arasındaki ilişki bilinmekte ve sıklıkla da tartışılmaktadır. Faktör V Leiden (FVL), Protrombin geni, Protein C ve S eksikliği, Antitrombin III eksikliği ve *MTHFR* gen mutasyonları bilinen nedenler arasındadır. Gebelik esnasında tromboza eğilimde artış olduğu bilinmektedir. Bunun nedenleri fibrinojen, faktör V, VII, VIII, X, PAI oranlarında artma ve protein S oranlarında azalma; bunlara bağlı olarak da aktive protein C direncinin meydana gelmesidir. Herediter trombofililerin TGK olgularında taranması konusunda kesinleşmiş bir yaklaşım yoktur. Klinik öyküde veya aile öyküsünde trombofilie yatkınlık bulgusu varsa taranması gerektiği herkes tarafından kabul edilmektedir. Olguda venöz-tromboz öyküsü mevcutsa heparin profilaksisi önerilmektedir. Trombofil gen panelinde tespit edilmiş patojenik varyant taşıyan olgularda düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin profilaksisinin gebeliğin devamında etkisi olmadığı gösterilmiştir (29).

### Tek gen hastalıkları

Metabolik hastalıklar, hemoglobinopatiler ve X'e bağlı kalıtılan tek gen hastalıkları erken intrauterin dönemde gebelik kaybına yol açabilmektedir. Hemoglobinopatilerden  $\alpha$  Talasemi majör (Bart sendromu) sıklıkla hidrops ile ilişkilendirilir. Metabolik hastalıklar çoğunlukla otozomal resesif kalıtım kalıbına uygun aktarılırlar. Lizozomal defektler, aminoasit metabolizması bozuklukları, mukopolidozlar, önemli metabolik yollarda etkin enzimlerin eksiklikleri, ağır iskelet displazileri, mitokondriyal defektler, glikojen depo hastalıkları ve yağ asidi oksidasyon defektleri TGK etiyojisinde etkin metabolik hastalıklardandır.

X'e bağlı kalıtılan ölümcül etkili tek gen hastalıklarında genellikle erkek fetuslar etkilenir. Bu 'ölümcül mutasyon hipotezi' hakkında olumlu ve olumsuz görüş bildiren yayınlar olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (30).

İleri paternal yaş ile sperm üzerinde meydana gelen gen içi mutasyonlar, DNA replikasyonu aşamasında oluşan kopya sayısı hataları ve DNA tamir bozuklukları tek gen hastalıkları açısından risk oluşturmaktadır (6). Yapılan çalışmalar ile bu etkinin gösterildiği hastalıklar ve ilişkili oldukları genler Tablo 2'de belirtilmiştir.

#### **Sebebi açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojiyi açıklamaya yönelik gen polimorfizm çalışmaları**

Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda gebelik ile ilişkili yolak genlerinin polimorfizmleri araştırılmış (Tablo 3), ancak yüksek toplum frekansları nedeniyle TKG ile ilişkisi kesinleştirilememiştir.

#### **Tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojiyi açıklamaya yönelik yeni nesil dizileme çalışmaları**

Tekrarlayan gebelik kayıpları olgularında altta yatan genetik bir neden olma ihtimali oldukça yüksektir (32). Sebebi bilinmeyen gebelik kayıpları altında şu ana dek saptanmamış genetik bir neden olduğu düşünülmekte, bu konu üzerine birçok araştırma yürütülmekte, aday gen/ler saptanması amaçlanmaktadır.

TGK olgularında genetik faktörlerin araştırılması amacıyla Sanger dizileme tekniği ile birçok çalışma yürütülmüş, ilişkili olabileceği ön görülen *AMN*, *THBD*, *PROCR*, *VEGF*, *TP53*, *NOS3*, *JAK2* gibi genler incelenmiş ancak yeterli bir sonuca ulaşılamamıştır (33). Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) TKG ile ilişkili olabilecek genomik bölgeler ve SNP'lerin tespit edilmesi amaçlanmış, *HLA* genleri, *FHIT*, *FAM154A*, *PDEA* ve *GRIK2* genlerindeki bazı polimorfizmlerin risk artışı ile ilişkili olabileceği belirtilmiş, ancak önemli bir moleküler belirteç tespit edilememiştir (32).

**Tablo 2:** İleri paternal yaşın risk artışına yol açtığı bilinen tek gen hastalıkları (6)

Hastalık	Gen	Toplum riski	Paternal yaş >40 ise risk
Akondroplazi	<i>FGFR3</i>	1/15.000	1/1250
Apert sendromu	<i>FGFR2</i>	1/50.000	1/5263
Crouzon sendromu	<i>FGFR2</i>	1/50.000	1/6250
Pfeiffer sendromu	<i>FGFR2</i>	1/100.000	1/16.666
Aniridi	<i>PAX6</i>	1/40.000	Bilinmiyor
Wilms tümörü	<i>WT1</i>	1/10.000	1/4761
Bilateral retinoblastoma	<i>RB1</i>	1/15.000	1/3000
Hemofili A	<i>F8</i>	1/10.000	Bilinmiyor
Fibrodisplazi ossifikans	<i>ACVR1</i>	1/2.000.000	Bilinmiyor
Lesch-Nyan sendromu	<i>HPRT1</i>	1/380.000	Bilinmiyor
Marfan sendromu	<i>FBN1</i>	1/3000	Bilinmiyor
Multipl endokrin neoplazi 2A, 2B	<i>RET</i>	1/35.000	1/17.500
Nörofibromatozis 1	<i>NF1</i>	1/3000	1/1034
Oküloodontodijital sendrom	<i>GJA1</i>	Nadir	Bilinmiyor
Osteogenezis imperfekta	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	1/10.000	1/4000
Polikistik böbrek hastalığı	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>	1/1000	1/833
Gardner sendromu	<i>APC</i>	1/2000	Bilinmiyor
Progeria sendromu	<i>LMNA</i>	Nadir	Bilinmiyor
Tanatoforik displazi	<i>FGFR3</i>	1/20.000	1/6290
Treacher-Collins sendromu	<i>TCOF1</i>	1/10.000	Bilinmiyor
Tüberoz skleroz	<i>TSCL2</i>	1/5800	Bilinmiyor
Waardenburg sendromu	<i>PAX3</i>	1/20.000	Bilinmiyor

**Tablo 3:** TGK ilişkili olduğu düşünülen polimorfik gen varyantları (31)

Gen	Etkili olduğu yolak-olası etki	Değişim-rs numarası
ACE	Koagülasyon-trombofili	I/D (rs1799752)
ALPP	Plasental alkalin fosfataz	265A>T (rs13026692)
AMN	Amniyon ilişkili transmembran proteini, gastrulasyonda ekstraembriyonik viseral endoderimde eksprese	829A>G(rs146499374) 1339_1344dupGCCGGG
BAX	Ovum ve embriyoda aktif apoptotik yolak	-179A>G (rs751678403)
C4BPA	Kompleman sistemi düzenlenmesi	359G>A (rs867500835) 671T>C (rs116795518) 1268G>A (rs116700161)
C4BPB	Kompleman sistemi düzenlenmesi	694A>G (rs141922788)
CD46	Kompleman sistemi	971C>T (rs41317833) 638A>T
CTLA4	İmmünite-immün tolerans	+49A>G (rs232775)
DICER	Epigenetik	rs3742330
DROSHA	Epigenetik	rs10719
eNOS	Vasküler daralma/genişleme	894G>T (rs1799983)
EPCR	Koagülasyon-trombofili	1652C>G (rs867186)
F13A1	Koagülasyon-trombofili	103G>T (rs5985) 614A>T (rs3024477) 1694C>T (rs5982)
F2	Koagülasyon-trombofili	20210G>A (rs1799963)
F5	Koagülasyon-trombofili	rs6025
FGB	Koagülasyon-trombofili	-455G>A
FOXD1	İmplantasyon	1067C>G (rs917127030) 1092C>G (rs992724147) 1285_1286insGCCGCG (rs370819776)
FOXP3	İmmünite-immün tolerans	-924A>G (rs2232365)
FOXP4	İmmünite-immün tolerans	-3279C>A (rs3761548)
FOXP5	İmmünite-immün tolerans	delATT (rs5902434)
FOXP6	İmmünite-immün tolerans	rs2294021
HLA-G	MHC sınıf I proteini, immünite	-1179G>A (rs1233335) -1573T>C (rs1632948) -1746C>A (rs1736937)
IL-1 $\beta$	İmmünite-immün tolerans	-511T>C (rs16944)
IL-10	İmmünite-immün tolerans	-819C>T (rs1800871) 2195A>G (rs1518111)
IL-17	İmmünite-immün tolerans	-197G>A (rs2275913)
IL-18	İmmünite-immün tolerans	137G>C (rs187238)
IL-6	İmmünite-immün tolerans	-634C>G (rs1800796)
mir125a	Epigenetik	rs12976445 rs41275794
mir27a	Epigenetik	rs895819
mir423	Epigenetik	rs6505162

<i>mir449b</i>	Epigenetik	rs10061133
<i>MMP2</i>	Endometriyal ekstraselüler matriks düzenlenmesi	-735C>T (rs2285053)
<i>MMP9</i>	Endometriyal ekstraselüler matriks düzenlenmesi	-1562C>T (rs34016235)
<i>MTHFR</i>	Koagülasyon	677C>T (rs1801133) 1298A>C (rs1801131)
<i>PAI-1</i>	Koagülasyon	-844G>A (rs2227631) 11053T>G (rs7242) -816A>G (rs1799889; 4G/5G polimorfizmi)
<i>PGR</i>	Oosit gelişimi, implantasyon, plasenta gelişimi	Val660Leu (rs1042838)
<i>PKR2</i>		rs6053283
<i>RAN</i>	Epigenetik	rs14035
<i>SELP</i>	İmmünite-immün tolerans	2123C>G (rs6127)
<i>SERPINC1</i>	Koagülasyon	786G>A (rs2227589)
<i>TAFI</i>	Koagülasyon-trombofili	505G>A (rs3742264)
<i>THBD</i>	Koagülasyon-trombofili	1418C>T (rs1042579) 457T>G
<i>TIMP-3</i>	Metalloproteinaz inhibitörü, bağ dokusu düzenlenmesi	-1604C>T (5749511); -914A>G (rs2234921)
<i>TIMP-4</i>	Metalloproteinaz inhibitörü, bağ dokusu düzenlenmesi	*387G>A (rs17035945)
<i>TGF-B1</i>	İmmünite-immün tolerans	915G>C (rs1800471)
<i>TNF-α</i>	İmmünite-immün tolerans	-863C>A (rs1800630)
<i>TP53</i>	Vasküler fonksiyonlar ve embriyo gelişimi	Arg72Pro (rs1042522)
<i>VEGFA</i>	Vasküler fonksiyonlar	-2549 I/D (rs35569394) -1154G>A (rs1570360)
<i>VEGFR-2</i>	Vasküler fonksiyonlar	1719A>T (rs1870377)
<i>XPO5</i>	Epigenetik	rs11077

Yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanılmaya başlanması ile tanı ve araştırma alanlarında büyük atılımlar meydana gelmiştir. Panel testleri ile belli bir fenotiple ilişkilendirilmiş genler aynı anda dizilenebilmektedir. Tüm Ekzom Dizileme (TED) ve Tüm Genom Dizileme (TGD) teknikleri ile yeni gen ve bu genlerin bulunduğu yeni yolların tespit edilmesi mümkündür. Etiyolojik faktörlerin araştırılması amacıyla sebebi açıklanamayan TGK olgularında TED kullanımının başlaması ile olası yeni genler ve etiyolojik faktörler tespit edilmektedir. Bu teknik ile saptanan aday genler ve ilişkili oldukları yollar gebeliğin oluşumundan doğuma kadarki süreçte etkindir (Tablo 4).

## SONUÇ

Toplumda görülme sıklığı göz önüne alındığında, TGK'nın önemli bir sağlık problemi oluşturduğu görülmektedir. Olguların yaklaşık yarısında etiyoloji saptanamamakta ve yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmekte, bu da maddi açıdan büyük bir yük oluşturmaktadır. Etiyolojinin açıklanabilmesi, olgulara doğru tedavi yaklaşımlarının be-

lirlenebilmesi ve genetik etioloji tespit edilen olgularda genetik danışma verilmesi önem taşımaktadır. Her çift özgün değerlendirilmeli, ayrıntılı anamnez ve klinik öykü alınmalı, yapılmış olan tetkikler ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Oldukça karışık ve çok sayıda yolağın aktif olduğu gebelik oluşumunda ve devamında, bu yollarındaki herhangi bir bozulmanın gebelik kaybı hatta infertilite ile sonuçlanabileceği göz önüne alınmalıdır. Özellikle sebebi açıklanamayan olgu grubunda daha fazla çalışma yapılmalı, en güncel teknolojilerin sağladığı avantajlar kullanılmalı, transkriptom çalışmaları ile RNA düzeyinde ve gen ifadeleri ve proteomik çalışmaları ile proteinler incelenmelidir. Ayrıca genler üzeri, gen ifadelerinin düzenlendiği epigenetik faktörlerin inceleneneği çalışmaların da etiyojinin açıklanmasına katkı sunacağı unutulmamalıdır. Yapılacak çalışmalarda anöploidiler ve kromozom anomalileri, otoimmün durumlar, anjiyogenez, HLA patolojileri, maternal immün cevap düzensizlikleri/artmış cevap, plasental gelişim bozuklukları ve trombofililer gibi olası mekanizma-



**Tablo 4:** Tüm ekzom dizileme yöntemi ile TGK olgu grubunda saptanan aday genler

Gen	Fonksiyon	Referans
<i>NOP14</i>	18S rRNA işlenmesi, 40S ribozom oluşumu	34
<i>FOXP3</i>	Transkripsiyonel regülasyon, otoimmünite, embriyonik gelişim	35
<i>APAF1</i>	Nöral tübün gelişimi, farelerde beyin anomalileri ve perinatal letalite (MGI: 1306796)	36
<i>CASP9</i>	Nöral tübün gelişimi, farelerde beyin anomalileri ve perinatal letalite (MGI: 1277950)	36
<i>CHRNA1</i>	Asetilkolin reseptörü alfa alt ünitesi, farelerde nöromusküler defektler, neonatal letalite (MGI: 87885)	37
<i>NLRP5</i>	Zigot gelişimi, maternal imprinting, farelerde dişi infertilitesi (MGI: 1345193)	38
<i>MMP10</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>MMP9</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>COL6A3</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>ADAMTS1</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>TNC</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>FGA</i>	Koagülasyon, farelerde dişi infertilitesi (MGI: 1316726)	39
<i>FLT1</i>	Anjiyogenez, farelerde embriyonik letalite (MGI: 95558)	39
<i>EPAS1</i>	Anjiyogenez, farelerde embriyonik letalite (MGI: 109169)	39
<i>IDO2</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>CR1</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>TLR3</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>TRAF3IP1</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>STIL</i>	Sentrozomun bütünlüğü ve mitotik içciklerin oluşumu	40
<i>DYNC2H1</i>	Siliyer transport	41
<i>IFT122</i>	Kemik ve embriyo gelişimi	42
<i>PADI6</i>	Arjininin post-traslasyonel düzenlenmesi, erken embriyonik gelişimde görevli	43
<i>CAPS</i>	Kalsiyumun bağlanması, iyon transportu, farelerde neonatal letalite (MGI: 1350922)	44
<i>MUSK</i>	Kasa özümlenme tirozin kinaz reseptörü, farelerde neonatal letalite (MGI: 103581)	45
<i>NLRP2</i>	İmmün cevabın düzenlenmesi, inflamasyon	46
<i>NLRP7</i>	İmmün cevabın düzenlenmesi, inflamasyon	46
<i>TRO</i>	Hücre adezyonu, trofoblast-endometriyum etkileşimi	39
<i>CDH11</i>	Hücre adezyonu, trofoblast-endometriyum etkileşimi	39
<i>CDH1</i>	Hücre adezyonu, trofoblast-endometriyum etkileşimi	39
<i>THBD</i>	Koagülasyon	39
<i>F5</i>	Koagülasyon	39
<i>LIFR</i>	Hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptozu	39
<i>FGFR2</i>	Hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptozu	40
<i>BMP7</i>	Hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptozu	40
<i>AMN</i>	Metabolizma	40
<i>NCOA1</i>	Nükleer steroid reseptörlerinin aktivasyonu	40

lar ve yollar üzerinden genlerin seçilerek incelenmesi etiopatogenezin anlaşılmasında, olası tanı-tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde ve çalışma açısından zorlukların azaltılmasında katkı sağlayacaktır. Preimplantasyon genetik tanı (PGT) tanımlanmış tek gen hastalıkları (PGT-M) veya kromozomal yapısal yeniden düzenlemeler

(PGT-SR) için, invaziv prenatal tanıya alternatif oluşturmakla birlikte TGK olgu grubunda sağlıklı gebelik elde etme şansının yanında, tıbbi terminasyon ile aileleri psikolojik travmadan koruyabilir. TGK olgularında YND teknikleri ile yapılacak çalışmalar, TGK yaklaşımlarını değiştirebilecek sonuçlar verecektir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- E.G.B., S.B.; Veri Toplama- E.G.B.; Veri Analizi/Yorumlama- E.G.B., S.B.; Yazı Taslağı- E.G.B., S.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.B.; Son Onay ve Sorumluluk- E.G.B., S.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- E.G.B., S.B.; Data Acquisition- E.G.B.; Data Analysis/Interpretation- E.G.B., S.B.; Drafting Manuscript- E.G.B.; Critical Revision of Manuscript- S.B.; Final Approval and Accountability- E.G.B., S.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Practice Committee Opinion of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(5):1103-11. [CrossRef]
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014). 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
4. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M. Eshre, S.I.G.E.P. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 2014;29:931-7. [CrossRef]
5. Kutteh WH. Novel strategies for the management of Recurrent Pregnancy Loss. *Semin Reprod Med* 2015;33:161-8. [CrossRef]
6. Yatsenko AN, Turek PJ. Reproductive genetics and the aging male. *J Ass Rep Gen* 2018;35:933-41. [CrossRef]
7. Goddijn M, Christensen OB, Elson J. Recurrent Pregnancy Loss, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology; 2017 (November).
8. Royal College Obstetricians and Gynecologists (RCOG). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent first Trimester and Second Trimester Miscarriage. *R Coll Obstet Gynaecol* 2011;17:1-18.
9. Lee S-K, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, et al. Determination of Clinical Cellular Immune Markers in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(5):398-411. [CrossRef]
10. Fukui A, Kwak-Kim J, Ntrivalas E, Gilman-Sachs A, Lee S-K, Beaman K. Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures. *Fertil Steril* 2008;89(1):157-65. [CrossRef]
11. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(2):76-83.
12. Rote NS, Lyden TW, Vogt E, Ng AK. Chapter 18: Antiphospholipid antibodies and placental development. In: Hunt JS, editor. *Immunobiology of Reproduction*. New York: Springer-Verlag; 1994:285-302. [CrossRef]
13. Katsuragawa H, Kazaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphotidyl serine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50-8. [CrossRef]
14. DiSimone N, Costelleie R, Caliandro D, Caruso A, Monoclonal anti-annexin V antibody inhibits trophoblast gonadotrophin secretion and induces syncytiotrophoblast apoptosis. *Biol Reprod* 2011;65:1766-70. [CrossRef]
15. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mole Immunol* 2006;43:68-77. [CrossRef]
16. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N. Engl J Med* 1997;337(3):148-53. [CrossRef]
17. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornay A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18(1):93-101. [CrossRef]
18. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010;25(9):2203-2209. [CrossRef]
19. Mehta S, Gupta B editors. *Recurrent Pregnancy Loss*. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2018. [CrossRef]
20. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-74. [CrossRef]
21. Jaslow C. Uterin factor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41(1):57-86. [CrossRef]
22. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(5):569-81. [CrossRef]
23. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:375-90. [CrossRef]
24. Sheekohi S, Mojarrad M, Raoofian R, Ahmadzadeh S, Mirzaie S, Hassanzadeh-Nazarabadi M. Chromosomal study of couples with the history of recurrent spontaneous abortions with diagnosed blighted ovum. *Int J Mol Cell Med* 2013;2(4):164-8.
25. Annan JJK, Gudi A, Bhide P, Shah A, Homburg R. Biochemical pregnancy during assisted conception: a little bit pregnant. *J Clin Med Res* 2013;5(4):269-74. [CrossRef]
26. Wang J, Fan HC, Behr B, Quake SR. Genome-wide single cell analysis of recombination activity and de novo mutation rates in human sperm. *Cell* 2012;150(2):402-12. [CrossRef]
27. van den Boogard E, Hermens RMPG, Verhoeve HR, Kremer JAM, van der Veen F, Knegt AC, et al. Selective karyotyping in recurrent miscarriage: are recommended guidelines adopted in daily practice?. *Hum Reprod* 2011;26:1965-70. [CrossRef]

28. Levy B, Wapner R. Prenatal Diagnosis by Chromosomal Microarray Analysis. *Fertil Steril* 2018;109(2):201-12. [\[CrossRef\]](#)
29. Lindqvist PG. Debate: Should thromboprophylaxis be used in hereditary thrombophilias with recurrent pregnancy loss? No. Editör: Carp H.J.A. *Recurrent pregnancy loss, causes, controversies, and treatment*, second edition. CRC Press. Florida: 2015.
30. Sullivan AE, Lewis T, Stephenson M, Odem R, Schreiber J, Ober C, et al. Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1236-42. [\[CrossRef\]](#)
31. Moghbeli M. Genetics of recurrent pregnancy loss among Iranian population. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e891. [\[CrossRef\]](#)
32. Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I, Degn B, Pedersen B, Sunde L, et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggest genetic linkage. *Mol Hum Reprod* 2011;17(6):379-85. [\[CrossRef\]](#)
33. Su M-T, Lin S-H, Chen Y-C. Genetic association studies of angiogenesis and vasoconstriction related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:803-12. [\[CrossRef\]](#)
34. Suzuki T, Behnam M, Ronasian F, Salehi M, Shiina M, Koshimizu E, et al. A homozygous NOP14 variant is likely to cause recurrent pregnancy loss. *J Hum Genet* 2018;63:425-30. [\[CrossRef\]](#)
35. Shehab O, Tester DJ, Ackerman NC, Cowchock FS, Ackerman MJ. Whole genome sequencing identifies etiology of recurrent male intrauterine fetal death. *Prenat Diagn* 2017;37:1040-5. [\[CrossRef\]](#)
36. Spellacy CJ, Norris J, Bend R, Bupp C, Mester P, Reynolds T, et al. Key apoptotic genes APAF1 and CASP9 implicated in recurrent folate-resistant neural tube defects. *Eur J Hum Genet* 2018;26(3):420-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Shamseldin HE, Swaid A, Alkuraya FS. Lifting the lid on unborn lethal Mendelian phenotypes through exome sequencing. *Genet Med* 2013;15:307-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Docherty LE, Rezwan FI, Poole RL, Turner CL, Kivuva E, Maher ER, et al. Mutations in NLRP5 are associated with reproductive wastage and multilocus imprinting disorders in humans. *Nat Commun* 2015;6:8086. [\[CrossRef\]](#)
39. Quintero-Ronderos P, Mercier E, Fukuda M, Gonzalez R, Suarez CF, Patarroyo MA, et al. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One* 2017;12:e0186149. [\[CrossRef\]](#)
40. Cristofoli F, de Keersmaecker B, de Catte L, Vermeesch JR, Van Esch H. Novel STIL compound heterozygous mutations cause severe fetal microcephaly and centrilolar lengthening. *Mol Syndromol* 2017;8:282-93. [\[CrossRef\]](#)
41. Qiao Y, Wen J, Tng F, Martell S, Shomer N, Leung PC, et al. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2016;22(5):364-72. [\[CrossRef\]](#)
42. Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh RK, Nakashima M, et al. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss. *Clin Genet* 2014;85:592-4. [\[CrossRef\]](#)
43. Qian J, Nguyen NMP, Rezaei M, Huang B, Tao Y, Zhang X, et al. Biallelic PADI6 variants linking infertility, miscarriages and hydatidiform moles. *Eur J Hum Genet* 2018;26:1007-13. [\[CrossRef\]](#)
44. Pan H, Xiang H, Wang J, Wei Z, Zhou Y, Liu B, et al. CAPS mutations are potentially associated with unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Pathol* 2019;189(1):124-31. [\[CrossRef\]](#)
45. Wilbe M, Ekvali S, Eurenium K, Ericson K, Casar-Borota O, Klar J, et al. MuSK: a new target for lethal fetal akinesia deformation sequence (FADS). *J Med Genet* 2015;52:195-202. [\[CrossRef\]](#)
46. Begemann M, Rezwan FI, Beygo J, Docherty LE, Kolarova J, Schroeder C, et al. Maternal variants in NLRP and other maternal effect proteins are associated with multilocus imprinting disturbance in offspring. *J Med Genet* 2018;55:497-504. [\[CrossRef\]](#)

# TRAVMA SONRASI HORNER SENDROMU GELİŞEN İKİ OLGUNUN TÜRK CEZA KANUNU VE MALULİYET YÖNETMELİKLERİ KAPSAMINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

## AN EVALUATION OF TWO CASES OF POST TRAUMATIC HORNER SYNDROME WITHIN THE SCOPE OF TURKISH PENAL LAW AND DISABILITY REGULATIONS

Nihan Hande AKÇAKAYA<sup>1</sup> , Medyar KOÇAK<sup>1</sup> , Kağan GÜRPINAR<sup>1</sup> , Hızır ASLIYÜKSEK<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Adli Tıp Kurum Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** N.H.A. 0000-0001-8414-4017; M.K. 0000-0002-5127-9174; K.G. 0000-0002-1068-0316; H.A. 0000-0001-6845-3717

**Cite this article as:** Akcakaya NH, Kocak M, Gurpinar K, Asliyukse H. An evaluation of two cases of post traumatic horner syndrome within the scope of turkish penal law and disability regulations. J Ist Faculty Med 2021;84(1):145-8. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0046

### ÖZET

Horner sendromu (HS) miyozis, ptozis, enoftalmus ve anhidrozis ile karakterize nörolojik bir tutulumdur. Vasküler, tümöral, cerrahi ve travmatik nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. HS simetriyi bozan, yüzde sabit iz (YSİ) niteliğinde bir tutulum yarattığı için adli tıp uygulamalarında önemlidir. Adli Tıp Kurumu 2.İhtisas Kurulu muayenelerinde HS tespit edilen iki olguda, hem YSİ tayini hem de maluliyet yönetmeliklerindeki karşılıklarının tartışılması hedeflenmiştir.

İlk olgu yirmi bir yaşında araç içi trafik kazası (AİTK) geçiren kadın hastaydı. Solda ptozis, anizokori mevcuttu. C7 çökme kırığı sebebiyle C6-T1 seviyeleri arasında anterior servikal stabilizasyon yapılmıştı.

İkinci olgu otuz sekiz yaşında AİTK geçirmiş kadın hastaydı. Muayenesinde solda pupilla ortası ptozis ve miyozis saptandı. Olay tarihli servikal tomografilerde C7 sol transvers proçeste ve T12-L1 sağ transvers proçeslerde kırıklar, sol 1, 2 ve 6. kostalarda kırıklar ve sağ akciğer üst ve alt lob posterior kesimlerde parankimal kontüzyon mevcuttu.

Yüz ya da baş bölgesine direkt travma olmaksızın oluşan HS tespiti kolay ancak gözden kaçabilecek bulgudur. İlk olgumuz C6-T1 seviyeleri arasında sempatik yol tutulumuna, ikinci olgu ise sol torakal birinci kot kırığının eşlik ettiği torakoservikal travmaya sekonder HS değerlendirildi. Olgulardan ilki YSİ olarak değerlendirilmemiştir. İkinci olgu YSİ ve %9 oranında maluliyet almıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Horner Sendromu, özürüllük, maluliyet, yüzde sabit iz, travma

### ABSTRACT

Horner syndrome (HS) is a neurological involvement characterised by myositis, ptosis, enophthalmus and anhidrosis. HS is important in forensic medicine applications because it creates a permanent facial involvement (PFI) that disrupts the symmetry of face. This evaluation aims to discuss the PFI determinations and disability regulations in two cases where HS was found in the examinations of the 2<sup>nd</sup> Specialisation Board of the Forensic Medicine Institute.

The first case was a 21-year-old female patient who had ptosis and anisocoria. Anterior cervical stabilization materials saw C6-T1 levels due to C7 compression fracture.

The second case was a 36-year-old female patient with ptosis and myosis on the left. It was determined that there were fractures in the C7 left transverse processes and the T12-L1 right transverse processes and fractures in the left 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 6<sup>th</sup> ribs.

HS is an important facial involvement that can occur without direct trauma to the face or head. Our first case was evaluated as being secondary to the sympathetic involvement between C6-T1 levels, and the second case to the thoracocervical trauma accompanied by the left thoracic first rib fracture. The first of the cases was not evaluated as PFI. The second case was evaluated as PFI and has a 9% disability rate.

**Keywords:** Horner Syndrome, trauma, disability, permanent facial involvement

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** nhakcakaya@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 04.05.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 27.05.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 28.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 18.06.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 28.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

## GİRİŞ

Horner sendromu (HS) yüzde kalıcı değişime yol açan miyozis, pitozis, enoftalmus ve anhidrozisle karakterize nörolojik tutulumdur. HS yüzde simetriyi bozar ve yüzde sabit iz niteliği nedeniyle adli tıp uygulamalarında önemlidir. Okülosempatik sinir yolağının hipotalamustan başlayıp, bittiği yer olan bulbus oculiye kadar herhangi bir yerde kısmi veya tamamen kesintiye uğramasıyla meydana gelir. Oluşan lezyonun boyutu ve seviyesi ortaya çıkan klinik bulgularında farklılık oluşturabilir (1, 2).

Sempatik yol hipotalamustan çaprazlaşmadan C8-T1 seviyesine kadar iner ve spinal korddan ayrılır. Servikal ganglionlara ulaşmadan plevra komşuluğunda endotorasik fasyada yol alır (1). Sempatik yolun bu kısmı preganglionik olarak adlandırılır. HS en sık preganglionik kökenlidir ve %90'ının sebebi malign tümör invazyonudur (1, 2). Üst torakal bölge travmaları ve kosta kırıkları nadir görülen ancak bilinen bir nedendir (3). Postganglionik HS daha az sıklıkla izlenir. Başlıca karotis arter diseksiyonu gibi nadir vasküler ve servikal omurga dislokasyonu gibi travmatik nedenlerle oluşur (2). Torasik ve servikal cerrahi prosedürler HS'nun başka bir sebebidir (1, 2, 4). Yüz ya da baş bölgesine direkt travma olmaksızın ortaya çıkabilen HS adli tıp uygulamalarında dikkat edilmesi gereken gözden kaçabilecek bir bulgudur. Amacımız Adli Tıp Kurumu 2.İhtisas Kurulu muayenelerinde travmaya sekonder gelişen HS'lu iki olgunun adli tıbbi açıdan tartışılmasıdır. Bu çalışma etik açıdan Adli Tıp Kurum Başkanlığı Bilimsel kurulu tarafından 17.09.2019 tarihinde, 21589509/2019/691 sayılı numarası ile onaylanmıştır.

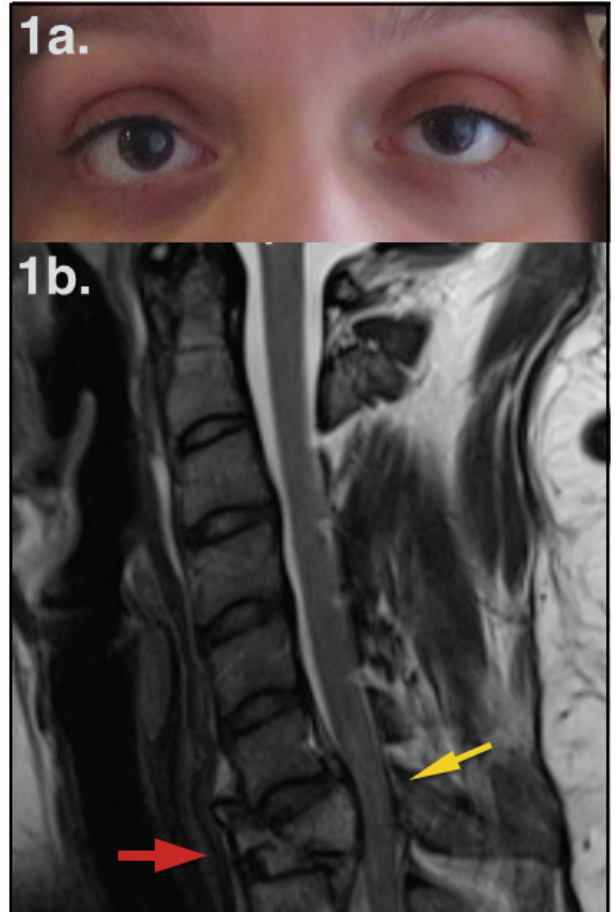
## OLGULAR

Birinci olgu özürülük oranı tespiti için değerlendirilen 21 yaşında kadındı. Araç içi trafik kazasına (AİTK) bağlı C7 çökme kırığı sebebiyle C6-T1 seviyeleri arasına anterior servikal stabilizasyon yapılmıştı. Sol göz kapağında düşüklük, sol kolda yanma uyuşma, sol el parmaklarında kasılma şikayetleri vardı. Muayenesinde sağ sternokleidomastoid kas önünde operasyon skarı, solda pupilla üstü pitozis, anizokori (sağ: 3 mm, sol: 2,5 mm) mevcuttu (Resim 1a). Sol üst ve alt ekstremitede derin tendon refleksleri sağa göre artmıştı. Sol kol C5 dermatomuna uyan bölgede dizestezi ve hipoestezi mevcuttu ancak solda el sıkmasının -5/5 olması dışında kas zaafı ya da tonus değişikliği yoktu.

Olay tarihli radyolojik incelemelerinde C7 vertebra korpusunda kompresyon kırığı ve retrolistezis ile kanal içerisine kemik fragmanları, C7 posterior elemanlarda kırık, medulla spinaliste kontüzyonel sinyal artışı mevcuttu (Resim 1b). Takip grafilerde C6-7 disk aralığından T1 vertebra korpusuna uzanan anterior stabilizasyon materyali vardı. Hasta C6-T1 seviyeleri arasında sempatik yol tutulumuna sekonder gelişmiş minimal düzeyde HS olarak değerlendirildi.

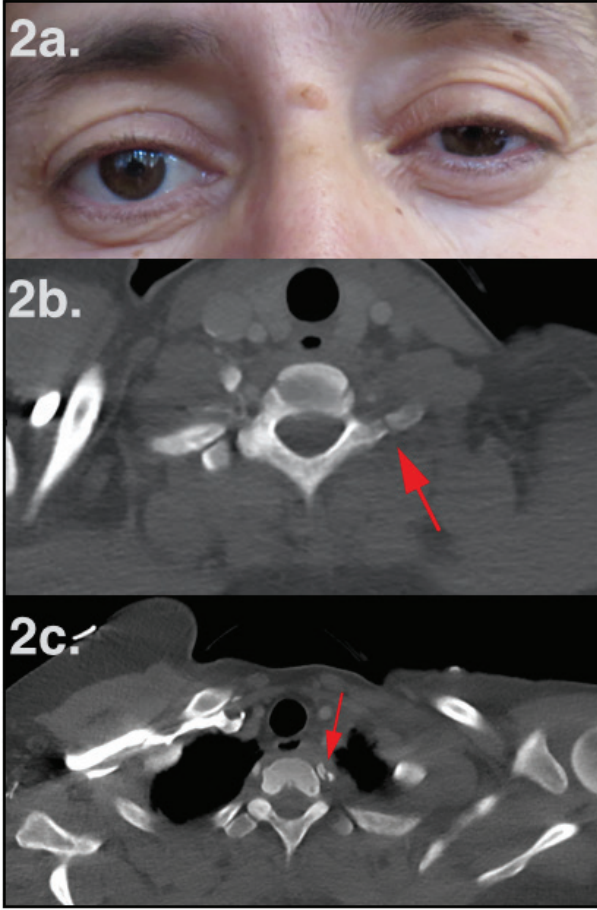
Olgunun tüm vücut engellilik oranının, 30/03/2013 tarih ve 28603 sayılı Resmi Gazetede Yayımlanan Özürülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik Hükümleri Kapsamında; Kas İskelet Sistemi, Omurgaya Ait Sorunlarda Özürülük, (Tablo 1.2) Servikal Omurganın Özürülük Oranları Kategori IV'e göre %28 olduğu, iyileşme süresinin kaza tarihinden itibaren 9 aya kadar uzayabileceği kararı verildi.

İkinci olgu maluliyet oranı tespiti için sol gözünde küçülme yakınmasıyla başvuran 38 yaşında kadındı. AİTK sebebiyle boyun ve göğüs travması geçirmişti. Olay sonrası operasyon öyküsü yoktu. Muayenesinde kranial alanda sağ gözün sola göre 2 mm aşağıya deplase olduğu, anizokori (sağ: 5 mm, sol: 3 mm) ve solda pupilla ortası pitozis dışında özellik saptanmadı. Olay tarihli radyolojik incelemelerinde C7 sol transvers proçeste ve T12-L1 sağ transvers proçeslerde kırıklar, sol 1, 2 ve 6. kotalarda kırıklara ek olarak sağ akciğer üst ve alt lob posterior kesim-



**Resim 1:** Olgunun sol göz kapağında minimal pitoz görülmektedir (1a). Sagittal kesitli ve T2 ağırlıklı servikal spinal MR görüntülemesinde C7 korpusunda parçalı kompresyon kırığı (kırmızı ok) ve kontüzyona sekonder medulla spinaliste hiperintens sinyal artışı (sarı ok) izlenmektedir (1b).

lerde parankimal kontüzyon ve intraalveolar hemorajiyile uyumlu dansite artışları saptandı. HS'nun sol torakal birinci kot kırığının eşlik ettiği künt torakoservikal travmaya sekonder olduğu değerlendirildi (Resim 2).



**Resim 2:** Yüzde belirgin asimetriye yol açan sol gözde pupil ortası ptoz görülmektedir (2a). Üst torakal ve servikal travmaya işaret eden solda C7 transvers proçes (2b) ve solda 1. kosta kırığı (2c) kırmızı oklarla işaretlenmiştir.

Olgunun trafik kazasına bağlı yaralanması sebebiyle meslekte kazanma gücü kaybı oranı; 11.10.2008 tarih ve 27021 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı (MKGK) Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği hükümlerine göre meslek grup numarası bildirilmemekle beraber Grup 1 kabul olunarak: tek gözde sekel halinde semiptozis nedeniyle Gr1 II (76a...5)A %9 ve L1 vertebra prosessus transversus kırığı nedeniyle Gr1 X (1C...10)A %14 olarak tespit edilmiş olup Balthazard formülüne göre; %21,74, E cetveline göre: %22 MKGK oranı olarak hesaplanmış ve iyileşme süresinin olay tarihinden itibaren 18 aya kadar uzayabileceği kararı verilmiştir.

## TARTIŞMA

HS tıbbi pratikte genellikle malignite başta olmak üzere sistemik tutulumla karakterize hastalıklara işaret eder. Ancak adli pratikte etiyojideki travma ve cerrahi girişimlere bağlı daha nadir nedenler görülmektedir. Örneğin literatürde servikal cerrahi sonrasında %0,006 gibi nadir bir oranda görüldüğü (4) ve travmatik 1. kot kırığına sekonder bildirilmiş sadece sekiz olgu olması oldukça dikkat çekicidir (3). Adli olgularda travma künt ya da penetran özellikte olabilir. Anatomik bütünlüğün bozulduğu ve genellikle cerrahi müdahale gerektiren penetran travmalarda HS ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (3). Adli açıdan HS'da dikkat edilmesi gereken bir nokta, etiyojisinde malign tümörler başta olmak üzere birçok ayırıcı tanı içermesi sebebiyle illiyet kurulmadan önce altta yatan başka bir hastalığa işaret eden durum olmadığından emin olmaktır. Bu nedenle adli muayenede ayrıntılı anamnezle birlikte mutlaka sistemik muayenenin de yapılması gerekir. İlliyet açısından şüphe duyulan olgular ileri tetkik için nörolojiye yönlendirilmelidir.

Olgularımızda künt travma sonrasında ortaya çıkan farklı şiddette HS mevcuttu. Minimal düzeyde HS tespit edilen ilk olgu travma sonrası servikal cerrahi geçirmişti (Resim 1). Servikal spinal kordda meydana gelmiş kontüzyon, travma ya da cerrahi nedenli C8 ön kök etkilenmesi, boyun diseksiyonu sırasında etkilenme olasılıkları göz önüne alındığında olgudaki HS'nin preganglionik, postganglionik ya da her ikisinde birden olma ihtimali mevcuttu. İkinci olgumuzda HS sebebi; öncelikle preganglionik tutulumla uyumlu olabilecek torakal kot kırığı ve akciğer kontüzyonu olmakla birlikte, C7 transvers proçes kırığının eşlik ettiği servikal travma nedeniyle preganglionik tutulum dışlanamamıştır (Resim 2).

Olgularımız engellilik oranlarının tespiti amacıyla kurulumumuza yönlendirilmişti. Yüzde asimetrisi tespit edilerek olayla illiyeti kurulan iki olgunun tarih itibarıyla bağlı oldukları yönetmelikler farklıydı. Sadece HS açısından engellilik oranları incelendiğinde ilk olguda 2013 tarihli Özürlülük Yönetmeliği'nde görme problemi yaratmayan nitelikteki HS'nun karşılığı olmaması nedeniyle kişiye bu tutulumla ait bir oran verilemedi. İkinci olguda kişinin 2008 tarihli Maluliyet Yönetmeliği'ne tabi olması nedeniyle minimal bir tutulum saptanmasına rağmen ilgili maddeden %9 MKGK oranı aldığı hesaplandı. İkinci olguda HS daha belirgin olmakla birlikte yine görme kaybı yaratmaması nedeniyle Özürlülük Yönetmeliği'ne göre oran alamayacaktı. Benzer şekilde birinci olgu minimal tutulumuna rağmen MKGK oranı olarak %9 olarak hesaplanmaktadır. Bu örneklerde de ortaya konduğu gibi yönetmelikler arasındaki farklar nedeniyle aynı tutulumla ait değişik oranlar ortaya çıkmaktadır. Her iki yönetmelik arasında çok büyük oransal farklılıklar bulunmamakla birlikte Özürlülük Yönetmeliği'nin olguları fonksiyonellik üzerinden değer-

lendirdiği ve kişide bir tutulum saptanmasına rağmen fonksiyonel bozulma yoksa oran verilmediği görülmektedir. Maluliyet Yönetmeliği'nde ise kişideki fonksiyonelliğe bakılmaksızın tutulum olup olmaması üzerinden oranlar belirlenmektedir. Bu durum mevcut sekellerin standart bir şekilde değerlendirilememesine neden olmaktadır.

Yüzde sabit iz (YSİ) kavramı, Türk Ceza Kanunu'nun 87. Madde 1. Fıkra "c" ve 89. Madde 2. Fıkra "d" bentlerinde bahsi geçen bir kavramdır. Kişide meydana gelen yaralanmanın YSİ tanımına girmesi ceza hukuku açısından önem teşkil etmektedir. Adli muayenede YSİ sorulan sorularda yer almasa bile rutin adli muayenede her olguda mutlaka incelenir. Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi'nde; yaralanma esnasında, yüz sınırları içerisinde oluşan yaranın iyileştikten sonra bıraktığı iz, gün ışığında veya iyi aydınlatılmış bir ortamda, insanlar arası sözel diyalog mesafesinden (1-2 metre) ilk bakışta belirgin şekilde fark edilebilir durumdaysa YSİ'den bahsedilebileceği anlatılır. Yine göz, göz kapağı ve kulak kepçesindeki yaralanmalar, yüzde görünüm değişikliğine neden olan sinir yaralanmaları ve göz protezlerinde, yüzde asimetrik deformitelerde, gözlerde asimetri, şaşılık, enoftalmus ve belirgin anizokori (>3mm) oluşan durumlarda, periferik fasyal sinir paralizisi oluşan olgularda, iyileşme sürecinin tamamlanmasından sonra yüzde asimetrik bir durum ortaya çıkmışsa YSİ değerlendirilmesi gerekir. Yüzde asimetrik görüntü oluşturan HS bu kapsamda değerlendirilmelidir. İkinci olguda pitoz durumunun YSİ olarak değerlendirildiği, ilk olgudaysa ilk bakışta fark edilmesinin zor olması sebebiyle YSİ olarak değerlendirilemeyeceği sonucuna varıldı (Resim 1 ve 2).

## SONUÇ

HS adli tıbbi açıdan karşılığı olan nörolojik bir tutulumdur. HS'nin adli yönünü ilgilendiren travmatik ya da cerrahi nedenler etiyolojide bilinmekle birlikte nadir görülmeleri sebebiyle az dökümanite edilmiştir. YSİ niteliğinde olan HS olgularında illiyet, olay tarihli servikal ve/veya torakal travma açısından tıbbi belgelerle ortaya konmalıdır. Adli olgularda saptanan sekellerin standart bir şekilde değerlendirilebilmesi için yönetmelikler standardize edilmelidir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Adli Tıp Kurum Başkanlığı Bilimsel Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 17.09.2019 Sayı: 21589509/2019/691).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- N.H.A., K.G., H.A.; Veri Toplama-N.H.A., M.K.; Veri Analizi/Yorumlama- N.H.A., K.G., H.A.; Yazı Taslağı- N.H.A., M.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.H.A., K.G., H.A.; Son Onay ve Sorumluluk- N.H.A., M.K., K.G., H.A.; Malzeme ve Teknik Destek- N.H.A., M.K.; Süpervizyon- N.H.A., K.G., H.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Scientific Committee of the Forensic Medicine Institution (Date: 17.09.2019 Number: 21589509/2019/691).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- N.H.A., K.G., H.A.; Data Acquisition- N.H.A., M.K.; Data Analysis/Interpretation- N.H.A., K.G., H.A.; Drafting Manuscript- N.H.A., M.K.; Critical Revision of Manuscript- N.H.A., K.G., H.A.; Final Approval and Accountability- N.H.A., M.K., K.G., H.A.; Technical or Material Support- N.H.A., M.K.; Supervision- N.H.A., K.G., H.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Tözüm H, Üçvet A, Gürsoy S, Kul C, Başok O. Tüp torakostomiye bağlı gelişen Horner sendromu. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2011;19(2):279-81.
2. Korkmaz S, Hamamcıoğlu K, Öztürk M, Aksu M. Horner Syndrome Due to Intrathoracic Multinodular Goiter. Turk J Neurol 2013;19(3):104-6. [CrossRef]
3. Moraga LE, Celaya JMI, Rodriguez MAM, et al. Horner syndrome due to blunt thoracic trauma. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2019;27(5):410-12. [CrossRef]
4. Traynelis VC, Malone HR, Smith ZA, Hsu WK, et al. Rare Complications of Cervical Spine Surgery: Horner's Syndrome. Global Spine J 2017;7(Suppl.1):S103-8. [CrossRef]