

e-ISSN: 2717-7505

# JOMPAC



Journal of Medicine and Palliative Care

VOLUM: 2

ISSUE: 1

YEAR: 2021

## EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

**Alpaslan TANOĞLU**

Department of Gastroenterology, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, University of Health Sciences, İstanbul, TURKEY

## ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF/ YARDIMCI BAŞ EDİTÖR

**Aydın ÇİFCİ**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Ercan YUVANÇ**

Department of Urology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

## ASSOCIATE EDITOR / YARDIMCI EDİTÖR

**Yasemin ASLAN**

Department of Health Management, Faculty of Health Sciences, İstanbul Aydın University, İstanbul, TURKEY

**Mustafa KAPLAN**

Department of Internal Medicine, Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, İstanbul, TURKEY

## ENGLISH LANGUAGE EDITOR / İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

**Aybüke YÜREKLİ**

School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

## STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

**Mehmet Emin DEMİR**

Department of Nephrology, Gaziosmanpaşa Hospital, Yeni Yüzyıl University, İstanbul, TURKEY

## EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

**Harun AKAR**

Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, TURKEY

**Demetrios DEMETRIADES**

Department of General Surgery and Trauma and Critical Care Surgery, Los Angeles, USA

**Michele CASSANO**

Department of Ear Nose Throat, Foggia, ITALY

**Mehmet Emin DEMİR**

Department of Nephrology, Gaziosmanpaşa Hospital, Yeni Yüzyıl University, İstanbul, TURKEY

**Can CEDIDI**

Department of Aesthetic, Plastic and Reconstructive Surgery, Bremen, GERMANY

**Bulut DEMİREL**

Department of Emergency Medicine, Royal Alexandra Hospital, Paisley, Glasgow, UNITED KINGDOM

**Bahadır CELEP**

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

**Burcu DUYUR ÇAKIT**

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

**Roger CHEN**

Department of Endocrinology and Metabolism, Sydney, AUSTRALIA

**Oğuz EROĞLU**

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Ela CÖMERT**

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Süleyman GÖKMEN**

Department of Food Engineering, School of Engineering, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman, TURKEY

**Abdullah ÇAĞLAR**

Department of Food Engineering, School of Engineering, Afyon Kocatepe University, Afyon, TURKEY

**Nihal HATİPOĞLU**

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri, TURKEY

**Mustafa ÇAPRAZ**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Amasya University, Amasya, TURKEY

**Zaim JATIC**

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

**Tuğba DAL**

Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, TURKEY

**Mehmet KABALCI**

Department of Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Mahmut KALEM**

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine,  
Ankara University, Ankara, TURKEY

**Sevgi KALKANLI TAŞ**

Department of Immunology, University of Health Sciences,  
İstanbul, TURKEY

**Ülkan KILIÇ**

Department of Medical Biology, University of Health Sciences,  
İstanbul, TURKEY

**Ebru OLGUN**

Department of Periodontology, School of Medicine, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Faruk PEHLİVANLI**

Department of General Surgery, School of Medicine, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Ünsal SAVCI**

Department of Clinical Microbiology, Hitit University Erol Olçok  
Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

**Mehmet ŞAHİN**

Department of Rheumatology, School of Medicine, Süleyman  
Demirel University, Isparta, TURKEY

**Ziya ŞENCAN**

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Alpaslan TUZCU**

Department of Endocrinology, School of Medicine, Dicle University,  
Diyarbakır, TURKEY

**Kadri YILDIZ**

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine,  
Kafkas University, Kars, TURKEY

**PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU**

**Behlül Bülent ALTUNKESER**

Department of Cardiology, School of Medicine, Selçuk University,  
Konya, TURKEY

**Fevzi ALTUNTAŞ**

Department of Hematology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara  
Onkoloji Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt  
University, Ankara, TURKEY

**Nuray BAYAR MULUK**

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Salih CESUR**

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,  
Ankara Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

**Kenan ÇADIRCI**

Department of Internal Medicine, Erzurum Region Training and  
Research Hospital, Erzurum, TURKEY

**Aylin ÇAPRAZ**

Department of Chest Diseases, School of Medicine, Amasya  
University, Amasya, TURKEY

**Murat DOĞAN**

Department of Internal Medicine, Hitit University Erol Olçok  
Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

**Harun DÜĞEROĞLU**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ordu  
University, Ordu, TURKEY

**Yeşim GÜZEY ARAS**

Department of Neurology, School of Medicine, Sakarya University,  
Sakarya, TURKEY

**Meltem HENDEK**

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Mustafa KAPLAN**

Department of Gastroenterology, Memorial Kayseri Hospital,  
Kayseri, TURKEY

**İrfan KARAHAN**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Hakan KAYA**

Department of Medical Oncology, Hematology, Spokane, USA

**Ömer KURTİPEK**

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of  
Medicine, Gazi University, Ankara, TURKEY

**Ranko MLADINA**

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

**Neven SKITARELIC**

Department of Ear Nose Throat, Zadar, CROATIA

**Gülner TARHAN**

Department of Microbiology, School of Medicine, Adıyaman  
University, Adıyaman, TURKEY

**Vedat TOPSAKAL**

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

**Engin TUTKUN**

Department of Public Health, School of Medicine, Bozok University,  
Yozgat, TURKEY

**Özge VERGİLİ**

Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Emre VURAL**

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

**İlkin YERAL**

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,  
Akdeniz University, Antalya, TURKEY

**Mehmet ZENGİN**

Department of Pathology, School of Medicine, Kırıkkale University,  
Kırıkkale, TURKEY

**FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ**

**MediHealth Academy Publishing**  
([www.medihealthacademy.com](http://www.medihealthacademy.com))

**DESIGN / TASARIM**

**Fatih Şamil ULUDAĞ**  
([www.medihealthacademy.com](http://www.medihealthacademy.com))

**CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ**

**MediHealth Academy Publishing**  
Emniyet Mah., Yukarı Sk., No:6/1, Yenimahalle, Ankara, Türkiye  
E-mail / E-posta: [info@medihealthacademy.com](mailto:info@medihealthacademy.com)  
Phone / Tel: +90 312 349 77 77

**ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ**

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>

## EDITORIAL

Our dear readers,

In a period when still we continue to fight against the COVID-19 epidemic, we are proud to have published the first issue of our journal for 2021. I wish all of our healthcare professionals to get over this difficult period as soon as possible. In this issue of our journal, we are here with three research articles, two case reports, and an upto-date and comprehensive review that we think will attract your attention. An increasing number of articles with strong scientific content come to our journal day by day. We, as all journal employees, make an intense effort to increase our scientific quality with each new issue. We offer our endless thanks to all contributors and authors. We hope that our journal will be useful to our readers.

Sincerely yours,

**Assoc. Prof. Dr. Alpaslan TANOĞLU**  
**Editor in Chief**

## EDİTÖRDEN

Çok değerli okuyucularımız,

COVID-19 salgınına karşı savaşa devam ettiğimiz bir dönemde dergimizin 2021 yılına ait ilk sayısını çıkartmış olmanın gururunu yaşamaktayız. Hepimizin içinde bulunduğu bu zor dönemin en kısa sürede atlatılmasını temenni ederek tüm sağlık çalışanı arkadaşlarımıza kolaylıklar diliyorum. Dergimizin bu sayısında ilginizi çekeceğini düşündüğümüz üç araştırma makalesi, iki olgu sunumu, güncel ve kapsamlı bir derleme ile karşınızdayız. Dergimize her geçen gün artan sayıda güçlü bilimsel içeriğe sahip makale gelmektedir. Bilimsel kalitemizi her yeni sayımızda daha da artırmak için tüm dergi çalışanları olarak yoğun çaba sarf etmekteyiz. Tüm emeği geçenlere ve yazarlara sonsuz teşekkürlerimizi sunuyoruz. Dergimizin okuyucularımıza faydalı olması ümidiyle, esen kalın.

Saygılarımla,

**Doç. Dr. Alpaslan TANOĞLU**  
**Baş Editör**

## Original Article / Özgün Makale

**Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin belirlenmesinde kromojenik besiyerleri ve Rapidec Carba NP testin performanslarının değerlendirilmesi ..... 1**  
*Evaluation of Rapidec Carba NP test and chromogenic media performances for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*

**COVID-19 salgınıyla ilişkili semptomların Türkiye'den gerçekleştirilen internet arama motoru sorgularının incelenmesi ..... 7**  
*Investigation of internet search engine queries of the symptoms related to COVID-19 in Turkey*

**Türkiye'de retinal ven tıkanıklığı tanısında endikasyon dışı ilaç kullanımı..... 15**  
*Off-label drug use in diagnosis of retinal vein occlusion in Turkey*

---

## Review / Derleme

**Palyatif ve yaşam sonu bakım ..... 21**  
*End of life and palliative care*

---

## Case Report / Olgu Sunumu

**İlk doz kolistin kullanımı sonrasında kolistine bağlı olarak nöropati gelişen bir olgu ..... 25**  
*A case with neuropathy due to colistin after using first dose of colistin*

**Çocukluk çağında paratiroid hormon bağımlı hiperkalsemi: üç olgu nedeni ile ..... 28**  
*Parathyroid hormone dependent hypercalcemia in childhood: due to three cases*

# Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin belirlenmesinde kromojenik besiyerleri ve Rapidec Carba NP testin performanslarının değerlendirilmesi

## Evaluation of Rapidec Carba NP test and chromogenic media performances for detecting carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

Şerife Altun Demircan<sup>1</sup>, Esra Kaya Kılıç<sup>1</sup>, Sami Kınıklı<sup>1</sup>, Salih Cesur<sup>1</sup>, Serap Yağcı<sup>2</sup>, Mihriban Yücel<sup>2</sup>, Çiğdem Ataman Hatipoğlu<sup>1</sup>, Bedia Dinç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**Cite this article as / Bu makaleye atf için:** Altun Demircan Ş, Kaya Kılıç E, Kınıklı S, et al. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin belirlenmesinde kromojenik besiyerleri ve Rapidec Carba NP testin performanslarının değerlendirilmesi. J Med Palliat Care 2021; 2(1): 1-6.

### ÖZ

**Amaç:** Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (CPE) suşları ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon etkenidir ve saptanmaları güçlük gösterir. Bu çalışmanın amacı; karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerini saptamada yeni bir kromojenik besiyeri olan Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar besiyerleri ile Rapidec Carba NP testin performansının karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden (derin trakeal aspirat, kan, idrar vb.) izole edilen ve karbapenem dirençli fenotipik olarak disk difüzyon ve VITEK-2 Compact otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi ile saptanan 67 *Enterobacteriaceae* suşu (30 *Escherichia coli*, 37 *Klebsiella pneumoniae*) dahil edildi. İzole edilen 67 suşun disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi ile 28 (%42)'inin karbapenem duyarlı, 39 (%58)'unun ise en az bir karbapenem grubu antibiyotiğe dirençli olduğu saptandı. Şuşlar eş zamanlı olarak Chrom ID Carba agar ve OXA-48 besiyerlerine ekildi. Suşlar 37°C'de etüvde 24-72 saat süreyle inkübe edildi. Renk değişimleri 24, 48 ve 72. saatlerde değerlendirildi. İzole edilen suşlarda Rapidec Carba NP testi de çalışılarak kromojenik agar besiyerleri ile performansları karşılaştırıldı. Rapidec Carba NP testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Her iki yöntemin karşılaştırılmasında disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemiyle saptanan karbapenem direnç sonuçları referans olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 67 izolatin, disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemiyle 28 (%42)'inin karbapenem duyarlı; 39 (%58)'unun ise karbapenem dirençli olduğu belirlendi. Disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi referans alındığında; Rapidec Carba NP testin uyum oranı %93 (62/67) iken; kromojenik besiyerleri (Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar) ile disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 Compact otomatize yöntemleri arasındaki uyum oranı %75 (50/67) idi. Disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi referans alındığında kromojenik Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar besiyerleri ile Rapidec Carba NP testi arasındaki uyum oranı %69 (46/67) olarak belirlendi.

**Sonuç:** Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin saptanmasında fenotipik yöntemlerin performansının değerlendirilmesi için, bu testlerin referans yöntem olan genotipik testlerle karşılaştırıldığı daha fazla sayıda suş içeren in vitro çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** *Enterobacteriaceae*, karbapenemaz, kromojenik besiyeri, Rapidec Carba NP test

### ABSTRACT

**Objective:** Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) strains are important agents of health-care associated infections in both our country and worldwide but their detection is difficult. The aim of this study was to compare Rapidec Carba NP test and new chromogenic media, OXA-48 and Chrom ID Carba agar medium performances for detecting carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae* isolates.

**Material and Method:** This study was performed in intensive care units (ICU) of a tertiary care training and research hospital. Totally 67 *Enterobacteriaceae* strains (30 *Escherichia coli*, 37 *Klebsiella pneumoniae*) isolated from various cultures including blood, urine and tracheal aspirate of ICU patients were included to the study. Identification and antibiotic susceptibility tests of the isolates were performed using VITEK-2 Compact automated system as well as disc diffusion test. All isolates were inoculated into chromogenic Chrom ID Carba agar and OXA-48 medium simultaneously. They are incubated at 37°C for 24-72 hours. Color changes were evaluated at 24, 48 and 72. hours. Rapidec Carba NP test was also performed for all isolates according to the recommendations of the manufacturer and then its performance was compared with chromogenic media. When comparing the methods, carbapenem resistance values determined by disc diffusion and VITEK-2 automated system were accepted as reference.

**Results:** Among 67 isolates, 28 (42%) were found carbapenem-sensitive and 39 (58%) carbapenem-resistant by using disc diffusion and VITEK-2 automated systems. When disc diffusion test and VITEK-2 Compact automated systems were accepted as reference, compliance rate between Rapidec Carba NP test and disc diffusion and VITEK-2 automated system was 93% (62/67) while it was 75% (50/67) between chromogenic media (CARBA ID and OXA-48) and disc diffusion and VITEK-2. When chromogenic Chrom ID Carba agar and OXA-48 medium and Rapidec Carba NP test were evaluated together, their compliance rate with disc diffusion and VITEK-2 automated system was 69% (46/67).

**Conclusions:** In this study we found close to 70% compliance between Chrom ID Carba agar medium, OXA-48 medium and Rapidec Carba NP test results. We believe that the studies involving more isolates should be performed on this subject. Moreover, we think that carbapenem resistance should be confirmed by genotypic tests which are the reference method.

**Keywords:** *Enterobacteriaceae*, carbapenemase, chromogenic media, Rapidec Carba NP test

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Salih Cesur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**E-mail / E-posta:** scesur89@yahoo.com

**Received / Geliş:** 03.11.2020 **Accepted / Kabul:** 22.12.2020



## GİRİŞ

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin neden olduğu enfeksiyonlar Türkiye’de ve tüm dünyada önemli bir sorundur (1-4). Karbapenem direnci; *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde karbapenemaz enzimlerine, dış membran proteinlerinde (OMP) meydana gelen nokta mutasyonlarına, dış atım pompalarında aktivasyona bağlı olarak gelişebilir. *E. coli*’de OmpF ve OmpC, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)’de OmpK35 ve OmpK36 porinlerinde meydana gelen mutasyonların karbapenem direncinde önemli olduğu belirlenmiştir. Diğer nadir karbapenem direnç mekanizmaları; dışa atım pompalarında aktivasyon, impermeabilite ve buna eşlik eden AmpC veya GSBL üretimidir (5-7).

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (KÜE) ailesi üyelerinin hem klonal yayılımı hem de plazmid aracılıklı yayılımı, bu bakterilerin görülme sıklığındaki artışa katkıda bulunur. Ambler sınıflandırmasına göre, *Enterobacteriaceae*’de karbapenem direncine neden olan karbapenemazlar 3 gruba ayrılır. Bunlar; Sınıf A (*K. pneumoniae* karbapenemazlar, KPC), Sınıf B (metallo- $\beta$ -laktamazlar, MBL) Yeni Delhi metalo- $\beta$ -laktamazlar, NDM, IMP vb.) ve Sınıf D (OXA-48 benzeri karbapenemazlar)’lardan oluşur. KPC üreten KÜE, en yaygın olarak Birleşik Devletler’de görülür. MBL üreten KÜE, en yaygın olarak Hindistan Yarımadası’nın yanı sıra Romanya, Danimarka, İspanya ve Macaristan dahil olmak üzere Avrupadaki belirli ülkelerde sık görülür. OXA-48 benzeri enzim üreten KÜE en sık Türkiye ve çevre ülkelerde görülür (1,8,9).

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin tespitinde fenotipik ve genotipik testler kullanılabilir. Fenotipik testler içerisinde disk-difüzyon yöntemi, E-test, otomatize sistemler, kromojenik besiyerleri, mikrodilüsyon yöntemi gibi yöntemler kullanılabilir. Genotipik yöntemler içerisinde ise polimeraz zincir reaksiyonu ile dirençten sorumlu genler araştırılabilir (1,3,10-12).

Rapidec Carba NP test karbapenemaz üreten bakteri tarafından karbapenem hidrolizinin saptanması esasına dayanan bir testtir. Hidroliz sonucunda besiyeri asidifiye olur bu ise pH indikatöründe renk değişikliği ile sonuçlanır. Rapidec Carba NP test imipenem (karbapenemaz substratı olarak), fenol kırmızısı (pH indikatörü) ve çinko (metallo-karbapenemaz üreten suşların tespiti için) içerir (13,14). Karbapenemaz üreten başlıca bakteriler; *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*’dir (13-15).

Kromojenik besiyerleri, bazı Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroorganizmaların besiyerinde oluşturdukları renk değişikliğine göre hızlı tanımlanmasını sağlayan

besiyerleridir. Besiyerinde bulunan kromojenik substratların bakteri enzimleri ile parçalanması sonucu oluşan farklı renklerdeki son ürünler kolonilerin renklerine göre tanımlanmalarını sağlar. Patojen bakterilerin 18-72 saatlik bir inkübasyon sonrasında koloni renklerine göre tanımlanması hızlı tanı, tedavinin erken başlanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gibi avantajlar sağlamaktadır (16,17). Chrom ID Carba ve OXA-48 agar besiyerleri sırasıyla; karbapenemaz enzimi varlığını ve OXA-48 enzimi varlığını saptamaya yarayan kromojenik besiyerleridir (11,12,18).

Bu çalışmanın amacı, karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerini saptamada yeni bir kromojenik besiyeri olan Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar besiyerleri ile Rapidec Carba NP testin performansının karşılaştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı’ndan 27.08.2020 tarihinde E-20 sayılı numaralı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya 2018 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi’nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden (derin trakeal aspirat, kan, idrar vb.) izole edilen ve karbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) duyarlılığı fenotipik olarak disk difüzyon yöntemi ile ertapenem, imipenem ve meropenem diskleri (Becton Dickison, USA) ve VITEK-2 Compact otomatize sistemi (Biomerieux, Fransa) ile saptanan 67 *Enterobacteriaceae* (30 *E.coli*, 37 *Klebsiella pneumoniae*) suşu dahil edildi. Suşlarda disk difüzyon yöntemi ile ertapenem, imipenem ve meropenem duyarlılıkları EUCAST standartlarına göre belirlendi. Buna göre ertapenem için zon çapı <25 mm, imipenem için zon çapı <17 mm ve meropenem için zon çapı <16 mm olan *Enterobacteriaceae* suşları dirençli olarak kabul edildi (19).

Suşların izole edildiği örneklerin dağılımı **Tablo**’da gösterildi.

Tablo. Çalışmaya dahil edilen <i>Enterobacteriaceae</i> ailesi üyesi suşların izole edildiği klinik örneklerin dağılımları		
Örnek türü	Sayı	(%)
İdrar	21	-
Kan	20	-
Kateter	14	-
Derin trakeal aspirat	7	-
Yara	5	-
Toplam	67	-



Şuşlar eş zamanlı olarak Chrom ID Carba agar ve OXA-48 besiyerlerine ekildi (**Resim 1**). Suşlar 37°C'de etüvde 24-72 saat süreyle inkübe edildi. Renk değişimleri 24, 48 ve 72. saatlerde değerlendirildi.

Chrom ID Carba agar besiyerinde koyu yeşil renkte üreme olması pozitif olarak, besiyerinde krem renginde üreme olması negatif olarak değerlendirildi. OXA-48 agar besiyerinde kiremit kırmızısı renk pozitif olarak, besiyerinde renk değişikliği olmaması veya farklı renk olması negatif olarak değerlendirildi (**Resim 1**).

İzole edilen suşlarda Rapidec Carba NP testi de çalışılarak kromojenik agar besiyerleri ile performansları karşılaştırıldı. Rapidec Carba NP testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı (**Resim 2**).

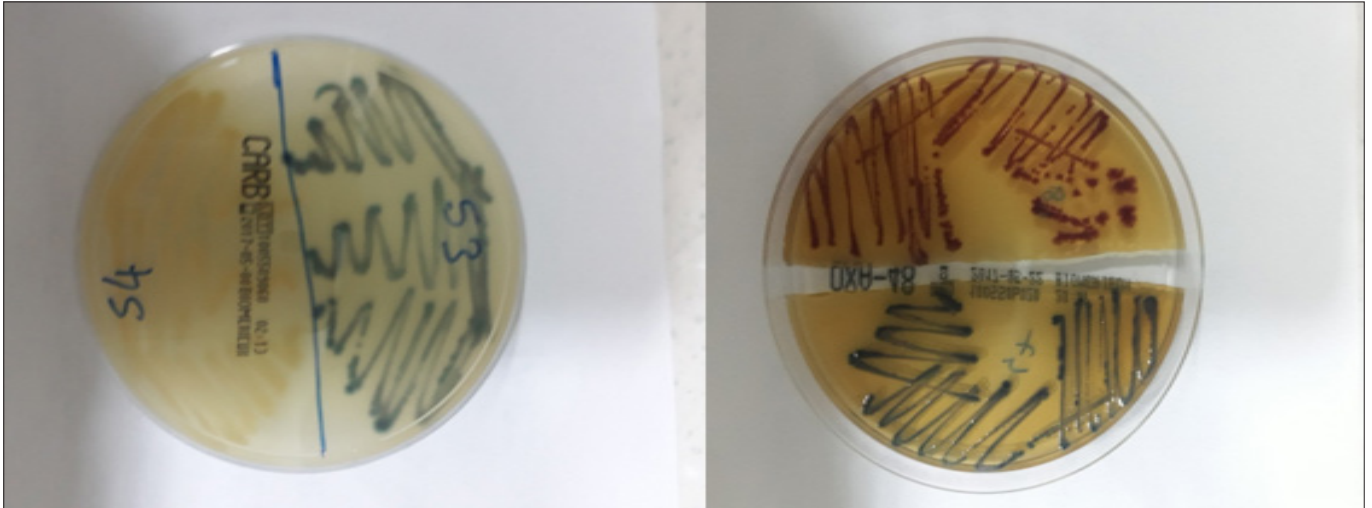
Rapidec Carba NP testi değerlendirilirken; kontrol kuyucuğu (d) kırmızı, test kuyucuğu (e) kırmızı veya d

turuncu iken, e turuncu ise negatif, d kırmızı iken, e sarı, açık sarı, turuncu veya koyu sarı ise pozitif, d turuncu renk iken e sarı renk ise yine pozitif sonuç olarak değerlendirildi. d turuncu renk iken, e kırmızı ise yorumlanamaz şeklinde değerlendirildi (**Resim 3**).

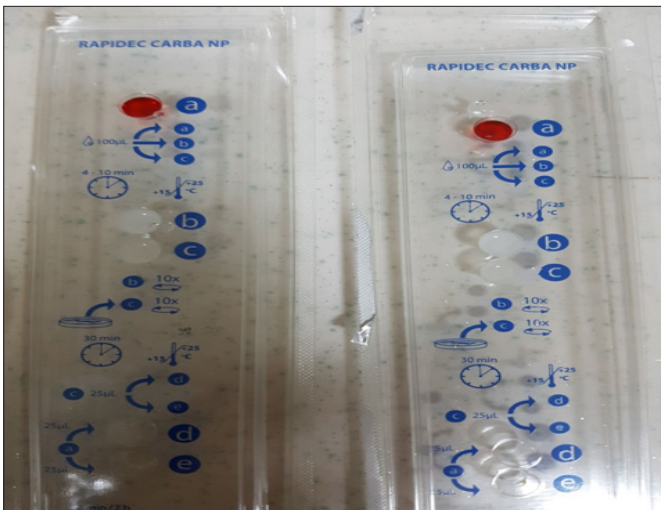
Her iki yöntemin karşılaştırılmasında disk difüzyon testi ve otomatize sistemle (VITEK-2) saptanan karbapenem direnç sonuçları referans olarak kabul edildi.

## BULGULAR

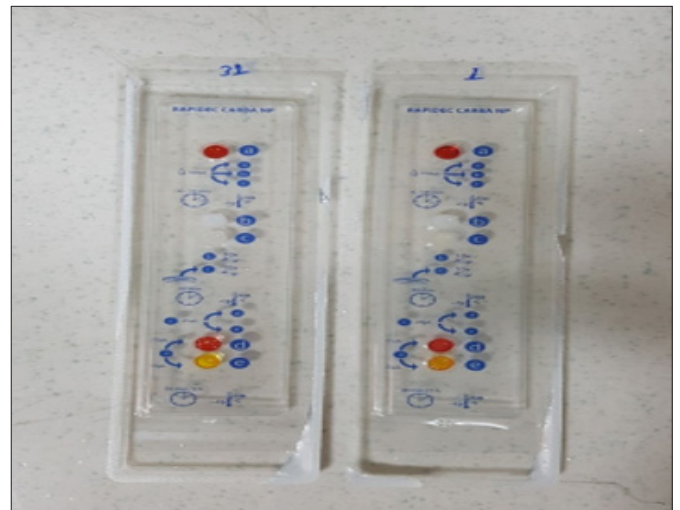
İzole edilen 67 suşun disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 compact otomatize sistemi ile 28 (%42)'inin karbapeneme duyarlı, 39 (%58)'unun ise en az bir karbapeneme (ertapenem, imipenem ve meropenem) dirençli olduğu saptandı. *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi suşların Rapidec Carba NP testi görüntüleri ise **Resim 3**'te gösterildi.



**Resim 1.** Kromojenik CARBA ID ve OXA-48 besiyerlerinde üreyen *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi bakteriler (Sağ tarafta üstte kırmızı renkte OXA-48 pozitif bakteri suşu, alt tarafta OXA-48 negatif bakteri suşu, sol tarafta 53 numara Carba ID pozitif suş, 54 numara CARBA ID negatif suş)



**Resim 2.** RAPIDEC CARBA NP testi (Testin uygulanmadan önceki hali; a fenol red solüsyonu, b türbidite kontrolü, c lisis solüsyonu, d imipenem içermeyen kontrol kuyucuğu, e imipenem içeren reaksiyon (test) kuyucuğu)



**Resim 3.** *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi suşların Rapidec Carba NP testi görüntüleri (Kontrol kuyucuğu (d) d kırmızı iken, e sarı, açık sarı, turuncu veya koyu sarı olduğundan pozitif olarak değerlendirildi)

## TARTIŞMA

Karbapenem dirençli, karbapenemaz enzimleri üreten Gram-negatif bakteriler hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorundur. Karbapenemaz üreten suşlarla infekte hastalarda mortalite riski yüksektir (1,2,4,13).

Karbapenemaz üreten Gram-negatif bakteriler içerisinde; *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri (*E. coli*, *K. pneumoniae* vb.) en sık karşılaşılan etkenler içerisinde yer alır (1,10-13).

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların tanısında ve tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır. Karbapenem dirençli suşların erken tanısı akılcı antibiyotik kullanımı ve salgın kontrol önlemlerinin hızlı uygulanabilmesi için gereklidir (13).

Karbapenemi hidrolize eden beta-laktamaz enzimleri en güçlü beta-laktamaz enzimleri olup, hemen bütün beta-laktam antibiyotikleri hidrolize etme yeteneğine sahiptir. Bu enzimler sıklıkla KPC, VIM, IMP, NDM ve OXA-48 tiplerinden oluşur. Bu enzimlerin *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde yaygınlığı tüm dünyada önemli bir endişe kaynağıdır. Özellikle Türkiye'den köken alan OXA-48 karbapenemaz endemik hâle gelmiştir (8). Çaycı ve ark. (5) 11.264 *Enterobacteriaceae* üyesinden 518 (%4,59)'inin karbapenem dirençli izolat olduğunu bildirmişlerdir (5). Gupta ve ark. (9) yaptıkları çalışmada, karbapenem direnç oranını *K. pneumoniae* izolatlarında %10,6 ve *E. coli* izolatlarında ise %4,0 olarak bildirmişlerdir.

Karbapenemaz üreten bakteriler sıklıkla çoğul ilaç direnci gösterir. İnfekte veya taşıyıcı hastaların belirlenmesi enfeksiyonun yayılımının önlenmesi için gereklidir. Bu amaçla, karbapenemaz üreten bakterileri saptamaya yönelik fenotipik ve moleküler esaslı genotipik testler geliştirilmiştir (10).

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının tanısına yönelik hızlı fenotipik testler içerisinde; Rapidec Carba NP test ve kromojenik agar besiyerleri yer almaktadır. Rapidec Carba NP test yaklaşık 30 dakika-2 saat arasında sonuçlanırken, kromojenik agar besiyerleri için bu süre yaklaşık 48-72 saattir (11,12,18). Karbapenemaz üreten suşların hızlı tanısında MALDI-TOF gibi yöntemler ve polimeraz zincir reaksiyonu esaslı moleküler testler de mevcuttur (10).

Rapidec Carba NP test imipenem bulunan beta-laktam halkasının hidrolizini saptama esasına dayanan fenotipik bir yöntemdir. Bu test özellikle son yıllarda karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Toplam 252 *Enterobacteriaceae* izolatının incelendiği bir çalışmada, suşların 51 (%20,2)'inin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) karbapenemaz enzimi üreten genlere sahip olduğu, 201 (%79,8) suşun ise karbapenemaz genlerinin negatif olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada Rapidec Carba NP testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD)'leri sırasıyla; %90,2, %100, %100 ve %97,6 olarak belirlenmiştir. Suşların karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ve E-test yöntemiyle belirlenirken, karbapenemaz genleri PZR yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmada bla IMP, bla NDM, bla VIM, bla KPC, bla OXA vb. karbapenemaz genlerinin varlığı incelenmiş, 5 negatif sonucun 4'ünde OXA-48 benzeri enzim üreten suşlarda görüldüğü bildirilmiştir. İnkübasyon süresi 30 dakika iken duyarlılık %49; süre 2 saate uzatılıp bakteriyel inokülasyon miktarı arttırıldığında duyarlılık %100 olarak bildirilmiştir (14).

Lavent ve ark. (13) çalışmalarında Rapidec Carba NP testin duyarlılık ve özgüllüğünü %96 olarak bildirmişlerdir.

Rapidec Carba NP testinde yanlış negatif test sonuçları *Proteus mirabilis*, *Providencia* türlerinde, özellikle mukoid izolatlarda ve NDM enzimi pozitif izolatlarda bildirilmiştir (14).

Türkiye'den Aktaş ve ark. (15) Rapidec Carba NP testi ve karbapenem inaktivasyon yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerini 136 karbapenemaz pozitif ve karbapenemaz negatif *Enterobacteriaceae* suşunda araştırmışlardır. Rapidec Carba NP duyarlılığı %99, özgüllüğü %100 olarak saptanırken; karbapenemaz inaktivasyon testinde inkübasyon süresi 4 saate uzatıldığında duyarlılık oranının %90'a çıktığını rapor etmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada, disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi referans alındığında; Rapidec CARBA<sup>®</sup> NP testin uyum oranı %93 (62/67) iken, kromojenik besiyerleri (Chrom ID Carba agar ve OXA-48) ile disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 yöntemi arasındaki uyum oranı %75 (50/67) idi.

Karbapenemaz üreten bakterilerin saptanmasında kromojenik agar besiyerleri de kullanılmaktadır. Bu besiyerleri içerisinde; Chrom ID Carba agar, OXA-48 agar, Chromid Carba Smart agar gibi besiyerleri yer alır (11,12, 18).

Zarakolu ve ark. (11) yatan hastalardan izole edilen 302 dışkı örneğinde Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar kromojenik besiyerlerini CDC'nin önerdiği sıvı zenginleştirme yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada 33 (%11) hastanın karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) ile kolonize olduğu tüm

yöntemlerin kombinasyonu ile saptanmış ve bu suşların hepsinin OXA-48 karbapenemaz ürettiği belirlenmiştir. Chrom ID OXA-48 besiyerinin KDE saptamada %75,8 duyarlılığa sahip olduğunu, diğer yöntemlerin duyarlılığının %57,6 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada yöntemlerin kombine kullanılması (chrom ID OXA-48 ile CDC metodu veya Chrom ID Carba agar ve OXA-48 yönteminin kombine kullanılması) ile duyarlılık oranlarının %91'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bu iki kromojenik besiyerinin özgüllüğü %98,5 olarak bildirilmiştir.

Girlich ve ark. (12) OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae* suşlarında chromid OXA-48 besiyeri ile superCARBA besiyerinin duyarlılıklarını sırasıyla; %91 ve %93 olarak bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada, kromojenik besiyerleri (Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar) ile disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 yöntemi arasındaki uyum oranı %75 (50/67) idi. Disk difüzyon yöntemi ve VITEK 2 otomatize sistemi referans alındığında kromojenik Chrom ID Carba agar ve OXA-48 besiyerleri ile Rapidec Carba NP testi arasındaki uyum oranı ise %69 (46/67) olarak belirlendi.

Sunduğumuz çalışmanın kısıtlılığı; karbapenemaz varlığının maliyet nedeniyle moleküler testlerle araştırılmaması idi. Ancak, çalışmamız iki farklı fenotipik yöntemin, rutin duyarlılık testlerinde en sık kullanılan yöntemler olan disk difüzyon yöntemi ve otomatize duyarlılık sistemiyle karşılaştırılması açısından önemlidir.

Klinik örneklerden izole edilen *Enterobacteriaceae*'nin karbapenemaz ürettiğinin hızlı bir biçimde anlaşılması, özellikle enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından önem taşır. Bu amaçla geliştirilmiş fenotipik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü, araştırılan bölgede ağır basan suşların taşıdığı karbapenemaz türlerine göre değişiklik gösterir ve ülkeden ülkeye farklılık gösterebilir (20).

## SONUÇ

Karbapeneme dirençli karbapenemaz enzimi üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin saptanmasında hızlı tanı sağlayan Rapidec Carba NP test ve kromojenik Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar laboratuvarında hızlı tanı amacıyla kullanılabilir.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 27.08.2020 tarihinde E-20 sayı numaralı etik kurul onayı alındı.

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışma için herhangi bir yazılı onama ihtiyacı duyulmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017; 8: 460-9.
2. Eser F, Yılmaz GR, Güner R, et al. Risk factors for rectal colonization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary care hospital: a case-control study from Turkey. *Turk J Med Sci* 2019; 49: 341-6.
3. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 20.
4. Karabay O, Altindis M, Koroglu M, Karatuna O, Aydemir ÖA, Erdem AF. The carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* threat is growing: NDM-1 epidemic at a training hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 6.
5. Çaycı YT, Bıyık İ, Çınar C, Birinci A. Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae* İzolatlarının 2015-2018 Yılları Arasındaki Antibiyotik Direnci. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2020; 50: 134-40.
6. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm. *Trends Mol Med* 2012; 18: 263-72.
7. Song W, Suh B, Choi JY, et al. In vivo selection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by *OmpK36* loss during meropenem treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 447-9.
8. Gülmez D, Woodford N, Palepou MFI, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 523-6.
9. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 60-7.
10. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in *Enterobacteriaceae* by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2761-6.
11. Zarakolu P, Day KM, Sidjabat HE, et al. Evaluation of a new chromogenic medium, chromID OXA-48, for recovery of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from patients at a university hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 519-25.
12. Girlich D, Anglade C, Zambardi G, Nordmann P. Comparative evaluation of a novel chromogenic medium (chromID OXA-48) for detection of OXA-48 producing *Enterobacteriaceae*. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 296-300.
13. Poirel L, Nordmann P. Rapidec Carba NP Test for rapid detection of carbapenemase producers. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3003-8.
14. Hombach M, Gunten Bv, Castelberg C, Bloemberg GV. Evaluation of the Rapidec Carba NP test for detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3828-33.

15. Aktaş E, Malkoçoğlu G, Otlu B, et al. Evaluation of the carbapenem inactivation method for detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in comparison with the RAPIDEC CARBA NP. *Microb Drug Resist* 2017; 23: 457-61.
16. Karakoç AE, Uncu H, Özışık A, Acar N. Çeşitli bakterileri tanımlamada kromojenik CPS ID2 besiyerinin değerlendirilmesi. *Flora* 2001; 6: 189-95.
17. Samra Z, Heifetz M, Talmor J, et al. Evaluation of use of a new chromogenic agar in detection of urinary tract pathogens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 990-4.
18. Göttig S, Walker SV, Saleh A, et al. Comparison of nine different selective agars for the detection of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 923-7. Doi: 10.1007/s10096-019-03786-7.
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. Erişim: [http://https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf)
20. Eraksoy H. [Detection of OXA-48 carbapenemase: phenotypic and molecular methods]. *Klinik Derg* 2018; 31: 175.

# COVID-19 salgınıyla ilişkili semptomların Türkiye’den gerçekleştirilen internet arama motoru sorgularının incelenmesi

## Investigation of internet search engine queries of the symptoms related to COVID-19 in Turkey

 M. Fevzi Esen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilişim Sistemleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as / Bu makaleye atf için:** Esen MF. COVID-19 salgınıyla ilişkili semptomların Türkiye’den gerçekleştirilen internet arama motoru sorgularının incelenmesi. J Med Palliat Care 2021; 2(1): 7-14.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada COVID-19 öncesi ve pandemi döneminde COVID-19 semptomlarına ilişkin Türkiye’den gerçekleştirilen internet arama motoru sorgulamalarının retrospektif olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Veriler Google Trends uygulaması kullanılarak elde edilmiştir. Kullanılan anahtar kelimeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından hazırlanan COVID-19 kılavuzunda belirtilen klinik bulgulardan “ateş, halsizlik-yorgunluk, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, ishal, baş ağrısı, sırt ağrısı, konjonktivit, bel ağrısı, nefes darlığı, koku ve tat kaybı” alınarak gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Türkiye’de resmi olarak ilk vakanın duyurulmasını izleyen günlerde COVID-19’la ilişkili en yüksek sorgu seviyelerine ulaşıldı. Resmî açıklamanın yapıldığı gün ilgili sorgular, bir önceki güne göre %230 oranında artmış olup, resmî açıklamayı takip eden günde söz konusu sorguların yaklaşık %66 oranında arttığı görüldü. COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemleri arasında; ateş, ishal, baş ağrısı, konjonktivit, öksürük, nefes darlığı, koku ve tat kaybı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı ve kas ağrısı şikâyetlerini sorgulama sıklıkları arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p<0,01$ ).

**Sonuç:** İnternet arama motorlarında kullanılan anahtar kelimelerin aranma sıklığı COVID-19 döneminde, öncesi döneme göre anlamlı olarak artmaktadır. Salgınların ve etkilerinin önceden tahmin edilmesi amacıyla arama motoru sorgularının analizi, gerekli tedbirlerin alınması ve karar vericilerin sağlık hizmetlerini etkin olarak planlamalarına imkân sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, internet, semptomlar, halk sağlığı bilişimi

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed a retrospective analysis of internet search engine queries related to the symptoms of COVID-19 from Turkey before and during the pandemic period.

**Material and Method:** The data were obtained using Google Trends. The keywords were “fever, weakness-fatigue, cough, sore throat, muscle pain, diarrhea, headache, back pain, conjunctivitis, low back pain, shortness of breath, loss of taste and smell” among the clinical findings of COVID-19.

**Results:** The queries related to COVID-19 symptoms reached the highest level following the official announcement of the first case in Turkey. The queries increased by 230% compared to the day before the announcement. The queries increased by approximately 66% compared to the previous day, following the official announcement. A significant difference was found between the frequency of the queries as fever, diarrhea, headache, conjunctivitis, cough, shortness of breath, loss of smell and taste, sore throat, back pain and muscle pain between pre-COVID-19 and COVID-19 periods ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** The frequency of the queries increased significantly in the COVID-19 period compared to the pre-COVID-19 period. In order to predict outbreaks and their effects, the analysis of search engine queries can enable people to be informed in advance about the situations that may occur and to take the necessary measures before the pandemic. This can assist decision-makers in planning health services effectively.

**Keywords:** COVID-19, internet, symptoms, public health informatics

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** M. Fevzi Esen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilişim Sistemleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

**E-mail / E-posta:** fevzi.esen@sbu.edu.tr

**Received / Geliş:** 29.01.2021 **Accepted / Kabul:** 09.02.2021



## GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde internet kullanıcılarının yaklaşık üçte biri, yaşadıkları hastalık semptomları hakkında internet arama motorlarını kullanarak kendi kendine teşhis koymaktadır (1). Başka bir çalışmada ise, ABD'de yetişkinlerin yaklaşık %70'inin karşılaştıkları tıbbi problemlerin çözümünde internet ve mobil teknolojilerinden yararlanarak, elde ettikleri bilgiyi kullandıkları belirtilmektedir (2). Sadece Birleşik Krallık ulusal çevrimiçi hasta portalına aylık 15 milyon üzerinde ziyaret gerçekleştirilmekte olup, belirli hastalık semptomları taşıyanlar kendi kendilerine teşhis koymakta ve olası hastalıkları konusunda çözüm yolları aramak amacıyla arama motorlarıyla sorgu gerçekleştirmektedir (3).

Gelişen bilgi ve iletişim teknolojileri sayesinde, kişiler kendilerinde gözlemedikleri fonksiyonel ve duygusal durumu, yaşam kalitesini etkileyen hastalık semptomlarını veya hastalıklarına ilişkin tecrübelerini internet aracılığıyla paylaşmakta, içinde buldukları durumun sebep-sonuçları ve alternatif tedavi yöntemleri üzerinde çok yönlü araştırmalar gerçekleştirmektedir. Bu durum ayrıca, tıbbi bilgilerin erişilebilirliğini de arttırmakta ve kişinin hastalıklar konusunda öz bilinç geliştirmesine ve ihtiyaç duyduğu sosyal desteği elde ederek sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır (4). Ayrıca, hastalar tarafından gerçekleştirilen internet sorguları ve sosyal medya paylaşımları, sağlık kuruluşunun pazar konumunu güçlendirmek, marka yönetimi ve iyileştirilmiş hizmet sunumu için fırsat yaratmakta ve sağlık sistemine geniş bir yelpazede etki etmektedir (5). Öte yandan, kişinin sağlık okur-yazarlığının düşük olması durumunda ise, kişinin kendi durumunu doğru bir biçimde tanımlayamaması, gösterdiği semptomlara ilişkin ulaştığı bilginin güvenilir olmaması veya kişi tarafından ulaşılan sağlık bilgisinin eleştirel bir şekilde değerlendirilememesi ve ulaştığı çözümün kendi bulunduğu duruma uygulanabilirliğinin olmaması, çevrimiçi yaygınlığı giderek artan sağlık bilgilerinin dikkatli değerlendirilmesini de gerektirmektedir (6).

Global internet ve sosyal medya kullanıcı sayısının 4,5 milyarı aştığı da düşünüldüğünde, hastaların internet siteleri ve sosyal medya platformları aracılığıyla güncel tıbbi öykülerinin başta olmak üzere; hasta hikayesi, sosyal ve ailesel öykülerin paylaşımı ve bunlarla ilgili çözüm arayışları, sağlıkta iletişim teknolojilerinin önemine dikkat çekmektedir (7). Nitekim, hastaların semptomlarını sorgulamak suretiyle ve tıbbi desteğe ihtiyaç gerekirken gerektirmediğini öğrenebilmeleri amacıyla yaygın olarak internet arama motoru sorgularından yararlandıkları belirtilmektedir (8). Özellikle mevsimsel grip gibi birçok epidemik hastalık semptomlarının izlenmesi amacıyla internet arama motoru sorguları değerlendirilmekte; riskin erken tespiti ve sağlık hizmetlerinin planlanması, söz konusu bilgilere dayalı olarak gerçekleştirilmektedir (9).

Gerçekleştirilen kesitsel çalışmalarda, hastalar tarafından yapılan çevrimiçi paylaşımların ve arama motoru sorgularının kişilerin kendi sağlığını ve bakımını yönetme bilgi ve becerisini teşvik ettiği; hasta anlayışını geliştirdiği ve karşılıklı iletişimle doktor-hasta iş birliğini etkinleştirebileceği belirtilmektedir (10). Bu durum, arama verilerinin toplum sağlığı açısından önemli olan hastalıkların erken tanınması ve gelişebilecek hastalık ve ölümlerin azaltılması amacıyla yapılan sağlık taramasının bir aracı olarak kullanılabilmesini göstermektedir. Sonuç olarak, kullanıcıların internet sorguları ve sosyal medya paylaşımlarıyla toplanan tıbbi bilgiler analiz edilerek, bulaşıcı hastalıkların takibi, morbidite ve mortalite başta olmak üzere; kanser, diyabet, hipertansiyon, kadın hastalıkları, doğum, ruh sağlığı ve psikiyatri gibi salgın olmayan hastalıklarla ilişkili medikal kondisyonların değerlendirilmesi gibi halk sağlığıyla yakından ilişkili konuların etkin bir şekilde planlanması sağlanmaktadır (11,12).

Son yıllarda, internet bilgi kaynaklarından elde edilen veriler epidemiyolojik araştırmalar için değerli bir araç olarak kabul edilmektedir. Örneğin, belirtilen anahtar kelimelere göre coğrafi ve zamansal modeller hakkında veri üreten Google Trends platformu, hem farklı klinik ortamlarda ve sosyal çevrelerde daha az yer alan fakat yaygın olarak tespit edilen hastalıkların, hem de söz konusu ortamlarda sıkça yer alan fakat yaygın olmayan hastalıkların araştırılması amacıyla kullanılmaktadır (13). Google, Facebook ve Twitter gibi çevrimiçi kaynaklar aracılığıyla seçilen anahtar kelimelerle veya konulara göre gerçek zamanlı olarak elde edilen veriler veya trendler, salgın döneminde nüfusun davranışı, sağlık analizi ve tahmini üzerine değerli bilgiler sunmaktadır (14).

COVID-19 salgını sebebiyle dünya genelinde insanlar, evde kalmaya ve internet aracılığıyla iş ve iletişimlerini devam ettirme zorunluluğu ile karşı karşıya kalmaktadır. Salgın döneminin etkisiyle, hastalığın önlenmesi ve izlenmesi konusunda bilgi ihtiyacı arttığı gibi, sağlık hizmetlerinin planlanmasındaki öncelikler COVID-19'un teşhis ve tedavisine odaklanmaktadır. Bu durum, çeşitli sağlık problemleri dolayısıyla hastaneye başvuramayan bireylerin internet üzerinden kendi sağlık durumlarına ilişkin değerlendirme arayışlarında artışı da beraberinde getirmektedir (15). Örneğin, COVID-19 salgınının halk sağlığı politikaları üzerindeki etkisi ve yardımcı epidemiyolojik veri sağlamak amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, COVID-19 pandemisi bir dijital epidemiyoloji olgusu olarak ele alınarak, pandeminin gelecekteki etkisinin öngörülebilmesi açısından bir metodoloji önerilmiştir. Buna göre, COVID-19 konusunda çevrimiçi arama eğilimleri, hastalığın klinik belirtilerini tam anlamıyla yansıtmakta olup, sahada gözlenen vakalarla söz konusu durum arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır

(16). Gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise, Google Trends arama verileri ile İtalya'da yaşanan COVID-19 vakaları değerlendirilmiş olup, COVID-19'un gelecekteki durumunu tahminlemede infodemioloji olarak da adlandırılan internet arama motoru sorgularının önemli bir araç olduğu belirtilmiştir (17). Başka bir çalışmada ise, COVID-19 salgını ile ilgili olarak İtalya'da çevrimiçi olarak gerçekleştirilen arama motoru sorguları ele alınmış olup, bölgesel olarak dezenfektan, yüz maskeleri ve sağlık bültenleri gibi koruyucu tedbirlerin yanı sıra; Covid semptomlarına olan ilgi düzeyinde ciddi bir artış yaşandığı tespit edilmiştir (15). COVID-19 ile ilişkili Google arama motoru sorgularıyla ülkeler tarafından raporlanan COVID-19 vaka sayılarının anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu ve COVID-19 konusundaki sorguların vaka sayılarının pik yaptığı tarihten yaklaşık 11,5 gün önce en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, Google Trends uygulamasının COVID-19 salgınının ilerleyişini takip için kullanılabilecek en etkin analitik araçlardan biri olduğu belirtilmiştir (18).

Bu çalışmada, COVID-19 ile ilişkilendirilen semptomların Google arama motoru aracılığıyla 01.12.2018–01.12.2020 tarihleri arasında Türkiye'den gerçekleştirilen sorgularının analiz edilerek, kullanıcıların ilişkili arama davranışlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan veri Google Arama Trendlerinden elde edilmiştir. Arama için anahtar kelimeler olarak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından hazırlanan COVID-19 kılavuzunda belirtilen klinik bulgulardan “ateş, halsizlik-yorgunluk, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, ishal, baş ağrısı, sırt ağrısı, konjonktivit, bel ağrısı, nefes darlığı, koku ve tat kaybı” kullanılarak arama gerçekleştirilmiştir (19). Anahtar kelimelere göre 01.12.2018–01.12.2020 tarihleri arasında Türkiye'den gerçekleştirilen COVID-19 bulguları ve ilişkili sorgular ele alınarak, R (versiyon 4.0.2) açık kaynak kodlu programla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Arama sonuçlarının daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla veri seti, Türkiye'den gerçekleştirilen COVID-19 sorgularının ani artış gösterdiği 20 Ocak 2020 tarihi ve sonrası “COVID-19 dönemi”, 20 Ocak 2020 öncesi dönem ise “COVID-19 öncesi” olarak adlandırılarak, her iki dönem arasındaki farklılıklar istatistik testler ve tablolarla belirlenmiştir.

### İstatistiksel Yöntem

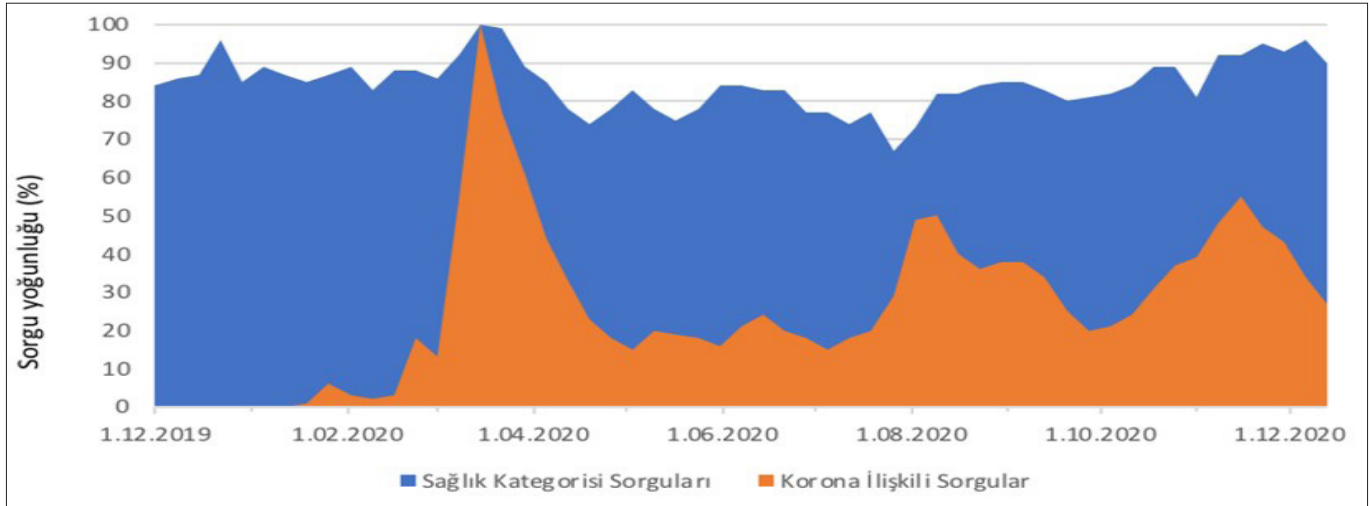
Çalışmada, yukarıda belirtilen anahtar kelimelerle gerçekleştirilen sorguların söz konusu zaman içerisindeki değişimini inceleyebilmek amacıyla, aramanın gerçekleştirildiği terime ilişkin Türkiye'den gerçekleştirilen tüm sorgular içerisindeki nispi ölçütü ifade eden arama hacmi (zaman içerisinde gösterilen ilgi) verisi

kullanılmıştır. Bu veri, gerçekleştirilen aramaya zaman içerisinde gösterilen ilgiyi belirtmekte olup, Google arama motoru üzerinden tüm konularda söz konusu zaman aralıkları ve konulardan yapılan tüm aramaların bir oranı olarak değerlendirilmektedir. Zaman içerisinde arama sorgularında artış ve azalış yaşandığı için, Google Trends tarafından sağlanan veriler normalize edilmekte olup, belirtilen zaman ve mekân içerisinde gerçekleştirilen sorguların en yüksek olduğu seviye için maksimum “100” değeri atanmaktadır.

Çalışmada, sağlık kategorisinde yapılan tüm sorgular içerisinde COVID-19 ile ilişkili sorguların oranını ifade etmek amacıyla alan grafiği, semptomlara yönelik anahtar kelimelerin sorgu popülaritelerinin 01.12.2018–01.12.2020 tarihleri arasındaki değişimini göstermek için ise tablo kullanılmıştır. COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde gerçekleştirilen sorgu hacimlerinin ortalamaları arasındaki anlamlılık, verinin normal dağılmadığı durumlarda kullanılan parametrik olmayan Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Arama sorguları arasındaki ilişkinin tespit edilebilmesi amacıyla, Spearman Sıra korelasyonu analizi gerçekleştirilmiş olup, korelasyon katsayılarının anlamlılığı için olasılık (p) değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,01$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

COVID-19 ile ilişkili arama motoru sorgularının değerlendirilmesi amacıyla, COVID-19 salgını öncesi dönemle, salgın dönemindeki trend **Grafik-1'** de verilmiştir. Grafikte, 01.12.2018-01.12.2020 tarihleri arasında “COVID-19, korona, COVID, korona virüsü, korona” anahtar kelimeleriyle Türkiye'den gerçekleştirilen COVID-19'la ilişkili sorgu kayıtları ele alınmıştır. Buna göre, Ocak 2020 döneminin ikinci haftasından sonra COVID-19 ilişkili sorgularda ciddi artış göze çarpmaktadır. Örneğin, 20 Ocak 2020 tarihinde COVID-19 ile ilişkili yukarıda belirtilen anahtar kelimelerle gerçekleştirilen sorgular, bir önceki güne oranla yaklaşık 3,5 kat artış göstermiş olup, Mart ayının ilk haftasına kadar söz konusu artış sağlık kategorisi sorguları içerisinde de sınırlı kalmıştır. Türkiye'de resmi olarak 10.03.2020 tarihinde ilk vakanın duyurulmasını izleyen günlerde en yüksek sorgu seviyelerine ulaşılmıştır. Resmî açıklamanın yapıldığı gün korona ilişkili sorgu sayısı bir önceki güne %230 oranında artmış olup, resmî açıklamayı takip eden 11.03.2020 tarihinde bir önceki güne göre söz konusu sorgular yaklaşık %66 oranında artmıştır. 22 Mart 2020 tarihinden sonra azalışa geçen sorgular, Temmuz ayının üçüncü haftasına kadar inişli ve çıkışlı bir seyir izlemiştir. Ağustos ayının ilk haftası ve Kasım ayının ortası itibariyle aramalarda tepe noktaları tekrar izlenirken, Kasım ayının ikinci haftasından itibaren hızlı bir düşüş gözlemlenmektedir.



**Grafik 1.** COVID-19 hakkında google arama motorunda yapılan aramaların dağılımları

**Tablo 1'**de en sık raporlanan COVID-19 semptomlarına ilişkin Türkiye'den gerçekleştirilen aramaların, COVID-19 aramalarının ilk olarak artış gösterdiği 20 Ocak 2020 öncesi ve sonrası dönemdeki dağılımları incelendi. Arama trendinin incelenmesi amacıyla, COVID-19 öncesi döneme ilişkin tarih aralığı Aralık 2018'den itibaren ele alındı. Ateş, ishal, baş ağrısı, konjonktivit, öksürük, nefes darlığı, koku ve tat kaybı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı ve kas ağrısı şikayetlerini sorgulama sıklıkları arasında iki dönem arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p < 0,01$ ). COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemleri arasında, halsizlik- yorgunluk, bel ağrısı semptomları sorgusu açısından anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,01$ ).

Şikayetlerin arama motorunda sorgulanma popülaritelerinin zamana göre dağılımları incelendiğinde, en sık aramanın ishal ve ateş semptomu için yapıldığı görüldü (**Tablo 2**). Mart ve Nisan aylarında ateş sorgulaması ishal sorgulaması sıklığının önüne geçtiği gözlemlendi. Ateş aramasının Nisan ayında en yüksek değere ulaştığı tespit edildi. Koku ve tat kaybı ve konjonktivit sorgusunun Ocak 2020'den önce

çok düşük düzeyde yapıldığı veya yapılmadığı tespit edildi (**Tablo 2**). Aynı şekilde, boğaz ağrısına ilişkin sorgulamanın Mart ayının ikinci haftasından itibaren yükselişe geçerek en yüksek değerine Nisan ayı başında ulaştığı sonucuna ulaşıldı.

**Tablo 2.** İnternet arama motorunda sorgulanan semptomların zamana göre dağılımı

Semptomlar	Aralık	Temmuz	Ocak	Temmuz
Ateş	33,88	31,36	51,62	41,31
Baş ağrısı	24,55	24,72	27,96	30,24
Konjonktivit	1,42	1,16	1,45	2,82
Öksürük	21,55	17,91	22,29	13,39
Nefes darlığı	3,53	3,40	7,34	6,62
Koku kaybı	0,33	0,11	0,68	3,15
Tat kaybı	0,10	0,05	0,67	2,15
Halsizlik-yorgunluk	7,54	7,70	8,50	9,04
Boğaz ağrısı	6,08	4,90	10,27	9,27
Sırt ağrısı	6,30	6,43	8,41	10,82
Kas ağrısı	2,85	3,01	3,31	3,36
Bel ağrısı	10,18	10,41	9,68	11,38

**Tablo 1.** İnternet arama motoru sorgularının COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde arama sıklıkları ve fark testi

Semptomlar	COVID-19 öncesi dönemde ortalama sorgu hacmi skoru (n: 59 hafta)		COVID-19 döneminde ortalama sorgu hacmi skoru (n: 48 hafta)		P
	Ortalama	Std, Sapma	Ortalama	Std, Sapma	
Ateş	33,513	7,252	46,297	15,845	<0,01
İshal	52,847	13,311	60,708	13,955	<0,01
Baş ağrısı	24,675	2,238	29,178	5,189	<0,01
Konjonktivit	1,291	0,536	2,146	1,190	<0,01
Öksürük	20,787	9,180	16,990	9,006	<0,01
Nefes darlığı	3,569	0,872	7,167	3,026	<0,01
Koku alamama	0,220	0,279	1,944	1,640	<0,01
Tat alamama	0,071	0,317	1,439	1,039	<0,01
Halsizlik-yorgunluk	7,602	1,784	8,793	2,188	>0,01
Boğaz ağrısı	5,614	1,875	9,844	3,825	<0,01
Sırt ağrısı	6,415	1,309	9,658	3,152	<0,01
Kas ağrısı	2,928	0,774	3,353	0,968	<0,01
Bel ağrısı	10,223	1,478	10,577	1,952	>0,01



Anahtar sözcüklerin birlikte sorgulanma durumuna bakıldığında; ateş ve nefes darlığının birlikte sorgulanma korelasyonu, korona öncesi dönemde anlamsızken, korona döneminde yaklaşık %75 korelasyon tespit edildi. Korona öncesi dönemde baş ağrısı semptomu sorgusunun yalnızca öksürük sorgusuyla ilişkisi anlamlı olarak bulunurken, korona döneminde öksürükle söz konusu sorgulama arasında anlamlı ilişki bulunamamış olup ( $p>0,01$ ), nefes darlığı, tat kaybı, halsizlik-yorgunluk, sırt, bel ve kas ağrısı sorgularıyla korelasyonu anlamlı bulundu. Korona döneminde öksürük şikâyeti ateş, tat ve koku kaybı, boğaz ve bel ağrısı sorgulamaları ile birlikte artmış olup, sorgular arasındaki ilişkiler anlamlı bulundu (**Tablo 3**). Ateş sorgusu, korona öncesi dönemde öksürük sorgularıyla yüksek ilişkiliyken, korona döneminde boğaz ağrısıyla en yüksek ilişkili sorgu (%63,7) olarak

gözlemlendi. Konjonktivit ile gerçekleştirilen sorguların ilişkisi korona öncesi dönemde anlamsız bulunurken, korona dönemi için konjonktivit sorgularıyla ishal, tat ve koku kaybı, halsizlik ve yorgunluk sorguları arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde anahtar kelimelerle yapılan arama şablonlarının en sık olanları **Tablo 4**'te verildi. Örneğin, korona öncesi dönemde "ishal" anahtar kelimesiyle yapılan sorgularla ilişkili olarak en fazla sorgulananlar "ishali kesen yiyecekler, sürekli ishal, evde ishal nasıl geçer" iken, korona döneminde söz konusu anahtar kelimeyle ilişkili sorguların korona ekseninde yapıldığı göze çarpmaktadır. Koku ve tat kaybına ilişkin korona öncesinde ilişkili sorgu verisine rastlanmamış olup, korona döneminde koku ve tat kaybı sorguları korona ile bağdaştırılmıştır.

**Tablo 3.** Semptomların eş zamanlı sorgulanmaları arasındaki ilişki

İlişkili semptomlar		Korona dönemi öncesi korelasyon katsayısı (p değeri)	Korona dönemi korelasyon katsayısı (p değeri)
Ateş	Öksürük	0,704 (<0,01)	0,609 (<0,01)
	Nefes darlığı	0,046 (>0,01)	0,746 (<0,01)
	Boğaz ağrısı	0,339 (<0,01)	0,886 (<0,01)
İshal	Ateş	-0,233 (>0,01)	0,375 (<0,01)
	Konjonktivit	0,053 (>0,01)	0,637 (<0,01)
	Öksürük	-0,620 (<0,01)	-0,169 (>0,01)
	Halsizlik-yorgunluk	0,560 (<0,01)	0,703 (<0,01)
Baş ağrısı	Boğaz ağrısı	-0,353 (<0,01)	0,401 (<0,01)
	Öksürük	0,324 (<0,01)	-0,194 (>0,01)
	Nefes darlığı	0,202 (>0,01)	0,494 (<0,01)
	Tat kaybı	0,194 (>0,01)	0,418 (<0,01)
	Halsizlik-yorgunluk	-0,177 (>0,01)	0,415 (<0,01)
	Sırt ağrısı	0,186 (>0,01)	0,481 (<0,01)
	Bel ağrısı	0,110 (>0,01)	0,418 (<0,01)
Konjonktivit	Kas ağrısı	-0,146 (>0,01)	0,507 (<0,01)
	Tat kaybı	0,069 (>0,01)	0,573 (<0,01)
	Koku kaybı	0,084 (>0,01)	0,560 (<0,01)
Öksürük	Halsizlik-yorgunluk	0,144 (>0,01)	0,442 (<0,01)
	Tat kaybı	0,146 (>0,01)	0,470 (<0,01)
	Boğaz ağrısı	0,461 (<0,01)	0,565 (<0,01)
Nefes darlığı	Bel ağrısı	-0,181 (>0,01)	0,371 (<0,01)
	Boğaz ağrısı	-0,041 (>0,01)	0,753 (<0,01)
Koku kaybı	Tat kaybı	0,101 (>0,01)	0,883 (<0,01)
	Sırt ağrısı	-0,070 (>0,01)	0,609 (<0,01)
	Bel ağrısı	-0,012 (>0,01)	0,401 (<0,01)
Tat kaybı	Sırt ağrısı	0,280 (<0,01)	0,602 (<0,01)
	Bel ağrısı	0,334 (<0,01)	0,399 (<0,01)
Halsizlik-yorgunluk	Kas ağrısı	0,226 (>0,01)	0,375 (<0,01)
Sırt ağrısı	Bel ağrısı	0,025 (>0,01)	0,407 (<0,01)

Tablo 4. COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde arama motorunda sorgulanan semptomlarla ilişkili sorgular		
Semptom	Korona öncesi dönemde semptomla ilişkili olarak en sık gerçekleştirilen sorgular (n= 48 hafta)	Korona sonrası dönemde semptomla ilişkili olarak en sık gerçekleştirilen sorgular (n= 48 hafta)
Ateş	bebeklerde ateş, ateş nasıl düşürülür, yüksek ateş, ateş basması, çocuklarda ateş	COVID ateş, korona belirtileri ateş, koronada ateş, korona ateş kaç derece, korona ateş sınırı
Baş ağrısı	baş ağrısı nasıl geçer, baş ağrısı neden, mide bulantısı ve baş ağrısı, baş ağrısı nedenleri, şiddetli baş ağrısı, sürekli baş ağrısı	baş ağrısı korona, korona baş ağrısı, COVID baş ağrısı, korona virüs baş ağrısı, COVID-19 baş ağrısı, baş ağrısı korona belirtisi mi
İshal	ishali kesen yiyecekler, sürekli ishal olma, ishalin sebepleri nelerdir, ishal geçirme, ishal evde nasıl geçer çözüm, yeşil dışkılama ishal	korona ishal, korona ishal belirtisi, korona belirtileri ishal, ishal korona belirtisi mi, korona virüs ishal, ishal COVID belirtisi mi
Konjonktivit	konjonktivit nedir, alerjik konjonktivit, viral konjonktivit, akut konjonktivit, konjonktivit reçete	konjonktivit nedir, korona belirtileri, COVID belirtileri, COVID-19 belirtileri, korona belirtileri
Öksürük	öksürük şurubu, kuru öksürük, öksürüğe ne iyi gelir, öksürük nasıl geçer, öksürük balgam, bebeklerde öksürük	öksürük korona, kuru öksürük korona, koronada öksürük, kuru öksürük nasıl olur, öksürük korona belirtisi mi, sadece öksürük korona belirtisi mi?
Nefes darlığı	nefes darlığı nedenleri, nefes darlığı belirtileri, nefes darlığı nedir, nefes darlığı nasıl geçer, akciğer kanseri, nefes darlığında hangi bölüme gidilir?	korona nefes darlığı, nefes darlığı korona, COVID-19 nefes darlığı, farenjit nefes darlığı, koronada nefes darlığı
Koku kaybı	-	korona koku alamama, koku alamama korona belirtisi mi, gripte tat ve koku alamama, koku alamama sebepleri
Tat kaybı	-	koronada tat kaybı, COVID tat kaybı, COVID tat koku kaybı, tat ve koku kaybı ne zaman geçer
Halsizlik	halsizlik yorgunluk, halsizlik mide bulantısı, halsizlik baş ağrısı, halsizlik nedenleri, sürekli halsizlik, bacaklarda halsizlik	korona halsizlik, halsizlik korona belirtisi mi, halsizlik uyku hali, korona halsizlik, halsizlik ve baş ağrısı
Boğaz ağrısı	boğaz ağrısına ne iyi gelir, boğaz kulak ağrısı, boğaz ağrısı öksürük, kulak ağrısı, geçmeyen boğaz ağrısı	korona boğaz ağrısı, boğaz ağrısı korona, boğaz ağrısı COVID, korona belirtileri boğaz ağrısı, koronada boğaz ağrısı nasıl olur
Sırt ağrısı	sırt ağrısı nedenleri, sırt ağrısı nasıl geçer, sol sırt ağrısı, hamilelikte sırt ağrısı, boyun ve sırt ağrısı, bel ve sırt ağrısı	korona sırt ağrısı, sırt ağrısı COVID, sırt ağrısı nasıl geçer, sırt ağrısı kalp, hamilelikte sırt ağrısı, mide ve sırt ağrısı
Kas ağrısı	kas ağrısı nasıl geçer, kas ağrısı belirtileri, kas ağrısı nedenleri, spordan sonra kas ağrısı	COVID kas ağrısı, eklem ağrısı, spor sonrası kas ağrısı
Bel ağrısı	bel ağrısı için ne iyi gelir, bel fitiği ağrısı, bel fitiği, hamilelikte bel ağrısı, bel ağrısı neden olur, bel ağrısı hamilelik belirtisi mi	bel ağrısı korona, COVID bel ağrısı, korona bel ağrısı, korona bel ağrısı yapar mı, bel ağrısı için egzersizler, bel ağrısı hamilelik belirtisi mi

## TARTIŞMA

Halk sağlığı için yapılan internet araştırmalarının son 10 yılda hızla arttığı görülmüştür. Son birkaç yıl içinde yaşanan hızlı gelişmelerde, internet aramaları üzerine yapılan araştırmalarda bu aramaların halk sağlığı üzerine etkisi olduğu gözlenmiştir (20). İnsanların doktora gitmeden önce semptomlarını internette arattıkları da bilinmektedir (21). Bir çalışmada, Google arama verileri ile COVID-19 hakkında altı haftalık bir zaman çizelgesinde anahtar kelimeleri kullanarak ortaya çıkacak önemli noktaların tahminlerini belirleyebildiklerini tespit edilmiştir (22). Bu kapsamda COVID-19 pandemi döneminde Türkiye’de insanların internet arama motorunda arama yaptıkları başlıklar tartışılacaktır.

Çalışmada, ilk vakanın resmi olarak duyurulmasından sonraki gün, COVID-19 ilişkili sorguların bir önceki güne göre yaklaşık %66 oranında arttığı tespit edildi. ABD örneğinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise, ilk COVID-19 vakasının duyurulduğu günden bir gün sonra “coronavirus” anahtar kelimesiyle gerçekleştirilen aramaların %36 oranında artış gösterdiği ve kişilerin buldukları eyaletlerde ilan edilen ilk COVID-19 vakalarının hemen sonrasında COVID-19 semptomları, maske, karantina, eğitime ara verme, koruyucu ilaçlar ve

dezenfektanlar gibi halk sağlığı planlamasını ilgilendiren konularda yoğun olarak arama gerçekleştirdikleri tespit edilmiştir (23). Bu durum Türkiye’den gerçekleştirilen COVID-19 aramalarına daha yüksek oranda ilgi gösterildiğine işaret etmektedir.

Çalışmada, COVID-19 ile ilişkili anahtar kelimeler için internet aramalarının Mart ayının ilk haftasına kadar söz konusu artışın sağlık kategorisi sorguları içerisinde de sınırlı kaldığı; Mart ayının ilk haftasında COVID-19 ile ilgili arama sıklığının artmaya başladığı ve Mart ayının üçüncü haftasından itibaren en yüksek seviyeye ulaşıldığı tespit edildi. Çin’de gerçekleştirilen bir çalışmada COVID-19’un, arama motorlarını kullanarak salgının 1-2 hafta önce tahmin edilebileceği gösterilmiş olup, COVID-19’un yayılmasını önlemek için salgının gelişimini olabildiğince erken tahmin etmenin önemi vurgulanmıştır (14). Başka bir çalışmada ise, salgının dijital alanda dünya çapında semptom aramalarının gerçek dünyadaki vakalar ve ölümlerle ilişkilendirildiği, internet aramalarının gerçek dünyadaki vakalardan ve ölümlerden birkaç gün ile birkaç hafta öncesinden geldiği bulunmuştur (16).

Çalışmada ateş sorgulamasının Aralık 2019'da Aralık 2018'e göre daha fazla sorgulandığı, ikinci dalga olarak Mart ayının başında tekrar yüksek yoğunlukta aratılmaya başlandığı tespit edilmiştir. Ateş semptomuyla ilişkili sorguların 2020 yılı mart ayının ilk haftasından itibaren artışa geçtiği ve Nisan ayında en yüksek değere ulaştığı bulunmuştur. Bu tarih, Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının tespit tarihi olan 10.03.2020 tarihinden yaklaşık on gün önceye denk gelmektedir. İtalya'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise bir önceki mevsimsel grip sezonu (Aralık 2018-Nisan 2019) ile 2019-2020'nin aynı aylarında "öksürük" ve "ateş" Google aramaları analiz edilmiş olup, 2019-2020 sezonunda bir önceki yıla göre oldukça fazla arama yapıldığını tespit edilmiştir (17). Arama motorlarında yapılan sorgulamaların takip edilerek yaşanacak salgınların öncesinde sağlık sistemini uyarmak için kullanılabilir.

Çalışmada ateş, ishal, öksürük ve baş ağrısı arama motorunda en sık aratılan semptomlar olarak tespit edildi. COVID-19'un en sık bulguları ateş, kuru öksürük, iştahsızlık, kas ağrısı, nefes darlığı bulunmuş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, ishal daha az olarak saptanmıştır (24). Aratılan semptomların bulgularla ishal dışında uyumlu olduğu görülmektedir.

Türkiye'den gerçekleştirilen sorgular içerisinde, koku kaybı, tat kaybı ve konjonktivit sorgusunun Ocak 2020'den önce çok düşük seviyede gerçekleştirildiği, Mart ayının ilk haftasından itibaren koku ve tat kaybı sorgusunun artış gösterdiği tespit edildi. Çalışmamızın bulgularıyla paralel olarak, 17 farklı ülke verisiyle yapılan bir çalışmada ise, COVID-19 semptomlarından olan koku ve tat kaybına ilişkin Google sorgularında anlamlı derecede artışlar meydana geldiği tespit edilmiştir (25).

COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde semptomlara ilişkin anahtar kelimelerle yapılan sorgular incelendiğinde; COVID-19 öncesi dönemde kişiler, semptomlarını nasıl iyileştirebileceklerini sorgulatan arama kelimelerini sıklıkla kullanılırken; COVID-19 döneminde söz konusu semptomların COVID-19 ile birleştirilerek sorgulanmaya başladığı tespit edildi. Ayrıca, COVID-19 döneminde anahtar kelimelerle yapılan sorgularla ilişkili sorgular arasında, "semptomların nasıl tedavi edileceğine ilişkin" aramalara rastlanmadı. Örneğin, COVID-19 öncesi dönemde ateş hakkında yapılan en sık sorgulama "Ateş nasıl düşürülür" iken; COVID-19 döneminde "Ateş korona" sorgusunun en fazla oranda aratıldığı görüldü. Kişilerin, COVID-19 pandemisi döneminde kendilerinde bulunan ve COVID-19 ile eşleştirdikleri semptomları sıklıkla sorgulattıkları ve kendilerinin hasta olup olmadıklarını belirlemeye çalıştıkları düşünülmektedir. Bulaşıcı hastalıklar hakkında internet arama motorları ve sosyal medya aracılığıyla elde edilen bilgilerin, bu hastalıkların kontrolü ve önlenmesinde yardımcı olacağı bildirilmiştir

(14,16,26). Bunun gibi salgın hastalıklar zamanında ilgili algoritmalar geliştirilip kullanımı sağlanırsa insanların doğru bilgiye ulaşması sağlanabilir, gerçekten hasta olma ihtimali olmayanların sağlık kaynaklarını gereksiz kullanmalarının önüne geçilebilir.

Dünya genelinde COVID-19 semptomlarına ilişkin internet sorguları konusunda gerçekleştirilen çalışmanın bulgularını doğrular nitelikte çalışmamızda, baş ağrısı, sırt ağrısı ve tat kaybı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r>0,40$ ;  $p<0,01$ ) (16). Buna ek olarak, COVID-19 semptomlarından olan ateş, öksürük ve nefes darlığı sorguları arasında da güçlü bir ilişki tespit edilmiştir ( $r>0,60$ ;  $p<0,01$ ) (16).

COVID-19 pandemisi dalgalarının devam edeceği ya da mevsimsel salgınların olacağı bilinmektedir. Bu gibi salgınların gidişatlarını tahmin etmek için arama motorlarındaki sorgulamaların takip edilerek olabilecek koşullar hakkında önceden bilgi sahibi olmamızı ve gerekli önlemleri almamızı sağlayabilir. Bu tahminler aracılığıyla karar vericilerin sağlık hizmetini buna göre planlamasına olanak verebilir.

Medyada sıklıkla ve geniş bir şekilde yer alan hastalıkların bulunduğu veya nezle, grip gibi sezona bağlı hastalıkların arttığı dönemlere bağlı olarak internet üzerinden gerçekleştirilen sorgulama hacimlerinde de artış yaşanmaktadır. Bu durum, sağlık bilişimi açısından güçlü bir çevrimiçi teknolojik araç olarak kabul edilen Google Trends uygulamasıyla epidemiyoloji alanında gerçekleştirilen sörveyans çalışmalarına da ivme kazandırmaktadır (27). Öte yandan, web madenciliği sağlık ve bilgi teknoloji alanında giderek yaygınlaşan bir alan olsa da, bu bilgi kaynağı halk sağlığı kurumlarının ve klinisyenlerin sahadan topladıkları epidemiyolojik verilerin değerlendirilmesinde ikame bir araç olarak değil, yardımcı bir araç olarak ele alınmasının doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir.

## SONUÇ

İnternet arama motorlarında kullanılan anahtar kelimelerin aranma sıklığı, COVID-19 döneminde, öncesi döneme göre anlamlı olarak artmaktadır. Salgınların ve etkilerinin önceden tahmin edilmesi amacıyla arama motoru sorgularının analizi, gerekli tedbirlerin alınması ve karar vericilerin sağlık hizmetlerini etkin olarak planlamalarına imkân sağlayabilir.

## Kısıtlılıklar

Çalışmamız geriye dönük bir çalışmadır. Kullanıcıların COVID-19 semptomlarını sorgulamak amacıyla yukarıda belirtilen anahtar kelimeler dışında veya başka dillerde, başka kelimelerle veya jargonla sorgulama yapmış olması da mümkündür. İkincisi, Google Trend verileri saatlik, eş

zamanlı veya daha kısa zaman birimleri içerisinde yapılan sorgulara ilişkin veri sağlamamaktadır. Bu durum, Google sorgu hacimlerinin zaman içerisindeki varyasyonunu daha spesifik olarak incelemeye ve ana kütlenin internetteki sorgu davranışlarını yakından incelemeye imkân tanımamaktadır.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma topluma açık olan Google arama motoru verileri ile yapıldığı için etik onaya ihtiyaç duyulmamaktadır.

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazar(lar) bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazar(lar) bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Hocberg I, Allon R, Yom-Tov E. Assessment of the frequency of online searches for symptoms before diagnosis: analysis of archival data. *J Med Internet Res* 2020; 22: 1-7.
- Kuehn BM. More than one-third of US individuals use the internet to self-diagnose. *JAMA* 2013; 309: 756-7.
- Fox S, Duggan M. Pew Research Center's Internet & American Life Project. *Health Online* 2013; 1-55.
- Tonsaker T, Bartlett G, Trpkov C. Health information on the Internet: gold mine or minefield? *Can Fam Physician* 2014; 60: 407-8.
- Smailhodzic E, Hooijsma W, Boonstra A, Langley DJ. Social media use in healthcare: A systematic review of effects on patients and on their relationship with healthcare professionals. *BMC Health Services Research* 2016; 16: 1-14.
- Mosa AS, Yoo I, Sheets L. A systematic review of healthcare applications for smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012; 1: 12-67.
- Perez J, Poon C, Merrifield R, Wong S, Yang, Guang-Zhong. Big Data for Health. *IEEE J Biomed Health Informatics* 2015; 19: 1193-208.
- Jacobs W, Amuta AO, Jeon KC. Health information seeking in the digital age: An analysis of health information seeking behavior among US adults. *Cogent Social Sci* 2017; 3: 1-11.
- Ginsberg J, Mohebbi MH, Patel RS, Brammer L, Smolinski MS, Brilliant L. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature* 2009; 457: 1012-14.
- Martin SS, Quaye E, Schultz S, et al. Randomized controlled trial of online symptom searching to inform patient generated differential diagnoses. *Digit Med* 2019; 2: 1-6.
- Paul MJ, Dredze M. *Social monitoring for public health. USA: Morgan & Claypool Publishers; 2017.*
- Mackintosh N, Agarwal S, Adcock K et al. Online resources and apps to aid self-diagnosis and help seeking in the perinatal period: A descriptive survey of women's experiences. *Midwifery* 2020; 90: 1-8.
- Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings. *J Epidemiol Global Health* 2017; 7: 185-9.
- Li C, Chen LJ, Chen X, Zhang M, Pang CP, Chen H. Retrospective analysis of the possibility of predicting the COVID-19 outbreak from Internet searches and social media data, China, 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 1-5.
- Rovetta A, Bhagavathula AS. COVID-19-related web search behaviors and infodemic attitudes in Italy: Infodemiological Study. *JMIR Public Health Surveill* 2020; 6: 1-8.
- Higgins TS, Wu AW, Sharma D, et al. Correlations of online search engine trends with Coronavirus disease (COVID-19) Incidence: Infodemiology Study. *JMIR Public Health Surveill* 2020; 6: e19702.
- Ciaffi J, Meliconi R, Landini MP, Ursini F. Google Trends and COVID-19 in Italy: Could we brace for impact?. *Internal Emerg Med* 2020; 15: 1555-9.
- Effenberger M, Kronbichler A, Shin J, Mayer G, Tilg H, Perco P. Association of the COVID-19 pandemic with internet search volumes: a google trends analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 192-7.
- Çıra G, Birengel MS. COVID-19 genel klinik özellikler. In: Covid 19, Memikoğlu O, Genç V (editörler). Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020: 43-9.
- Bennett GG, Glasgow RE. The delivery of public health interventions via the internet: Actualizing their potential. *Annual Review of Public Health* 2009; 30: 273-92.
- Higgins O, Sixsmith J, Barry MM, Domegan C. A literature review on health information seeking behaviour on the web: a health consumer and health professional perspective. *ECDC Technical Report Stockholm* 2011; 1-12.
- Kurian SJ, Bhatti AUR, Alvi MA et al. Correlations between COVID-19 cases and Google Trends data in the United States: a state-by-state analysis. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2370-81.
- Bento AI, Nguyen T, Wing C, Lozano-Rojas F, Ahn Y, Simon K. Evidence from internet search data shows information-seeking responses to news of local COVID-19 cases. *PNAS* 2020; 117: 11220-2.
- Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- Bernardo SP, Anto A, Czarlewski W, Anto JM, Fonseca JA, Bousquet J. Assessment of the impact of the media coverage on COVID-19 -Related Google Trends data: infodemiology study. *J Med Internet Res* 2020; 22: e19611.
- Barros JM, Duggan J, Rebholz-Schuhmann D. The application of internet-based sources for public health surveillance (infoveillance): systematic review. *J Med Internet Res* 2020; 22: e13680.
- Nuti SV, Wayda B, Ranasinghe I, Wang S, Dreyer RP. The use of Google Trends in health care research: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9: e109583.

# Türkiye’de retinal ven tıkanıklığı tanısında endikasyon dışı ilaç kullanımı

## Off-label drug use in diagnosis of retinal vein occlusion in Turkey

 Hanife Rahmanlar<sup>1</sup>,  Cemile Üçgül Atılğan<sup>2</sup>,  Mehmet Çıtırık<sup>2</sup>,  Banu Bayar<sup>1</sup>,  Hakkı Gürsöz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu Başkanlığı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

**Cite this article as / Bu makaleye atıf için:** Rahmanlar H, Üçgül Atılğan C, Çıtırık M, Bayar B, Gürsöz H. Türkiye’de retinal ven tıkanıklığı tanısında endikasyon dışı ilaç kullanımı. J Med Palliat Care 2021; 2(1): 15-20.

### ÖZ

**Amaç:** Türkiye’de retinal ven tıkanıklığı (RVT) olan hastalarda endikasyon dışı ilaç kullanımı için yapılan başvuruların demografik özelliklerini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına, Türkiye genelindeki hastanelerden RVT tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımı (dexametazon implant, ranibizumab, bevasizumab, aflibersept) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Olguların dosyaları demografik veriler, önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, ilacın istenilen doz ve kullanımı açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya RVT tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu kabul edilen 30 hasta dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 64,43±9,48 yılı ve %56,7’si erkek, %43,3’ü kadındı. Bu başvuruların %70’ini dexametazon implant, %30’unu ise ranibizumab oluşturmaktaydı. Başvuruların bölgelere göre dağılımında ilk iki sırada, İç Anadolu (%66,6) ve Ege (%23,3) bölgesi yer almaktaydı. Başvuru yapan hastanelerin dağılımında ise %80 oranıyla devlet üniversitesi 1. sırada, %13,3 oranıyla eğitim ve araştırma hastanesi 2. sırada, %6,7 oranıyla ise vakıf üniversitesi 3. sırada bulunmaktaydı. Başvuru yapan hastaların 5’i (%16,7) önceden aldığı tedavi rejimi olmayan naif hastalardan oluşmakta iken, 11’i (%36,7) başvuru öncesinde ranibizumab tedavisi almaktaydı.

**Sonuç:** Ciddi görme kaybına neden olabilen RVT tedavisinde Türkiye’de endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru bilgilerinin değerlendirilmesi, literatüre katkısının yanı sıra, tedavi seçeneklerimizi belirleme açısından yol gösterici olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Endikasyon dışı ilaç, intravitreal tedavi, retinal ven tıkanıklığı

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the demographic characteristics of patients who use off-label drugs for retinal vein occlusion (RVO) in Turkey.

**Material and Method:** The applications for off-label drug use in patients with RVO (dexamethasone implant, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) from hospitals in Turkey to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency from January to December 2013 were examined retrospectively. The files of the cases were evaluated in terms of demographic data, previous treatment regimens, reasons for application, dosage and usage of the drug.

**Results:** This study was enrolled 30 patients who were admitted for off-label drug use for retinal vein occlusion. The mean age of all patients was 64.43±9.48 years and 56.7% of patients were male, 43.3% were female. Of these applications, 70% was dexamethasone implant, 30% was ranibizumab. The first two places in the distribution of the applications were Central Anatolia (66.6%), Ege (23.3%). In the distribution of the referring hospitals, the state universities were seen first rank with a rate of 80% , the education and research hospitals were second rank with a ratio of 13.3% and the foundation universities were third rank with a rate of 6.7% of patients, five (16.7%) were naïve patients with no previous treatment regimen and eleven patients (36.7%) were previously treated with ranibizumab.

**Conclusion:** The evaluation of off-label drug use in the treatment of retinal vein occlusion will guide us in determining the treatment options in such a challenging treatment process in Turkey as well as its contribution to the literature.

**Keywords:** Intravitreal treatment, off-label drug, retinal vein occlusion

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Cemile Üçgül Atılğan, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz, Altındağ, Ankara, Türkiye

**E-mail / E-posta:** cemileucgul@gmail.com

**Received / Geliş:** 28.02.2021 **Accepted / Kabul:** 18.03.2021



## GİRİŞ

Endikasyon terimi “ilacın kullanım alanı, etkili olduğu durum” olarak tanımlanmakta iken, “endikasyon dışı kullanım (off-label)” ise ruhsatlandırılmış bir ilacın ruhsatında belirtilen kullanım alanları ve şartları dışındaki koşullarda kullanılması olarak tanımlanmaktadır (1,2). Ülkemizde ilacın ruhsatlandırma aşaması zorlu bir süreç olduğu için ilaç firmaları, ilacın etkili olduğu tüm durumlardan ziyade en önemli ve faydalı gördükleri kullanım alanlarına yönelik başvuruda bulunmayı tercih ederler. Ancak pratikte, ilacın ruhsat başvurunun kapsamı dışında etkili olduğu hastalıklarda kullanımı oldukça yaygındır (3).

Etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmasına rağmen yeni endikasyonların ilacın ruhsat kapsamına dâhil edilme sürecinin uzaması veya dahil edilmemesi hekimleri endikasyon dışı ilaç kullanımına yönlendirmektedir. Ayrıca o hastalığa yönelik alternatif tedavilerin maliyetinin çok oluşu, bu tedavilere erişimin zor olması ve alternatif tedavilerle benzer etkinlikleri göstermesi gibi sebepler de endikasyon dışı ilaç kullanımını birçok alanda olduğu gibi oftalmoloji pratiğinde de yaygın hale getirmiştir.

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra retinanın ikinci sıklıkla görülen damarsal hastalığıdır (4). RVT, tıkanıklığın yerine göre santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ya da retinal ven dal tıkanıklığı (RVD) olmak üzere 2'ye ayrılır (5). RVT'deki görme kaybının en sık nedeni maküler ödemdir. Patogeneizde vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEBF), interlökin (IL)-1alfa, IL-6, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) gibi anjiyojenik ve inflamatuvar sitokinler önemli rol oynamaktadır (6,7). RVT ve buna bağlı görme keskinliğinin azalması nadiren geri dönüşümlü olmakla birlikte, tedavisiz kalan maküla ödemlerinde kalıcı görme kaybı gelişmektedir. RVT'ye bağlı görme kaybının tedavisinde VEBF inhibitörleri ve deksametazon implantı da içeren intravitreal steroid uygulanması önemli tedavi seçenekleri arasındadır (8).

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA), VEBF antikorunun antijen bağlayan parçasından (Fab) oluşur ve VEBF-A'nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. RVT'ye bağlı maküler ödemdeki etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır (9-11).

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, USA), VEBF'in tüm alt tiplerine bağlanarak yeni damar oluşumunu engelleyen bir insan antikordur. Sadece kolon kanserinin sistemik kullanımı (12) için ruhsatlı bir ilaç olmasına rağmen, pratikte birçok retinal vasküler patolojiye ikincil maküla ödemi ve yeni damar

oluşumunda off-label olarak tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de sıkça kullanılmaktadır. RVT'ye bağlı maküla ödemi ve iskemiye ikincil yeni damar oluşumlarının tedavisinde de kullanımı yaygındır (13,14).

Aflibercept (Eylea; Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya), VEBF'in hücre dışı kısımlarına benzeyen bir füzyon proteinidir. VEGF-A'nın tüm izoformlarına ek olarak VEBF-B ve plasantal büyüme faktörünü de inhibe ederek etkili olmaktadır.

Yavaş salımlı deksametazon implant (Ozurdex, Allergan Inc, Irvine CA) ise güçlü bir kortikosteroiddir.

Bu çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına RVT'ye ikincil maküla ödemi tedavisi için endikasyon dışı ilaç kullanımını başvurusu yapılan olguların demografik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışmada 1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığı'na, Türkiye genelindeki hastanelerden RVT'ye bağlı endikasyon dışı ilaç kullanımı (deksametazon implant, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığı'ndan yazılı izin alındıktan sonra Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul izni alındı (Etik kurul karar numarası:49/12 tarih: 16.04.2018). Çalışma sürecinde Helsinki deklarasyonunda kabul edilen prensiplere bağlı kalındı.

Hastaların dosyaları demografik veriler, başvuru anında her iki göz için, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli ile), göz içi basınçları, biyomikroskopik ve dilate fundus muayene bulguları açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm olguların önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, başvuru bölgesi, başvuru hastanesi, başvuru sonuçları kayıt altına alındı.

Veriler Statistical Package for the Social Sciences sürüm 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı.

## BULGULAR

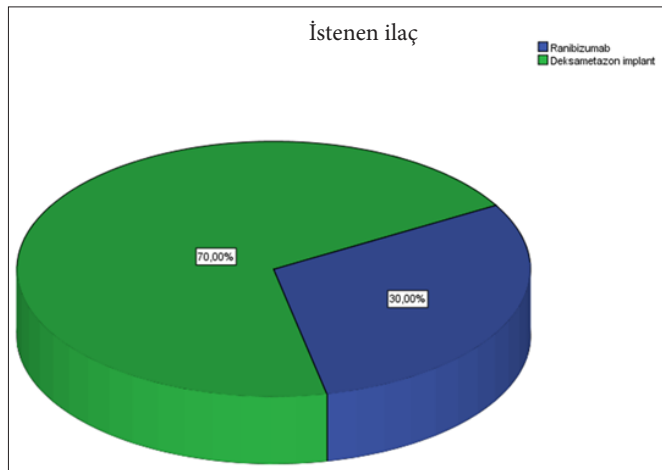
Çalışmamızda RVT tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımını başvurusu yapan 30 hastanın dosyası geriye yönelik incelendi. Hastaların %56,7'si erkek, %43,3'ü kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşı 64,43±9,48 (48-85) yıl olup, deksametazon implant grubunda 65,09±8,54,

ranibizumab grubunda  $62,88 \pm 11,82$  yıldır. Demografik veriler **Tablo 1**'de gösterilmektedir. 30 hastanın 18'i (%60) RVDT tanısı ile, 12'si (%40) ise SRVT tanısı ile başvuru yapmıştı (**Tablo 1**). Başvuruların %70'ini oluşturan deksametazon implant 1. sırayı alırken bunu, %30 oranıyla ranibizumab takip etmekteydi. Bevacizumab ve aflibercept için ise o döneme ait endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yoktu (**Grafik 1**).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

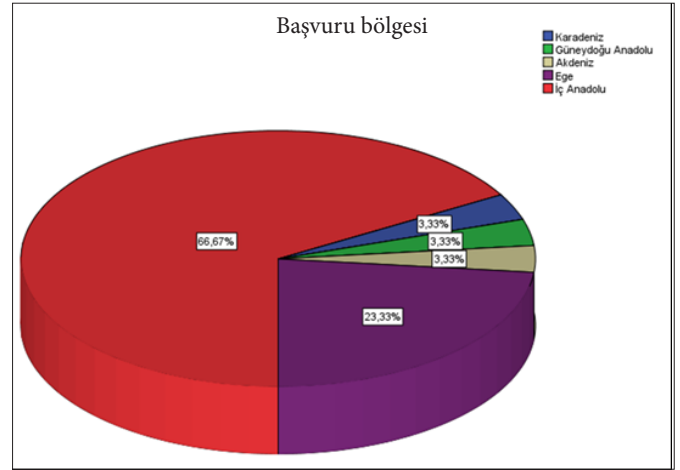
Değişkenler	Deksametazon İmplant Ort±SS n=21	Ranibizumab Ort±SS n=9
Yaş (yıl) (aralık)	65,09±8,54 (52-85)	62,88±11,82 (48-76)
Cinsiyet (K/E)	12/9	1/8
EİDGK (Ondalık)		
Sağ	0,2±1	0,1±1
Sol	0,3±1	0,01±1
Fakik/Katarakt/Psödofoak		
Sağ	17/4/0	8/1/0
Sol	16/4/1	8/1/0
Teşhis:		
SRVT	10 (%46,79)	2 (%22,2)
RVDT	11 (%52,4)	7 (%77,8)
Taraf:		
Sağ	12	3
Sol	9	5
Bilateral	0	1

K: Kadın; E: Erkek; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; SS: Standard sapma; n: Hasta sayısı, SRVT: Santral retinal ven tıkanıklığı; RVDT: Retinal ven dal tıkanıklığı



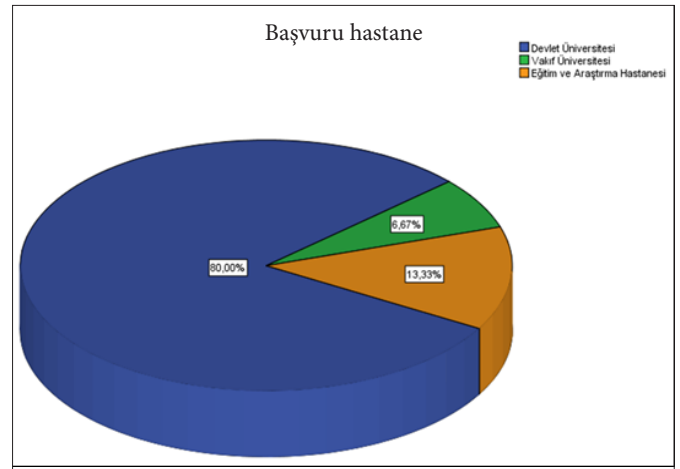
**Grafik 1.** Türkiye'de retinal ven tıkanıklığı hastalığında başvuru yapılan endikasyon dışı ilaçların dağılımı.

Başvuruların bölgelere göre dağılımında ilk iki sırayı, İç Anadolu (%66,7) ve Ege (%23,3) bölgeleri oluşturmaktaydı. Bunu, Karadeniz, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri aynı başvuru oranlarıyla izlerken (%3,33, %3,33, %3,33 sırayla), Marmara ve Doğu Anadolu bölgelerinden o döneme ait başvuru kaydına rastlanmadı (**Grafik 2**).



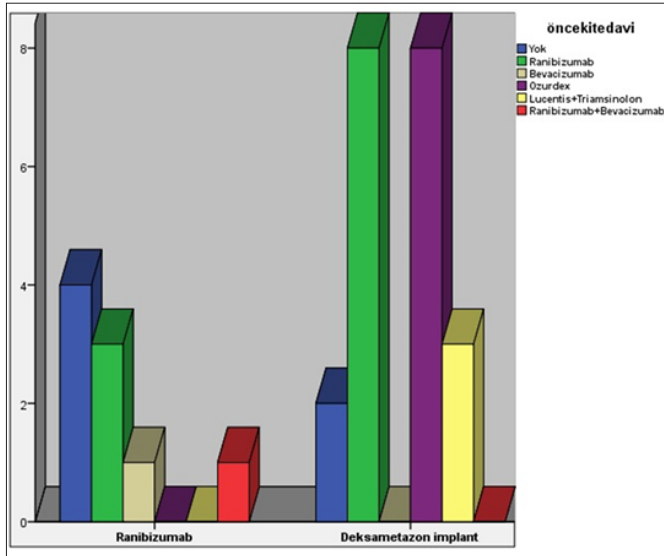
**Grafik 2.** Türkiye'de retinal ven tıkanıklığı tanısı için yapılan endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yedi bölgeye göre dağılım yüzdesi

Başvuru yapan hastaneler incelendiğinde ise %80 oranıyla devlet üniversitesi 1. sırada, %16,3 oranıyla eğitim ve araştırma hastanesi ise 2. sırada, %6,7 oranıyla vakıf üniversitesi ise 3. sırada yer almaktaydı. Devlet hastanesi, özel hastane ya da dal hastanelerinden o döneme ait hiçbir başvuru yoktu (**Grafik 3**).



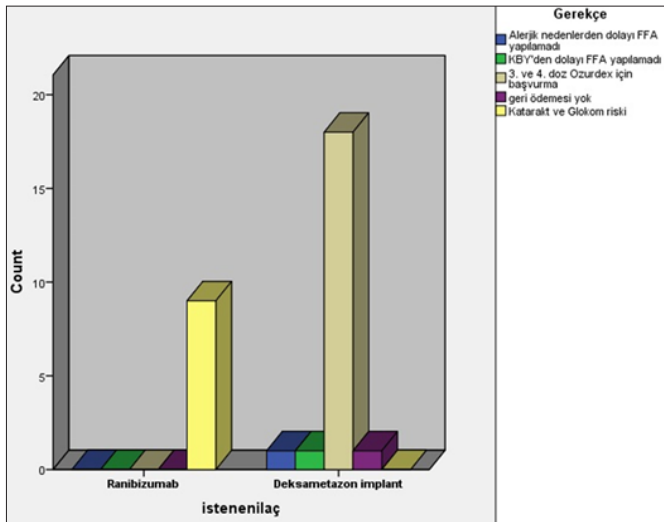
**Grafik 3.** Türkiye'de retinal ven tıkanıklığı hastalığında endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılan hastanelerin dağılımı

Hastaların önceki tedavi rejimleri **Grafik 4**'de görülmektedir. Buna göre deksametazon implant grubunda, ilk sıralarda %38,1 (8 hasta) oranıyla sadece ranibizumab ve yine %38,1 (8 hasta) oranıyla deksametazon implant yer alırken, bunu %14,3 (3 hasta) oranıyla ranibizumab ile birlikte intravitreal triamsinolon (IVTA) ve %9,5 (2 hasta) oranıyla daha önce tedavi almamış naif hastalar izlemekteydi. Ranibizumab grubunda ise %44,4 oranlarıyla hiç tedavi almamış naif hastalar ilk sırayı, %33,3 oranıyla ranibizumab tedavisi almış hastalar ikinci sırayı, %11,1 oranlarıyla bevacizumab, ranibizumab ile birlikte bevacizumab alan hastalar ise üçüncü sırayı oluşturmaktaydı.



**Grafik 4.** Hastaların endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusu yapmadan önceki tedavi rejimleri

Hastaların başvuru gerekçeleri **Grafik 5**'te gösterilmektedir. Buna göre deksametazon implant için %85,7 oranında üçüncü ve dördüncü doz deksametazon implant için başvuruda bulunma en önemli gerekçe olarak dikkati çekmektedir. Ranibizumab için ise %100 oranıyla katarakt ve glokom riski nedeniyle başvuruda bulunma tek neden olarak belirtilmiştir.



**Grafik 4.** Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru gerekçeleri

## TARTIŞMA

Her hangi bir hastalığın tedavisinde uygun olan, hekimin endikasyon dahilindeki ilaçlarla tedavi uygulamasıdır. Etkinliği birçok bilimsel araştırma ile kanıtlanmasına rağmen o hastalık için ruhsatlandırılmayan ilaçların kullanımı, dünyada ruhsatlandırılmış olsalar bile, endikasyon dışı kullanıma girmektedir. Ülkemizde onaylı endikasyon dahilindeki bir ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımının gerekçeleri arasında; hastaların sosyoekonomik durumu, alternatif tedavilerin maliyetli oluşu ve ilaçlar arasında

benzer etkinlik görülmesi gibi sebepler ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla hekimler ülkemizde İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna (TİTCK) endikasyon dışı ilaç kullanımı için başvuru yapabilmektedirler. Başvuru formları TİTCK'deki bilimsel değerlendirme kurulu tarafından incelendikten sonra onaylanması halinde hasta, ilacını endikasyon dahilindeki ilaç gibi temin edebilmekte ve kullanabilmektedir.

Ancak oftalmoloji pratiğinde çok sık kullanılan bazı ilaçlar için bakanlık onayına gerek kalmadan direk kullanımı mümkündür. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından oluşturulan Ek-4 listesi mevcuttur. Sadece kolon kanseri için ruhsatlandırılmış olan bevacizumab 18.07.2014 tarihinden itibaren ülkemizde bakanlık onayına gerek kalmadan, proliferatif diyabetik retinopatide, diyabetik maküler ödemde, yaşa bağlı koroid neovaskülarizasyonu, RVT'ye bağlı maküler ödem gibi bazı hastalıklarda kullanılmaktadır. Bevacizumab'ın benzer etkinliği gösteren başka onaylı VEBF inhibitörleri olmasına rağmen bu yaygın kullanımı, diğer VEBF inhibitörlerine nazaran daha ekonomik olması, endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusuna gerek kalmadan kullanılabilmesi ve kolay temin edilebilir oluşuyla açıklanabilir. Ayrıca Bevacizumab'ın bakanlık onayına gerek kalmadan kullanılması, bu konu ile ilgili gerçek kayıtların bilinmemesine neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda, 2013 yılında RVT tanısında bevacizumab kullanımı için hiç başvuru bulunmaması dikkat çekmektedir. Yukarıda bahsedilen nedenler göz önünde bulundurulduğunda bu konu ile ilgili gerçek verilerin çok daha fazla olduğunu düşünmekteyiz (13,14).

Ülkemizde RVT tanısında ranibizumab etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 15.02.2011 iken geri ödeme onay tarihi 17.01.2013 tarihidir. Aynı tanıda aflibercept etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 19.09.2014 iken geri ödeme onay tarihi 27.02.2015 tarihidir. Yine aynı tanıda deksametazon implant etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 21.02.2012 iken geri ödeme onay tarihi 18.01.2013 tarihidir.

Retinal ven oklüzyonuna bağlı maküler ödemin patogenezinde, VEBF'e bağlı kan-retina bariyerinin bozulmasıyla birlikte, inflamatuvar stokinlerin damar geçirgenliğini arttırması; tedavisinde intravitreal steroidlerin kullanımını popüler hale getirmiştir. İlk olarak 2002 yılında intravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) santral RVT'de intravitreal olarak off-label kullanımı hem fonksiyonel hem de anatomik açıdan yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Daha sonraları 2012'de güçlü bir kortikosteroid olan yavaş salınımlı deksametazon implantın (Ozurdex, Allergan Inc, Irvine CA) üretilmesiyle ve RVT tedavisi için endikasyon dahiline girmesiyle İVTA'nın kullanımı azalmıştır.



Ancak, hem IVTA hem de deksametazon implantın artmış göz içi basıncı ve erken katarakt oluşumu gibi önemli komplikasyonları vardır. Yapılan çalışmalarda IVTA uygulanan hastalarda deksametazon implant uygulanan hastalara kıyasla bu komplikasyonların daha sık görüldüğü ve daha zor kontrol altına alındığının bildirilmesiyle, benzer etkinliğe sahip endikasyon dahilinde bir ilaç varken, off-label bir ilacın tercih edilmesi yerine deksametazon implant daha ön plana çıkmıştır (15,16). Ancak yine de IVTA'nın bakanlık onayına gerek kalmadan rahatça kullanılabilmesinden ötürü, bu alandaki gerçek kullanım oranını belirleyebilmek güçtür. Bu çalışmada 2013 yılında RVT'de deksametazon implant için başvuru oranı 21 hasta ile %70'dir. Başvuru sayısının az olmasını ilacın 18.01.2013 tarihinde sosyal güvenlik kurumundan geri ödeme kapsamına girmesiyle ya da IVTA'nın bu amaçla halen bazı hekimler tarafından tercih edilebilmesiyle açıklayabiliriz. İntravitreal uygulanan deksametazon implantın ilk 2 ay hızlı salınım, sonraki 4 ay yavaş salınım göstererek 6 aya kadar etkisini sürdürdüğü belirtilmektedir (16,17). Ancak yapılan çalışmalar ilk 4 ay sonrasında etkisinin azaldığı yönündedir ve 6 ayı beklemeden tekrarlayan enjeksiyonlara gerek duyulabilmektedir. Bir ilacın kullanım alanını ve kullanım şartlarını prospektüsündeki bilgiler belirlemektedir. Deksametazon implant için "1 yılda 2 kez kullanılabilir" ibaresinden dolayı 1 yıl içinde 3. doz deksametazon implantı temin edebilmek için endikasyon dışı kullanımı başvurusunda bulunmak gerekmektedir. Bu çalışmada da 2013 yılında RVT'de deksametazon implant için başvuru yapan 21 hastanın 18'inde (%85,7) gerekçe; 1 yıl içerisinde 3. ve 4. doz için başvuruda bulunmaktı. Deksametazon implant için başvuru yapılan 8 hasta (%38,1) için başvuru öncesindeki tedavi rejimi ranibizumab idi ve bu hastalar için başvuru gerekçesi yetersiz etkinlik/nüks olarak belirtilmekteydi.

Ranibizumab, SRVT ve RVD'T'deki maküla ödeminde etkinliği birçok çalışmada gösterilmiş bir VEBF inhibitörüdür (9-11). Çalışmamızda ranibizumab için başvuru oranı 9 hasta ile %30 oranında saptanmıştır. Başvuru oranının azlığı, ranibizumabın 17.01.2013'de ruhsatlı ve geri ödemesinin olması, off-label kullanılabilen bevacizumab'ın alternatif tedavi seçeneği olarak hekimler tarafından tercih edilmesi ya da o dönemde RVT için de endikasyon dahilinde olan deksametazon implantın RVT'ye bağlı maküler ödemi gidermedeki güçlü etkisiyle açıklanabilir. Bu 9 hastada da gerekçe olarak, glokom ve katarakt riski nedeniyle "deksametazon implant yapılamama" belirtilmiştir.

Aflibercept, RVT için 2014 yılında ruhsatlandırılan ve 2015 yılında geri ödemesini alan bir VEBF inhibitörüdür.

RVT'ye bağlı maküler ödemde etkili olduğu klinik çalışmalarda kanıtlanmasına rağmen (17-20), bizim çalışmamızda 2013 yılında RVT için aflibercept başvurusu yoktu. Bu durum o zamanlar benzer etkilere sahip ranibizumabın VEGF inhibitörü olarak daha öncelikli tercih edilmesine ve ranibizumab'a yanıt alınamayan vakalarda ikincil tedavi olarak, alternatif bir anti-VEBF'den ziyade farklı etki mekanizmasına sahip deksametazon implant'ın tercih edilmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızın sonucuna göre; 2013 yılında RVT tedavisinde endikasyon dışı ilaç başvuru oranı deksametazon implant için %70, ranibizumab için %30 idi. O dönemde bevacizumab, aflibercept için hiç başvuru yoktu. En az 48 en fazla 85 yaş olmak üzere geniş bir yaş aralığında başvuru mevcuttu. Kadın ve erkek oranı hemen hemen eşitti. Genellikle tek göz için başvuru daha yüksekti. Hastaların 12 (%35,3)'si SRVT tanısı ile, 18 (%52,9)'i RDVT tanısı ile başvuruda bulunmuştu. Ranibizumab için yapılan başvuruların büyük çoğunluğu (%77,8) RVDT tanısı ile olurken, deksametazon implant için ise SRVT ve RVDT için başvuru oranları hemen hemen eşitti (sırasıyla %52,4, %47,6). Başvurularda talepte bulunulan ilacın, istenilen doz şekilleri incelendiğinde, ranibizumab için yapılan başvuruların hepsinde "1 ay arayla 3 doz", deksametazon implant için ise 12 hastada tek doz, 9 hastada ise 2 doz istemi yapılmıştı.

Çalışmamızda en çok başvuru 20 hasta ile İç Anadolu bölgesine aitti (%66,7). Bunu 7 hasta ile Ege bölgesi izlemekteydi (%23,3). Karadeniz, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz Bölgelerinden ise sadece 1'er başvuru mevcuttu. O dönemde Marmara ve Doğu Anadolu bölgelerine ait başvurunun olmaması şaşırtıcı olmakla birlikte hastalığın ülkemizde bölgelere göre dağılım farklılıklarıyla açıklanabilir. Başvuruların büyük bir çoğunluğu (24 hasta) açık ara farkla devlet üniversitelerine aitti (%80). Bunu 4 hasta başvurusu ile eğitim ve araştırma hastanesi izlemekteydi (%13,3). Vakıf üniversitelerinden ise sadece 2 hasta başvurusu vardı. (%5,9). Bölgeler arasındaki farklılık, nüfus yoğunluğunun, daha detaylı takip ve tedaviyi yapacak retina uzmanlarının bulunduğu üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinin dağılımındaki farklılıklarla açıklanabilir.

## SONUÇ

Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının demografik bilgilerinin değerlendirildiği bu çalışmada ülkemizde 2013 yılında RVT'nin tedavisinde endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru bilgilerinin değerlendirilmesi, literatüre katkısının yanı sıra, Türkiye'deki tedavi seçeneklerimizi belirleme açısından yol gösterici olmaktadır.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 49/12 karar numarası ile 16.04.2018 tarihinde onaylanmıştır. Tüm dosya incelemeleri için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığı'ndan onam alınmıştır.

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını ve adı geçen ilaçlarla ilgili bir çıkar olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Özcan Büyüktanır BG, Karaosmanoğlu DO. Endikasyon dışı (off-label) ilaç kullanımından doğan zararlardan ilaç üreticisinin ve hekimin hukuki sorumluluğu. İnönü Üniversitesi Hukuk Fakültesi Derg 2017; 8: 153-98.
- Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients. Aust J Hosp Pharm 1999; 29: 265-8.
- McIntyre J, Conroy S, Avery A, H Corns, I Choonara. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000; 83: 498-501.
- Parodi MB, Bandello F: Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. Ophthalmologica 2009; 223: 298-305.
- Wong TY, Scott IU: Clinical practice. Retinal-vein occlusion. N Engl J Med 2010; 363: 2135-44.
- Royal College of Ophthalmologists: Retinal vein occlusion (RVO): interim guidelines for management of retinal vein occlusion (RVO). London: RCOphth; 2010. Available from: [http://www.rcophth.ac.uk/core/core\\_picker/download.aspx?id=337](http://www.rcophth.ac.uk/core/core_picker/download.aspx?id=337)
- Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern Med J 2008; 38: 904-10.
- Glanville J, Patterson J, McCool R, et al. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systemic review. BMC Ophthalmol 2014; 14: 7.
- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011; 118: 1594-602.
- Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011; 118:2041-9.
- Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012; 119: 802-9.
- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 391-400.
- Moradian S, Faghihi H, Sadeghi B, et al. Intravitreal bevacizumab vs. sham treatment in acute branch retinal vein occlusion with macular edema: results at 3 months (Report 1). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249: 193-200.
- Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. Retina 2009; 29: 511-5.
- The SCORE (the standart care vs corticosteroid for retinal vein occlusion) study research group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2009; 127: 1101-14.
- Mishra SK, Gupta A, Patyal S, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus triamcinolone acetate for macular oedema of central retinal vein occlusion: quantifying efficacy and safety. Int J Retina Vitreous 2018; 4: 13.
- Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. Am J Ophthalmol 2013; 155: 429-37.e427.
- Holz FG, Roider J, Ogura Y, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. Br J Ophthalmol 2013; 97: 278-84.
- Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. Ophthalmology 2014; 121: 202-8.
- Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. Ophthalmology 2012; 119: 1024-32.

# Palyatif ve yaşam sonu bakım

## End of life and palliative care

 Aydın Çifci

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Çifci A. Palyatif ve yaşam sonu bakım. J Med Palliat Care 2021; 2(1): 21-24.

### ÖZ

İnsanlar doğarlar, yaşarlar ve doğal olarak ölürlür. Ölüm de hayatın bir gerçeğidir. Yaşam kalitesi, fiziksel, ruhsal, sosyal, duygusal yönden bireyin algıladığı iyi olma halidir. Kanseri, ileri demans, immobilité gibi tam bir iyilik hali ve tam bir tıbbi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve korunması palyatif bakımın temel hedefini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre palyatif bakım; kapsamlı bir değerlendirme ve tedaviyle hastalar tarafından yaşanan fiziksel, psikososyal ve manevi semptomların giderilmesini, aynı zamanda ailenin, arkadaşların, bakım verenlerin desteklenmesini ve acılarının hafifletilmesini amaçlar.

**Anahtar Kelimeler:** Palyatif bakım, yaşam sonu bakım, yaşam kalitesi

### ABSTRACT

People are born, live and naturally die. Death is also a fact of life. Quality of life is the state of well-being that the individual perceives physically, spiritually, socially and emotionally. Increasing and maintaining the quality of life of the patient is the main target of palliative care in case of complete wellness and medical treatment are not possible such as cancer, advanced dementia and immobility. According to the World Health Organization definition palliative care aims to relieve the physical, psychosocial and spiritual symptoms experienced by patients with a comprehensive assessment and treatment, as well as to support the family, friends and caregivers, and to alleviate their suffering.

**Keywords:** Palliative care, end of life care; quality of life

### GİRİŞ

Palliate Latince kökenli ve koruyucu ya da kapsayıcı, İngilizce palliative ise terminolojide hafifletici, yatıştırıcı, geçici çare anlamında kullanılmaktadır. Yaşam kalitesi, fiziksel, ruhsal, sosyal, duygusal yönden bireyin algıladığı iyi olma halidir. Kanseri, ileri demans, immobil hasta vs. gibi geri dönüşün ve tam bir iyilik hali, tam bir tıbbi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, hastanın yaşam kalitesinin artırılması/korunması palyatif bakımın temel hedefini oluşturmaktadır. Evet bazen hastada tam bir iyilik hali mümkün olmayabilir ama insanların ömrünün son dönemlerinin mümkün olduğunca konforlu geçirmesi çok önemlidir. Başta uzak organ metastazı yapmış kanserler olmak üzere pek çok başka duruma da bağlı olabilen kronik ağrı, düşkünlük, kronik beslenme bozukluğu bu problemlerin en başında gelmektedir.

Kronik problemlerin sonucu olarak genellikle yaşlı olan bu kesimde anksiyete, depresyon, ölüm korkusu, gibi pek çok psikiyatrik problem de gelişmektedir. Hayatı uzatmak önemlidir ama bunu yaşam kalitesini artırarak yapmak daha da önemlidir ve palyatif bakım merkezleri de tam bu hedef için kurulmuştur. ABD’de kanser en sık ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü kanser yükünün 18,1 milyon yeni vakaya yükseldiğini ve 2018’de 9,6 milyon kişinin kanserden öldüğünü raporlamıştır. Palyatif bakımın amacı; bireylerin toplumsal ve kültürel inanç ve değerlerine duyarlı kalınarak, hastalığa bağlı ortaya çıkan ağrı ve diğer semptomların hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (1-5) (Tablo 1).

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye  
**E-mail / E-posta:** dr.aydin.71@hotmail.com  
**Received / Geliş:** 04.05.2020 **Accepted / Kabul:** 26.06.2020



Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde her geçen gün nüfus yaşlanmakta ve palyatif bakım hizmetlerine gereksinim duyulan hasta sayısının artmaktadır. Bu durum palyatif bakım konusunda kapsamlı bir yapılanmaya gereksinim olduğunu göstermektedir (2-4,7,8).

## DÜNYADA PALYATİF BAKIM

Palyatif ve yaşam sonu bakım hizmetleri başarılı hükümetler için bakım kalitesini artırmak ve yaşam sonu bakım maliyetlerini azaltmak amacıyla bir politika önceliği olmuştur. Bu sistemlerin entegre bir şekilde uygulanması bakım kalitesini, verimliliği, çalışan ve hasta memnuniyetini artırdığı gibi uluslararası bir öncelik olarak kabul edilmiştir. Dünya Palyatif Bakım İttifakı ve Dünya Sağlık Örgütü beş kıtadan sadece üçünde kaliteli palyatif bakım hizmeti sunulduğunu belirtmiştir (9-13).

## YÖNERGEDE TANIM

“Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönergesi” 2015 yılında yürürlüğe girmiştir (3).

Amaç: Yaşamı tehdit eden hastalıkların getirdiği sorunlara bağlı olarak ortaya çıkan problemlerle karşılaşan hastalarda;

- Ağrı ve diğer semptomları erken tanımlamak ve değerlendirmek
- Hasta ve ailesine yönelik tıbbi, psikolojik, sosyal ve manevi destek vererek acılarını hafifletmek
- Hasta ve ailesinin yaşam kalitesini geliştirmek için faaliyet göstermek olarak tanımlanmıştır.

## TÜRKİYE’DE PALYATİF BAKIMIN GELİŞİMİ VE MEVZUAT

Palyatif bakımın, tedavi seçeneklerinin azalması, genel durumun giderek kötüleşmesi, nutrisyon, ağrı ve diğer belirtilerin kontrolünün yetersiz kalması ve gerekli teknik desteğin sağlanamaması nedeniyle çoklu problemi olan hastalardaki önemi giderek artmaktadır. Palyatif bakım, hastanın pek çok problemine çözüm üretmeye çalışması ve süregelen ve altta yatan asıl patolojilerde genellikle kalıcı bir düzelme sağlayamaması nedeniyle, yaşamın son dönemindeki hastanın kaliteli bakımının nasıl sağlanabileceği konusunda sıkıntı oluşturmaktadır. Ölmekte olan veya iyileşme ihtimali olmayan hastaya bakım vermek acı veren, üzüntülü bir deneyimdir ve hemşire korku, üzüntü, düş kırıklığı, anksiyete gibi duygular hissedebilir. Palyatif bakımda hemşireden beklentinin karşılanabilmesi için, hemşirenin nitelikli bir eğitim ile yaşam sonu bakıma hazırlanması, yeterli kişiler arası iletişim becerilerine ve baş etme stratejilerine sahip olması gerekir. Hastalara daha iyi bir hizmet verilebilmesi için yönergede (bakınız “Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge”) belirtilen fiziki şartlar ve donanımın belli asgari standartları karşılaması gerekmektedir (3,9,11,13-17).

SUT’ta palyatif bakım hizmetleri kapsamı aşağıda detaylı olarak verilmiştir (**Tablo 1**).

Palyatif bakımda hangi hasta grubu yatmalı? Hastaların değerlendirilmesi için kriterler **Tablo 2** ve **Tablo 3**’te belirtilmiştir.

**Tablo 1.** SUT’ta palyatif bakım hizmetleri kapsamı (3 no’lu kaynaktan uyarlanmıştır)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beslenmesi fiziksel ve psikolojik/nörolojik nedenlerle bozulup enteral, parenteral beslenme desteğine ihtiyaç duyanlar,</li> <li>• Enfeksiyon, kas ve nörolojik hastalıklar nedeniyle solunumu bozulmuş olup, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon desteğine ihtiyacı olan hastalar,</li> <li>• Enfekte yatak yarası açılan, ostomi bölgelerinde enfeksiyon, kaçak sorunları olan (trakeotomi, gastrostomi, ileostomi, kolostomi vs.), kateteri olup tıkanan, kırılan, giriş yeri enfeksiyonu olan ya da katetere bağlı fonksiyon bulguları bulunan (dializ kateteri, santral venöz kateteri, şant kateterleri, ağrı portu ve kateteri, perkütan plevral kateter, perkütan mesane kateteri) hastalarının tedavisi ve tıbbi sorunlarının giderilmesi.</li> </ul>
---

**Tablo 2.** Başvuru sırasında palyatif bakım ihtiyacını değerlendirme kriterleri (6 no’lu kaynak)den uyarlanmıştır.

<b>Potansiyel Hayatı Sınırlayıcı ya da Hayatı Tehdit Eden Durum ve ...</b>
<b>Pimer Kriterler</b>
“Sürpriz soru”: hasta 12 ay içinde ya da yetişkinliğe geçmeden ölseydi şaşırılmazdınız
Sık başvuru (Aynı hastalık nedeniyle birkaç ayda birden fazla başvuru )
Kontrol edilmesi güç fiziksel ya da psikiyatrik semptomlar nedeniyle başvuru (24 saatten 48 saate kadar artan, moderate ya da ağır semptom şiddeti)
Kompleks bakım ihtiyaçları (fonksiyonel bağımlılık: ventilatör\antibiyotik\beslenme gibi kompleks ev destekleri)
Fonksiyon kaybı, beslenme intoleransı, kiloda amaçlanmamış kayıp (örn. kilo alamama)
<b>Sekonder Kriterler</b>
Uzun süreli bakım tesisinden ya da tıbbi koruyucu evden kabul edilmiş olmak,
Kognisyonu hasarlı, akut kalça kırığı olan, yaşlı hasta
Ende kronik oksijen kullanımı olan hasta
Hastane dışı kardiyak ölüm
Şu anda ya da geçmişte tedavi edilemez hastalığa yönelik hizmet programında yer almış olmak
Limitli sosyal destek (örn; ailede stres, kronik zihinsel hastalık)
Geçmişte hiçbir ileri bakım sorgulaması\dosyası doldurmamış olmak

Palyatif bakımda yatan hastaların hangi durumda yatırılacağı, hangi durumda taburcu edilebileceği ile ilgili kriterler belirlenmeye çalışılmıştır (Tablo 4, 5) (3,9, 15,18-23).

## SONUÇ

Dünya nüfusunun giderek yaşlanmaktadır, bu da palyatif bakım ihtiyacının giderek artacağını göstermektedir. Palyatif bakımda seçilecek hedefler ve tedaviler hastaya özgül olmalı, sistematik bir bütüncül yaklaşım olmalı ve klinisyenin tecrübelerini içermelidir. Ülkemizde palyatif bakımın ayrı bir uzmanlık alanı

olması, multidisipliner hizmet sunabilecek palyatif bakım merkezleri sayesinde gereksiz yoğun bakım yatışlarının önlenmesi, sağlık çalışanlarının mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim programları ile desteklenmesi, çocuk palyatif bakım merkezlerine yönelik düzenleme yapılması, palyatif bakım hizmetlerinin ülke genelinde birinci, ikinci ve üçüncü basamak arasında entegre bir şekilde yürütülmesi için politikaların belirlenmesi, gönüllülerin ve sivil toplum kuruluşlarının sürece dahil edilmesi, ülkemizin sosyokültürel ve yaşam biçimine uygun hospis çalışmalarının başlatılması önerilmektedir.

Tablo 3. Palyatif bakım değerlendirmesi için NCCN Kriterleri (8 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)	
Hasta özellikleri	Hasta kaybına neden olabilecek sosyal durum ve olaylar
Tedavi için sınırlı seçeneklerin olması	Bakıma sınırlı ulaşım
Kötü ağrı kontrolü ya da refrakter ağrı için yüksek risk. Risk faktörleri: · Nöropatik ağrı · Kaçak ağrı ya da olay ağrısı, · Opioid dozunun hızlı yükseltilmesi · Madde kullanımı öyküsü(örn. ilaç, alkol) · Hasarlı kognisyon · Psikososyal/ailesel stres	Ailevi faktörler: · Aile/bakıcının sınırlamaları · Yetersiz aile desteği · Aile anlaşmazlığı · Aşırı bağımlı ilişki/ilişkiler öyküsü
Yüksek semptom yükü ya da distres skoru	Finansal kısıtlamalar
Multipl komplikasyonlarla ya da uzamış ventilatör ihtiyacı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olmak	Çözümlememiş yas ya da çoklu önceki kayıplar
Konvansiyonel yönetime refrakter olan ağrı dışındaki fiziksel semptomlar	Manevi ya da egzistansiyalist (varoluşçu) krizler
Kognitif hasar	
Ağır ya da çoklu komorbid durumlar	
Konuşulan dil, okur yazarlık ya da fiziksel konular nedeniyle iletişim bariyerleri	
Hızlandırılmış ölüm isteği	
İleri bakım planına ya da bakım planına katılma yetersizliği	

Tablo 4. Ülkemizde palyatif bakım ünitesine kabul kriterleri
Yatağa bağımlı, küratif tedavisi olmayan, fiziksel ve emosyonel semptomların kontrol edilmesinde güçlük yaşanan, başkasının desteğine ihtiyacı olan hastalar palyatif bakım ekibi tarafından değerlendirilir. Yatırılarak bakım verilmesinin, kişiye veya ailesine yararlı olacağına karar verilen hastaların yatışı sağlanır.
• Medikal tedaviye rağmen VAS (Visual Analogue Scale) ağrı skalası $\geq 5$ olan, ağrıya bağlı uyku düzeni bozulan, istirahatatta dahi ağrısı devam eden ve yan etkiler nedeni ile medikal tedavi uygulanamayan hastalar,
• Oral alımı bozulmuş, NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002) beslenme skoru $\geq 3$ olan, son 6 ay içerisinde %10'dan fazla kilo kaybı olan, hiç oral alamadığı için enteral ya da parenteral beslenme desteğine ihtiyaç duyan malnutrisyonlu hastalar,
• Enfekte ve/veya tedaviye dirençli, Evre III- IV (Norton/ Braden'a göre) dekübit yarası olan hastalar,
• Deliryum tanısı almış, etiyolojisi çoklu veya belirsiz olan hastalar,
• Geriatrik Sendromlar: düşme, inkontinans, ihmal ve kötüye kullanım vb. olan hastalar,
• Tedaviye dirençli, evre IV kalp yetmezliği olan frajil hastalar,
• Tedaviye rağmen klinik ve laboratuvar olarak kötüleşen ve semptomları artan (dispne, hemoptizi, kontrol edilemeyen ağrı vb.) Karnofsky performans skoru $< 70$ olan, vertebra metaztazi, hiperkalsemi gibi onkolojik acilleri olan, son 3 ay zarfında 2 defadan fazla pnömoni geçiren, komorbiditesi yüksek, beklenen yaşam süresi 6 aydan kısa, cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) gibi tedavilere rağmen progressif hastalığı olan onkoloji hastaları,
• Kronik, tedaviye dirençli olan son dönem akciğer hastaları,
• Klinik tablosunda akut değişiklik olan demans hastaları: FAST (Functional Assesment Staging of Alzheimer's Disease) Sınıflandırılmasına göre Evre 7 ve üzeri olan ve günlük aktivitelerinin en az üç tanesini yardımla yapabilen hastalar,
• Kronik nörolojik hastalığı olup (hipoksik iskemik ensefalopati, inme, Parkinson hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz vb.) klinik tablosunda akut değişikliği olan (ateş, beslenme bozukluğu, dekübit yarası, üriner enfeksiyonlar, pnömoni, öz bakımlarında azalma vb.) hastalar,
• Tükenme sendromuna girmiş son dönem HIV hastaları

Tablo 5. Palyatif bakımdan taburculuk kriterleri
Taburculuk planlanmasının amacı; sürekli bakım için bir çerçeve oluşturmak ve hastanın bir ortamdan daha uygun bir ortama geçişini kolaylaştırmaktır. Taburculuk multidisipliner bir süreçtir ve sürdürülmesi tüm ekibin ortak ve açık iletişimine bağlıdır. Taburculuk planlanmasında; hasta ve ailesinin tüm kararlara katılımı konusunda bilgilendirilmesi ve aydınlatılmış onamının alınması gereklidir.

## ETİK BEYANLAR

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazar(lar) bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazar(lar) bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Lederberg MS, Joshi N. End-of-life and palliative care. In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th edition (Eds BJ Sadock, VA Sadock):2336-2365. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Makary M, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016; 353: i2139.
- Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge [Erişim Tarihi 2015] <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/2817,palyatif-bakim-hizmetleri-yonergesipdf.pdf?0>
- OkonTR Arnold RM GivensJ Overview of comprehensive patient assessment in palliative care. *UpToDate* Nov 02, 2018.
- Zadeh RS, Eshelman P, Setla J, Sadatsafavi H. Strategies to improve quality of life at the end of life: interdisciplinary team perspectives. *Am J Hosp Palliat Care* 2018; 35: 411-6.
- Weissman DE, Meler DE. Identifying patients in need of palliative care assessment in the hospital setting. *J Palliat Med* 2011; 14: 17.
- WHO, International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data 2018.
- Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J National Comprehensive Cancer Network* 2012; 10: 1284-309.
- Palyatif Bakım Evde ve Hastanede Çalıştay Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu. İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Ege Geriatri Derneği Yayınları No:1. 2013.
- Reville B, Foxwell AM. The global state of palliative care-progress and challenges in cancer care. *Ann Palliat Med* 2014; 3: 129-38.
- Özçelik H. Kanser Hastasının Palyatif Bakımında Vaka Yönetimi Modelinin Hasta Sonuçlarına Etkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2011.
- Davies JM, Sleeman KE, Leniz J, et al. Socioeconomic position and use of healthcare in the last year of life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002782.
- Aslan Y. Türkiye'de ve Dünyada palyatif bakım modellerine genel bakış. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 2020; 2: 19-27.
- Buss MK, Lessen DS, Sullivan AM, Von Roenn J, Arnold RM, Block SD. Hematology/oncology fellows' training in palliative care: results of a national survey. *Cancer* 2011; 117: 4304-11.
- Gültekin M, Özgül N, Olcayto E, Tuncer AM. Türkiye'de palyatif bakım hizmetlerinin mevcut durumu. *Türk Jinekolojik Onkoloji Derg* 2010; 13: 1-6.
- Payne DK, Massie MJ. Anxiety in palliative care. In: Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine, Chochinov HM, Breitbart W (Eds), Oxford University Press, New York 2000. p.435.
- Hunter J, Orlovic M. End of life care in England. Institute for Public Policy Research. A Briefing Paper. 2018.
- Kabalak AA, Öztürk H, Çağıl H. Yaşam sonu bakım organizasyonu; palyatif bakım. *Yoğun Bakım Derg* 2013; 11: 56-70.
- Estella A, Velasco T, Saralegui I, et al. Multidisciplinary palliative care at the end of life of critically ill patient. *Med Intensiva* 2019; 43: 61-2.
- Cruz-Oliver DM. Palliative-care: an update. *Missouri Medicine* 2017; 114: 110-5.
- Uslu FŞ; Terzioğlu F. Dünyada ve Türkiye'de Palyatif Bakım Eğitimi ve Örgütlenmesi. *Cumhuriyet Hemşirelik Derg* 2015; 4: 81-90.
- Payne S, Eastham R, Hughes S, Varey S, Hasselaar J, Preston N. Enhancing integrated palliative care: what models are appropriate? A cross-case analysis. *BMC Palliative Care* 2017; 16: 64.
- Hunter J, Orlovic M. End of life care in England. Institute for Public Policy Research. A Briefing Paper. 2018.

# İlk doz kolistin kullanımını sonrasında kolistine bağlı olarak nöropati gelişen bir olgu

## A case with neuropathy due to colistin after using first dose of colistin

İFatoş Ersoy, İSalih Cesur, İGünay Tuncer Ertem, İKader Arslan, İGülşah Gelişigüzel,  
İÇiğdem Ataman Hatipoğlu, İSami Kınıklı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Ersoy F, Cesur S, Ertem GT, et al. İlk doz kolistin kullanımını sonrasında kolistine bağlı olarak nöropati gelişen bir olgu. J Med Palliat Care 2021; 2(1): 25-27.

### ÖZ

Kolistin, çoğul ilaca dirençli Gram-negatif basillere bağlı enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Kolistine bağlı olarak gelişen yan etkiler arasında nefropati ve nöropati yer alır. Kolistine bağlı olarak gelişen nörotoksisite; parestezi, baş dönmesi, görsel değişiklikler, ataksi ile nöromusküler blokaj şeklinde ortaya çıkabilir. Bu yazıda dirençli *Klebsiella pneumoniae*'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla imipenem ve kolistin tedavisi başlanan 68 yaşında kadın hastada kolistin ilk dozunu takiben kolistine bağlı olarak dudaklarda ve parmaklarda parestezi gelişen ve tedavisi sonlandırılan bir olgu sunuldu. İlaç kesildikten sonra hastanın parestezisi düzeldi, hastanın tedavisine imipenem ve trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonu ile devam edildi. Sonuç olarak, kolistin tedavisi alan hastalar nöropati semptomları açısından yakından izlenmeli ve nörotoksisite gelişmesi durumunda ilaç tedavisi kesilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Çoğul ilaca dirençli *K. pneumoniae*, kolistin, yan etki, nörotoksisite

### ABSTRACT

Colistin is an antibiotic commonly used in the treatment of infection due to multiple drug resistant Gram-negative bacilli. Colistin side effects include of nephropathy and neuropathy. Neurotoxicity due to colistin can be occur as paresthesia, dizziness, visual changes, and neuromuscular blockade with ataxia. In this article, a case of 68-year-old female patient with a diagnosis of urinary tract infection due to resistant *Klebsiella pneumoniae* and treatment of imipenem and colistin after the first dose of colistin and her treatment colistin was stopped upon the development of paresthesia in the lips and fingers. After discontinuation of the drug, the patient's paresthesia improved, and the treatment was continued with a combination of imipenem and trimethoprim-sulfamethoxazole. As a result, patients receiving colistin therapy should be closely monitored for symptoms of neuropathy and drug therapy should be discontinued if neurotoxicity develops.

**Keywords:** Multidrug resistance, *Klebsiella pneumoniae*, colistin, side effect, neurotoxicity

### GİRİŞ

Hastane kaynaklı çoğul ilaca dirençli veya panrezistan Gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) ve panrezistan *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin tedavisinde ilk tercih antibiyotik polimiksin grubunda yer alan kolistin veya polimiksin B'dir. Kolistin nefrotoksik ve nörotoksik bir antibiyotik olup hastaların bu yan etkiler açısından yakından takip edilmesi gerekir (2).

Bu yazıda üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle kliniğimize yatırılan ve idrar kültüründe ÇİD, kolistine

duyarlı *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) üremesi üzerine kolistin ve meropenem tedavisi başlanan, ilk doz kolistin tedavisini takiben nörotoksisite gelişen bir olgu sunularak literatür tartışılmıştır.

### OLGU

Altmış sekiz yaşında kadın hasta halsizlik, iştahsızlık ve ani gelişen bayılma şikayetleri ile acil servise getirildi. Anamnezinden 2 ay önce dirençli *K. pneumoniae*'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla enfeksiyon hastalıkları servisinde yatırıldığı öğrenildi. Öz geçmişinde hipertansiyon

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Salih Cesur, SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar cad, Ankara, Türkiye

**E-mail / E-posta:** scesur89@yahoo.com

**Received / Geliş:** 25.08.2020 **Accepted / Kabul:** 08.10.2020



ve diabetes mellitusu mevcuttu. Acil serviste aldığı-çıkardığı sıvı takibi için sonda takılan hastanın alınan idrar örneğinde piyüri ve hematüri saptanması üzerine enfeksiyon hastalıkları kliniğine konsülte edildi.

Fizik muayenesinde ateş 37,4°C, nabız 77/dk, genel durumu iyi, bilinci açıktı. Laboratuvar testlerinde lökosit sayısı 19,250/mm<sup>3</sup>, CRP 96,7 ng/dL (normali 0-5 ng/dL), eritrosit sedimentasyon hızı 84 mm/saat, serum kreatinin değeri 2,68 mg/dL, diğer testleri normaldi. İdrar tetkikinde bol lökosit saptanması üzerine üriner sistem enfeksiyonu ön tanısıyla kliniğe yatırıldı. Kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra hastaya ertapenem tedavisi başlandı. Yapılan üriner ultrasonografisinde sol böbrek alt pol kaliksi düzeyinde taş yönünden şüpheli milimetrik ekojenite izlendi, üriner bilgisayarlı tomografi (BT)'de ise sol böbrek alt polde 6 mm çapında taş dansitesi saptandı. Ertapenem tedavisinin 8. gününde dizüri ve pollaküri şikayetlerinin devam etmesi ve idrar inkontinansının olması üzerine alınan idrar kültüründe 105 cfu/ml *K. pneumoniae* ürediği rapor edildi. Üreyen etkenin VITEK 2 otomatize identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık sistemiyle kolistin ve trimetoprim/sulfametoksazole duyarlı, meropeneme orta duyarlı, diğer antibiyotiklere ise dirençli olduğu raporlandı. Hastaya meropenem 3x1 gr intravenöz ve kolistin 300 mg yükleme, ardından 2x150 mg dozda başlandı. Tedavinin ilk dozundan sonra parmaklarda ve ağız çevresinde uyuşma ve sıkıntı hissi tarifleyen hastada kolistine bağlı nörotoksisite düşünüldü. Kolistin tedavisi kesilerek, tedavisi meropenem ve trimetoprim/sulfametoksazol olarak düzenlendi. Tedavinin 3.gününde alınan idrar kültüründe üreme olmadı, mevcut tedavisi 7 güne tamamlandı. Tedavi esnasında serum kreatinin değeri 2,1 mg/dl'ye çıkan hasta nefroloji kliniğine danışılarak tedavisi düzenlendi. Genel durumu düzelen, serum kreatinin değeri 1,7 mg/dl'ye ve CRP düzeyi 12,7 mg/L'ye gerileyen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar birçok antibiyotik sınıfına dirençli olduğu için tedavileri ve kontrolleri güçtür. Kolistin diğer adıyla polimiksin E, 1959'dan beri ÇİD Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tedavisinde kullanılan eski bir antibiyotiktir. Kolistine bağlı nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle, bu antibiyotiğin kullanımına belirli bir süre ara verilmiş ancak daha sonra dirençli Gram-negatif bakteri enfeksiyonların tedavisinde başka tedavi seçeneklerinin olmaması nedeniyle tekrar kullanıma girmiştir (3-6).

Kolistin, günümüzde ÇİD Gram-negatif bakteri enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerden biridir. Kolistin özellikle karbapeneme dirençli ÇİD *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolistin Gram-negatif bakterilere karşı etki mekanizması başlıca hedefi Gram-negatif bakterilerin dış membranında yer alan lipopolisakarittir. Kolistin Gram-negatif bakterilerin hücre zarı sentezini inhibe ederek etkinlik gösteren polipeptid bir antibiyotiktir (3). Kolistine bağlı başlıca yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Kolistin tedavisi sırasında görülebilecek diğer yan etkiler; aşırı duyarlılık reaksiyonu, deri döküntüsü, ürtikeryal, kaşıntı, kas güçsüzlüğü ve hafif gastrointestinal yakınmalardır (5,6).

Nörotoksisite yan etkisi, baş dönmesi, uyuşukluk, yüz ve periferik parestezi, vertigo, görme kaybı, ataksi, nöromüsküler blokaj şeklinde ortaya çıkabilir. Nöromüsküler blokaj solunum yetmezliğine veya apneye yol açabilir. Kolistin intraventriküler ve intratekal uygulaması, özellikle yüksek dozda, nöbete neden olabileceğinden yakından izlenmelidir (4). Birçok çalışmada, kistik fibrozlu hastalarda nörotoksik yan etkilerinin daha fazla olasılıkla ortaya çıktığı rapor edilmiştir). Kolistin tedavisi sırasında nörotoksisitenin ana semptomu olan parestezinin insidansının yaklaşık %7 olduğu bildirilmiştir (3). Nörotoksisite ve nefrotoksisite yan etkileri ilaç kesildiğinde geri dönüşümlüdür (3-6).

Kolistin kullanımı sırasında görülebilen nefrotoksisite ve nörotoksisite doza bağımlı ve geri dönüşlüdür (7). Yan etki ile karşılaştığı zaman başka bir alternatif antibiyotiğin kullanılabiliriyorsa polimiksin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (3,8,9). Kolistin nörotoksisitesine bağlı olarak parestezi, kas zayıflığı, periferik nöropati ve respiratuar paralizye neden olan nöromüsküler blokaj görülebilmektedir (10).

Polimiksinlerin kullanımı sonucunda nörotoksisite görülme sıklığı, nefrotoksisite görülme sıklığına göre oldukça azdır (3,10,11). Kolistine bağlı nörotoksisite gelişiminin, hastaya verilen toplam kümülatif kolistimetat sodyum dozuyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Nörotoksisite riskini artıran durumlar arasında hipoalbuminemi ve eş zamanlı nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımı yer almaktadır (3,12). Nörotoksisite olarak en sık görülen parestezidir, bunun dışında baş dönmesi, bulantı ve kusma, görsel değişiklikler, ataksi ve nöromüsküler blokaj da görülebilir (7,12). Diğer nörotoksik yan etkiler içerisinde nöbet gelişimi, aseptik menenjit, hipotoni, diyafram paralizisi ve kauda equina sendromu da bildirilmiştir (13,14).



Parestezi, intravenöz kolistimetat sodyum ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %27'sinde görülmektedir (6,10). Kistik fibrozis hastalarında ise %29'a varan nörolojik yan etki bildirilmiştir. Nörotoksosite genellikle polimiksin tedavisine başladıktan sonraki 5 gün içinde gelişmektedir (15).

Sunduğumuz olgu kolistin ilk dozundan sonra dudaklarda ve parmaklarda uyuşma, sıkıntı hissi şeklinde nörotoksitenin ortaya çıkması nedeniyle ilginçtir.

Bulut ve ark. (11) ÇİD *K. pneumoniae*'ya bağılı üriner enfeksiyonu tanısıyla imipenem ve kolistin kombinasyonu başlanan 74 yaşında erkek hastada kolistine bağılı nörotoksosite sonucunda baş dönmesi, ağız ve baş çevresinde uyuşma ve sıkıntı hissi geliştiğini bildirmişlerdir. Olguda kolistin tedavisi kesildikten sonra nörotoksosite bulgularının tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Sunduğumuz olguda da benzer şekilde idrar kültüründe çoğul ilaca dirençli *K. pneumoniae* üremesi üzerine kolistin ve meropenem kombinasyon tedavisi başlandı. Hastada ilk doz kolistin tedavisini takiben parmaklarda ve ağız çevresinde uyuşma ve sıkıntı hissi olması üzerine kolistin tedavisi kesildi. Sunduğumuz olguda kolistin nörotoksitesini arttıran hipoalbuminemi ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı yoktu. Reed ve ark. (16) kolistin kullanan kistik fibrozisli 31 hastada yaptıkları çalışmada hastaların 16'sında oral ve perioral parestezi, 5 hastada baş ağrısı, 5 hastada alt ekstremitelerde zayıflık geliştiği bildirilmiştir. Bu nörolojik yan etkiler ilacın kesilmesi ile düzelmiştir (11,16).

## SONUÇ

Sunduğumuz olguda olduğu gibi kolistin tedavisi başlanan hastalarda ilk dozu takiben nörotoksosite gelişebileceği akılda tutulmalı, nörotoksitite gelişmesi durumunda ilaç tedavisi kesilerek varsa alternatif ilaçlar kullanılmalıdır.

## ETİK BEYANLAR

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmaya katılan hastadan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Nørgaard SM, Jensen CS, Aalestrup J, Vandenbroucke-Grauls CMJE, de Boer MGJ, Pedersen AB. Choice of therapeutic interventions and outcomes for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8: 170.
2. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1351-70.
3. Loho T, Dharmayanti A. Colistin: an antibiotic and its role in multiresistant Gram-negative infections. *Acta Med Indones* 2015; 47: 157-68.
4. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333-41.
5. Tamma PD, Newland JG, Pannaraj PS, et al. The use of intravenous colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 17-22.
6. Ecemiş S. Yoğun bakım ünitelerinde kolistin kan düzeyi izlemi ve değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 2019*
7. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1687-1701.
8. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 879-84.
9. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 4503-5.
10. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.
11. Bulut C, Yamazhan T, Işıkgöz M, Pullukçu H, Ulusoy S. İlk Doz kolistin tedavisini takiben gelişen toksisite: Kolistin ne kadar güvenli? *ANKEM Derg* 2016; 30: 57-61.
12. Duncan DA. Colistin toxicity. Neuromuscular and renal manifestations. Two cases treated by hemodialysis. *Minn Med* 1973; 56: 31-5.
13. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1078-81.
14. Velkov T, Dai C, Ciccotosto GD, Cappai R, Hoyer D, Li J. Polymyxins for CNS infections: Pharmacology and neurotoxicity. *Pharmacol Ther* 2018; 181: 85-90.
15. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970; 72: 857-68.
16. Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 645-654.

# Çocukluk çağında paratiroid hormon bağımlı hiperkalsemi: üç olgu nedeni ile

## Parathyroid hormone dependent hypercalcemia in childhood: due to three cases

İ Kübra Arslan<sup>1</sup> İ Ayça Törel Ergür<sup>2</sup> İ Arzu Pampal<sup>3</sup> İ Esin Kaymaz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Arslan K, Törel Ergür A, Pampal A, Kaymaz E. Çocukluk çağında paratiroid hormon bağımlı hiperkalsemi; üç olgu nedeni ile. J Med Palliat Care 2021; 2(1): 28-34.

### ÖZ

Ciddi çocukluk çağı hiperkalsemisi, düzeltilmediği takdirde koma ve ölümlü sonuçlanabilen önemli bir bulgudur. Öte yandan etioloji ve tedavi yaklaşımları yaşa göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle tanının doğru ve ivedilikle konulması önem arz eder. Bu yazıda, hiperkalsemi saptanan üç farklı olguda tanı ve tedavi yaklaşımlarının literatür eşliğinde sunulması uygun görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı hiperkalsemisi, etioloji, tedavi

### ABSTRACT

Severe childhood hypercalcemia appears as a serious finding that can result in coma and death if not corrected. On the other hand, etiology and treatment approaches vary according to age. Therefore it is important to make the diagnosis correctly and promptly. In this article, it was deemed appropriate to present the diagnosis and treatment approaches in three cases with different diagnosis due to hypercalcemia in the light of the literature.

**Keywords:** Childhood hypercalcemia, etiology, treatment

### GİRİŞ

Vücuttaki kalsiyumun büyük çoğunluğu kemiklerde kalsiyum fosfat tuzları şeklinde, az bir kısmı da hücreler ve ekstrasellüler sıvıda farklı formlarda bulunur. Hiperkalsemi, serumda bulunan ve kalsiyumun aktif formu olan iyonize kalsiyum değerinin yaşa ve cinsiyete göre düzenlenmiş ortalama değerlerinin iki standart deviyasyonunun üzerinde olması olarak tanımlanır ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Bu sebeple tanısının doğru konulup tedavisinin ivedilikle yapılması önem arz eder. Genel olarak kullanılan ortalama değer aralığı 8,8 mg/dL-10,8 mg/dL (1) olsa da serum kalsiyum düzeyinin yaşa göre değişimi gelişim basamaklarının normal fizyolojisini yansıtır (2). Pediatrik yaş grubunda normal serum kalsiyum konsantrasyonları, yeni doğan

ve süt çocuğu döneminde en yüksek olup çocukluk ve ergenlik evrelerinde düşüşe geçer ve 17 yaş civarında dengelenerek erişkin değerlerine gelir (1). Çocuklarda hiperkalsemi paratiroid hormon (PTH) bağımlı ve PTH bağımsız olarak sınıflandırılabilir. Hiperkalsemi ile sonuçlanan bu hastalıklar, konjenital veya sonradan kazanılmış mekanizmalara bağlı olabilir. PTH bağımsız hiperkalsemilerde serum kalsiyum düzeyinin başka bir etkene bağlı olarak yükselmiş olması, serum PTH düzeyini baskılar. Çocuklarda görülen bazı genetik anormallikler, metabolik bozukluklar, endokrinopatiler, hipervitaminozlar ve granüloamatöz hastalıklar, PTH bağımsız hiperkalseminin sebeplerindedir ve çocukluk çağı hiperkalsemi etiolojisinde PTH bağımlı

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Ayça Törel Ergür, Kızılırmak mah. Ufuk Üniversitesi Cad. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi A Blok Balgat, Ankara

**E-mail / E-posta:** aycaergur@superonline.com

**Received / Geliş:** 09.11.2020 **Accepted / Kabul:** 17.12.2020



hiperkalsemiden daha sık görülürler. PTH bağımlı hiperkalsemi ise en sık paratiroid adenomuna bağlı olarak görülür (2,3). Bu adenom primer olarak paratiroid bezinde bulunabilir, ektopik yerleşimli olabilir veya kronik böbrek yetmezliği gibi bir sebebe bağlı olarak tersiyer kökenli olabilir. Yeni doğanlarda PTH bağımlı hiperkalsemi, maternal hipokalsemi sebebiyle gelişebilir (2).

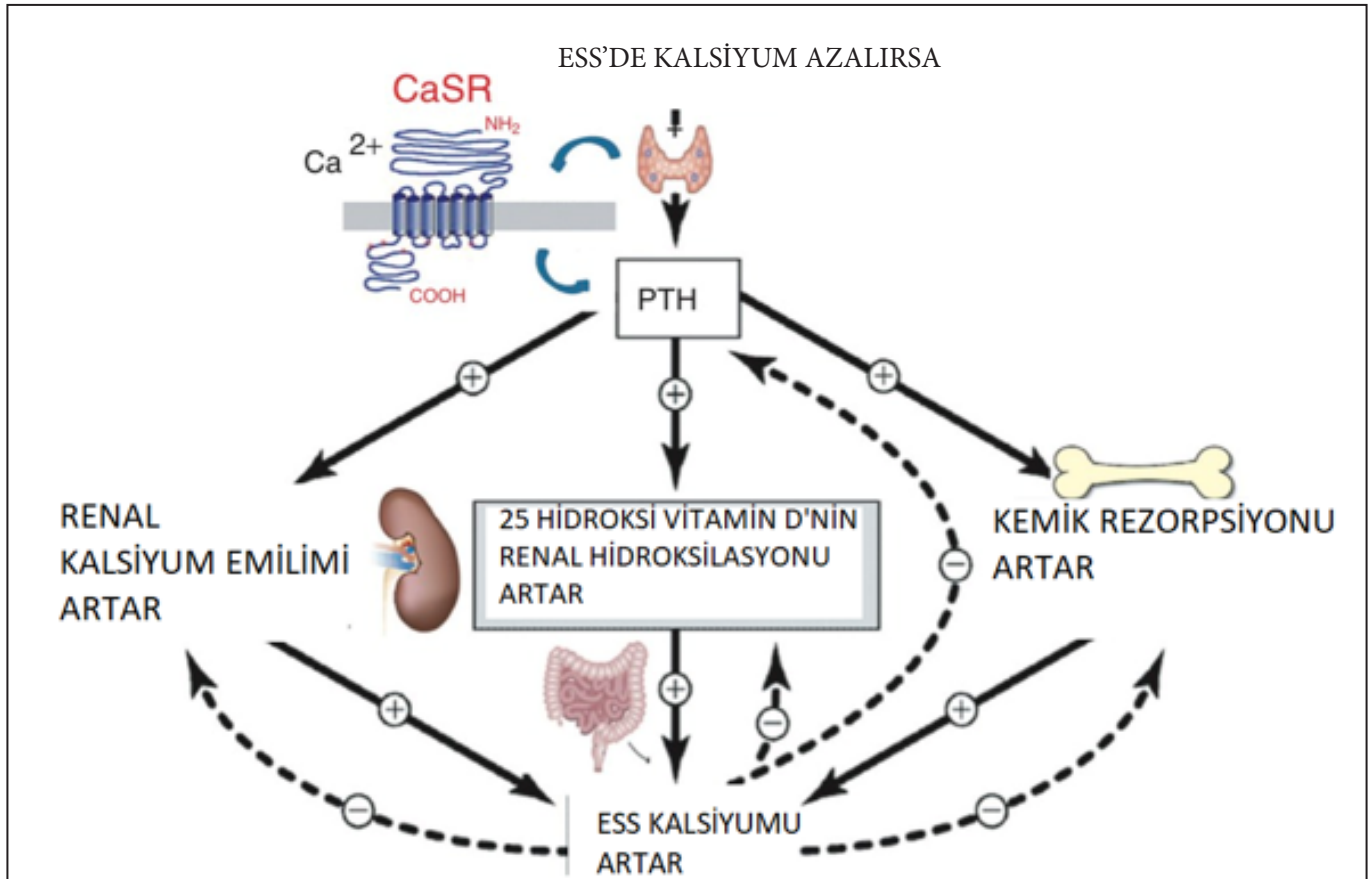
### Serum Kalsiyum Dengesi Nasıl Sağlanır?

Kalsiyum vücutta pek çok hayati fonksiyonda kullanılır. Kas kasılması, sinir iletimi, kemik metabolizması ve koagülasyon, kalsiyumun başlıca görev yerlerindedir. Kalsiyum, hedef organlarda gerçekleştireceği etkisini CaSR adı verilen reseptörler veya reseptör kullanmaksızın iyon kanalları aracılığıyla gerçekleştirir. Bu reseptörler primer olarak paratiroid bezlerinde ve renal tübüllerde bulunur (4,5). Vücuttaki kalsiyum dengesi başlıca PTH ve D vitamini ile sağlanır. Bunlar kalsiyumun serumdaki değerlerine göre devreye giren geri bildirim mekanizması üzerinden işler. Serum kalsiyum seviyesi eşik değeri geçecek olursa paratiroid bezindeki şef hücrelerde bulunan CaSR'ler aktive olur ve PTH salınımı inhibe edilir. Ayrıca yine bu reseptörler aracılığıyla renal tübüllerde kalsiyum emilimi ve D vitamininin böbrekte aktif forma dönüşümü azaltılır (Şekil) (6).

**Primer Hiperparatiroidizm (PHPT):** PHPT sıklıkla izole, sendromik veya genetik geçişi olmayan bir endokrinopatidir. Pediatrik yaş grubunda nadir görülür. Pediatrik PHPT'nin en sık sebebi %80'lik oranla sporadik adenomdur. Bunun dışında familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH), MEN sendromları, familial izole hiperparatiroidizm, neonatal ağır primer hiperparatiroidizmden de kaynaklanabilir (2,8).

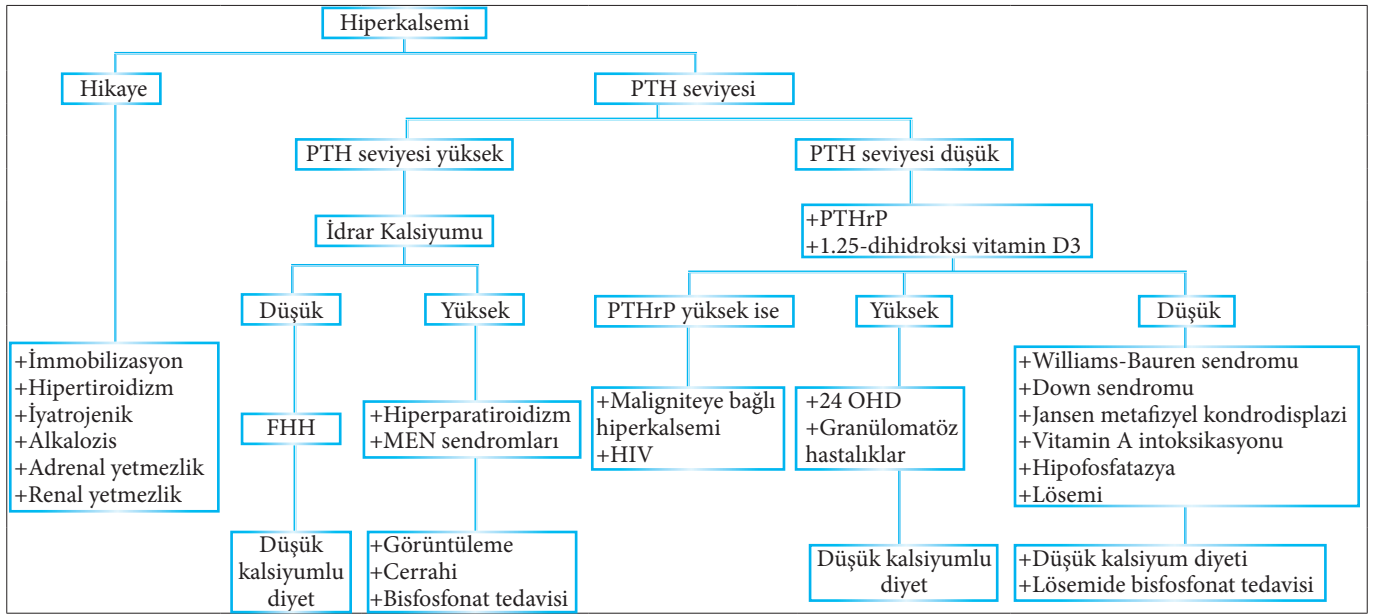
**Tersiyer Hiperparatiroidizm (THPT):** THPT, en sık kronik böbrek yetmezliği, bazen de hipofosfatemik rikets tedavisi (kalsimimetik tedavi) sürecine bağlı olarak görülür (2,9). Serumda bir nedene bağlı olarak düşük olarak bulunan kalsiyum seviyelerini organizmanın fizyolojik sınırlarında tutmak üzere PTH miktarının artırılması gerekliliği zamanla paratiroid bezinde hipertrofi ile sonuçlanır (9).

Serum kalsiyum seviyesi yüksek olan olgularda tanıya yönelik algoritmadan **Tablo 1**'de bahsedilmiştir (3). Bu makalede, bahsedilen algoritmalar kullanılarak tanıya gidilen ve çocukluk çağında paratiroid hormon bağımlı hiperkalsemi başlığı altında farklı tanılar alan üç olgudan bahsedilmiştir.



**Şekil.** CaSR geni ekstraselüler sıvıdaki (ESS) Ca seviyesini ayarlama etkindir. ESS'deki Ca miktarının azalması CaSR geninin aktivitesini azaltır. İnaktive olan gen, paratiroid bezinden PTH salınımını artırır. Bu durum da hem Ca emilimini artırarak hem de D vitamininin aktif forma dönüşümünü sağlayarak serum kalsiyum düzeyini yükseltir. Ca seviyesinin normale dönmesi CaSR genini aktive eder ve PTH salınımı inaktive olur (7).

PTH: Prathormon, ESS: Ekstraselüler sıvı

**Tablo 1.** Çocukluk çağında hiperkalsemiye yaklaşım

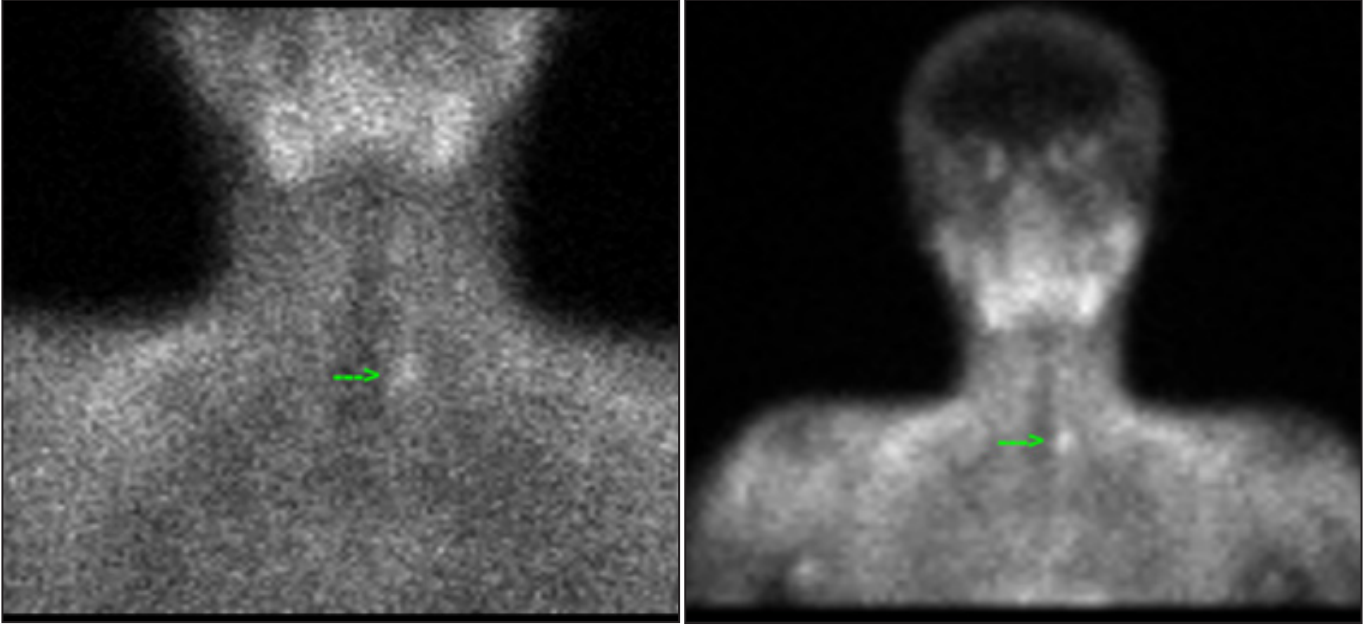
FHH: Familial hipokalsiürik hiperkalsemi, PTH: Paratiroid hormon

## OLGU 1

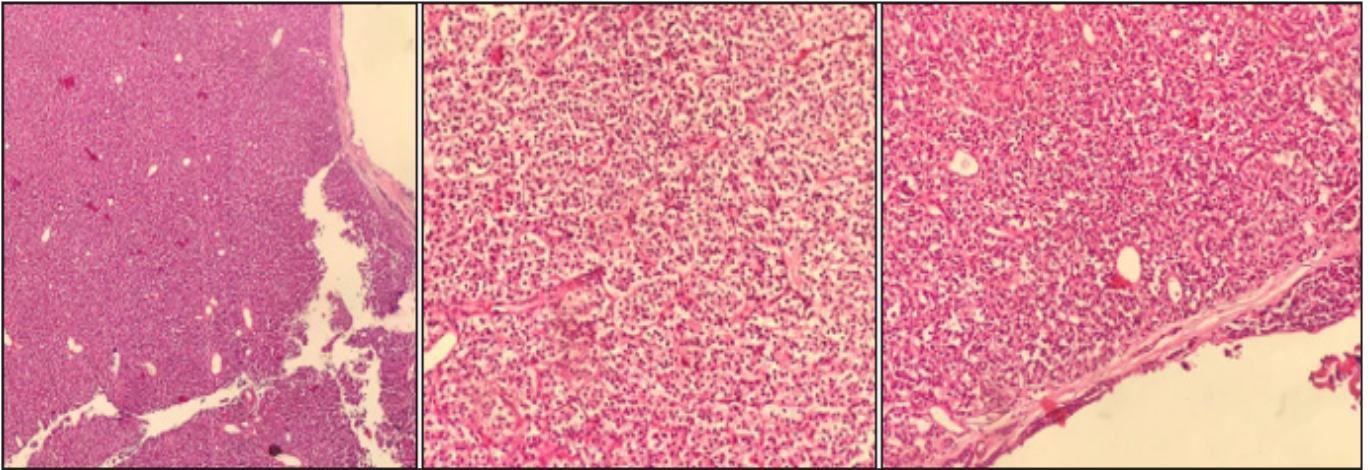
On üç yaş 8 aylık kız hasta, polikliniğimize ağız çevresinde uyuşma şikayeti ile başvurdu. Somatik gelişimi yaşına uygun olan hastanın dismorfik bulguları yoktu ve fizik muayenesi doğaldı. Özgeçmişinde bir özellik yoktu. Soy geçmişinde ise babada sol el üç orta parmak agenezisi (yarık el deformitesi; cleft hand) mevcuttu. Yapılan kan tetkiklerinde serum kalsiyum değeri 12 mg/dL ve PTH değeri 273 ng/L olarak ölçüldü. Bu parametrelere eşlik eden fosfor ve ALP (alkalen fosfataz) yüksekliği yoktu. Hastada hiperkalsemi sebepleri araştırıldığında tiroid USG'sinde paratiroid lojuna uygun ekojeniteye rastlanıldı. Hastanın idrar kalsiyum/kreatinin (Ca/Kre) oranına bakıldığında 0,13 olarak normal değerde olduğu tespit edildi. Multisistemik tarama yapılarak sendromik genetik tanımlar (Williams sendromu?) dışlandı. Hastanın paratiroid sintigrafisi yapıldığında sol alt paratiroid bezinde adenom tespit edildi. Eşlik edebilecek tiroid-paratiroid malignitelerinin ekarte edilmesi amacıyla tümör markırları değerlendirildi. D vitamini intoksikasyonunu dışlamak amacıyla 25 hidroksi vitamin D ve granüloamatöz hastalıkların dışlanması amacıyla 1,25-dihidroksivitamin düzeyleri değerlendirildi. CasR gen ve MEN mutasyonu için genetik analizi yapıldı. MEN genetik incelemesi normal olarak gelen, de novo mutasyon da saptanmayan hasta, izole paratiroid adenomu olarak Çocuk Cerrahisi bölümüne refere edildi. Opere edile olguda hem makroskopik hem histopatolojik değerlendirme paratiroid adenomunu (1,2x0,5x0,6 cm) ile uyumlu idi (**Resim 1, 2, 3**). Postoperatif birinci günde çalışılan serum PTH değeri 20,3 ng/L gelerek normal sınırlara indi. Hastanın anne ve babasından çalışılan kan tetkiklerinde her ikisinin de serum kalsiyum, fosfor, ALP normal olarak değerlendirildi. Hastanın babasında da PTH yüksekliği tespit edilmesi üzerine aile genetik danışmanlık alması ve babanın da olası adenom açısından değerlendirilmesi amacıyla yönlendirildi.

## OLGU 2

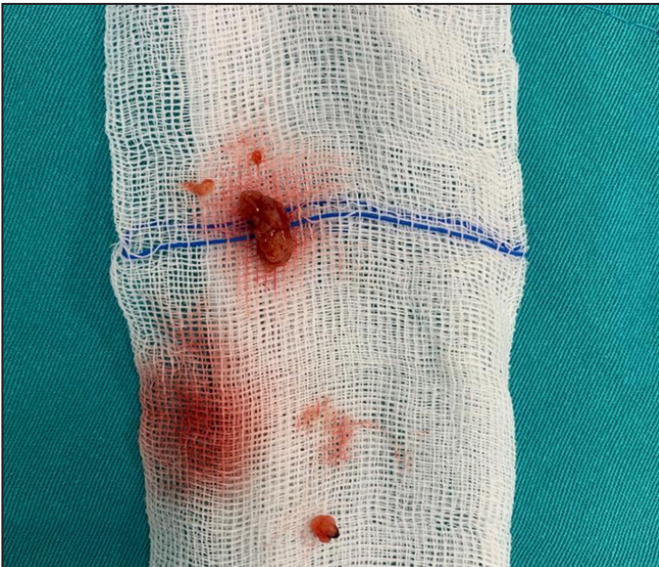
Altı yaş 8 aylık kız hasta, çocuk endokrin polikliniğinde hipotiroidi ile takipli ve asemptomatik iken bakılan kontrol kan tetkiklerinde PTH yüksekliği saptanması üzerine değerlendirildi. Hastanın hikayesi ve fizik muayenesinde bir özellik yoktu. Büyüme ve gelişmesi yaşı ile uyumluydu. Hastanın bir sene öncesinde bakılan ilk PTH değeri 92,7 ng/L olarak tespit edilmiş olup, eş zamanlı alınan kan kalsiyum, fosfor, magnezyum ve ALP düzeyleri normaldi. Hasta subklinik rikets ve sekonder hiperparatiroidizm ön tanımları ile takibe alındı. Hastanın 3 ay sonra bakılan kontrol kan tetkiklerinde PTH düzeyi 102,9 ng/L olarak saptandı. Yine eş zamanlı alınan kan kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri normal olarak değerlendirildi. İdrarda bakılan kalsiyum/kreatinin oranı 0,01 ile düşük olarak değerlendirildi. İdrarda kalsiyum atılımının düşük ve serum PTH değerinin yüksek olmasına rağmen, idrarda kalsiyum atılımının düşük olması otozomal dominant geçişli familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) tanısını düşündürdü. Hastada ayırıcı tanıya yönelik olarak CaSR gen mutasyonu tayini ve ebeveynlerinden idrarda Ca/Kre oranı istendi. Hastanın anne ve babasından çalışılan kan tetkiklerinde anne ve babanın idrarda Ca/Kre oranları ile serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP düzeyleri normaldi. Annenin serum PTH değeri 126 ng/L ile yüksek, babanın serum PTH değeri 57,6 ng/L ile normal olarak sonuçlandı. Anne, baba ve çocukta CaSR gen mutasyonu istendi, ancak mutasyon tespit edilemedi. Bu yönüyle hastada henüz tespit edilememiş de novo mutasyon ekarte edilemediğinden genetik danışmanlık için yönlendirildi.



**Resim 1.** Olgu 1'de paratiroid sintigrafisinde gözlenen paratiroid adenomu



**Resim 2.** Olgu 1'in paratiroid adenomunun mikroskopik görünümü



**Resim 3.** Olgu 1'in paratiroid adenomunun makroskopik görünümü (1,2x0,5x0,6 cm)

### OLGU 3

Üç aylık kız hasta, TSH düzeylerinin yüksek olması dolayısıyla Çocuk Endokrin polikliniğimize başvurdu. 38 haftalık gebelik sonrasında 3950 gram olarak doğan olgunun antropometrik değerlendirmesi ve fizik muayenesi normaldi. Hipertirotiropinemi ile izlenen olgunun 5 aylıkken yapılan kontrol muayenesinde serum kalsiyum düzeyi 11,34 mg/dL olarak ölçüldü. Hiperkalsemi kliniğine ait hiç bir semptomu olmayan olgunun serum kalsiyum, fosfor, ALP, vitamin D düzeyi, idrarda kalsiyum/kreatinin oranı, idrar tetkiki normaldi. Hiperkalsemiye rağmen idrarda kalsiyum atılımı normaldi. Hiperkalseminin etiyolojisini araştırmak amacıyla olgunun anne ve babasının biyokimyasal ve hormonal parametreleri değerlendirildi, normal olarak sonuçlandı. Hastada yapılan genetik incelemesinde CaSR geni ekzon 7'de homozigot mutasyon (p.Glu1011Gln/c.3031G>C) tespit edildi (**Tablo 2, 3, 4**).

**Tablo 2.** Olguların antropometrik incelemeleri

Parametre	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş (yıl)	13 yaş 8 ay	6 yaş 8 ay	5 ay
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız
Puberte (Tanner)	P2	P1	P1
Ağırlık (kg)	48,3 (27 P)	26,8 (82P)	7,3 (69P)
Boy (cm)	163,5 (74 P)	128,5 (94 P)	63 (32 P)
BMI	18,07	16,05	18,39
BMIp	15 P	64 P	85 P
Yakınma	Çenede uyuşma	Aktif şikayet yok	Aktif şikayet yok
Kemik yaşı	Takvim yaşı ile uyumlu	Takvim yaşı ile uyumlu	Takvim yaşı ile uyumlu

**Tablo 3.** Olguların hiperkalsemi etiyojisine yönelik değerlendirilmesi

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Serum Ca (mg/dL)*	12	10	11,34
Serum PTH (ng/L)**	273	102,9	13
ALP, Magnezyum ve fosfor (P)	NORMAL	NORMAL	NORMAL
Tiroid fonksiyon testleri	NORMAL	NORMAL	NORMAL
hTG (human tiroglobulin)	NORMAL	NORMAL	NORMAL
Spot idrar Ca/Kre	0,13	0,01	0,03
Paratiroid sintigrafisi	Paratiroid adenomu	-	-
Genetik analizi	CaSR: Negatif MEN: Negatif	CaSR: Negatif	CaSR: p.Glu1011Gln/ c.3031G>C)

\*\*PTH: 10- 65 ng/dL  
\*\*\*Mg: 1.6-2.3 mg/dL  
+Ca/Kre: 0.02-0.2  
++P: <18 yaş: 3.1-5.4 mg/dL; >18 yaş: 2.5-4.5 mg/dL  
+++ALP: < 20 yaş: 25-100 IU/L; >20 yaş: 25-100 IU/L

**Tablo 4.** Olguların ebeveynlerinde hiperkalsemi etiyojisine yönelik değerlendirilmesi

	Olgu 1		Olgu 2		Olgu 3	
	Anne	Baba	Anne	Baba	Anne	Baba
Ca (mg/dL)	10	9,7	10,37	10,7	9,8	10,1
P (mg/dL)++	2,9	3,4	2,52	2,8	2,7	2,9
ALP (U/L)+++	74	130	83	90	87	98
PTH (ng/L)	29	68,4	126	57,6	25	39
Mg (mg/dL)***	1,8	1,9	2,07	2,16	1,97	2
Ca/Kre	0,09	0,1	0,04	0,03	0,08	0,09

\*Ca: 8,8-10,8 mg/dL, \*\*PTH: 10- 65 ng/dL, \*\*\*Mg: 1,6-2,3 mg/dL  
+Ca/Kre: 0,02-0,2  
++P: <18 yaş: 3,1-5,4 mg/dL; >18 yaş: 2,5-4,5 mg/dL  
+++ALP: < 20 yaş: 25-100 IU/L; >20 yaş: 25-100 IU/L

## TARTIŞMA

Hiperkalsemi çocukluk çağında nadir görülen ve önem arz eden bir bulgudur. Tanı ve tedavi aşamasında hızlı ve doğru karar vermek, hastada gelişebilecek uç organ hasarını en aza indirmek ve hayati tehlikesini önlemek amacıyla önemlidir (10). Hiperkalsemi saptanan çocuklarda eşlik eden PTH yüksekliği varlığında PHPT'nin bir klinik varyantı olarak kabul edilen FHH gibi genetik sendromların (2) ve

paratiroid adenomu ile takip edilen hastaların ayırıcı tanısı gereksiz cerrahi girişimleri önlemesi açısından önemlidir; çünkü çocukluk çağında hiperkalsemik vakaların %1'inden azını oluşturduğu bildirilmiştir (10,11). Ayrıca adenom, paratiroid bezi hiperplazisi ve nadiren karsinoma bağlı olarak gelişen PHPT'de başvuran çocuk hastaların %85'i semptomatiktir (12). Bu vakalar semptomatik olmasına rağmen çok nadir görülmesi sebebiyle klinik takipte atlanabilmektedir. Nitekim olgu 1'in adölesan yaşa kadar takip edildiği merkezlerde tanı alamaması dikkat çekicidir ve bu yönüyle hiperkalsemi etiyojisinde klinisyenlere yol gösterici olması açısından önem arz etmektedir.

Primer hiperparatiroidizmde nadiren de olsa PTH düzeyleri normal olabileceği ve vaka asemptomatik ise bu durumda FHH'den klinik ve biyokimyasal olarak ayırt edilemeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (13). Bunun yanında literatürde hiperkalsemik semptomları olduğu halde serum PTH düzeyleri düşük tespit edilen, tanı sırasında yapılan ultrason ve teknesyum-99m-sestamibi sintigrafisi ile paratiroid adenomu tanısı alan bir vaka bildirilmiştir. Bu vakada ezber bozan bu biyokimyasal ikilem, klasik serum PTH ölçüm yöntemleri ile ölçülemeyen anormal PTH molekülleri ile açıklanmıştır (10,11).

Ayırıcı tanıda izlenecek yolda FHH tanısında, otozomal dominant olarak kalıtılması sebebiyle hem aile bireylerinin taranması hem de FHH'nin klinik olarak tanımlanmış mutasyonlarının analiz edilmesi faydalı olabilir (14). İkinci olgumuzda, anne ve babadan spot idrarda Ca/Kre oranı, tanı için yol gösterici olmadığı için genetik araştırma gerekmiştir. En sık görülen mutasyonları ile esas olarak 3 ayrı tipleneş yapılan FHH için CaSR'de tanımlanan 200'den fazla mutasyon tespit edilmiştir; ancak vakaya özel tespit edilen CaSR mutasyonlarında genotip-fenotip arasında güçlü korelasyon tespit edilememiştir (15). CaSR mutasyonu tespit edilen hastaların genelinin fenotipi normaldir ve çoğu asemptomatiktir. Olguların %98'inde Ca/Kre oranı <0,01'in altındadır. Normalde literatürde tanımlanan ekzon 7 gen mutasyonlarının FHH için heterozigot mutasyonu olduğu bildirilmiş (16) ise de ilginç olarak üçüncü vakamızın ekzon 7'deki mutasyonu homozigot mutasyon (p.Glu1011Gln/c.3031G>C) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca olgumuzun tespit edilen genotipi klinik olarak FHH ile uyumlu olup bu yönüyle literatürdeki bilgiye katkı sağlamıştır. FHH genetiğinde suçlanan mutasyonların %20'sinin henüz tanımlanmamış olduğu düşünülmektedir (17); üçüncü vakamız da henüz tanımlanmamış bu grubun içindedir. Lopez ve ark. adaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda CaSR geninde (ekzon 7) nükleotid değişimli yeni bir mutasyon (c.2089G>A) tanımlanmıştır (18). Bu mutasyon hastanın annesi ve erkek kardeşinde de tespit edilmiştir. Yeni tespit

edilen mutasyonların yanında en sık görülen tipi olan FHH1' de 3. kromozomda CaSR geni üzerinde heterozigot inaktive edici mutasyon vardır. Bu sendrom Marx-Auerbach sendromu veya Ailevi benign hiperkalsemi olarak da anılır. Bu tipin prognozu oldukça iyi olup, beklenen yaşam süresinde belirgin bir düşüş olmadığı bildirilmiştir. Bu durum, çoğunluğu asemptomatik olan vakaların klinik olarak tespit edilememesinden kaynaklı olabilir (19). CaSR mutasyonu tespit edilen vakaların %98'inde Ca/Kre oranı  $<0,02$ 'dir (16). İkinci olgumuzun Ca/Kre oranı da bu bilgiyi destekler nitelikteydi. FHH2'de GNA11 geninin G-protein alt birimi  $\alpha 11$ 'i kodladığı 19p13.3 lokasyonunu içeren bölgede mutasyon vardır. Bu tip magnezyum ilişkili tip olarak geçip bu vakalarda FHH kliniğine ek olarak hipermagnezemi görülür (17). Vakalarımızda hipermagnezemi olmaması, tanıda FHH2'den uzaklaştırmıştır. FHH3'de AP2S1 geninin kodladığı adaptör ilişkili protein kompleks-2 ve sigma-1 alt birimlerinde mutasyon vardır (15,20). Tip 2 ve 3'de ayrıca öğrenme güçlüğü ve nöropsikiyatrik bulguların da olabileceğine dair yayınlar vardır (21). Vakalarımızda bu özelliklerin olmaması ile bu FHH tip 2 ve 3, olası tanılarını desteklememektedir. Literatürde bildirilen FHH'li olgularda dikkat edilmesi gereken diğer bir husus da hiperkalsemiye bağlı gelişebilecek tekrarlayan pankreatit ataklarıdır. Bu sebeple klinik yakınma açısından karın ağrısı, laboratuvar değerlendirmesi açısından amilaz takibi, semptomatik vakalarda önem arz eder (19). Literatürde 6 yaşında büyüme geriliği ve sık tekrarlayan otit ile takip edilirken timpanoplasti yapılan, operasyon sonrasında timpanik membranda iyileşme dokusunda kalsiyum depozitleri biriken bir olguda etiyoloji araştırılırken CaSR inaktive edici mutasyonu tespit edilmiştir (22). Olgudaki bu birliktelik, bu yönüyle literatürde ilginç bir vaka olarak yerini almıştır.

Hiperkalsemi tedavisi etiyolojiye ve serum kalsiyum düzeyine yönelik olarak yapılmalıdır. Olgularımızın ilkinde saptanan paratiroid adenomu gibi durumların tedavisi için hastaların çocuk cerrahisi'ne yönlendirilmesi gerekir. Olgu 1, ivedilikle çocuk cerrahisi bölümüne refere edilmiş ve tanısı ile opere edilmiştir. Diğer olgularımız gibi FHH tespit edilen vakalarda, hasta asemptomatik ise tedavi endikasyonu yoktur (18). Bizim hastamız da asemptomatik olduğu için tedavi başlanmadı. Hasta semptomatikse, serum Ca  $>11,2$  mg/dL ise veya Ca üst limitinden 1 mg/dL fazla ise kullanılan sinakalset tedavisinin gündeme gelebileceği bildirilmiştir. İlaça devam etme kararını vermede, semptomların düzelmesi ve serum kalsiyum düzeylerinin ortalama 8-12 haftada normal değerlere dönmesi tedaviye yeterli yanıt olarak değerlendirilmiştir (23). Ancak 18 yaş altı olgularda FDA onayı olmayıp sinakalset kullanımının güvenliği ve etkinliğinin bilinmediği belirtilmiştir.

## ETİK BEYANLAR

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M. Hypercalcemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
2. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, et al. Hypercalcemic disorder in children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
3. Hochberg Z. Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Haifa: Karger; 2017. pp 68-9.
4. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F485-99.
5. Shah VN, Chagot B, Chazin WJ. Calcium-dependent regulation of ion channels. *calcium bind proteins* 2006; 1: 203-12
6. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 129-48.
7. Diaz-Soto G, Rocher A, Garcia-Rodriguez C, et al. The calcium sensing receptor in health and disease. *Int Rev Cell Mol Biol* 2016; 327: 321-69.
8. Dutta A, Pal R, Jain N, et al. Pediatric parathyroid carcinoma: a case report and review of literature. *J Endocr Soc* 2019; 3: 2224-35.
9. Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, et al. Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 577-82.
10. Davies JH. Approach to the child with hypercalcemia. *Endocr Dev. Basel, Karger*, 2015, vol 28, pp 101-18
11. Benaderet AD, Burton AM, Clifton-Bligh R, et al. Primary hyperparathyroidism with low intact PTH levels in a 14-year-old girl. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2325-9.
12. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 425-34.
13. Caldwell L, Vora A, Oo Y. Role of genetic screening for FHH in a patient with hypercalcemia and hyperparathyroidism. *J Endocr Soc* 2019; 3: SAT-504.
14. Tosur M, Lopez ME, Paul DL. Primary hyperparathyroidism versus familial hypocalciuric hypercalcemia: a challenging diagnostic evaluation in an adolescent female. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 24: 195-8.
15. Lee JY, Shoback SM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 609-19.

16. Taki K, Kogai T, Sakumoto J, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia with a de novo mutation of calcium-sensing receptor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150016.
17. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutation affecting G-protein subunit  $\alpha_{11}$  in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013 Jun 27; 368: 2476-86.
18. Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 19.
19. Stratta P, Merlotti G, Musetti C, et al. Calcium-sensing-related gene mutations in hypercalcaemic hypocalciuric patients as differential diagnosis from primary hyperparathyroidism: detection of two novel inactivating mutations in an Italian population. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1902-9.
20. Lopez CA, Anton-Martin P, Gil-Fornuer B, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: new mutation in the CASR Gene converting Valine 697 to Methionine. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 147-50.
21. Szalat A, Shpitz S, Tsur A, et al. Stepwise CaSR, Ap2S1, and GNA11 sequencing in patients with suspected familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine* 2017; 55: 741-7.
22. Alon US, VanDeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1747-50.
23. Marx SJ. Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia- a perspective in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3933-6.



## PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

### AUTHOR GUIDELINES

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** is a refereed, open access and periodical publication. The articles published according to the journal's writing rules are accepted through the **DergiPark** system. All numbers are available at our <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac/archive> web address and **DergiPark** web page for free. Our purpose is to provide high-quality scientific articles for diseases' diagnosis and treatment having appropriate innovations internationally. It is a scientific medical journal published four times (**March, June, September, December**) a year. The articles coming as a refereed journal are primarily evaluated in terms of common rules conformity with the standard requirements defined by the **Committee of International Medical Journal Editors** ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) in biomedical articles. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>). Our goal is to make sure that your colleagues send the decision and publishing process of publications that we send to you in the shortest possible time. We would like to emphasize that we are always open to suggestions and constructive criticisms to raise the quality of our publication, and that we will show the necessary sensitivity to the statements in this regard. The **English** name of the journal will be used in the article operating system and citations.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** it is a scientific, internationally refereed journal that publishes retrospective/prospective clinical and laboratory studies, interesting case presentations, invited collections, editorial letters, original images, short reports and surgical technical articles about every branch of medicine. The language of the journal is **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both English and Turkish. The articles submitted in Turkish should also have English Title, Abstract, Keywords, and in the articles sent in English, there should also be Turkish Title, Abstract, Keywords. Sent for evaluation to be published or published articles in another journal or not written in accordance with the journal's rules are not accepted for evaluation. The editor, co-editor and publisher do not take any responsibility for the articles published in the journal. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>.

### JOURNAL NAME

**Journal of Medicine and Palliative Care**

### ABBREVIATION OF JOURNAL NAME

**J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac**

### CORRESPONDENCE ADDRESS

Manuscripts should be sent by e-mail by the responsible author, after registering with **DergiPark**, by going to <https://dergipark.org.tr/en/journal/3258/submission/step/manuscript/new>.

### ARTICLE GENERAL WRITING RULES

All scientific responsibility of the manuscripts belongs to the author (s). The editor, co-editor and publisher do not accept any responsibility for the articles published in the journal.

### EDITORIAL PRE-CONTROL EVALUATION

Manuscripts sent to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are evaluated in terms of format and plagiarism. Manuscripts that do not conform to the format are sent back to the author responsible for evaluation. Spelling rules should be reviewed to avoid such a waste of time. All manuscripts submitted for publication are evaluated by two or more domestic/foreign referees. The evaluation of the articles is made considering the scientific importance and originality. Manuscripts that are accepted for publication can be rearranged by the editorial board without informing the authors. After the article is submitted to the journal or accepted for publication, the order of names cannot be changed, author name cannot be added or removed.

## SCIENTIFIC AND ETHICAL RESPONSIBILITY

The editorial and the publication processes of **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (**WAME**), the Committee on Publication Ethics (**COPE**), the International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**), the Council of Science Editors (**CSE**), 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](http://doaj.org/bestpractice)).

The protocol for clinical research articles must be approved by the **Ethics Committee**. In all studies conducted on humans, the “Material and Method” section was approved by the relevant committee or the **Helsinki Declaration of Principles** (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). It should be stated in the text that all persons included in the study signed the Informed Consent Form. The articles submitted to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** will be deemed to have been conducted in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles**, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible. If “Animal” was used in the study, the authors stated in the Materials and Methods section of the article that they protect animal rights in accordance with the principles of the **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)), and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. It is difficult. In case reports Informed Consent should be obtained from patients regardless of the identity of the patient. If the **Ethics Committee Approval** is required in the article; the received document should be sent with the article. The article should be passed by the authors for **academic plagiarism prevention program**. It is the authors’ responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

All manuscript submissions should be scanned for plagiarism research and then uploaded to the journal system. 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 the **COPE** guidelines. See **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

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 should 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; (2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; (3) Final approval of the version to be published; (4) Agreement to be accountable of all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or the 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 had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the 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 of the 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 and thanked on the title page of the article. If the editorial board suspects that someone who does not meet the authorship requirements has been added as a writer, the article will be rejected without further investigation.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** requires and encourages the authors and the individuals who 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 the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the 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 of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal’s Editorial Board within the scope of **COPE** and **ICMJE** guidelines. The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of **COPE** guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard 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 of the appeals and complaints. When submitting a manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the 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 the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** 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.

## ARTICLE IS NOT PUBLISHED ELSE

Each author should indicate to the editor on the presentation page that part or all of the manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. Oral or poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page with the name of the congress, place and date. All responsibility for the articles published in the journal (ethics, scientific, legal, etc.) belongs to the authors.

## COPYRIGHT TRANSFER FORM

**Copyright Transfer Form** (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/page/9856>) can be obtained from the link. In the native language of the manuscript (if the manuscript is in English, the manuscript should be in Turkish, the manuscript should be in Turkish) should be filled in must be sent on-line when loading. According to the 1976 Copyright Act, all kinds of publication rights of articles accepted for publication belong to the publisher.

## WRITING LANGUAGE CONTROL

The publication language of the journal is **Turkish** and **English**, and the articles are accepted in both Turkish and English. Proper use of Turkish is important in articles written in Turkish. For this reason, the Turkish dictionary of the Turkish Language Association or [www.tdk.org.tr](http://www.tdk.org.tr) address should also be based on a glossary of terms related to the branches of Turkish medical associations. English articles and English Abstract should be checked by a professional linguist before being submitted. The spelling and grammatical errors in the manuscript are corrected by our English language consultant and editorial committee.

## STATISTICS EVALUATION

All prospective, experimental and retrospective research articles should be evaluated in terms of statistics (if required by the statistical expert) and indicated by appropriate planning, analysis and reporting.

## ACCEPTANCE OF PUBLISHING

After the approval of the editors and referees, the publication date of the article is taken into consideration. A Doi number is obtained for each post.

## ARTICLE WRITING RULES

Manuscripts are double-spaced with Microsoft Word, and title titles (Abstract, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, etc.) are written in 12 pt. 2.5 cm space should be written at the top and bottom. The writing style should be Times New Roman. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be referenced in the text. Abbreviations should be given in parentheses where the word first appears. Turkish articles should be 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. A comma should be used in decimal numbers in Turkish (55.78) and a period (55.78) should be used in English manuscripts. Review should not exceed 4000 words, research articles 2500, case reports 1500, letters to the editor should not exceed 500 words. Pages should be numbered from the abstract page.

## SECTIONS OF MANUSCRIPT

### 1. Presentation to the Editor

This is the article that the author of the article sends to the editor of the journal. In this section, it should be noted that part or all of the article is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time, "**Material Support and Interest Relationship**" status, language and statistical checks are made.

### 2. Title Page

The category of the article submitted at the beginning of the page should be indicated (clinical analysis, research article, experimental study, case report, review, etc.). The names and surnames of all authors should be numbered after the superscript and numbered from 1, and they should be added under the names of the institutions, clinics, cities and countries. On the title page, each author's **Orcid ID** should be his / her e-mail address. This page should include the Authorized Author (s), name, full address, telephone and **e-mail** (address information should be indicated in Turkish if the language of the article is Turkish and English if it is English). Oral or Poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page by giving the name, place and date of the congress.

### 3. Article File

**There should be no names of authors and institutions**, only this information should be on the title page.

**Title:** There should be a short and clear title. It should not contain abbreviations and should be written in Turkish and English. **Abstract:** Turkish and English abstracts should be written. In research articles; It should be divided into sections of Aim, Material, Method, Results and Conclusion and should not exceed 400 words. In the review, case reports and the like, **Öz;** it should be short and one paragraph, and should not exceed 300 words in reviews and 250 words in case reports.

**Keywords:** Turkish Abstract and English should be found at the end of the abstract. A minimum of 3 and a maximum of 6 should be written. Words should be separated by semicolons. Keywords should be submitted in accordance with Subject **Medical Subject Headings (MESH)** ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Turkish Keywords “Turkey Science Terms’ what should be in accordance with ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). If not, a one-to-one Turkish translation should be provided.

**Figures, Photographs, Tables and Graphics:** It should be indicated at the end of the sentence where it is mentioned in the text, should not be placed in the text, and should be added to the end of the text after the references. Abbreviations used should be indicated in the description below. If previously printed figures, pictures, tables and graphics are used, written permission must be obtained and this permission should be stated in the description of figures, pictures, tables and graphics. The article should be passed by the authors for academic plagiarism prevention program. The picture / photo should be in jpeg and at least 300 dpi resolution.

**Text Sections:** The text samples to be sent for publication are as follows.

**Editorial Comment / Discussion:** It is the evaluation of the original research articles published by the expert other than the authors. It is published before the articles in the journal.

**Research Article:** Prospective-retrospective and all kinds of experimental studies can be published. Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion. Abstract (approximately 200-250 words; aim, material and method, findings and conclusion sections in Turkish and English), Introduction, Material and Method, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgments, References.

**Review:** Can be prepared by invited authors or directly. It can be prepared to include the latest medical literature for any subject that has medical characteristics. Abstract (about 200-250 words, unpartitioned, Turkish and English), titles, references.

**Case Report:** These are rare or different articles in diagnosis and treatment. It should be supported with sufficient number of photographs and diagrams. Abstract (about 100-150 words; no section; Turkish and English), Introduction, Case report, Discussion, Conclusions.

**Letter to the Editor:** The articles that are published in the journal within the last year include a maximum of 500 words containing various opinions, experiences and questions of the readers. There are no Title and Abstract sections. The number of references is limited to 5. It should be indicated which article (number, date) is dedicated and at the end there should be the name, institution and address of the author. The answer to the letter is given by the editor or the author (s) of the article and published in the journal.

**Education:** Scientific articles supported by the latest clinical and laboratory applications that send messages to readers on current issues within the scope of the journal. Abstract (about 200-250 words; no section; Turkish and English), related titles, references.

**Book Evaluations:** Evaluations of national or internationally accepted books of current value within the scope of the journal.

## WHAT SHOULD BE INDICATED BEFORE THE RESOURCES

### ETHICAL DECLERATIONS

**Ethics Committee Approval:** The study was carried out with the permission of local Ethics Committee (Permission granted ....., Decision No. ....).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

**Acknowledgements:** If any, it should be written before references.

**References:** References should be written according to the order of arrival. If the number of authors in the source is 6 or less, all authors (surname and first name should be the first letter, the names of the authors should be separated by commas) should be specified; ("et al"), the name of the article (only the first letter of the sentence and the first letter of the special names will be capitalized), short journal name, year, volume, short page number (15-8, not 15-18) and a space between the punctuation marks. The format used for the manuscript submission should be as specified in Index Medicus ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The list of references should only include studies that have been published or accepted for publication or have a Doi number. Journal abbreviations should follow the style used in **Cumulated Index Medicus** (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). The number of references should be limited to 40 in research articles, 60 in reviews, 20 in case reports and 10 in letter to the editor. References should be given in parentheses at the end of the sentence just before the period. For example (4,5). The author (s) is responsible for the accuracy of the references. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

#### **4. Figures and Table Titles**

Titles should be written after the references. Each must be submitted as a separate image file (at least 300 dpi resolution, jpg).

After the article is accepted for publication, the first copy of the string will be sent to the responsible author by e-mail. In this text, only the spelling errors will be corrected and no additions or substitutions will be made. The responsible author will notify the editorial center by e-mail of the corrections within 2 days.

#### **SOURCE WRITING EXAMPLES**

##### **Excerpt from journals;**

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Cimen F, Tarhan G, Cifci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 15-8 (not 15-18).

##### **Excerpt from the book;**

Tos M. *Cartilage tympanoplasty*. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Excerpt from the book, which is the only author and editor;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). *Adolescent Health Care. A practical guide*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 46-60.

##### **Excerpt from the book with multiple authors and editors;**

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addicton Medicine, Graem AW, Shultz TK (eds). *American Society of Addiction Medicine*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: 1-10.

##### **If the editor is also the author of the chapter in the book;**

Diener HC, Wilkinson M (editors). *Drug-induced headache*. In: *Headache*. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

##### **Excerpt from PhD / Undergraduate Thesis;**

Kilic C. *General Health Survey: A Study of Reliability and Validity*. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

##### **Excerpt from an internet site;**

Site name, URL address, author names, access date should be given in detail.

##### **Giving a Doi number;**

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into the family market in Germany: Result of National Survey. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

For other reference styles, see "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Eder I hereby declare that all or part of the material in this study has not previously been published in any place and is not currently being evaluated elsewhere for publication. electronic submissions and all kinds of pre-declarations.

##### **Sponsorship Statement**

Authors should declare, if any, the roles of sponsors of the study:

1. Design of the study 2. Data collection, analysis and interpretation of the results 3. Writing the report

## CHECKLIST / CONTROL LIST

The checklist must be complete.

### What should be in the article;

—Editor to Presentation Page

—Title Page

- Ethical Status,
- “Conflict of Interest”
- Orcid numbers and author information should be on this page.

—Main Text

—Copyright Transfer Form

1. **Presentation page to the Editor:** It should be written by the responsible author addressed to the editor. Phone and E-mail must be added. The title, short name of the submitted article, *mamiş* Unpublished previously, has not been sent to any journal for review and is the original work of the authors ”should include a Conflict of Interest Statement“.
2. **Title page:** Turkish and English Article titles / Short titles, Authors and Institutions, Corresponding Author’s postal address and telephone, **Orcid no** (mandatory since 2019) and **E-mail** addresses of all authors. **Special names and lowercase letters should be used in the title.**
3. **Main pages of the article:** Turkish and English Article Titles / Short Titles, Turkish and English Abstract and Keywords, Article Text, References, Table and Figure Titles, Tables. **This page will not contain author names or institution information.**
4. **Font:** Titles should be “Times New Roman 12 and 12 pt, with 11 pt, double-spaced line spacing and 2.5 cm indentation in all areas.
5. **Abstract:** Turkish abstract should start with ÖZ; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**”. The English abstract should begin with the title ABSTRACT and include the sections “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**”.
6. **Keywords** should be added under the abstract in “**Keywords**”, under “**Abstract**”. Keywords should be at least 3, at most 6 words / words, separated by commas, and should be MeSH-compliant.
7. **Material and Method** section should indicate the approval of the **Ethics Committee** (it is recommended to include the place, date, ethics committee number). In articles that do not require Ethics Committee Approval, it should be stated that the Approval / Permission of the Institution has been obtained (in order to avoid Conflict of Interest). Related documents should be sent on request. It should be noted that the author (s) is responsible for ethical problems.
8. Statistical terms (such as p, r,  $\alpha$ ) should **not** be used in the discussion.
9. “**Financial Support / Conflict of Interest Status**”; should be stated before the bibliography and “**Acknowledgment**” should be written before the bibliography.
10. **References Representation;** should be as detailed in the spelling rules. Journal’s number number “(2)” **is not** in bibliography. In articles with up to six authors, the names of all authors should be written (with the first letter of surname and first name), and for articles with seven or more authors, the first three authors should be cited as et al (et al.). The name of the manuscript should be in the form of sentence usage (**except for special names and first letter**). **The journal should be given a short name.** A space must be left between the punctuation marks after the journal name.
11. Tables, Graphs, Pictures and Figures should be placed under a separate title after the bibliography. **Figures / Images** (at least 300 dpi resolution, must be **jpeg** file) and **Tables** should be submitted as one or more separate files.
12. **Copyright Transfer Form:** Must be filled in the original language of the manuscript. It must be signed by all authors. In the absence of the signature of all authors, the **Corresponding Author** may take responsibility and sign on behalf of all authors.

### YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE GÖNDERME KURALLARI

#### YAZARLARA BİLGİ

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** hakemli, açık erişimli, periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/archive> web adresinden ve **Dergipark** web sayfasından tüm sayılara ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez (**Mart, Haziran, Eylül, Aralık**) yayımlanmaktadır. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait **Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi** ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, **DergiPark** web sitemizden (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>) okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isteriz. Makale işletim sisteminde ve atıflarda derginin İngilizce adı kullanılacaktır.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** kapsam olarak tıbbın ve tıpla ilgili sağlık bilimlerinin her branşı ile ilgili retrospektif / prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve teknik yazıları yayımlayan bilimsel, hakemli bir dergidir. Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe gönderilen makalelerde ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords olmalı, İngilizce olarak gönderilen makalelerde de ayrıca Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler olmalıdır. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac> web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

#### DERGİ ADI

**Journal of Medicine and Palliative Care**

#### DERGİ ADININ KISALTMASI

**J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac**

#### YAZIŞMA ADRESİ

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new> linkine girilerek gönderilmelidir.

#### MAKALE GENEL YAZIM KURALLARI

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

#### EDİTÖRİYEL ÖN KONTROL DEĞERLENDİRMESİ

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen yazılar format ve intihal açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya yayıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

## BİLİMSEL VE ETİK SORUMLULUK

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'in yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (**WAME**)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (**COPE**)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (**CSE**)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (**EASE**) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (**NISO**)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](https://doaj.org/bestpractice))) uygundur.

Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "**Gereç ve Yöntem**" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin **Bilgilendirilmiş Onam Formu**'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen makalelerdeki çalışmaların **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makale yazarlar tarafından **akademik intihal önleme programından** geçirilmelidir. Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Tüm makale başvuruları intihal araştırılması için taranmalı ve sonrasında dergi sistemine yüklenmelidir. İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu **COPE** yönergelerine uygun olarak hareket eder. Bakınız: **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Yazar olarak listelenen her bireyin **Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org))** tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. **ICMJE** yazarlığın aşağıdaki 4 kriteri dayanmasını önerir: (1) Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması (2) Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götüreceği şekilde katkı sağlanması (3) Yayımlanacak kopyanın son onayı (4) Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma.

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir. Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Yayın kurulu yazarlık şartlarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Editör Kurulu'na bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, **ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu**, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Editör Kurulu tarafından **COPE** ve **ICMJE** yönergeleri kapsamında çözümlenecektir. Derginin Editör Kurulu, tüm itiraz durumlarını **COPE** kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerektiğinde, dergi içinde çözülemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir. Yazarlar, dergiye bir makale gönderirken, yazıların telif haklarını **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e devretmiş olmayı kabul ederler. Yazı yayımlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayımlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir. **Journal of Medicine and Palliative Care'de (JOMPAC)** yayımlanan makalelerde belirtilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.



## MAKALE “BAŞKA BİR YERDE YAYIMLANMAMIŞTIR” İBARESİ

Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

## YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

**Telif Hakkı Devir Formu** (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/file/3177/show>) linkinden temin edilebilir. Makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, makale (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>) adresi üzerinden yüklenirken on-line olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

## YAZIM DİLİ KONTROLÜ

Derginin yayın dili **Türkçe** ve **İngilizce**'dir, makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu nedenle Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org.tr](http://www.tdk.org.tr) adresi ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce Abstract gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanımız ve redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

## İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

Tüm prospektif, deneysel ve retrospektif araştırma makaleleri istatistik yönünden (gerekirse istatistik uzmanı tarafından) değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

## YAYIMA KABUL EDİLMESİ

Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak yayım sırasına alınır. Her yazı için bir **Doi** numarası alınır.

## MAKALE YAZIM KURALLARI

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve başlık yazıları (Makale Adı, Öz, Abstract, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, araştırma makalesi 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

## Yazının Bölümleri

### 1. Editöre Sunum Sayfası

**Journal of Medicine and Palliative Care (Tıp ve Palyatif Bakım Dergisi)**'de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığı ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığı, “**Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**” durumu, dil ve istatistik kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

### 2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, araştırma makalesi, deneysel çalışma, olgu sunumu, derleme vs.). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1'den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Başlık sayfasında her yazarın **Orcid no** bilgisi, **e-posta** adresi olmalıdır. Bu sayfada Sorumlu Yazar belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan Sözlü veya Poster bildiriler başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmelidir.

### 3. Makale Dosyası

**Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır**, bu bilgiler sadece başlık sayfasında olmalıdır.

**Başlık:** Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemeli, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Öz: Türkçe ve İngilizce (Abstract) yazılmalıdır. Araştırma makalelerinde Öz; Amaç, Gereç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerine ayrılmalı ve 400 kelimeyi geçmemelidir. Derleme, olgu sunumları ve benzerlerinde Öz; kısa ve tek paragraflık olmalı, derlemelerde 300, olgu sunumlarında 250 kelimeyi geçmemelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Türkçe Öz'ün ve İngilizce Abstract'ın sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce Anahtar Kelimeler (Keywords) “**Medical Subject Headings (MESH)**”e uygun ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)) olarak verilmelidir. Türkçe Anahtar Kelimeler “Türkiye Bilim Terimleri” ne uygun olarak verilmelidir ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

**Şekil, Fotoğraf, Tablo ve Grafikler:** Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlenin sonunda belirtilmeli, metin içine yerleştirilmemeli, kaynaklardan sonra metin sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir. Resim / fotoğraf jpeg ve en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır.

**Metin Bölümleri:** Yayınlanmak üzere gönderilecek yazı örnekleri şu şekildedir.

**Editöriyel Yorum / Tartışma:** Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

**Araştırma Makalesi:** Prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilmektedir. Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar.

**Derleme:** Davet edilen yazarlar tarafından veya doğrudan hazırlanabilir. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

**Olgu Sunumu:** Tanı ve tedavide farklılık gösteren veya nadir görülen makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Öz (yaklaşık 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir.

**Editöre Mektup:** Dergide son bir yıl içinde yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve Öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

**Eğitim:** Derginin kapsamı içinde güncel konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

**Kitap Değerlendirmeleri:** Derginin kapsamı içinde güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

## KAYNAKALRDAN HEMEN ÖNCE BELİRTİLMESİ GEREKENLER

### ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı (Eğer gerkeiyorsa):** “Çalışma için ..... Etik Kurulu’ndan .....tarih ve ..... sayı /karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır (Olgu sunumlarında ve kişilerle yapılan prospektif çalışmalarda mutlaka olmalıdır. Eğer çalışma retrospektif ise: “Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** “Harici çift kör hakem değerlendirmesi” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Çıkar Çatışması:** “Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Finansal Destek:** “Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Yazar Katkıları:** “Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Teşekkür Yazısı:** Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

**Kaynaklar:** Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar (soyadı ve adının ilk harfi olacak şekilde olmalı, yazar isimleri birbirinden virgül ile ayrılmalı) belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmeli, makale ismi (Tümce şeklinde sadece cümlelerin ilk harfi ve özel isimlerin ilk harfi büyük olacak), kısa dergi adı, yıl, cilt, kısa sayfa no (15-8. şeklinde olacak, 15-18 olmayacak) eklenmeli ve noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya Doi numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları **Cumulated Index Medicus**'ta kullanılan stile uymalıdır (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). Kaynak sayısının araştırma makalelerinde 40, derlemelerde 60, olgu sunumlarında 20, editöre mektupta 10 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

#### 4. Şekil, Grafik, Resim ve Tablo Başlıkları

Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır. Her biri ayrı bir görüntü dosyası (en az 300 dpi çözünürlükte, jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra Dizginin ilk düzeltme nüshası sorumlu yazara e-posta yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-posta ile yayın idare merkezine bildirecektir.

#### Kaynak Yazım Örnekleri

##### Dergilerden yapılan alıntı:

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çıfci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3: 15-8 (15-18 değil).

##### Kitaptan yapılan alıntı:

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

##### Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

##### Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998: 1-10.

##### Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise:

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

##### Doktora/lisans tezinden alıntı:

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatics, Ankara; 1992.

##### Bir internet sitesinden alıntı:

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, erişim tarihi detaylı olarak verilmelidir.

##### Doi numarası vermek:

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi:10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

"Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayımlanmadığını ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim." Bu 400 kelimeye kadar olan özlere hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimler içerir.

## Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı
2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması
3. Raporun yazılması

## KONTROL LİSTESİ

Kontrol listesindekiler eksiksiz yapılmalıdır.

### [Makalede mutlaka olması gerekenler;](#)

—Editöre Sunum Sayfası

—Başlık Sayfası

- Etik Durum,
- “Çıkar Çatışması Durumu” belirtir cümle,
- Orcid numaraları ve yazar bilgileri bu sayfada olmalıdır.

—Ana Metin

—Telif Hakkı Devri Formu

1. **Editöre Sunum Sayfası:** Sorumlu Yazar tarafından editöre hitaben yazılmış olmalıdır. Telefon ve E-posta eklenmelidir. Gönderilen makalenin adı, kısa adı, “Daha önceden yayımlanmamış, şu an herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere gönderilmemiştir ve yazarların kendi orijinal çalışmasıdır” ibaresi, “Çıkar Çatışması Beyanı” içermelidir.
2. **Başlık sayfası:** Türkçe ve İngilizce Makale başlıkları / Kısa başlıklar, Yazarlar ve Kurumları, Sorumlu Yazar posta adresi ve telefon, tüm yazarların **Orcid no** (2019 yılından itibaren zorunludur) ve **E-posta** adresleri. **Başlıkta özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır.**
3. **Makalenin Ana Metin sayfaları:** Türkçe ve İngilizce Makale Başlıkları / Kısa Başlıklar, Türkçe ve İngilizce Öz / Abstract ve Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil Başlıkları, Tablolar. **Bu sayfada yazar isimleri, kurum bilgileri olmayacaktır.**
4. **Yazı tipi:** Başlıklarda “Times New Roman” ve 12 punto olmalı, makalenin diğer kısımlarında 11 punto, çift boşluklu satır arası ve tüm alanlarda 2,5 cm girinti ayarıyla yazılmalıdır.
5. **Öz / Abstract:** Türkçe özet **ÖZ** ile başlamalı; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**” kısımlarını içermelidir. İngilizce özet **ABSTRACT** başlığıyla başlamalı “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**” kısımlarını içermelidir.
6. **Anahtar Kelimeler / Keywords:** Türkçe Öz kısmının altına “**Anahtar Kelimeler**”, İngilizce “Abstract” kısmının altına “**Keywords**” (birleşik) halde eklenmelidir. Anahtar kelimeler en az 3, en çok 6 kelime / sözcük olmalı, birbirlerinden virgülle ayrılmalı ve MeSH'e uygun olmalıdır.
7. **Gereç ve Yöntem** kısmında **Etik Kurul Onayı** alındığı (Alındığı yer, tarih, etik kurul no olacak şekilde yazılması önerilir) belirtilmelidir. Etik Kurul Onayı gerektirmeyen makalelerde Kurum Onayı / İzni alındığı (Çıkar Çatışması olmaması için) belirtilmelidir. İlgili belgeler talep edildiğinde gönderilmelidir. Etik problemlerde sorumluluğun yazar(lar)da olduğu unutulmamalıdır.
8. Tartışmada istatistiksel terimler (p, r,  $\alpha$  gibi) **kullanılmamalıdır.**
9. “**Maddi Destek / Çıkar Çatışması Durumu**” kaynakçadan önce belirtmeli, “**Teşekkür Yazısı**” varsa kaynakçadan önce yazılmalıdır.
10. **Kaynak Gösterimi;** yazım kurallarında detaylı anlatıldığı gibi olmalıdır. Derginin sayı numarası “(2)” parantez içinde olacak şekilde bizim kaynakça gösterimimizde **bulunmamaktadır.** Altı yazara kadar yazarı olan makalelerde bütün yazarların adı yazılmalı (Soyadı ve Adının ilk harfi olacak şekilde), yedi ve daha üstü yazarlı makalelerde ilk üç yazar, et al (ve ark.) şeklinde kaynak gösterilmelidir. Makalenin adı Tümce kullanımı şeklinde (**özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır**) olmalıdır. **Derginin kısa adı verilmelidir.** Dergi adından sonraki noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır.
11. Tablo, Şekil ve Resimler ayrı bir başlık altında kaynakçadan sonra yerleştirilmelidir. **Şekil / Resim** (En az 300 dpi çözünürlükte, **jpeg** dosyası olmalıdır) ve **Tablolar** ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
12. **Telif Hakkı Devri Formu:** Makalenin asıl dilinde doldurulmalıdır. Tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır. Tüm yazarların imzasının olmadığı durumlarda **Sorumlu Yazar** tüm yazarlar adına sorumluluğu alarak imzalayabilir.