



ISSN 2146-4006

Bozok Medical Journal

Cilt: 12, Sayı: 2, Haziran 2022

BOZOK TIP DERGİSİ

Volume: 12, Issue: 2, June 2022

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır

Official Journal of Yozgat Bozok University Medical Faculty

BOZOK TIP DERGİSİ



Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Ferit ÇİÇEKÇİOĞLU

Yazı İşleri Müdürü

Doç. Dr. Sercan SARI

Editör

Prof. Dr. Levent IŞIKAY

Editör Başyardımcıları

Prof. Dr. İlknur HABERAL CAN

Prof. Dr. Mehtap HONCA

Prof. Dr. Volkan BALTACI

Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Vugar Ali TÜRKSÖY (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Esat ADIGÜZEL (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Emre GÖKÇEN (Yardımcı Editör)

Doç. Dr. Murat ÇAKIR (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Taylan ONAT (Yardımcı Editör)

Dr. Handan ONULAY (Temel Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Ayça ÇAKMAK (Yardımcı Editör)

Doç. Dr. Emine ÖKSÜZ (Hemşirelik Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Murat KORKMAZ (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Mahmud Mustafa Özkut (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Hasan Ali BAYHAN (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Dr. Nursen KARTAL (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Nesrin TURHAN (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Sercan SARI (Yazım Dil Editörü)

Prof. Dr. Ümit KOÇ (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Volkan Selmi (Yabancı Dil ve Son Okuma

Prof. Dr. Ayşe Gül ALTINTAŞ (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Editörü)

Doç. Dr. Çiğdem KADER (Dahili Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet CANIKLIOĞLU (İstatistik Editörü

Doç. Dr. Nermin TANIK (Dahili Tıp Alan Editörü)

ve Bilimsel Sekreter)

Dergimiz Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index) ve Türk Medline Ulusal Sağlık Bilimleri Süreli Yayınlar Veritabanı'na kayıtlıdır.

Yayın Türü / Type of Publication
Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Tasarım - Dizgi / Designing- Editing
Mehmet Kaan BAŞER / Mustafa ÇELİKKAYA

Mizanpaj / Layout
Mehmet Kaan BAŞER

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 12, Sayı 2, 2022

DANIŞMA KURULU

Ak Hakan, Yozgat	Durusoy Serhat, Yozgat	Onat Taylan, Yozgat
Anlar Ömer, Ankara	Ede Hüseyin, Katar	Ozan Zeynep Tuğba, Yozgat
Aral Yalçın, Yozgat	Ede Ghaniye, Katar	Özkan Akyüz Esra, Yozgat
Arıkan Fatma İnci, Yozgat	Ekim Hasan, Yozgat	Öztekin Ünal, Yozgat
Arslan Ergin, Yozgat	Er Zafer Cengiz, Yozgat	Öztürk Hayati, Sivas
Arslan Halil, Ankara	Erbay Ali Rıza, Ankara	Öztürk Kahraman, İstanbul
Atabek Didem, Ankara	Erbay Ayşe, Yozgat	Presmann Mark R, ABD
Ataseven Hilmi, Sivas	Erdem Senay Bengin, Yozgat	Polat Muhammed Fevzi, Yozgat
Ateş Yalım, Ankara	Eren Gök Şebnem, Yozgat	Sabah Özcan Seda, Yozgat
Atılğan Kıvanç, Yozgat	Fırat Selma, Ankara	Sarı Sercan, Yozgat
Aypar Ülkü, Yozgat	Göçmen Ayşe Yeşim, Yozgat	Sarıkaya Pervin, Yozgat
Banlı Oktay, Ankara	Gümüşlü Saadet, Antalya	Sarıçioğlu Levent, Antalya
Bakırtaş Hasan, Ankara	Günaydın İlhan, Almanya	Saydam Levent, Ankara
Başer Emre, Yozgat	Gürdal Canan, Ankara	Selmi Volkan, Yozgat
Bavbek Canıgür Nehir, Ankara	Gürdal Mesut, Ankara	Sevcan Levent, Yozgat
Bayhan Seray Aslan, Yozgat	Gürel Abdullah, Yozgat	Sipahi Mesut, Yozgat
Bayhan Hasan Ali, Yozgat	Gürel Gülhan, Yozgat	Solak Ahmet Şükrü, Yozgat
Boran Mediha, Yozgat	Haberal Can İlknur, Yozgat	Suher Mehmet Murat, Ankara
Boynueğri Süleyman, Ankara	Hacımusalar Yunus, Yozgat	Şen İlker, Ankara
Bozkurt Murat, Ankara	Hamamcı Mehmet, Yozgat	Talih Gamze, Yozgat
Börekeçi Elif, Yozgat	İmamoğlu M. Abdurrahim, Ankara	Tanık Nermin, Yozgat
Börekeçi Hasan, Yozgat	İnan Levent Ertuğrul, Yozgat	Tubaş Filiz, Kayseri
Caltekin İbrahim, Yozgat	İnandıkloğlu Nihal, Yozgat	Tuncer Baloş Burcu, Ankara
Canıklioğlu Aysen, Yozgat	İntepe Yavuz Selim, Yozgat	Turan Elif, Yozgat
Cengiz Gül Ferda, Yozgat	Kader Çiğdem, Yozgat	Turan Yaşar, Yozgat
Çakmak Ayça, Yozgat	Kahraman Fatih Ahmet, Yozgat	Tutkun Lütfiye, Yozgat
Çiçekçioğlu Ferit, Yozgat	Kantekin Yunus, Yozgat	Tutkun Engin, Yozgat
Çiftçi Bülent, Yozgat	Kantekin Ünal Çiğdem, Yozgat	Türksoy Vugar Ali, Yozgat
Çölgeçen Emine, Yozgat	Kara Mustafa, Yozgat	Ulukavak Çiftçi Tansu, Ankara
Dağıstan Hakan, Yozgat	Karaaslan Fatih, Kayseri	Ulusoy Tangül Sevgi, Yozgat
Daltaban İskender Samet, Yozgat	Karaaslan Özgül, Yozgat	Üstün Yaprak, Ankara
Demir Çaltekin Melike, Yozgat	Karacabey Sinan, İstanbul	Vural Sevilay, Yozgat
Demir Vahit, Yozgat	Karadöl Müjgan, Urfa	Yalvaç Ethem Serdar, Yozgat
Demirdaş Ertan, Yozgat	Korkmaz Murat, Yozgat	Yıldırım Tekin, Yozgat
Demirtürk Fazlı, Tokat	Külah Bahadır, Ankara	Yılmaz Neziha, Yozgat
Dinç Soykan, Yozgat	Marklund Marie, İsveç	Yılmaz Seher, Yozgat
Doğanyığıt Züleyha, Yozgat	Metin Bayram, Yozgat	

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 12, Sayı 2, 2022

YAYIN KURULU

Adıgüzel, Esat; Denizli
Altıntaş, Ayşegül; Ankara
Baltacı, Volkan; Ankara
Bayhan, Hasan Ali; Yozgat
Caniklioğlu, Ayşen; Yozgat
Caniklioğlu, Mehmet; Yozgat
Çakır, Murat; Yozgat
Çakmak, Ayça; Yozgat
Gökçen, Emre; Yozgat
Haberal Can, İlknur; Yozgat
Honca, Mehtap; Yozgat
Işıkkay, Levent; Yozgat
Kader, Çiğdem; Yozgat
Kartal, Nursen; İstanbul
Katar, Mehmet Kağan; İstanbul
Koç, Ümit; İstanbul
Korkmaz, Murat; Yozgat
Onat, Taylan; Malatya
Onulay, Handan; Ankara
Öksüz, Emine; Ankara
Özkoçak Turan, Işıl; Ankara
Özkut, Mahmud Mustafa; Afyon
Sarı, Sercan; Yozgat
Selmi, Volkan; Yozgat
Şimşek, Hülya; Yozgat
Tanık, Nermin; Yozgat
Turhan, Nesrin; Ankara
Türksoy, Vugar Ali; Yozgat

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlıklardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL ÇALIŞMA

1. Origanum Majorana Esansiyel Yağının Sıçanlarda Gentamisin Kaynaklı Nefrotoksisite Üzerindeki Koruyucu Etkisi (İNGİLİZCE MAKALE) 30-37
Abdullah ÖZDAŞÇI, Emin KAYMAK, Ali Tuğrul AKIN, Birkan YAKAN
2. Oruç Tutmanın Wavefront Aberometre Değerlerine Etkisi (İNGİLİZCE MAKALE) 38-44
Soner GÜVEN
3. Erken Tanıda "Ektopia Kordis" Yönetimi 45-48
Ahmet Emin MUTLU
4. Çocuk Kardiyoloji Uzmanına Kardiyak Üfürüm Nedeniyle Gönderilen Çocukların Ebeveynlerindeki Anksiyete Düzeyinin Değerlendirilmesi 49-56
Fatma BEŞİROĞLU ÇETİN, Ahmet İRDEM, Adem KARBUZ
5. Hepatosellüler Karsinoma Tanılı Hastalarda Etiyoloji ve Demografik Özellikleri (İNGİLİZCE MAKALE) 57-62
Özden ÖZDEMİR BAŞER, Nevin ORUÇ

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

1. The Protective Effect of Origanum Majorana Essential Oil on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats (ENGLISH ARTICLE) 30-37
Abdullah ÖZDAŞCI, Emin KAYMAK, Ali Tuğrul AKIN, Birkan YAKAN
2. The Effect of Religious Fasting on Wavefront Aberrometer Parameters (ENGLISH ARTICLE) 38-44
Soner GÜVEN
3. Management in Early Diagnosis of "Ectopia Cordis" 45-48
Ahmet Emin MUTLU
4. Evaluation of The Anxiety Level in The Parents Whose Children Were Sent to A Pediatric Cardiologist Due to A Cardiac Murmur 49-56
Fatma BEŞİROĞLU ÇETİN, Ahmet İRDEM, Adem KARBUZ
5. Etiology and Demographic Features in Patients With Hepatocellular Carcinoma (ENGLISH ARTICLE) 57-62
Özden ÖZDEMİR BAŞER, Nevin ORUÇ

THE PROTECTIVE EFFECT OF ORIGANUM MAJORANA ESSENTIAL OIL ON GENTAMICIN-INDUCED NEPHROTOXICITY IN RATS

Origanum Majorana Esansiyel Yağının Sıçanlarda Gentamisin Kaynaklı Nefrotoksisite Üzerindeki Koruyucu Etkisi

Abdullah ÖZDAŞÇI¹, Emin KAYMAK², Ali Tuğrul AKIN³, Birkan YAKIN¹

ABSTRACT

Objective: Gentamicin (GM) is an aminoglycoside antibiotic used in gram-negative bacterial infection. The use of gentamicin causes nephrotoxicity. Origanum majorana (OM) a plant, has powerful antioxidant and anti-inflammatory properties. The aim of this study is to determine the protective effects of OM on GM-induced nephrotoxicity in rats.

Material and Methods: Rats were divided into 6 groups (n=8): The Control group: was given olive oil, OM (0.32 ml/kg) group: was given by gavage OM (0.32 ml/kg) for 28 days, OM (0.64 ml/kg) group: was given by gavage OM (0.64 ml/kg) for 28 days, GM group: was given 100 mg/kg/day intraperitoneally GM from the 21st to the 28th day, OM (0.32 ml/kg) +GM group: was given by gavage OM (0.32 ml/kg) for 28 days and was given 100 mg/kg/day intraperitoneally GM from the 21st to the 28th day, OM (0.64 ml/kg)+GM group: was given by gavage OM (0.64 ml/kg) for 28 days and was given 100 mg/kg/day intraperitoneally GM from the 21st to the 28th day. Kidney tissues were evaluated histopathologically. The TUNEL method was used for evaluation of the apoptotic index. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and malondialdehyde (MDA) levels in the kidney tissue were measured by ELISA assay.

Results: Histopathological damage, TUNEL positive cell count and MDA level increased in the GM group compared to the Control group. Moreover, SOD and CAT levels decreased in the GM group. There was a decrease TUNEL positive cell count in OM (0.32 ml/kg) +GM and OM (0.64ml/kg) +GM groups compared to GM group.

Conclusion: As a result, OM can be used as a protective agent to reduce kidney damage by suppressing apoptotic pathways and by increasing antioxidant capacity.

Keywords: *Gentamicin; Origanum Majorana; Oxidative Stress; Kidney Damage.*

ÖZET

Amaç: Gentamisin (GM), gram-negatif bakteriyel enfeksiyonda kullanılan bir aminoglikozid antibiyotiktir. Fakat GM kullanımı nefrotoksisiteye neden olmaktadır. Origanum majorana (OM), güçlü antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir bitkidir. Bu çalışmanın amacı, OM'nin sıçanlarda GM kaynaklı nefrotoksisite üzerindeki koruyucu etkilerini belirlemesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla, sıçanlar 6 gruba ayrıldı (n = 8): Kontrol grubu: Sadece zeytinyağı verilen grup, OM (0,32 ml/kg) grubu: 28 gün boyunca OM (0,32 ml/kg/gavaj) verilen grup, OM (0,64 ml/kg) grubu: 28 gün boyunca OM (0,64 ml/kg/gavaj) verilen grup, GM grubu: 21-28. günler arasında 100 mg/kg/gün/i.p. GM verilen grup, OM (0,32 ml/kg) + GM grubu: 28 gün boyunca OM (0,32 ml/kg/gavaj) ile 21-28. günler arasında 100 mg/kg/gün/i.p. GM verilen grup, OM (0,64 ml/kg) + GM grubu: 28 gün boyunca OM (0,64 ml/kg) ve 21. günden 28. güne kadar 100 mg/kg/gün/i.p. GM verilen grup. Böbrek dokuları histopatolojik olarak değerlendirildi. Apoptotik indeksin değerlendirilmesi için TUNEL yöntemi kullanıldı. Böbrek dokusundaki süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri ELISA testi ile belirlendi.

Bulgular: GM grubunda histopatolojik hasar, TUNEL pozitif hücre sayısı ve MDA düzeyi kontrol grubuna göre arttı. Ayrıca, GM grubunda SOD ve CAT seviyeleri azaldı. OM (0,32 ml / kg) + GM ve OM (0,64ml / kg) + GM gruplarında GM grubuna göre TUNEL pozitif hücre sayısında azalma oldu.

Sonuç: Sonuç olarak OM, apoptotik yolları baskılayarak ve antioksidan kapasiteyi artırarak böbrek hasarını azaltmak için koruyucu bir ajan olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Gentamisin; Origanum Majorana; Oksidatif Stres; Böbrek Hasarı.*

¹Institute of Medical Sciences,
Turhan Baytop Street,
Erciyes University,
Talas,
Kayseri,
TÜRKİYE.

²Histology-Embryology Department,
Faculty of Medicine,
Yozgat Bozok University,
Yozgat,
TÜRKİYE.

³Biology Department,
Faculty of Science,
Erciyes University,
Talas,
Kayseri,
TÜRKİYE.

Abdullah ÖZDAŞÇI, Dr.
(0000-0003-0463-0512)

Emin KAYMAK, Dr.
(0000-0002-3818-2693)

Ali Tuğrul AKIN, Dr.
(0000-0002-1408-8571)

Birkan YAKIN, Dr.
(0000-0002-5456-4579)

İletişim:

Dr. Ali Tuğrul AKIN
Research assistant, Erciyes University,
Biology Department, Faculty of Science,
Yenidoğan, Turhan Baytop Street,
38280 Talas, Kayseri, TÜRKİYE

Geliş tarihi/Received: 21.03.2021

Kabul tarihi/Accepted: 25.05.2021

DOI: 10.16919/bozoktip.900785

Bozok Tıp Derg 2022;12(2): 30-37

Bozok Med J 2022;12(2): 30-37

INTRODUCTION

Aminoglycoside antibiotics are frequently used in serious infections of the abdomen and urinary tract. One of these antibiotics is Gentamicin (GM). GM is still considered an important aminoglycoside group antibiotic in the treatment of life-threatening gram-negative bacterial infections. On the other hand, besides being used effectively in the clinic for a long time, its nephrotoxic effect remains an important problem (1). The nephrotoxic effect of GM is caused by the proximal accumulation in the kidneys, and 'tubular necrosis' occurs, and then an increase in plasma creatinine and blood urea levels are observed (2). It has been demonstrated in experimental studies that kidney damage and renal dysfunction occurred in the long-term use of GM (3, 4). GM has been shown to cause apoptosis, inflammation and oxidative stress as well as renal tubular damage (5, 6). GM increases ROS and reduces antioxidant capacity (7).

Reactive oxygen species (ROS) cause the production of hydrogen peroxide (H₂O₂) and hydroxyl radicals (OH) that can attack DNA, oxidize it and finally trigger apoptotic pathways in both normal and tumoral tissue cells (8). Moreover, oxidative stress leads to lipid peroxidation (LPO) in the cell through the production of ROS. The endogenous antioxidant system (glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase) aims to neutralize ROS. However, excessive formation of ROS consumes endogenous antioxidants and leads to peroxidation of membrane lipids and increases the oxidation of proteins (9). Formation of excessive ROS, the debilitation of the antioxidant defense system and lipid peroxidation of bio-membranes may cause the upregulation of inflammatory pathways and excessive releasing of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Origanum majorana (OM), which is still used today for its therapeutic effects, has been widely used in Anatolia as a spice and to treat various diseases in ancient times. It is stated that carvacrol, which stands out as the main component, plays an important role in antibacterial, antifungal, anthelmintic, insecticidal, analgesic and antioxidant (10, 11). In some research on the protective effect of OM in rat and mouse kidneys; OM has been shown to reduce the damage to kidney tubules (12, 13). The literature review shows that not enough work on OM attracts attention.

In this study, we aimed to investigate the potential therapeutic effects of OM essential oil on GM-induced nephrotoxicity in rats by investigating oxidative stress and apoptosis. For this purpose, significant kidney damage was induced by GM, and OM administrations were performed to eliminate the hazardous effects of GM. Furthermore, histopathological, immunohistochemical, and biochemical changes were evaluated to determine the effects of GM and OM.

MATERIALS AND METHODS

Drugs

Gentamicin

Gentamicin was purchased from a pharmacy as GENTEKs (80 mg ampules), comprising gentamicin sulfate. Any preparation method was not performed for the preparation of the gentamicin because it is sold as a liquid form in ampules and it is ready for the intraperitoneal injection.

Essential Oil Of Origanum Majorana

Origanum majorana essential oil was purchased from Botanika Agricultural Products Cosmetic Food, Oil Industry, and Marketing, which is a company providing agricultural products, along with a report of essential oil components. Report of essential oil components was issued by the Western Mediterranean Agricultural Research Institute Directorate of Food Medicinal and Aromatic Plants Research Laboratory, upon the request of the firm mentioned above dated 14.10.2015, with the number 34 dated 22.10.2015 and the components of Origanum majorana essential oil was given in Table 1.

Experimental Procedure

The experimental protocol of this study was accepted by the Erciyes University's Experimental Animal and Local Ethics' Committee with number 15/154/2015. In this study, all the animals received human care according to standard guidelines. In this study, 48 male Wistar albino rats (9 weeks old, weighing 200-250 gr) were obtained from Hakan Cetinsaya Experimental and Clinic Research Center, Erciyes University, Kayseri, Türkiye. Rats were kept at room temperature (20 - 24 ° C) for 12 hours light/12 hours dark cycle and ambient humidity for the duration of the experiment. Standard

chow and tap water were given to animals ad libitum. At the beginning of the experiment, the rats randomly divided into five groups as follows;

The Control group (n=8): was given olive oil. OM (0.32 ml/kg) group (n=8): was given by gavage OM (0.32 ml/kg) for 28 days. OM (0.64 ml/kg) group (n=8): was given by gavage OM (0.64 ml/kg) for 28 days. GM group (n=8): was given 100 mg/kg/day intraperitoneally GM from the 21st to the 28th day. OM (0.32 ml/kg) +GM group (n=8): was given by gavage OM (0.32 ml/kg) for 28 days and was given 100 mg/kg/day intraperitoneally GM from the 21st to the 28th day. OM (0.64 ml/kg) +GM group (n=8): was given by gavage OM (0.64 ml/kg) for 28 days and was given 100 mg/kg/day intraperitoneally GM from the 21st to the 28th day.

At the end of the experiment, animals were anesthetized with 30 mg/kg ketamine and 4 mg/kg xylazine and they were sacrificed. After sacrifice, kidney tissues were extracted from the animals for the histopathological and TUNEL examinations. For later biochemical assays, tissue samples were kept at -80 °C.

Histopathological Evaluation

Kidney sections of 5-6 µm from paraffin blocks were left in the oven for a certain period of time using histological methods, then paraffin was removed with xylene and passed through graduated alcohol series and diluted. Sections hematoxylin and eosin (H + E) was performed to see the general histological structure. Periodic acid schiff (PAS) staining was performed to investigate the microvilli and basal membrane in tubule epithelium. Sections were stained with hematoxylin and eosin

(H&E) and periodic acid Schiff (PAS), photographs were taken with a light microscope (Olympus BX51, Center Valley, PA).

Apoptosis (TUNEL) Staining

Apoptotic cells in the sections taken from the subjects were determined using the Roche brand In Situ Cell Detection Apoptosis Fluorescein Kit. The staining was performed according to the kit procedure. Kidney sections taken at a thickness of 5 µm were deparaffinized and then rehydrated and washed twice with PBS for 5 minutes. Then, 270° C in a microwave oven in 0.01 M 5% sodium citrate buffer for antigen recovery was left for 5 minutes, then allowed to cool at room temperature for 10 minutes. Tissues washed with PBS for 3x5 minutes were then placed in the moisture chamber at 37.0° C with the TUNEL reaction mixture coming out of the kit and incubated in the oven for 75 minutes. Tissues washed 2 times for 5 minutes with PBS were contrasted with DAPI (4', 6-diamidino-2-phenylindole). Tissues sealed with glycerol closure solution were visualized on the Olympus BX51 fluorescent microscope at a wavelength of 450-500 nm. For the apoptotic index, apoptotic cells in ten different areas were counted in the 40x objective from each section.

Biochemical Analysis

The kidney tissue superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and malondialdehyde (MDA) levels were measured by using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. For this purpose, kidney samples

Table 1. Gas Chromatography with Flame Ionization Detection-Mass Spectrometry(GC-MS/FID) analyze of the Origanum majorana essential oil.

Analyze Results (%)					
No	Name of component	Component quantity (%)	No	Name of component	Component quantity (%)
1	α-Pinene	0.65	9	Linalool	6.60
2	α-Thujene	0.86	10	Terpinen-4-ol	0.69
3	β-Myrcene	1.41	11	βCaryophyllene	1.05
4	α-Terpinene	1.12	12	Aromadendrene	0.33
5	β-Phellandrene	0.47	13	α-Terpineol	0.65
6	γ-Terpinene	3.64	14	Borneol	0.48
7	Cymene	4.38	15	Thymol	1.22
8	Trans-Sabinene hydrate	0.28	16	Carvacrol	76.17

stored -80 degrees were used. The samples were homogenized on ice and then centrifuged to remove supernatants. 150 microliters of the supernatant were taken into eppendorf tubes separately for each group. For analysis, Superoxide dismutase (SOD) (Cat. No: 201-11-0169, Sun Red Biological Technology), Catalase (CAT) (Cat. No: 201-11-5106, Sun Red Biological Technology) and Malondialdehyde (MDA) (Cat. No: 201-11-0157, Sun Red Biological Technology) ELISA kits were used. In standard preparation, standard diluent was added to 5 tubes. Then 120 microliters of standard solution were added to the first tube and mixed. After then, 120 microliters from the previous tube were added to the other 4 tubes respectively. 40 microliters of 150 microliters from the supernatant were added to the samples section. Then, we added 10 microliters of antibody to the samples. We added 50 microliters of streptavidin HRP to both samples and standard section. then, incubated 60 minutes at 37 degrees Celsius oven. We washed plate five times and added chromogen solution A, B. We put it in a 37-degree oven for 10 minutes. Afterwards, we added stop solution and measured the optical density (OD) under 450 nm wavelength within 10 minutes.

Statistical Analysis

All statistical analyses were carried out by using GraphPad Prism version 7.00 for Mac, GraphPad Software, La Jolla, California, USA. D’Agostino Pearson omnibus test was used to identify the normal distribution of the data. In the case of normal

distribution, quantitative variables were compared using one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey’s post-hoc test. Kruskal Wallis test and Tukey’s post-hoc test were used for comparing the quantitative with the abnormal distribution. The data were expressed as the mean of normalized data±standard deviation of the mean. p<0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

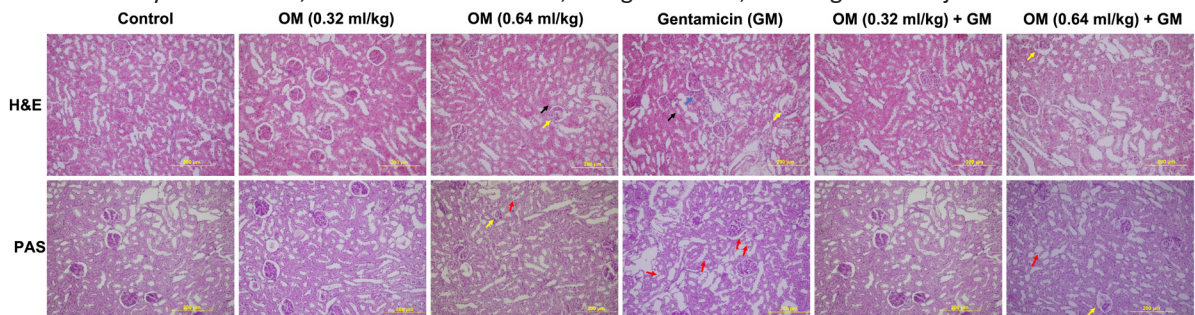
Histopathological Results

Kidney H&E and PAS staining histopathology images are shown in Figure 1. Normal histological structures were observed in the kidney tissue of the control group. In OM (0.32 ml/kg) and OM (0.64 ml/kg) groups, there was no significant difference in kidney tissue from the control group. Glomerular degeneration, proximal tubule dilatation, and mononuclear cell infiltration were seen in the GM group. In addition, when examined with PAS staining, it was observed that basal membrane degeneration in the GM group increased significantly when compared to Control and OM (0.32 ml/kg) groups. Kidney damage decreases in OM (0.32 ml/kg) +GM group. There is also a relative decrease in OM (0.64 ml/kg) +GM group.

OM Ameliorates Gentamicin-Induced Apoptosis

TUNEL staining was performed to determine apoptotic cells in kidney tissue. In the GM group, the number of TUNEL-positive cells increased significantly compared to the Control group (p<0.05). There was a significant decrease in the number of TUNEL-positive cells in

Figure 1. H&E and PAS staining in the kidney tissues. In the Control, OM (0.32 ml/kg), OM (0.64 ml/kg), OM (0.32 ml/kg) +GM and OM (0.64 ml/kg) +GM groups is seen healthy kidney tissue. The following structures were seen pathologically in the GM group; Glomerular degeneration (yellow arrow), proximal tubule dilatation (black arrow), mononuclear cell infiltration (blue arrow), and basal membrane degeneration (red arrow). Magnification: x200. H&E:Hematoxylin and eosin, PAS:Periodic acid Schiff, GM:gentamicin, OM:origanum majorana



the OM (0.32 ml/kg) +GM and OM (0.64 ml/kg) +GM groups compared to the GM group.

Biochemical Results

The biochemistry results are shown in Table 2 and Figure 3. CAT and SOD activity showed a relative decrease in the GM group compared to the control group. In contrast, in OM (0.32 ml/kg) +GM group, CAT and SOD activity increased relatively compared to the GM group, while OM (0.64 ml/kg) +GM group did not change significantly. MDA level increased in the GM group compared to the Control group. In the OM (0.32 ml/kg) +GM and OM (0.64 ml/kg) +GM groups, MDA level does not differ much compared to GM group.

DISCUSSION

Nephrotoxicity usually results from the use of

chemotherapy agents (14). Nephrotoxicity caused by drugs generally develops due to their accumulation in the kidney cortex (15). Gentamicin (GM) is sugar and polycationic antibiotic that is attached to a 6-membered aminocyclitol ring by glycosidic bonds (16). Nephrotoxicity due to aminoglycoside occurs directly in the form of tubular damage and reduced glomerular filtrate ratio. In some studies, it has been shown that aminoglycoside can be directly involved in acute renal failure and membrane lipid peroxidation due to antibiotics (17). GM has been shown to induce apoptosis, oxidative stress and inflammation in kidney tubular epithelial cells (18, 19). Origanum majorana (OM) has a high antioxidant capacity due to its polyphenolic compounds. It has an important place in alternative medicine (20). In this study, we investigated

Table 2. Kidney tissue levels of SOD, CAT and MDA levels among experimental groups.

Groups	Control	OM (0.32 ml/kg)	OM (0.64 ml/kg)	Gentamicin (GM)	OM (0.32 ml/kg) + GM	OM (0.64 ml/kg) + GM	p
CAT (ng/mg)	27.78±4.95	30.05±3.81	29.53±7.95	26.73±2.41	30.15±4.34	30.2±8.64	0.856
SOD (ng/mg)	4.43±0.67	4.89±0.5	4.26±0.47	3.95±0.56	3.99±0.34	3.99±0.71	0.046
MDA (nmol/mg)	1.30±0.45	1.42±0.31	1.54±0.2	1.54±0.27	1.61±0.21	1.55±0.33	0.567

All data are expressed as the mean±SD. p <0.05 was considered as significant.

Abbreviations: GM, gentamicin; OM, Origanum majorana; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; MDA, malondialdehyde.

Figure 2. TUNEL staining of the kidney tissue. Control (n = 8), OM (0.32 ml/kg) (n = 8), and OM (0.64 ml/kg) (n = 8), normal kidney tissue were observed compared to GM group; GM (n = 8) group, TUNEL-positive cells (yellow arrow) were mainly observed in the kidney tissue; OM (0.32 ml/kg) +GM (n=8) and OM (0.64 ml/kg) +GM (n=8) groups, decrease in TUNEL-positive cells was observed. Magnification: x400. GM:gentamicin, OM:origanum majorana

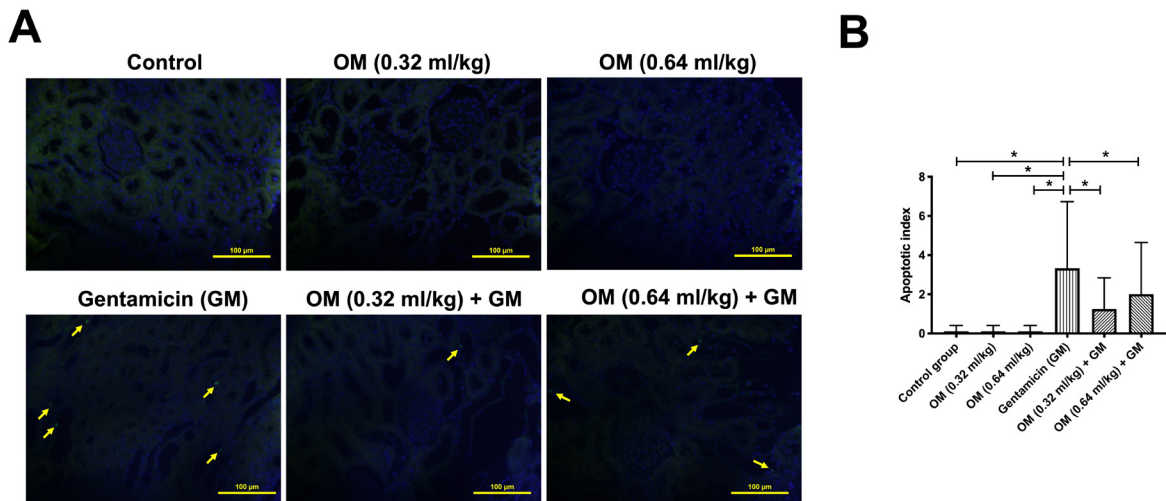
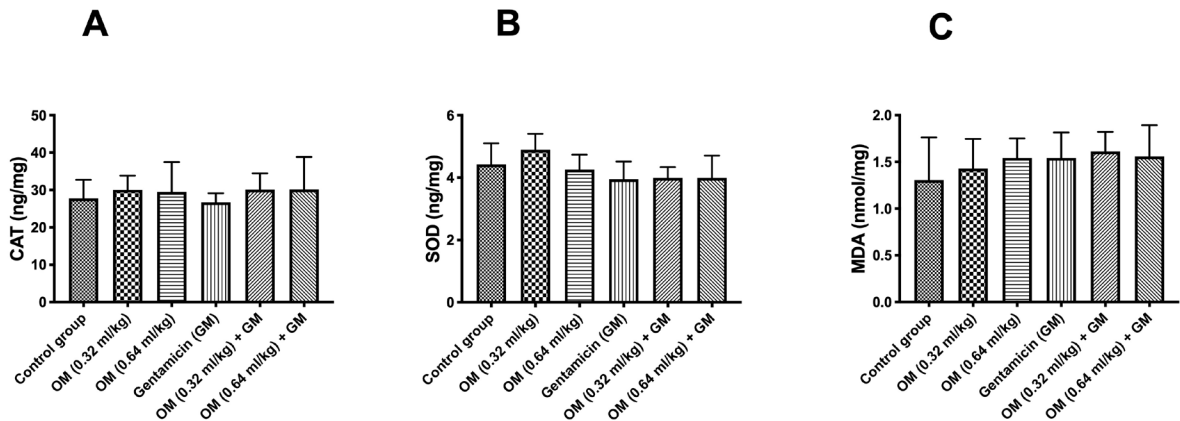


Figure 3. A-C. Measurements of the kidney tissue CAT (A), SOD (B) and MDA (C) levels obtained by ELISA assay and statistical analysis of them in experimental groups. A relative decrease in the kidney CAT and SOD level were determined in the GM group compared to the Control group. In the OM (0.32ml/kg) +GM group, an increase was detected in the kidney CAT and SOD level compared to GM group. However, OM (0.64ml/kg) +GM group did not show a difference in terms of these parameters. Kidney tissue MDA level increased in the GM group compared to Control group. In the OM (0,32ml/kg) +GM and OM (0,64ml/kg) +GM groups, MDA level does not differ much compared to GM group. CAT:catalase, SOD:superoxide dismutase, MDA:malondialdehyde, GM:gentamisin, OM:origanum majorana



the protective effect of OM in GM-induced nephrotoxicity through histopathology, apoptosis, and biochemical mechanisms.

Our histopathological findings show degenerations such as glomerular damage, necrosis, desquamation, hemorrhage, and dilatation, similar to GM-induced nephrotoxicity studies (21). In our study, it was observed that this damage decreased significantly in the groups treated with OM. Aminoglycosides from the proximal tubule are taken into the cell and play an important role in the formation of the damage (15). Necrosis and apoptosis occur as a result of the accumulation of aminoglycosides in the renal tubules (22). It has been shown in studies that a large number of apoptotic cells increased in renal tubular epithelial cells, especially in the cortex region, with GM-induced nephrotoxicity (23). In our study, the activation of the GM-induced apoptotic pathway significantly increased the number of apoptotic cells in tubular cells. With the application of OM (0.32 ml/kg) and OM (0.64 ml/kg), the number of renal apoptotic cells has decreased and can be effective in protecting against GM-induced renal tubular apoptosis. This feature is due to the anti-apoptotic and antioxidant properties of Origanum species in previous studies (24-26).

Oxidative stress leads to lipid peroxidation (LPO) in the cell through the production of ROS (27). The endogenous antioxidant system (glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase) aims to scavenge the ROS in many cell types in the body. However, excess ROS produced consumes endogenous antioxidants and leads to peroxidation of membrane lipids and increases the oxidation of proteins (9). Although GM-induced nephrotoxicity cannot be fully explained, many researchers have reported that the formation of ROS is important (28, 29). Stimulation of oxidative stress has an important place in GM-induced kidney damage. Because with the increase of ROS, antioxidant capacity decreases and MDA level and renal damage increase as a result of increased lipid damage (30, 31). These studies show that antioxidant enzymes such as SOD and CAT decrease in GM-induced nephrotoxicity and increase the level of lipid peroxidation product MDA. In our study, it was observed that OM (0.32 ml/kg) reduced oxidative stress and decreased MDA damage. Likewise, OM (0.32 ml/kg) has played an important role in antioxidant capacity by maintaining SOD and CAT activity. Studies have shown that it is important in cellular protection by stimulating the antioxidant system in kidney damage

and other organ injuries (32, 33). Many studies have been done with *Origanum vulgare* and this species has been shown to reduce tissue damage due to its antioxidant and anti-apoptotic properties (34, 35). We used *Origanum majorana* as a different species in our study. It is important because there is not much work on tissue damage of *Origanum majorana* in GM-induced kidney damage and other damage models. In the current study, we examined the effect of *Origanum majorana* (OM) on GM-induced nephrotoxicity using different doses. We observed that at the dose of OM applied as 0.32 ml/kg in kidney damage, both renal damages were reduced, and it was effective in antioxidant capacity. These results show that OM can be tried in various damage mechanisms and can be important in minimizing the damage.

Acknowledgment

No conflict of interest was declared by the authors. This project was supported by Erciyes University Scientific Research Projects Unit with number of TYL-2016-6433. This study was presented as abstract at the 15th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, Antalya, Türkiye.

KAYNAKLAR

1. Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connell ML, Loss LE, Talbot GH, et al. What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? *Ann Intern Med.* 1987 Dec;107:900-9
2. Al-Majed AA, Mostafa AM, Al-Rikabi AC, Al-Shabanah OA. Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res.* 2002 Nov;46:445-51.
3. Liu C, Kang Y, Zhang H, Zhu L, Yu H, Han C. Establishment of Simple and Routine Methods in Early Diagnosis of Gentamicin-Induced Kidney Injury Based on a Rat Model. *Biomed Res Int.* 2016;2016:7160903
4. Ogundipe DJ, Akomolafe RO, Sanusi AA, Imafidon CE, Olukiran OS, Oladele AA. *Ocimum gratissimum* Ameliorates Gentamicin-Induced Kidney Injury but Decreases Creatinine Clearance Following Sub-Chronic Administration in Rats. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017 Oct;22:592-602
5. Jia P, Teng J, Zou J, Fang Y, Jiang S, Yu X, et al. Intermittent exposure to xenon protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. *PLoS One.* 2013;8:e64329.
6. Apaydin Yildirim B, Kordali S, Terim Kapakin KA, Yildirim F, Aktas Senocak E, Altun S. Effect of *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *plicatum* ethanol extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017 Jun;18:501-11
7. Anandan R, Subramanian P. Renal protective effect of hesperidin on gentamicin-induced acute nephrotoxicity in male Wistar albino rats. *Redox Rep.* 2012;17:219-26.
8. Al-Dalaen, S. M.; Al-Qtaitat, A. I. Review article: oxidative stress versus antioxidants. *Am J Biosci Bioeng.* 2014;2:60-71.
9. Kumar A, Sasmal D, Sharma N. An insight into deltamethrin induced apoptotic calcium, p53 and oxidative stress signalling pathways. *Toxicology and Environmental Health Sciences.* 2015;7:25-34.
10. Novak J, Bitsch C, Langbehn J, Pank F, Skoula M, Gotsiou Y, M Franz C. Ratios of cis- and trans-Sabinene Hydrate in *Origanum majorana* L. and *Origanum microphyllum* (Benth) Vogel. *Biochem Syst Ecol.* 2000 Aug 1;28:697-704.
11. El-Ashmawy, I. M., El-Nahas, A. F., & Salama, O. M. (2005). Protective effect of volatile oil, alcoholic and aqueous extracts of *Origanum majorana* on lead acetate toxicity in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 Oct;97:238-43.
12. Perez Gutierrez RM. Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by *Origanum majorana* L. In Vitro and in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012:598638.
13. Soliman AM, Desouky S, Marzouk M, Sayed AA. *Origanum majorana* Attenuates Nephrotoxicity of Cisplatin Anticancer Drug through Ameliorating Oxidative Stress. *Nutrients.* 2016 May 5;8:264.
14. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol.* 2020 Apr 24;11:190-204.
15. Karahan I, Ateşşahin A, Yilmaz S, Ceribaşı AO, Sakin F. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology.* 2005 Nov 15;215:198-204.
16. Hancock RE, Raffle VJ, Nicas TI. Involvement of the outer membrane in gentamicin and streptomycin uptake and killing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 19:777-85.
17. Fauconneau B, Tallineau C, Hugué F, Piriou A. Gentamicin-induced kidney damage and lipid peroxidation in rats. *Toxicol Lett.* 1995 Mar;76:127-34.
18. Abd El-Lateef SM, El-Sayed EM, Mansour AM, Salama SA. The protective role of estrogen and its receptors in gentamicin-induced acute kidney injury in rats. *Life Sci.* 2019 Dec 15;239:117082
19. Helmy MM, Mounieir SM. Reno-protective effect of linagliptin against gentamicin nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Rep.* 2019 Dec;71(6):1133-9.
20. Pasavei AG, Mohebbati R, Boroumand N, Ghorbani A, Hosseini A, Jamshidi ST, et al. Anti-Hypolipidemic and Anti-Oxidative Effects of

- Hydroalcoholic Extract of Origanum majorana on the Hepatosteatosis Induced with High-Fat Diet in Rats. *Malays J Med Sci.* 2020; 27(1):57-69.
21. Hussain T, Gupta RK, Sweety K, Eswaran B, Vijayakumar M, Rao CV. Nephroprotective activity of Solanum xanthocarpum fruit extract against gentamicin-induced nephrotoxicity and renal dysfunction in experimental rodents. *Asian Pac J Trop Med.* 2012 Sep;5:686-91
22. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol.* 2017 Nov;32:2015-25
23. Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Thongnak LO, Wanchai K, Arjinajarn P, Chatsudthipong V, et al. Amelioration of Renal Inflammation, Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis Underlies the Protective Effect of Low Dosage of Atorvastatin in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity. *PLoS One.* 2016 Oct 11;11:e0164528.
24. Prasanna R, Ashraf EA, Essam MA. Chamomile and oregano extracts synergistically exhibit antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and renal protective effects in alloxan-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017 Jan;95:84-92
25. Shoorei H, Khaki A, Khaki AA, Hemmati AA, Moghimian M, Shokoohi M. The ameliorative effect of carvacrol on oxidative stress and germ cell apoptosis in testicular tissue of adult diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2019; 111:568-78.
26. Wang P, Luo Q, Qiao H, Ding H, Cao Y, Yu J, et al. The Neuroprotective Effects of Carvacrol on Ethanol-Induced Hippocampal Neurons Impairment via the Antioxidative and Antiapoptotic Pathways. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4079425.
27. Rana A, Singh S, Sharma R, Kumar A. Traumatic Brain Injury Altered Normal Brain Signaling Pathways: Implications for Novel Therapeutics Approaches. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17:614-29.
28. Abdelrahman RS, Abdelmageed ME. Renoprotective effect of celecoxib against gentamicin-induced nephrotoxicity through suppressing NFkappaB and caspase-3 signaling pathways in rats. *Chem Biol Interact.* 2020 Jan 5;315:108863.
29. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Nami MS. Vinpocetine Improves Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Mediators in Acute Kidney Injury. *Int J Prev Med.* 2019 Aug 12;10:142.
30. Al-kuraishy H, Al-Gareeb A, Al-Naimi M. Pomegranate protects renal proximal tubules during gentamicin induced-nephrotoxicity in rats. *J Contemp Med Sci,* 2019, 5: 35-40.
31. Nafiu AO, Akomolafe RO, Alabi QK, Idowu CO, Odujoko OO. Effect of fatty acids from ethanol extract of Moringa oleifera seeds on kidney function impairment and oxidative stress induced by gentamicin in rats. *Biomed Pharmacother.* 2019 Sep;117:109154
32. Ozturk H, Cetinkaya A, Duzcu SE, Tekce BK, Ozturk H. Carvacrol attenuates histopathologic and functional impairments induced by bilateral renal ischemia/reperfusion in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018 Feb;98:656-61.
33. Baranauskaite J, Sadauskiene I, Liekis A, Kasauskas A, Lazauskas R, Zlabiene U, et al. Natural Compounds Rosmarinic Acid and Carvacrol Counteract Aluminium-Induced Oxidative Stress. *Molecules.* 2020 Apr 15;25:1807.
34. Sharifi-Rigi A, Heidarian E, Amini SA. Protective and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic leaf extract of Origanum vulgare on oxidative stress, TNF-alpha gene expression and liver histological changes in paraquat-induced hepatotoxicity in rats. *Arch Physiol Biochem.* 2019 Feb;125:56-63.
35. Habibi E, Shokrzadeh M, Chabra A, Naghshvar F, Keshavarz-Maleki R, Ahmadi A. Protective effects of Origanum vulgare ethanol extract against cyclophosphamide-induced liver toxicity in mice. *Pharm Biol.* 2015 Jan;53:10-5.

THE EFFECT OF RELIGIOUS FASTING ON WAVEFRONT ABERROMETER PARAMETERS

Oruç Tutmanın Wavefront Aberometre Değerlerine Etkisi

Soner GÜVEN¹

¹Kayseri City Hospital,
Department of Ophthalmology,
Kayseri,
Türkiye

ABSTRACT

Objective: Increased tear osmolarity and ocular surface inflammation during Ramadan fasting have been associated with alterations in anterior segment parameters. The primary aim of this study was to investigate the effect of religious fasting on refractive measures.

Material and Methods: Spherical equivalent, keratometry (K1, K2), and wavefront of all order aberrations and high order aberrations were scanned by iDesign Advanced WaveScan Studio (Abbott®, USA). Effective blur, high order percentages, polar Zernike coefficients at 6 mm and root mean square errors were also analysed. Thinnest pachymetry, corneal volume and anterior chamber volume were evaluated by Pentacam HR (Oculus®, Germany). The IOLMaster 500 (Zeiss®, Germany) was used to measure the axial length. Only the measurements of right eyes were used for statistical analysis. All measurements were performed at 4 pm one week prior to Ramadan (non-fasting period) and during last week of Ramadan (fasting period, 1 month later).

Results: Thirty-two eyes of 32 healthy volunteers (21 male and 11 female) were analysed. The mean age was 35.44±7.5 (18-49) years. No significant differences were found between fasting and non-fasting periods both in iDesign aberrometer corneal topography and biometry devices ($p>0.05$).

Conclusion: The refractive measures seem not to be altered during religious fasting period. There is no need to postpone the preoperative refractive measures in refractive surgery candidates during religious fasting.

Keywords: Religion; Cornea; Fasting; Refractive Surgical Procedures

ÖZET

Amaç: Ramazan ayında oruç tutmaya bağlı gözyaşı ozmolaritesinde ve oküler yüzey iltihabında artış olması ön segment parametrelerinde değişikliklere neden olabilmektedir. Bu çalışmanın ana amacı oruç tutmanın refraktif ölçümlere etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Sferik eşdeğer, keratometri değerleri (K1, K2), tüm sıralı aberasyonlar ve yüksek sıralı aberasyonlar iDesign Advanced WaveScan Studio (Abbott®, ABD) cihazı ile tarandı. Efektif bulanıklık, yüksek sıra yüzdeleri, 6mmlik alandaki polar Zernike katsayıları ve kare kök ortalama hataları analiz edildi. En ince kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön kamara hacmi Pentacam HR (Oculus®, Almanya) ile değerlendirildi. Aksiyel uzunluk ise IOLMaster 500 (Zeiss®, Almanya) ile ölçüldü. İstatistik analiz için sadece sağ gözden alınan ölçümler kullanıldı. Tüm ölçümler saat 16:00'da ramazan ayından 1 hafta önce oruçsuz dönemde ve ramazan ayının son haftasında (1 ay sonra) oruçlu iken yapıldı.

Bulgular: Toplam 32 sağlıklı gönüllünün (21 erkek ve 11 kadın) 32 gözü incelendi. Ortalama yaş 35,44±7,5 (18-49) yıl idi. Ramazan öncesi ve ramazan ölçümleri arasında incelenen tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Oruçlu olunan dönemde refraktif ölçümler değişmiyor olarak gözükmektedir. Refraktif cerrahi adaylarında oruçlu oldukları dönemde cerrahi hazırlığının refraktif sonuçlar açısından ertelenmesine gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler: Din; Kornea; Oruç; Refraktif Cerrahi İşlemler

Soner GÜVEN, Dr.
(0000-0002-4497-5235)

İletişim:

Dr. Soner GÜVEN
Mevlana mh. Tamer cd. 5/14 Talas,
Kayseri, TÜRKİYE

Geliş tarihi/Received: 10.06.2021

Kabul tarihi/Accepted: 31.03.2022

DOI: 10.16919/bozoktip.950347

Bozok Tıp Derg 2022;12(2): 38-44

Bozok Med J 2022;12(2): 38-44

INTRODUCTION

A refractive surgery candidate should undergo full ophthalmic evaluation (latent and manifest refraction, aberrations, thinnest corneal thickness (TCT), corneal volume (CV), anterior chamber volume (ACV), pupil size, intraocular pressure (IOP)) to achieve satisfactory results after surgery. Patient selection for refractive surgery is as important as performing the surgical procedure. Questioning the social habits (e.g., cigarette smoking), medical history (previous surgery or medications), expectations from the surgery and eating habits are beneficial tools in decision making to perform or deny the surgery.

It has been shown that intermittent fasting (time-restricted feeding) has beneficial effects of on human health (1, 2). Intermittent fasting diets gained popularity as a way of weight loss in recent years due to increasing overweight problem all over the world. Religious fasting in the Ramadan is a type of intermittent fasting which restricts food and fluid intake between sunset (suhour) and dawn (iftaar) in Muslim religion. According to Islamic lunar calendar, Ramadan is the ninth month, lasts for 29 or 30 days including a daytime fasting period of 12-18 hours depending on the season. Eating habits and sleep schedule change during Ramadan. Systemic alterations (weight loss or weight gain, circadian hormone variations (melatonin, cortisol and prolactin etc.), dehydration, enhanced neurotrophic factors, reduced mitochondrial oxidative stress and pro-inflammatory cytokines) could also reflect to many ophthalmic alterations (3-6).

Ramadan fasting has been associated with increased tear osmolarity, ocular surface inflammation, alterations in anterior segment parameters and IOP (7-9). Besides, no significant links were found between Ramadan fasting and contrast sensitivity, topographic measures and corneal biomechanics (7, 10, 11). However, refractive status of healthy subjects during Ramadan fasting has not been well-described before (12). No data is available how to act in a refractive surgery candidate who is on religious fasting period.

The primary aim of this study was to investigate the alterations of refractive measures in fasting period by wavefront analysis. The potential alterations in biometric measures, corneal topographic measures, IOP and basal tear secretion variations were also

aimed secondarily to conclude whether to perform or postpone the surgery in a refractive surgery candidate who is on his/her religious fasting period.

MATERIAL AND METHOD

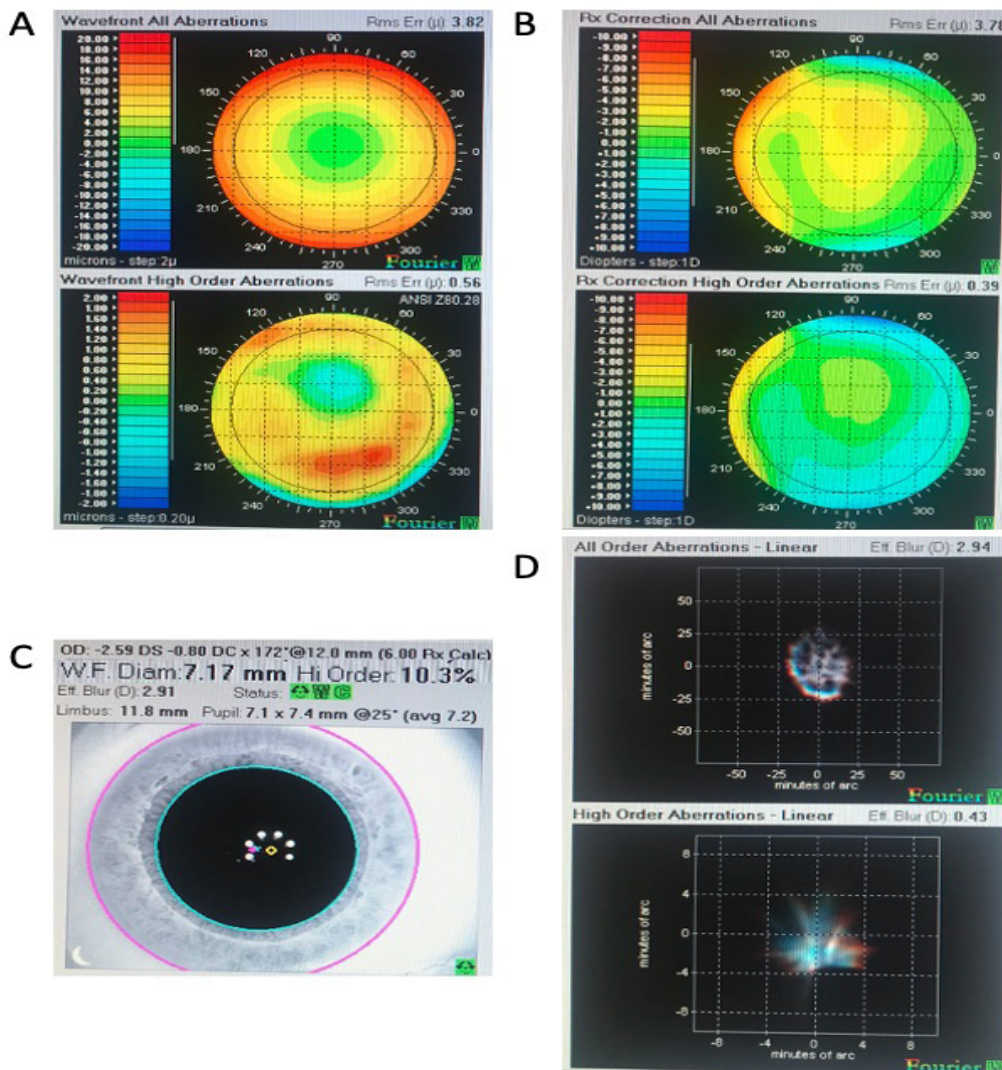
This current study was conducted according to Tenets of Helsinki following ethics committee approval (Erciyes University, Clinical Investigations Ethics Committee, 15.01.2020/2020-28) in Kayseri, Turkey in Ramadan 2020 (24 April-23 May). Verbal and informed consent forms were obtained from all participants. All volunteers were invited to undergo ophthalmic examinations in two points: one week before Ramadan (non-fasting period) and last week of Ramadan (fasting period). Healthy subjects aged >18 years who intended to fast during Ramadan at least 21 days with no history of any systemic and ophthalmic disorders were included. Subjects aged <18 years, any history of ophthalmic or systemic diseases, ophthalmic surgery, contact lens wear and any kind of medication use were excluded. Pregnant women and the women participants who were on their menstrual cycle periods were also excluded.

Spheric equivalent (SE) in both devices (Nidek®, ARK-700-A, Tokyo, Japan) and Wavefront iDesign Advanced WaveScan Studio (Abbott®, USA) were computed by adding half the minus cylinder to the sphere. This new iDesign aberrometer device captures images up to more than 1200 points with Hartmann-Schack principle to provide ocular aberrations. Topography, autorefractometry, pupillometry and keratometry measurements could also be provided by the same device in addition to ocular aberrations. iDesign has a spheric range from -16.00 to +12 dioptres (D), astigmatic range of 0 to 8.00 D and root-mean-square (RMS) range from 0 to 8 μm high-order aberrations (HOA). The data acquisition is achieved by a Fourier algorithm. The data computed for a 6-mm diameter wavefront scan was used in the analysis. After the quality-check signals of the device turned green (all 3 of them), then the data were used for analysis. The high-order percentage (HOP) (%), HOA (in RMS, μm), all-order aberrations (AOA) (RMS, μm), point spread function (PSF) for HOAs' and AOAs' effective blur (D), HOA and AOAs for Rx correction (RMS, μm), total RMS error (μm) and polar Zernike coefficients (μm) (defocus,

astigmatism, coma, trefoil, spheric aberration, second order astigmatism and tetrafoil) were recorded (Figure 1). Flat (K1) and steep (K2) keratometry values computed in iDesign were also analysed. TCT (μm), CV (mm^3), ACV (mm^3) and iridocorneal angle (ICA, degree) measures were obtained by Pentacam HR (Oculus, Germany). Axial length (AL) was computed by

IOL Master 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany). All participants underwent for full ophthalmic examination including slit lamp and funduscopy prior to ophthalmic examinations. All ophthalmic measures were performed by the same investigator (S.G.) at least three times both in non-fasting and fasting periods at 4 pm. Only the averages of the measurements of right

Figure 1. Example to explain data collection of a participant on iDesign WaveScan Studio



- A:** Wavefront error map for high-order aberrations (HOA) and all-order aberrations (AOA) in root-mean-squares (RMS) (μ) using Fourier reconstruction.
- B:** Wavefront error map for Rx correction for HOA and AOA in RMS (μ) using Fourier reconstruction.
- C:** Eye image and refraction error power in dioptres (D), wavefront reconstruction based on Zernike polynomials for AOA RMS (μ), HOA percentage (%), AOA effective blur (D), and quality check signal lights.
- D:** Point spread function for AOAs and HOAs effective blur (D).

eyes were used in statistical analysis. Due to Islamic belief issues no participants allowed to any eye drop instillations including cyclopentolate and fluoresceine. Thus, IOPs were assessed by non-contact pneumotometry (Topcon, CT-80, Japan) and only manifest refraction was analysed. Schirmer I test (without anaesthesia) was performed to measure tear secretion.

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences software version 23 for Mac (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) licensed for Erciyes University was used for analysis. The percentage (%) and number (n) were used for frequency values. The mean ± standard deviation (SD) and upper/lower limits of 95% confidence interval of the differences were used to present descriptive statistics. The normality of the variables was explored by both Shapiro-Wilk test and Q-Q plots and histograms. In continuous variables Paired samples t or Wilcoxon signed rank tests were used according to the distribution of the variable. A p value less than 0.05 was considered statistically significant. All p values were 2-sided.

RESULTS

Of 45 volunteers who intended to participate in this study, 8 participants did not undergo the Ramadan

examinations, ophthalmic measurements failed to pass quality check in 4 participants and 1 subject was diagnosed with keratoconus in initial tests. Thus, 13 of 45 subjects were excluded from the study. In total, 32 eyes (right) of 32 healthy subjects (21 male, 11 female) were included in statistical analysis.

The mean age was 35.44±7.5 (19-49) years. No significant differences were found in any analysed parameters between fasting and non-fasting measures except for SE computed in Nidek autorefractometer (Table 1). SE values computed in autorefractometer in fasting period were significantly higher than the non-fasting values (p=0.016). Wavefront measures between fasting and non-fasting periods are shown in Table 2 and Table 3.

DISCUSSION

The results of this study revealed that religious fasting has not a significant effect on refractive measures of healthy subjects to postpone the surgery preparations of refractive surgery candidates. Moreover, this study showed no significant alterations in refractive surgery parameters used in decision making process such as corneal topography (TC), IOP, AL, tear secretion values. The current literature has mostly focused on ocular surface, IOP, and corneal topography/ biomechanical alterations in religious fasting studies (7, 9, 11). There have been few published studies reporting the effect

Table 1. Comparison of ocular biometry, corneal topography and ocular surface characteristics of participants between fasting and prefasting periods (n:32).

	Fasting Mean±SD	Prefasting Mean±SD	Paired Differences			95% CI of the Difference		p [†]
			Mean	SD	St. Err Mean	Lower	Upper	
TCT, µm	523.28±40.69	521.53±42.25	1.75	5.78	1.02	-0.33	3.83	0.097
CV, mm ³	58.91±4.05	58.39±13.11	0.52	12.59	2.23	-4.02	5.06	0.817
ACV, mm ³	173.69±32.44	170.53±32.31	3.16	9.80	1.73	-0.38	6.69	0.078
ICA, degree	34.67±4.23	34.45±5.92	0.22	6.07	1.07	-1.97	2.40	0.842
SE*, diopter	-0.16±1.07	-0.40±1.01	0.24	0.52	0.09	0.05	0.42	0.016
IOP, mm hg	13.97±3.30	14.03±3.56	-0.06	2.33	0.41	-0.90	0.78	0.88 [†]
Schirmer	16.63±11.13	15.38±13.25	1.25	12.97	2.29	-3.42	5.92	0.589 [†]
AL, mm	23.44±0.75	23.45±0.74	-0.01	0.03	0.00	-0.01	0.00	0.313

CI; confidence interval, SD; standard deviation, St. Err; standard error, TCT; thinnest corneal thickness, CV; corneal volume, ICA; iridocorneal angle, SE; spheric equivalent, IOP; intraocular pressure, AL; axial length †Paired samples t test *Nidek autorefractometry †Wilcoxon signed rank test

Table 2. Comparison of refractive measures of participants between fasting and prefasting periods in iDesign Aberrometer (n:32).

	Fasting Mean±SD	Prefasting Mean±SD	Paired Differences			95% CI of the Difference		p [‡]
			Mean	SD	St. Err Mean	Lower	Upper	
SE, D	-0.67±1.08	-0.75±0.90	0.08	0.41	0.07	-0.07	0.23	0.27
HOP, %	32.72±21.97	32.56±19.84	0.17	15.11	2.67	-5.28	5.61	0.95
Eff. Blur, D	1.18±0.77	1.13±0.64	0.05	0.40	0.07	-0.10	0.19	0.52
K1, D	43.05±1.50	43.15±1.66	-0.10	0.94	0.17	-0.44	0.24	0.55
K2, D	43.95±1.61	44.02±1.76	-0.07	0.94	0.17	-0.41	0.27	0.67
AOA, Rms (μ)	1.43±0.88	1.60±1.75	-0.17	1.48	0.26	-0.70	0.37	0.53
HOA, Rms (μ)	0.41±0.20	0.49±0.47	-0.08	0.47	0.08	-0.25	0.09	0.36 [‡]
Rx correction, AOA, Rms (μ)	1.38±0.90	1.25±0.84	0.13	0.44	0.08	-0.03	0.29	0.10
Rx correction, HOA, Rms (μ)	0.31±0.16	0.40±0.47	-0.09	0.47	0.08	-0.26	0.08	0.28 [‡]
PSF, AOA, Rms (μ)	1.24±0.76	1.13±0.62	0.11	0.44	0.08	-0.04	0.27	0.15
PSF, HOA, Rms (μ)	0.39±0.28	0.47±0.43	-0.08	0.37	0.07	-0.21	0.05	0.23 [‡]
Total RMS error, μ	1.38±0.90	1.25±0.90	0.13	0.45	0.08	-0.03	0.30	0.10

CI; confidence interval, SD; standard deviation, St. Err.; standard error, SE; spheric equivalent, D; diopter, HOP; high order percentage, Eff. Blur; effective blurring, K1; flat keratometry, K2; steep keratometry, AOA; all order aberrations, Rms; root-mean-square, HOA; high order aberrations, PSF; point spread function, ‡ Paired samples t test †Wilcoxon signed rank test

Table 3. Comparison of polar Zernike coefficients of participants between fasting and prefasting periods (n:32).

Rms (μ)	Fasting Mean±SD	Prefasting Mean±SD	Paired Differences			95% CI of the Difference		p [‡]
			Mean	SD	St. Err Mean	Lower	Upper	
Defocus	0.85±1.18	0.89±1.07	-0.04	0.42	0.07	-0.19	0.11	0.60
Astigmat	0.50±0.51	0.48±0.52	0.02	0.11	0.02	-0.02	0.06	0.25 [‡]
Coma	0.16±0.09	0.16±0.08	0.00	0.05	0.01	-0.02	0.01	0.64
Trefoil	0.17±0.08	0.17±0.14	0.00	0.06	0.01	-0.02	0.02	0.98 [‡]
Spheric aberration	0.05±0.15	0.05±0.14	0.00	0.05	0.01	-0.02	0.02	0.91
Astigmatism 2 nd order	0.06±0.05	0.06±0.06	0.00	0.03	0.01	-0.01	0.02	0.45 [‡]
Tetrafoil	0.06±0.03	0.07±0.03	-0.01	0.05	0.01	-0.02	0.01	0.36 [‡]

ACI; confidence interval, Rms; root-mean-square, SD; standard deviation, St. Err.; standard error, ‡ Paired samples t test †Wilcoxon signed rank test

of religious fasting on refractive changes (7, 12-14). Significantly increased SE values were computed with Nidek autorefractometer in fasting period in the current study. In contrast, no significant changes were reported in respect of SE measures between fasting and non-fasting periods in different autorefractometers (Topcon) in previous studies (12-14). The SE difference observed in autorefractometer was not evident in iDesign device indicating inter-device differences could

have led this result.

In a study analysing the effect of fasting on tear osmolarity, the authors also reported that no significant differences were found in respect of Zernike polynomials between fasting and non-fasting periods (7). Although the authors reported comparable results with this current study, no information was mentioned about the refractive status of subjects or AOA/HOA values. Moreover, the device used for Zernike polynomials

was OPD Scan II which has a different working principle from iDesign aberrometer (7). In this study, mean differences between fasting and non-fasting periods in respect of defocus and astigmatism were found to be -0.04μ and 0.02μ , respectively. Both differences in these parameters were not only statistically insignificant but also were far lesser than lower limits of noticeable blur (0.18 ± 0.08) for defocus and astigmatism which was described elsewhere (15). It has been previously reported that tear osmolarity increases and tear secretion decreases during fasting periods indicating a shift from normal to dry eyes (7). This dehydration trend observed in ocular surface could cause refractive irregularities in aberrometer measurements (16). A decrease trend in AOA and HOA (both for Rx correction and PSF) whereas an increase trend in total RMS error and AOA (both for Rx correction and PSF) were observed in fasting period in the current study; however, the differences were not statistically significant. Similarly, even though it was not statistically significant; Koktekir et al also reported a slight increase in ocular aberrations in their cohort during fasting period (7). Unlike to aforementioned study, tear osmolarity values were not quantified in this current report (7). TCT, ICA, ACV, CV values on corneal topography did not significantly change between fasting and prefasting periods in the current study. Parallel to this, Kerimoglu et al found no significant effects of fasting on corneal and anterior segment parameters with Pentacam (17). Similarly, Baser et al found no significant differences in respect of corneal thickness measurements between fasting and non-fasting periods in their cohort (13). However, some authors reported that a slight rise trend occurs in ACV during fasting (9, 12, 13). Further studies are needed to conclude. Besides, keratometry values (K1, K2) on iDesign aberrometer did not significantly differ in fasting periods in this study which was parallel to previous similar reports (7, 12). Nowroozzadeh and Baser et al reported that AL significantly decreased in fasting period which was different from the current study (12, 13). In contrast to this report, Nowroozzadeh et al included an older cohort (mean age was 65 years) (12). Furthermore, ultrasonic biometry was used for AL measurements in both studies instead of IOLMaster which could have caused the different results from this study (12, 13).

IOP alterations during fasting period have been investigated by many researchers (7, 9, 11, 13, 17, 18). Although being the most common parameter explored in fasting studies, IOP alteration reports are controversial. A decrease trend in IOP during fasting has been reported (7, 9, 13, 17). However, Kayikcioglu and Uysal et al found no significant alterations in respect of IOP during fasting (11, 18). Consistent with the latter reports, no significant alterations were observed in IOP values during fasting in the current study. According to Islamic belief that eye drops would disrupt fasting, IOP measurements were performed by pneumotometry device instead of applanation tonometry in the study. The insignificant results in IOP values in this study could be attributed to measurement method used. This study has some limitations. One center without control group design limits the study. Morning measurements were lacking to rule out diurnal variations. Fasting period lasted 18 hours in May where this study was conducted but measurements of the subjects were done at 14th hour of the fasting time. Furthermore, weight loss and tear osmolarity values of subjects were not considered to estimate the level of dehydration quantitatively. The study group comprised healthy younger subjects without any ocular diseases, thus the results can only be commented for this group. Fasting may cause different alterations on eye in older ages or in subjects with a specific type of ocular disorder. Additionally, the participants of the study had relatively low refractive errors. The measures of subjects with greater amounts of refractive errors may show different results. However, to the best knowledge no study has evaluated the refractive alterations during fasting period via wavefront aberrometer before.

CONCLUSION

The results of this report highlighted that no significant aberrometer changes occur during fasting period to postpone the surgery preparation of refractive surgery candidates. Further studies on subjects with moderate to high refractive errors are needed to confirm the results of this study.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that there is not any funding financial support for the study

REFERENCES

1. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:464-70.
2. Jane L, Atkinson G, Jaime V, Hamilton S, Waller G, Harrison S. Intermittent fasting interventions for the treatment of overweight and obesity in adults aged 18 years and over: a systematic review protocol. *JBIG Database System Rev Implement Rep.* 2015;13:60-8.
3. Jahrami HA, Alsibai J, Clark CC, Mo'ez Al-Islam EF. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the impact of diurnal intermittent fasting during Ramadan on body weight in healthy subjects aged 16 years and above. *Eur J Nutr.* 2020;59:1-26.
4. Roky R, Chapotot F, Hakkou F, Bencheikroun MT, Buguet A. Sleep during Ramadan intermittent fasting. *J Sleep Res.* 2001;10:319-27.
5. Kul S, Savaş E, Öztürk ZA, Karadağ G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *J Relig Health.* 2014;53:929-42.
6. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease-current state of evidence. *Forsch Komplementmed.* 2013;20:444-53.
7. Koktekir BE, Bozkurt B, Gonul S, Gedik S, Okudan S. Effect of religious fasting on tear osmolarity and ocular surface. *Eye Contact Lens.* 2014;40:239-42.
8. Armstrong BK, Coc IR, Agarwal P, Smith S, Navon S. Association of Ramadan daytime fasting with ocular surface inflammation and dry eye. *Int Ophthalmol.* 2019;39:2857-63.
9. Beyoğlu A, Karakucuk Y, Çömez A. Evaluation of the effect of fasting on intraocular pressure, anterior segment parameters and density of crystalline lens and cornea. *Int Ophthalmol.* 2020;40:2987-94.
10. Gok ZE, Gunduz A, Cankaya C. Effect of Fasting on Contrast Sensitivity in Healthy Males. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14:315-20.
11. Uysal BS, Duru N, Ozen U, Yorgun MA, Akcay E, Caglayan M et al. Impact of dehydration and fasting on intraocular pressure and corneal biomechanics measured by the ocular response analyzer. *Int Ophthalmol.* 2018;38:451-7.
12. Nowroozzadeh MH, Mirhosseini A, Meshkibaf MH, Roshannejad J. Effect of Ramadan fasting in tropical summer months on ocular refractive and biometric characteristics. *Clin Exp Optom.* 2012;95:173-6.
13. Baser G, Cengiz H, Uyar M, Seker Un E. Diurnal alterations of refraction, anterior segment biometrics, and intraocular pressure in long-time dehydration due to religious fasting. *Semin Ophthalmol.* 2016;31:499-4.
14. Assadi M, Akrami A, Beikzadeh F, Seyedabadi M, Nabipour I, Larijani B et al. Impact of Ramadan fasting on intraocular pressure, visual acuity and refractive errors. *Singapore Med J.* 2011;52:263-6.
15. Atchison DA, Guo H, Charman WN, Fisher S. Blur limits for defocus, astigmatism and trefoil. *Vision Res.* 2009;49:2393-03.
16. Montés-Micó R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1631-5.
17. Kerimoglu H, Ozturk B, Gunduz K, Bozkurt B, Kamis U, Okka M. Effect of altered eating habits and periods during Ramadan fasting on intraocular pressure, tear secretion, corneal and anterior chamber parameters. *Eye.* 2010;24:97-100.
18. Kayikcioglu O, Güler C. Religious fasting and intraocular pressure. *J Glaucoma.* 2000;9:413-4.

ERKEN TANIDA “EKTOPIA KORDİS” YÖNETİMİ

Management in Early Diagnosis of “Ectopia Cordis”

Ahmet Emin MUTLU¹

ÖZET

Amaç: Ektopia kordis (EK), 0.5-1/100.000 sıklıkta nadir görülen, kalbin tamamının veya bir kısmının toraks dışında bulunması ile karakterize, bir konjenital anomalidir. Postnatal dönemde prognozları kötü olduğu için bu tür vakaların viabilite öncesi tespit edilmesi ve erken terminasyonu amaçlanmaktadır. Çalışmanın amacı nadir görülen bir konjenital anomali olan EK'in erken prenatal dönemde teşhisinin mümkün olduğunu ve erken terminasyon kararının komplikasyonların önüne geçilebileceğini göstermektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya, 2018-2021 yılları arasında kliniğimizde EK tanısı almış 5 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda terminasyon sırasında uygulanan tedaviler, sonuçları ve komplikasyon olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Beş olguluk seride hastaların genç yaşta olduğu ve genellikle ilk gebelikleri olduğu görüldü. Hastaların hepsinde yapılan obstetrik ultrasonografi inceleme sonucunda kistik higromaya sahip nukal translüsenzi artışı mevcuttu. Mizoprostol uygulanması sonucu 48 saat içinde yanıt alındı ve abortuslar gerçekleşti.

Sonuç: Prenatal erken dönemde tanı konulan EK olgularında gebelik sonlandırılması anne sağlığı açısından en uygun yaklaşım olarak görülmektedir. Sonlandırılmayan olgularda ise multidisipliner yaklaşım önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ektopia Cordis; Erken Prenatal Tanı; Ultrasonografi; Genetik

ABSTRACT

Objective: Ectopia cordis (EC) is a very rare with a frequency of 0.5-1/100.000 congenital malformation in which the heart is complete or partially to located outside the thorax. Since the prognosis is poor in the postnatal period, it is aimed to detect such cases before viability and to terminate them early. The aim of the study is to show that it is possible to diagnose EC, which is a rare congenital anomaly, in the early prenatal period and that the early termination decision can prevent complications.

Material and Methods: The study included 5 patients diagnosed as EC between 2018-2021 in our clinic. In all patients, therapies administered during termination, outcomes and whether there was complication were evaluated.

Results: In our case series including 5 patients, it was seen that patients were generally young and had their first pregnancy. In obstetric sonography, it was seen that there was an increased nuchal translucency with cystic hygroma in all patients. All patients responded to misoprostol administration within 48 hours and abortions occurred.

Conclusion: In case of EC diagnosed at early prenatal period, the termination of pregnancy seems to be most appropriate approach for maternal health. Multidisciplinary approach is important in cases in which pregnancy isn't terminated.

Keywords: Ectopia Cordis; Early Prenatal Diagnosis; Ultrasonography; Genetic

GİRİŞ

Ektopia kordis (EK), kalbin kısmen veya tamamen toraks boşluğu dışında yerleşmesidir (1). EK, 0,5-1/100.000 sıklıkta görülen nadir bir konjenital anomalidir (2). Kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (3). Beş tiptir: Servikal, servikotorasik, torasik, torakoabdominal ve abdominal. En sık görülenler torakal ve torakoabdominal olanlardır (4, 5).

Torakoabdominal en sık izlenen form olup genellikle Cantrell pentolojisi (CP) ile birliktelik göstermektedir. CP sternum alt uç defekti, diyaframa ön kısmında yarım ay şeklinde defekt, diyaframa defektinde paryetal perikard yokluğu, omfalosel ve eşlik eden kardiyak anomalileri ve torakoabdominal EK ile karakterizedir (6). Etiyolojinin tam olarak bilinmediği EK'da beraberinde diğer organ anomalileri de görülebilmektedir.

¹Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi,
Tüp Bebek Ünitesi,
Kayseri,
Türkiye

Ahmet Emin MUTLU, Op. Dr.
(0000-0002-5092-1364)

İletişim:

Op. Dr. Ahmet Emin MUTLU
Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Tacettin Veli Mah. Seyyid Burhanettin Bulvarı No:58. 38150 Melikgazi/Kayseri/Türkiye

Geliş tarihi/Received: 14.10.2021
Kabul tarihi/Accepted: 18.01.2022
DOI: 10.16919/bozoktip.999541

Bozok Tıp Derg 2022;12(2): 45-48
Bozok Med J 2022;12(2): 45-48

Ventriküler septal defekt (VSD) ve Fallot tetralojisi en sık eşlik eden kardiyak defekt iken omfalosel ise en sık eşlik eden abdominal duvar defektidir (7). EK trizomi 21, trizomi 18 ve Turner Sendromu gibi kromozom anomalileri ile birlikte tanımlanmıştır (7, 8).

Tedavide prognoz kötüdür ve bu sebeple prenatal dönemde tanı alan hastalarda çiftler bilgilendirilerek gebelik sonlandırılması önerilmektedir (7). Makalemizde erken prenatal dönemde tespit edilen EK olguları ve tedavi yönetimi sunulmaktadır. Çalışmadaki amacımız nadir görülen EK olgularının, erken haftada tespit edilerek terminasyon kolaylığı, komplikasyon azlığı ve anne üzerindeki olumlu etkilerini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Sağlık Bakanlığı Kayseri Şehir Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021/479 protokol kodu ile etik onay alınmıştır.

Bu çalışmaya, 2018-2021 yılları arasında özel bir hastanede EK tanısı almış 5 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda bu 5 hastadaki konulan tanılar ve gebelik sonuçları değerlendirilecektir. Tüm hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş, soygeçmiş, akrabalık ilişkileri, aldıkları tedaviler, ultrason muayeneleri ve bulgu kayıtları incelendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda terminasyon sırasında uygulanan tedaviler, sonuçları ve komplikasyon olup olmadığı incelendi.

Doğum sonrası prognozu çok kötü olan bu anomalide, aileler gebeliğin terminasyonunu istedi ve bilgilendirilmiş onamları alındı. Hastaların yapılan vajinal muayenesinde serviksin açık olmaması üzerine Mizoprostol (Cytotec 200 mcg 28 Tablet –aris®) tedavisi başlandı. Günde 4 defa oral ve vajinal 200 mikrogram Mizoprostol uygulanması sonucu 48 saat içinde yanıt alındı ve abortuslar gerçekleşti.

BULGULAR

Beş olguluk seride hastaların genç yaşta (yaş ortalaması 23,4) olduğu ve genellikle ilk gebelikte saptanması dikkat çekici olmuştur. Alınan ayrıntılı öykülerinde; 2 çiftin eşiyle 3. dereceden akrabalığının olduğu, 3 çiftin ise akrabalık ilişkisi olmadığı öğrenildi. Gebelerin hiçbirinin teratojen ilaç kullanmadığı tespit edildi (Tablo 1). Bir hastada gebelik başlangıcında hipertiroidi tanısı konularak Propiltiourasil tedavisi başlanmıştır ancak bu tedaviyi 5 gün kullandığı ve daha sonra bıraktığı öğrenildi. Diğer bir hastanın özgeçmişinde depresyon nedeni ile Sertralin (Lustral 50 mg 28 Tablet - Pfizer®) kullanımı dışında başka bir özellik bulunmamaktaydı. Gebe kalmadan yaklaşık 1 ay önce ilacı bıraktığı tespit edildi. Hastaların rutin gebelik tetkikleri normal saptandı. Hastaların hepsinde yapılan obstetrik ultrasonografi inceleme sonucunda; tek, canlı ve kistik higromaya sahip nukal translusensi artışı mevcuttu. Ayrıca olgularda 3 boyutlu (3D) ultrasonografi eşliğinde kalbin toraks dışında olduğu ve amniyotik sıvı içinde serbest olarak attığı izlendi (Resim 1). Amniyotik sıvı volümü hepsinde normaldi. Umblikal kordun fetüse giriş yeri net olarak gözlemlendi ve patoloji saptanmadı. Ultrasonda EK ile birlikte diğer anomalilerin de tespiti için bütün olgulara fetal MRI önerildi ve tanılar doğrulandı. Abortus sonrası 3 aile fetüsün patolojik incelemesini kabul etti. Fetüslerin makroskopik incelemesinde ortak özelliği kalp ve büyük damarlar, sternal defekten dolayı tamamen toraks dışına çıkmıştı. Üzerlerinde perikard dokusu izlenmedi. Orta hat defekti sternumdan başlayıp, umblikusa kadar devam etmekteydi (Resim 2).

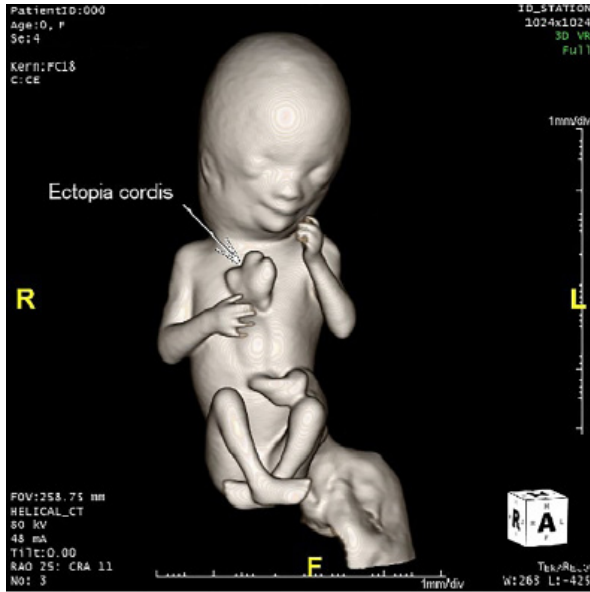
TARTIŞMA

EK, fetüsün kalbinin tamamı ya da bir bölümünün göğüs kafesi dışında bulunduğu nadir bir konjenital

Tablo 1. Ektopia Kordis olgularının demografik özellikleri

	Yaş	Akrabalık	Teratojen Kullanım Öyküsü	Sistemik Hastalık
1. <i>Hasta</i>	25	-	-	+
2. <i>Hasta</i>	23	-	-	-
3. <i>Hasta</i>	21	+ (3.derece)	-	-
4. <i>Hasta</i>	22	-	-	+
5. <i>Hasta</i>	26	+ (3.derece)	-	-

Resim 1. Ektopia Kordis tanısı konulan olgunun 3D ultrasonografi görüntüsü.



Resim 2. Ektopia Kordis tanısı konulan olgunun abortus sonrası görüntüsü.



anomali olup, olgularımızın tamamında mevcuttu. Bu anomalinin etiolojisi net olarak açıklanamamıştır. Sternum ve göğüs ön duvarının normal embriyolojik gelişim süreçlerindeki duraksamalar sonrası oluştuğu düşünülmektedir (9). Bizim çalışmamızda olgulara çok küçük haftada tanı konulduğu için kardiyak anomaliler açısından net değerlendirme yapılamadı. Omfalosel başta olmak üzere, yarık damak-dudak, hidrosefali, hipoplastik akciğer, diastasis recti, gastroşizis, skolyoz gibi anomaliler bulunabilir (10, 11).

Kromozom anomalileriyle (Turner Sendromu, Trizomi 18) birlikte görülme sıklığı artmaktadır (12). Kromozom anomalisi tespit edilen olgulara genetik danışma önerilmektedir (13). Bizim olgularımızda erken gebelik haftası olması ve buna bağlı alınan kan numunesinin yetersiz olması nedeniyle fetal karyotip tayini yapılamadı.

EK servikal, servikotorasik, torasik ve torakoabdominal bölgelerde bulunabilmektedir. Servikal tipi yaşarla bağdaşmaz(5). Olgularımızda, torasik tip EK görülmüştür.

Torasik tip EK olgularının cerrahi onarımının güçlükle ve yüksek mortaliteyle yapılabildiği belirtilmektedir (4, 11, 14). Eşlik eden intrakardiyak anomalilerin varlığında cerrahi müdahalenin karmaşıklığıyla paralel olarak

mortalite artabilmektedir (11).

EK'in prenatal dönemde tanısı ultrasonografi ile tespit edilebilmektedir. Bizde çalışmamızda EK tanısını 3D ultrason ile tespit ettik. Üç boyutlu ultrason görüntüsü alınırken fetüsün hareket etmesinden dolayı ilk denemede net görüntü elde edilemedi. Bu nedenle hastaya birden fazla 3D ultrason yapılmak zorunda kalındı. Erken dönemde saptanması durumunda fetüsün durumu hakkında aileye bilgi verilmeli ve geç terminasyonun olası yan etkileri ve komplikasyonları çiftlere anlatılmalıdır. Birinci trimester döneminde ailenin gebelik sonlandırmasını kabul etmesinin anne açısından daha az sıkıntılı olacağı belirtilmelidir. Bu tarz olgularda tanı geciktikçe ilerleyen gebelik haftalarında annede değişik komplikasyonlar, fetüsün mortalitesinin yüksek olmasına rağmen gebeliğin sezaryen doğumla sonlanması ve annede psikolojik olumsuzluklar yaratabileceği düşünülmektedir. Erken tanıda ilk trimesterde yapılan nukal translusensi ölçümünün kromozom anomalilerin yanı sıra kardiyak anomalilerde NT artışının anlamlı olduğu düşünülmektedir (15). Erken tanı konulamayan hastalarda doğum şekli olarak bebek için daha az travmatik olan sezaryenin doğru bir karar olduğu düşünülmektedir (16). Tedavide başarı şansı eşlik eden anomalilerle birlikte azalmaktadır(7).

EK'ya eşlik eden diyaframa hernisi ve konjenital kardiyak hastalık yüksek mortalite ile seyretmektedir (17). Bu çalışma, nadir görülen bir konjenital anomali olan EK'in prenatal dönemde dikkatli bir ultrason muayenesi ile erken teşhis edilebileceğini göstermektedir. Gebeliğin terminasyonu kararı ne kadar erken olursa, abortus sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonların azlığı ve şiddetinin minimal seviyede olduğu bu çalışmada kanıtlanmıştır.

SONUÇ

EK öyküsü olan hastalarda preimplantasyon genetik tarama önerilmemektedir. Yazımızdaki bütün olguların ikinci gebelikleri sağlıklı canlı doğum şeklinde sonlanmıştır. Prenatal dönemde tanı konulan bu tür olgularda gebelik sonlandırılması en uygun yaklaşım olarak görülmektedir. Sonlandırılmayan olgularda ise perinatolog, pediatrik kardiyolog, pediatrik cerrahi, psikiyatri ve genetik bölümü ile birlikte çalışılarak tedavi için en uygun yaklaşım bulunmaya çalışılmalıdır. Ayrıca erken tanı ve tedavide gebelik terminasyonu kolaylığı, komplikasyon azlığı ve anne üzerindeki özellikle psikojenik olumlu etkiler açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

TASDİK VE TEŞEKKÜR

Yazar çalışma için herhangi bir finansal destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Hornberger LK, Colan SD, Lock JE, Wessel DL, Mayer JE. Outcome of patients with ectopia cordis and significant intracardiac defects. *Circulation*. 1996;94:32-7.
2. Chelli D, Dimassi K, Jallouli-Bouzuenda S, Ebdellah E, Hermi F, Zouaoui B, et al. Prenatal diagnosis of ectopia cordis: case report. *Tunis Med*. 2008;86:171-3.
3. Khoury MJ, Cordero JF, Rasmussen S. Ectopia cordis, midline defects and chromosome abnormalities: An epidemiologic perspective. *Am J Med Genet*. 1988;30:811-7.
4. Amato JJ, Zelen J, Talwalkar NG. Single-stage repair of thoracic ectopia cordis. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:518-20.
5. Morales JM, Patel SG, Duff JA, Villareal RL, Simpson JW. Ectopia cordis and other midline defects. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:111-4.
6. Van Hoorn JH, Moonen RM, Huysentruyt CJ, van Heurn LW, Offermans JP, Mulder AL. Pentalogy of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J*

Pediatr 2008;167:29-35.

7. Yıldırım G, Aslan H, Güngördük K, Gül A, Ünlü E. Prenatal diagnosis of ectopia cordis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47:346-7.
8. Önderoğlu L, Baykal C, Tulunay G, Talim B, Kale G. Prenatal diagnosis of Cantrell's pentalogy: a case report. *Turk J Pediatr*. 2003;45:357-8.
9. Singal AK, Balamourougane P, Bhatnagar V. Primary closure of thoracoabdominal ectopia cordis. *J Indian Assoc Pediatric Surgeons*. 2006;11:250-2.
10. Alphonso N, Venugopal PS, Deshpande R, Anderson D. Complete thoracic ectopia cordis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:426-8.
11. Kabbani MS, Rasheed K, Mallick MS, Abu-Hassan H, Al-Yousef S. Thoracoabdominal ectopia cordis: case report. *Ann of Saudi Med*. 2002;22:366-8.
12. Garson A, Hawkins EP, Mullins CE, Edwards SB, Sabiston DC, Cooley DA. Thoracoabdominal ectopia cordis with mosaic Turner's syndrome: Report of a case. *Pediatrics*. 1978;62:218-21.
13. Çalışkan E, Öztürk N, Kaplan M, Haberal A. Cantrell Pentolojisi: Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri Jinekoloj Obst*. 2003;13:325-8.
14. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet*. 1958;107:602-14.
15. Staboulidou I, Wüstemann M, Schmidt P, Günter HH, Scharf A. Increased fetal nuchal translucency as a predictor of Cantrell's pentalogy: case report. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2005;209:231-4.
16. Şimşek Y, Kaymak O, Yılmaz Ş. Prenatal Diagnosis Of A Rare Congenital Anomaly, Isolated Ectopia Cordis: A Case Report. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2008;18:277-9.
17. Falkensammer CB, Ayres NA, Altman CA, Ge S, Bezold LI, Eidem BW, et al. Fetal cardiac malposition: incidence and outcome of associated cardiac and extracardiac malformations. *Am J Perinatol*. 2008;25:277-81.

ÇOCUK KARDİYOLOJİ UZMANINA KARDİYAK ÜFÜRÜM NEDENİYLE GÖNDERİLEN ÇOCUKLARIN EBEVEYNLERİNDEKİ ANKSİYETE DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of The Anxiety Level in The Parents Whose Children Were Sent to A Pediatric Cardiologist Due to A Cardiac Murmur

Fatma BEŞİROĞLU ÇETİN¹, Ahmet İRDEM², Adem KARBUZ²

ÖZET

Amaç: Kardiyak üfürüm, çocuk kardiyoloji hekimine başvuru için önemli nedenlerdendir. Bu durum çocukların ebeveynlerinde, anksiyeteye sebep olabilmektedir. Çalışmamızda kardiyak üfürüm saptanması sonrası çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen çocukların ebeveynlerindeki anksiyete düzeyi ve bu anksiyete ile ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi çocuk kardiyoloji polikliniğinde gerçekleştirildi. Çocuk kardiyoloji hekimini dışında bir hekim tarafından kardiyak üfürüm saptanıp, çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 0-18 yaş arası çocuklar ve çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerinden biri dahil edildi. Ebeveynlere durumluk ve sürekli kaygı envanteri 1-2 (STAI 1-2) uygulanarak anksiyete düzeyi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 137 hasta ve ebeveyni dahil edildi. Elli hastada üfürüm saptandı. Üfürüm sebepleri incelendiğinde, en sık sebep masum üfürümler idi. Çalışmaya katılan ebeveynlerin STAI-1 ölçümleri 21 ile 64 arasında değişmekte olup, ortalama $41,36 \pm 10,65$ olarak saptandı. Çalışmaya katılan ebeveynlerin STAI-2 ölçümleri 23 ile 68 arasında değişmekte olup, ortalama $44,01 \pm 8,81$ olarak saptandı. Ebeveynlerin STAI-1 ve STAI-2 ölçeklerinden aldıkları puanlar ile çocukların cinsiyeti, ebeveynin eğitim durumu, ebeveynin yaşı, kaçınıcı çocuk olduğu, soy geçmişte kalp hastalığı veya üfürüm olması, başvuru esnasında veya üfürüm duyulduğu anda şikâyet olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çocuğunda üfürüm saptanan ebeveynlerin anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu ve bu anksiyete düzeyine etki eden en önemli faktörün ebeveynin genel hayatındaki anksiyete düzeyi olduğu saptandı. Aile hekiminin ve çocuk hastalıkları uzmanının muayenesi esnasında üfürüm saptanmış çocukların çoğunluğunda çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından üfürüm saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete; Çocuk; Ebeveyn; Üfürüm

ABSTRACT

Objective: Cardiac murmur is one of the most crucial reasons for admission to pediatric cardiologist. This may cause anxiety in parents. This study aims to investigate the level of anxiety in parents whose children were referred to pediatric cardiologist due to cardiac murmur and the factors associated with this anxiety.

Material and Methods: Our study was conducted in Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu City Hospital pediatric cardiology clinic. Children that cardiac murmur was detected by a physician other than a pediatric cardiologist, aged 0-18 years and one of their parents were included in the study. Anxiety level was investigated by applying State and Trait Anxiety Inventory 1-2 (STAI 1-2) to the parents.

Results: The study included 137 patients and their parents. There was a murmur in 50 patients. The most common cause of murmurs were innocent murmurs. STAI-1 scores ranged from 21 to 64, with an average of 41.36 ± 10.65 . STAI-2 scores ranged from 23 to 68, with an average of 44.01 ± 8.81 . There was no significant relation between STAI 1-2 scores and gender of children, parent's educational status, age of parent, child row in family, heart disease or murmur in family history, and complaints at the time of admission or murmur is detected.

Conclusion: The anxiety levels of parents who had murmurs in their children were high and the most crucial factor affecting this anxiety level was the anxiety level in the parent's daily life. In most children who had murmur during the family medicine physician and pediatrician examination, no murmur was detected by the pediatric cardiologist.

Keywords: Anxiety; Child; Parent; Murmur

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı,
Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve
Beslenme Bilim Dalı,
Trabzon
²Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir
Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul

Fatma BEŞİROĞLU ÇETİN, Dr.
(0000-0001-7126-1644)
Ahmet İRDEM, Dr.
(0000-0002-2565-5674)
Adem KARBUZ, Dr.
(0000-0002-5460-3638)

İletişim:

Dr. Fatma BEŞİROĞLU ÇETİN
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,
Ortahisar, Trabzon

Geliş tarihi/Received: 03.11.2021
Kabul tarihi/Accepted: 16.02.2022
DOI: 10.16919/bozoktip.1017560

Bozok Tıp Derg 2022;12(2): 49-56
Bozok Med J 2022;12(2): 49-56

GİRİŞ

Kardiyak üfürüm, çocukluk çağında sık saptanan bir bulgudur. Büyük çoğunluğu masum üfürüm olmasına karşın, kardiyak bir hastalığın bulgusu da olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda masum üfürümlerin sıklığının yapısal kalp hastalığına bağlı üfürümlere göre yaklaşık 100 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (1,2). Kardiyak üfürümün ileri değerlendirilmesi, çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuruların önemli nedenlerinden biridir. Önceden sağlıklı olan çocuklarda, rastlantısal saptanan kardiyak üfürümlerin çoğu masum üfürüm vasfındadır. Ancak üfürümün ciddi bir kardiyak hastalığa bağlı olabilmesi sebebiyle ekokardiyografi ile değerlendirilmesi sıklıkla gerekmektedir (3).

Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran çocukların ebeveynlerinde, kardiyak üfürümün ciddi bir kalp hastalığı ile ilişkilendirilmesi, cerrahi müdahale ve çocuk için aktivite kısıtlaması gerektirebileceği düşüncesi gibi sebeplerden dolayı anksiyete oluşabilmektedir (4). Ayrıca kardiyak üfürümler çocuğun ailesi tarafından, sıklıkla erişkin dönemi hastalıkları olan koroner arter hastalıkları ve ani ölümlerle ilişkilendirilmektedir (5,6). Hatta üfürümün detaylı incelemesi sonrası masum üfürüm saptanması ailelere bildirildiği halde endişenin azalsa bile devam ettiği gösterilmiştir (7).

Çalışmamızda çocuk hastalıkları uzmanı ve aile hekimi tarafından kardiyak üfürüm saptanması sebebi ile çocuk kardiyoloji polikliniğine ileri değerlendirme amacı ile yönlendirilen çocuklardaki üfürüm varlığı ve sebepleri ile ebeveynlerindeki anksiyete düzeyi ve bu anksiyete ile ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi çocuk kardiyoloji polikliniğine, 01.04.2018 - 31.07.2018 tarihleri arasında, çocuk hastalıkları uzmanı ve aile hekimi tarafından fizik muayene sırasında herhangi bir kardiyak odakta üfürüm saptanıp, çocuk kardiyoloji polikliniğine ileri değerlendirme için yönlendirilen 0-18 yaş arası çocuklar ve bu çocukların anne-baba farkı gözetmeksizin, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerinden biri dahil edildi. Ailelere çalışma hakkında bilgi verildi. Ebeveynde daha önceden psikiyatrik hastalık (depresyon, anksiyete bozukluğu vb.) veya mental gerilik olması, ebeveynin okuma yazma bilmemesi veya çalışmaya katılmayı kabul

etmemesi, çocukta önceden tanı almış kalp hastalığı olması, çocuğun daha önce çocuk kardiyoloji hekimi tarafından muayene edilmiş olması ve ekokardiyografi öyküsü olması çalışmaya dahil edilmeme kriteri olarak belirlendi.

Hastaların tanıya yönelik olarak fizik muayene ve ayrıntılı anamnezleri dışında ekokardiyografi tetkiki yapılarak kayıt altına alındı. Ebeveynlere muayene esnasında; yaşı, eğitim durumu, ailede kalp hastalığı veya kardiyak üfürüm öyküsü olup olmadığı, ailede kaç çocuk olduğu, hastanın kaçınıcı çocuk olduğu, üfürüm duyulduğu esnada ve çocuk kardiyoloji polikliniğine başvurulduğu esnada çocukta şikâyet olup olmadığı sorularak kayıt altına alındı. Ayrıca ebeveynlere yüz yüze görüşme ile durumluk ve sürekli kaygı envanteri 1 ve 2 (STAI 1-2) uygulanarak yukarıda belirtilen değişkenlerin anksiyete düzeyine etkisi araştırıldı. STAI, durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini ölçen bir envanterdir. Durumluk kaygı ölçeği, bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler. Sürekli kaygı ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler. Bireyin kendi kendine yanıtlayabileceği, uygulanması kolay bir envanterdir. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ila 80 arasında değişir. Yüksek puan yüksek kaygı seviyesini, düşük puan ise düşük kaygı seviyesini belirtir. Genel olarak STAI ölçeklerinde 40 ve üzerinde puan saptanması belirgin anksiyete düzeyini gösterir (8). Medikal bir durumun doğuracağı anksiyetenin değerlendirilmesinde STAI envanteri durumluk ölçeği sık kullanılan bir yöntemdir.

Çalışma hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03/04/2018 tarih ve 868 sayılı karar ile onaylandı.

İstatistiksel analizler için NCSS 2007 programı (NCSS 2007. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA.) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test

ve Fisher-Freeman-Halton Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 137 hasta ve ebeveyni dahil edildi. Hastaların 71'i (%51,8) erkek idi. Hastaların yaşları 1 ay ile 17 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $3,81 \pm 3,91$ yıl olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen çocukların ebeveynlerinin yaşları 19 ile 58 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş ise $32,53 \pm 6,21$ yıl olarak saptandı. Hastaların soy geçmişlerinde dokuz hastanın (%6,6) yakınında kalp hastalığı, beş hastanın (%3,6) yakınında üfürüm varlığı mevcuttu. Otuz altı (%26,3) hastada üfürüm duyulduğu anda, 15 (%10,9) hastada başvuru esnasında şikâyet vardı.

Başvuran 137 çocuktan 127 tanesinde çocuk hastalıkları uzmanı tarafından, 18 tanesinde aile hekimi tarafından üfürüm saptandığı öğrenildi. Çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 137 hastanın detaylı değerlendirilmesinde 50 (%36,5) hastada çeşitli derecelerde üfürüm saptandı ancak 87 (%63,5) hastada üfürüm saptanmadı. Üfürüm saptanan 50 çocuktaki üfürüm sebeplerinin incelenmesi sırasındaki ekokardiyografi sonuçlarına bakıldığında; masum üfürüm 29 (%58) olguda, pulmoner darlık 10 (%20) olguda (hafif ve orta şiddette 3/6 derece sistolik ejeksiyon üfürümü), ASD 5 (%10) olguda (sol 2.interkostal aralıkta, 3/6 derece sistolik ejeksiyon üfürümü), ventriküler septal defekt (VSD) 2 (%4) olguda (4.interkostal mezokardiyak odakta 3/6 derece

pansistolik üfürüm), mitral kapak prolapsusu 2 (%4) olguda (klik ve 3/6 sistolik üfürüm), PDA 1 (%2) olguda (sol 2. interkostal aralıkta 3/6 derece sistolodiyastolik devamlı üfürüm), pulmoner akım hızında artma 1 (%2) olguda saptandı. Çocuk kardiyoloji hekimi tarafından muayene edilerek üfürüm tespit edilen 50 hastanın 29'unda (%58) 1-2/6 şiddetinde, 21'inde (%42) 3/6'dan fazla şiddette üfürüm saptandı.

Hastaların ebeveynlerinin %34,3'ü (n=47) ilkökul, %13,9'u (n=19) ortaokul, %34,3'ü (n=47) lise, %17,5'i (n=24) üniversite mezunu idi. Ebeveynler arasında en sık saptanan eğitim düzeyi ilkökul ve lise mezunu olmaktadır. Çocukların %43,8'inin (n=60) 1. çocuk, %38,7'sinin (n=53) 2. çocuk, %13,9'unun (n=19) 3. çocuk, %2,2'sinin (n=3) 4. çocuk ve %1,5'inin (n=2) 5. çocuk olduğu belirlendi. Çalışmaya katılan çocukların %29,9'unun (n=41) ailesindeki çocuk sayısının 1 olduğu, %48,9'unun (n=67) 2 çocuk, %16,1'inin (n=22) 3 çocuk, %3,6'sının (n=5) 4 çocuk, %0,7'sinin (n=1) 5 çocuk ve %0,7'sinin (n=1) 7 çocuk olduğu saptandı. Çocukların %10,9'unda (n=15) çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuru esnasında şikâyeti olduğu ve %26,3'ünde (n=36) üfürüm duyulduğu anda şikâyeti olduğu öğrenildi.

Çalışmaya katılan ebeveynlerin STAI-1 ve STAI-2 puan dağılımları Tablo 1 de gösterilmiştir.

Çocukların cinsiyetlerine göre ebeveynlerin STAI-1 ve STAI-2 ölçeğinden aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Ebeveynin yaşı, eğitim durumu, çocuğun doğum sırası,

Tablo 1. STAI-1 ve STAI-2 dağılımı

Değişken	Değer
STAI-1	
Ortalama±SD	41,36±10,65
40 puan ve altında olma oranı, n(%)	57 (41,6)
40 puan üzerinde olma oranı, n(%)	80 (58,4)
STAI-2	
Ortalama±SD	44,01±8,81
40 puan ve altında olma oranı, n(%)	53 (38,7)
40 puan üzerinde olma oranı, n(%)	84 (61,3)

SD: Standart deviasyon STAI-1: Durumluluk Envanteri STAI-2: Sürekli Kaygı Envanteri

soy geçmişte kalp hastalığı veya soy geçmişte üfürüm varlığı, başvuru esnasında şikâyet varlığı ve üfürüm duyulduğu anda şikâyet varlığı ile ebeveynlerin STAI-1 ve STAI-2 ölçeğinden aldıkları puanların 40'ın üzerinde olması oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ek olarak ailedeki çocuk sayısına göre ebeveynlerin STAI-1 ölçeğinden aldıkları puanların 40'ın üzerinde olması oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak ailedeki çocuk sayısına göre ebeveynlerin STAI-2 ölçeğinden aldıkları puanların 40'ın üzerinde olması oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,009$). Ailedeki çocuk sayısı artması durumunda, ebeveynlerin STAI-2 ölçeğinden 40'ın üzerinde puan alması oranı anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 3).

TARTIŞMA

Kardiyak üfürümler çocukluk çağına sık görülen bir bulgudur. Yeni saptanan kardiyak üfürüm, çocuk hastalıkları uzmanlarının hastayı çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirmesinde en sık sebeptir (9-11). Sağlıklı çocuklarda masum üfürümler şeklinde ortaya çıkabilmekle birlikte, doğumsal veya edinsel bir kalp hastalığının bulgusu da olabilmektedir (12,13). Çocukluk çağındaki üfürümlerin birçoğu çeşitli tiplerdeki masum üfürümlerden oluşmaktadır (9,14). Anksiyete nedeni bilinmeyen, içten gelen, belirsiz, korku, kaygı, sıkıntı, kötü bir şey olacmış endişesi ile yaşanan bunaltı duygusudur. Normalde anksiyete organizmanın tehlide tepki göstermesi halinde fizyolojik boyutlarda oluşabilmekteyken, patolojik anksiyete, uyarıya karşı oluşan tepkinin şiddet veya süre olarak uygunsuz boyutlarda olması olarak ifade edilebilir. Kardiyak üfürüm saptanan çocukların ebeveynlerinde çocuktaki bu durumun neye bağlı olduğu veya ne kadar ciddi bir medikal durumla ilişkili olabileceğini bilmemekten kaynaklı anksiyete görülebilmektedir (4,15,16). Ayrıca çoğu zaman hasta ve ebeveynleri tarafından ciddi olabilecek bir kardiyak hastalık belirtisi olarak algılanması bu durumu arttırabilmektedir. Bu durum 'akut stres bozukluğu' veya 'genel tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu' olarak adlandırılabilir (17).

Çalışmamıza dahil edilen çocuklardaki en sık üfürüm sebepleri incelendiğinde; masum üfürüm 29 olguda, pulmoner darlık 10 olguda, ASD 5 olguda, VSD 2 olguda,

mitral kapak prolapsusu 2 olguda saptandı. Çocuk kardiyoloji kliniğine konsülte edilen 1724 hastayı içeren bir çalışmada, en sık konsültasyon sebebi %18,5 ile üfürümler olarak belirlenmiş ve en sık üfürüm sebepleri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde PDA, sağlam çocuklarda VSD, yataklı kliniklerde masum üfürümler olarak saptanmıştır (18). Kang ve arkadaşlarının 5-13 yaşlarındaki 81213 okul çağı çocuğunu içeren çalışmasında çocukların %2,7'sinde üfürüm saptanmıştır (19). Üfürüm saptanan 2193 çocuğun, 215 tanesinde yapısal kalp hastalığı belirlenmiş, 198 çocukta doğumsal kalp hastalığı (en sık VSD), 12 çocukta mitral kapak prolapsusu, 5 çocukta romatizmal kalp hastalığı saptanmıştır. Yıldız ve arkadaşlarının kardiyak üfürüm ile başvuran 667 çocuğu içeren çalışmasında hastaların %92,1'inde masum üfürüm saptandığı belirtilmiş olup, ekokardiyografi bulguları incelendiğinde en sık patolojiler %24,9 hastada PFO, %8,4 hastada ASD, %5,6 hastada pulmoner darlık, %3,8 hastada mitral yetmezlik ve %2,9 hastada VSD olarak saptanmıştır (3).

Çocuk kardiyoloji polikliniğine, kardiyak üfürüm saptanması sonrası yapılan başvurularda, bu durum hastaların ebeveynlerinde anksiyeteye sebep olabilmektedir. Çalışmamızda bu anksiyeteyi ortaya koymak için geçerliliği olan, objektif kriterlere dayanan bir ölçek olan durumluk ve sürekli kaygı envanteri kullanılmıştır. Bu ölçek medikal bir durumun oluşturacağı anksiyeteyi değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (20). Literatürde çocukluk çağına kardiyak üfürüm ve diğer birçok sağlık sorunu durumunda, ailedeki anksiyete düzeyini belirlemede kullanılmıştır (4,15,21,22). Çalışmamıza katılan ebeveynler için STAI-1 ve STAI-2 ölçeklerinin ortalama değerleri $41,36\pm 10,65$ ve $44,01\pm 8,81$ olarak belirlenmiştir. STAI ölçeklerinde 40 ve üzerindeki puanlar belirgin anksiyete düzeyini gösterdiği göz önüne alındığında, bu bulgular doğrultusunda kardiyak üfürüm ile çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların ebeveynleri için üfürüm varlığının belirgin bir düzeyde anksiyete oluşturduğu düşünülmüştür. Durumluk kaygı ölçeği STAI-1 bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirleyen bir ölçektir. Çalışmamızdaki ebeveynler için STAI-1 ortalama ve ortanca değerlerinin 40 üstünde olması ve %58,4'ünün 40 üzerinde puan

Tablo 2. Cinsiyetlere Göre STAI-1 ve STAI-2 Puanlarının Değerlendirilmesi

Kız (n=66)		Cinsiyet		Test Değeri
		Erkek (n=71)	p	
STAI-1	Ortalama ± SD	41,02±11,03	41,68±10,36	0,718
	STAI-1≤40	29 (43,9)	28 (39,4)	
	STAI-1>40	37 (56,1)	43 (60,6)	
STAI-2	Ortalama ± SD	44,38±8,96	43,66±8,71	0,636
	STAI-2≤40	25 (37,9)	28 (39,4)	
	STAI-2>40	41 (62,1)	43 (60,6)	

SD: Standart deviasyon STAI-1: Durumluluk Envanteri STAI-2: Sürekli Kaygı Envanteri

Tablo 3. Değişkenlere Göre STAI-1 ve STAI-2 Puanlarının Değerlendirilmesi

Değişken		STAI-1			STAI-2		
		STAI-1>40	p	STAI-2≤40	STAI-2>40	p	
Ebeveyn yaşı, Ortalama ± SD		31,70±5,46	33,13±6,67	0,187	32,09±6,26	32,81±6,20	0,514
Ebeveyn eğitim durumu, n (%)	İlkokul	21 (44,7)	26 (55,3)	0,941	15 (31,9)	32 (68,1)	0,375
	Ortaokul	8 (42,1)	11 (57,9)		10 (52,6)	9 (47,4)	
	Lise	18 (38,3)	29 (61,7)		17 (36,2)	30 (63,8)	
	Üniversite	10 (41,7)	14 (58,3)		11 (45,8)	13 (54,2)	
Çocuk doğum sırası, n (%)	Birinci	26 (43,3)	34 (56,7)	0,411	30 (50,0)	30 (50,0)	0,073
	İkinci	21 (39,6)	32 (60,4)		17 (32,1)	36 (67,9)	
	Üçüncü	7 (36,8)	12 (63,2)		4 (21,1)	15 (78,9)	
	Dördüncü veya daha sonraki	3 (60,0)	2 (40,0)		2 (40,0)	3 (60,0)	
Ailedeki çocuk sayısı, n (%)	Bir çocuk	21 (51,2)	20 (48,8)	0,082	24 (58,5)	17 (41,5)	0,009
	İki çocuk	23 (34,3)	44 (65,7)		22 (32,8)	45 (67,2)	
	Üç veya daha fazla çocuk	13 (44,8)	16 (55,2)		7 (24,1)	22 (75,9)	
Soygeçmiş, n (%)	Özellik yok	51 (41,5)	72 (58,5)	0,628	49 (39,8)	74 (60,2)	0,821
	Kalp hastalığı	3 (33,3)	6 (66,7)		3 (33,3)	6 (66,7)	
	Üfürüm	3 (60,0)	2 (40,0)		1 (20,0)	4 (80,0)	
Başvuru esnasında şikâyet, n (%)	Yok	52 (42,6)	70 (57,4)	0,491	46 (37,7)	76 (62,3)	0,501
	Var	5 (33,3)	10 (66,7)		7 (46,7)	8 (53,3)	
Üfürüm duyulduğunda şikâyet, n (%)	Yok	45 (44,6)	56 (55,4)	0,241	39 (38,6)	62 (61,4)	0,977
	Var	12 (33,3)	24 (66,7)		14 (38,9)	22 (61,1)	

SD: Standart deviasyon STAI-1: Durumluluk Envanteri STAI-2: Sürekli Kaygı Envanteri

almasa, ebeveynlerin bu yüksek anksiyete düzeylerinin başvuru sebebi olan kardiyak üfürüm saptanması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Benzer şekilde Aktaş ve arkadaşlarının kardiyak üfürüm saptanan çocukların ebeveynlerinin, çocuk kardiyoloji uzmanına başvurusundaki endişe düzeyini araştıran çalışmasında, oluşturulan yedi soruluk anket formu ile ailelerin ortalama endişe puanı 10 üzerinden 8 olarak saptanmış ve 8 puan ve üzerinde alan aileler, tüm ailelerin %68 ini oluşturulduğu belirlenmiştir (23). Sonuç olarak duyulan kardiyak üfürümler sıklıkla masum vasıfta olmasına rağmen ailelerde ciddi düzeyde endişe oluşturduğu görülmektedir. Yine ebeveynlerin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirleme özelliği olan sürekli kaygı ölçeği ortalama ve ortanca değerlerinin de 40 üzerinde olması ve %61,3 katılımcının 40 üzerinde puan alması göz önüne alındığında, başvuru şikâyeti olan kardiyak üfürümden bağımsız olarak da ebeveynlerin genel hayatında da yüksek anksiyete düzeylerine sahip oldukları görülmektedir. Geggel ve arkadaşlarının kardiyak üfürüm saptanarak çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen hastaların ebeveynlerini içeren çalışmasında da benzer şekilde ebeveynlerin anksiyete düzeyi ile sürekli kaygı ölçeği arasında ilişki olduğu ancak ebeveyn eğitim düzeyi, soy geçmişte üfürüm varlığı veya kalp hastalığı varlığı ile anksiyete düzeyi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (4).

Çalışmamızda ebeveynlerin kardiyak üfürüm saptanması ile yönlendirilen çocukları için sahip oldukları anksiyete düzeyleri ile ilişkili olabilecek olası diğer faktörleri araştırmak için çocuğun cinsiyeti, ebeveyn eğitim durumu, ebeveyn yaşı, kaçınıcı çocuk olduğu, ailedeki çocuk sayısı, soy geçmişte kalp hastalığı veya kardiyak üfürüm varlığı, üfürüm duyulduğu anda şikâyet varlığı ve çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuru esnasında şikâyet varlığı ile anksiyete düzeyleri (STAI-1 ve STAI-2 için) arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu değişkenler arasında sadece ailedeki çocuk sayısı ile ebeveynlerin STAI-2 ölçeğinden aldıkları puan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Üfürüm saptanmış olan çocuğun ailesindeki çocuk sayısı arttıkça, ebeveynlerin STAI-2 ölçeğinden 40'ın üzerinde puan alması oranı anlamlı düzeyde artış göstermekteydi. Bunun sebebi olarak ailedeki çocuk sayısının artması ile oluşabilecek geçim kaygısının genel

anksiyete düzeyi olan STAI-2 puanlarının artmasına yol açtığı düşünüldü. Diğer değişkenler ile anksiyete düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak literatürdeki birçok çalışmada üfürüm varlığındaki ebeveyn anksiyete düzeyi ile ebeveynin eğitim düzeyinin düşük olması arasında ilişki olduğu saptanmıştır (8,16,21,24).

Çalışmamızda ebeveynlerin kardiyak üfürüm için göstermiş olduğu anksiyete düzeyinin yukarıda belirtilen faktörlerden bağımsız olduğu ve kaygı düzeyini belirleyen en önemli unsurun ebeveynin genel hayatta sahip olduğu sürekli vasıftaki anksiyete düzeyleri olabileceği düşünülmüştür. STAI-2 ölçeğinden alınan yüksek puanlar bunu göstermektedir. Bardsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çocuklarında kardiyak üfürüm saptanarak sevk edilen ebeveynlerdeki ortalama anksiyete düzeyi yüksek saptanmış ve çalışmamıza benzer olarak STAI-2 değeri yüksek olması anksiyeteyi artıran bir sebep olarak belirlenmiştir (16). Yine bu çalışmada bizim sonuçlarımızla benzer olarak ailede kalp hastalığı veya kardiyak üfürüm olmasının ebeveynin anksiyete düzeyine bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda kardiyak oskültasyon becerilerinin aile hekimliği ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimi alan hekimlerde yeterli düzeyde olmadığı gösterilmiştir (6,25,26). Çalışmamızda da kardiyak üfürüm saptanması ile yönlendirilmiş olan 137 çocuğun yalnızca 50 (%36,5)'sinde kardiyak üfürüm tespit edilmiş olup, 87 (%63,5)'sinde üfürüm saptanmaması, bu veriyi destekler nitelikte görülmüştür. Tıp fakültesi öğrencileri ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimi alan hekimlerde kardiyak oskültasyon becerilerini yükseltmeye yönelik eğitim stratejileri oluşturulması bu anlamda önem arz etmektedir (8,25,27).

Karşılaştırma yapılacak bir kontrol grubu olmaması, çocuk kardiyoloji poliklinik viziti sonrası anksiyete düzeylerinin tekrar değerlendirilerek bu vizitin anksiyete üzerine etkisinin araştırılmaması, yönlendiren hekimin mesleki deneyimi ve hastaya yaklaşımı hakkında veriye ulaşılamaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak belirlenmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda kardiyak üfürüm saptanması üzerine çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen

hastaların ebeveynlerindeki anksiyete düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu durumu etkileyen temel faktörün ebeveynin sahip olduğu genel anksiyete düzeyi olabileceği düşünülmüştür. Çocuk hastalıkları uzmanı ve aile hekimlerinin üfürüm saptanması sebebi ile yönlendirdiği çocukların büyük çoğunluğunda, çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından patolojik üfürüm saptanmadığı görülmüştür. Bu branşların uzmanlık eğitim sürecinde ve tıp fakültesi eğitiminde kardiyak oskültasyon beceri ve tecrübesini artıracak eğitimler düzenlenmesinin faydalı olacağı düşünülmüştür.

TASDİK VE TEŞEKKÜR

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır. Herhangi bir kuruluş veya firmadan finans desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neill CA, Perry LW, et Al. Congenital Heart Disease: Prevalence At Live Birth. *Am J Epidemiol.* 1985;121:31–6.
2. Šamáněk M, Slavík Z, Zbořilová B, Hroboňová V, Voříšková M, Škovráněk J. Prevalence, Treatment, and Outcome of Heart Disease in Live-Born Children: A Prospective Analysis of 91,823 Live-Born Children. *Pediatr Cardiol.* 1989;10:205–11.
3. Yıldız J, Çetin İİ, Aktaş D, Arı ME, Kocabaş A, Ekici F, et al. Ekokardiyografik Değerlendirme Kardiyak Üfürüm Duyulan Tüm Çocuklarda Gerekli Midir? *Turkish J Pediatr Dis.* 2015;3:189–94.
4. Geggel RL, Horowitz LM, Brown EA, Parsons M, Wang PS, Fulton DR. Parental Anxiety Associated with Referral of a Child To a Pediatric Cardiologist for Evaluation of a Still's Murmur. *J Pediatr.* 2002;140:747–52.
5. Young PC. The Morbidity of Cardiac Nondisease Revisited. Is There Lingering Concern Associated with An Innocent Murmur? *Am J Dis Child.* 1993;147:975-7.
6. Mangione S, Nieman LZ. Cardiac Auscultatory Skills of Internal Medicine And Family Practice Trainees. a Comparison of Diagnostic Proficiency. *JAMA.* 1997;278:717–22.
7. Mccrindle BW, Shaffer KM, Kan JS, Zahka KG, Rowe SA, Kidd L. An Evaluation of Parental Concerns And Misperceptions About Heart Murmurs. *Clin Pediatr (Phila).* 1995;34:25–31.
8. Öner N, Le Compte A. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. 2. Basım İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi; 1998. S.11
9. Mccrindle BW, Shaffer KM, Kan JS, Zahka KG, Rowe SA, Kidd L. Cardinal Clinical Signs in The Differentiation of Heart Murmurs in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:169–74.

10. Mccrindle BW, Shaffer KM, Kan JS, Zahka KG, Rowe SA, Kidd L. Factors Prompting Referral for Cardiology Evaluation of Heart Murmurs in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:1277–9.
11. Morrison ML, Grant B. Proximity Predicts Referral To The Tertiary Paediatric Cardiology Service. *Ulster Med J.* 2013;82:195.
12. Etoom Y, Ratnapalan S. Evaluation of Children with Heart Murmurs. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53:111-7.
13. Advani N, Menahem S, Wilkinson JL. The Diagnosis of Innocent Murmurs in Childhood. *Cardiol Young.* 2000;10:340–2.
14. Pelech AN. The Cardiac Murmur. When To Refer? *Pediatr Clin North Am.* 1998;45:107–22.
15. Giuffre RM, Walker I, Vaillancourt S, Gupta S. Opening Pandora's Box: Parental Anxiety And The Assessment of Childhood Murmurs. *Can J Cardiol.* 2002;18:406–14.
16. Bårdsen T, Sørbye MH, Trønnes H, Greve G, Berg A. Parental Anxiety Related To Referral of Childhood Heart Murmur; An Observational/Interventional Study. *BMC Pediatr.* 2015;15:193.
17. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Kaplan And Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. P 138.
18. Geggel RL. Conditions Leading To Pediatric Cardiology Consultation in a Tertiary Academic Hospital. *Pediatrics.* 2004;114 E409–17.
19. Kang G, Xiao J, Wang Y, Wang J, Chen Y, Liu Q, Et Al. Prevalence And Clinical Significance of Cardiac Murmurs in School Children. *Arch Dis Child.* 2015;100:1028–31.
20. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for 23 the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Form Y. Palo Alto, CA Consulting 24 Psychologists Press, Inc., 1983.
21. Skreden M, Skari H, Björk M, Malt U, Veenstra M, Faugli A, et al. Psychological Distress in Mothers And Fathers of Preschool Children: A 5-Year Follow-up Study After Birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115:462–71.
22. Botngård A, Skranes LP, Skranes J, Døllner H. Multimedia Based Health in Formation To Parents in a Pediatric Acute Ward: A Randomized Controlled Trial. *Patient Educ Couns.* 2013;93:389–93.
23. Aktaş D, Çetin İİ, Yıldız J, Arı ME, Eminoğlu S, Ekici F, et al. Genel Muayene Sırasında Saptanan Kardiyak Üfürümlerde Ailelerin Endişe Düzeyi ve Farkındalığı, Çocuk Kardiyolojisi Uzmanından Beklentileri. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2014;8:59–63.
24. Skreden M, Skari H, Malt UF, Haugen G, Pripp AH, Faugli A, et al. Long-Term Parental Psychological Distress Among Parents of Children with a Malformation - A Prospective Longitudinal Study. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152A:2193–202.
25. Gaskin PRA, Owens SE, Talner NS, Sanders SP, Li JS. Clinical Auscultation Skills in Pediatric Residents. *Pediatrics.* 2000;105:1184–7.

26. St. Clair EW, Oddone EZ, Waugh RA, Corey GR, Feussner JR. Assessing House Staff Diagnostic Skills Using a Cardiology Patient Simulator. *Ann Intern Med.* 1992;117:751.
27. Haney I, Ipp M, Feldman W, Mccrindle BW. Accuracy of Clinical Assessment of Heart Murmurs by Office Based (General Practice) Paediatricians. *Arch Dis Child.* 1999;81:409–12.

ETIOLOGY AND DEMOGRAPHIC FEATURES IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Hepatosellüler Karsinoma Tanılı Hastalarda Etiyoloji ve Demografik Özellikleri

Özden ÖZDEMİR BAŞER¹, Nevin ORUÇ²

¹Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü,
Özel klinik,
Yozgat,
Türkiye.
²Gastroenteroloji Bölümü,
Ege Üniversitesi Tıp fakültesi,
İzmir,
Türkiye.

Özden ÖZDEMİR BAŞER, Uzm. Dr.
(0000-0001-8368-3182)
Nevin ORUÇ, Prof. Dr.
(0000-0002-3057-6452)

İletişim:

Uzm. Dr. Özden ÖZDEMİR BAŞER
Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü,
Özel klinik, Yozgat, Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 09.01.2022

Kabul tarihi/Accepted: 01.04.2022

DOI: 10.16919/bozoktip.1055425

Bozok Tıp Derg 2022;12(2): 57-62

Bozok Med J 2022;12(2): 57-62

ABSTRACT

Objective: Hepatocellular cancer (HCC) is an aggressive tumor that often develops on the basis of chronic liver disease and cirrhosis. It was aimed to examine the demographic, clinical and tumor characteristics of hepatocellular cancer due to different etiologies.

Material and Methods: Patients aged 18 years and older who applied to the gastroenterology department of Ege University Medical Faculty Hospital between 2006 and 2012 with the diagnosis of HCC were included in the study.

Results: Eighty-two and one tenths percent of the patients were male, 17.9% were female, and there was a significant difference between the genders. It was observed that 58% of HCC developed due to hepatitis B infection (HBV). While 54% of the patients had a known diagnosis of chronic liver disease (CHD) before the diagnosis of HCC, 46% had no known history of CHD. The serum alpha-fetoprotein (AFP) level used in the diagnosis of HCC was ≥ 400 ng/ml in 30.6% of the patients. When patients were evaluated according to MELD scoring, it was found to be significantly associated with prognosis. During the follow-up, 47 of the patients died due to HCC recurrence, liver failure, and coma. The mean follow-up period of patients who ended in death was 8.48 months.

Conclusion: Hepatocellular carcinoma is usually seen in older male patients. While viral hepatitis is more common in HCC etiology than other diseases, it is seen that HBV infection is the most common in this group. The MELD score is a valuable predictor of HCC prognosis.

Keywords: *Hepatocellular Carcinoma; Etiology; Chronic Viral Hepatitis.*

ÖZET

Amaç: Hepatoselüler kanser (HCC), sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ve siroz temelinde gelişen agresif bir tümördür. Çalışmamızda farklı etiyojilere bağlı hepatoselüler kanserin demografik, klinik ve tümör özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2006-2012 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji kliniğine başvuran 18 yaş üstü HCC tanılı hastalar alındı.

Bulgular: Hastaların %82'si erkek, %17,9'u kadındı ve cinsiyetler arasında anlamlı fark vardı. HCC'nin %58'inin hepatit B enfeksiyonuna (HBV) bağlı geliştiği gözlemlendi. Hastaların %54'ünün HCC tanısından önce bilinen bir kronik karaciğer hastalığı (KKH) tanısı varken, %46'sının bilinen bir KKH öyküsü yoktu. HCC tanısında kullanılan serum alfa-Fetoprotein (AFP) düzeyi hastaların %30,6'sında ≥ 400 ng/ml idi. Hastalar MELD skorlamasına göre değerlendirildiğinde prognoz ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Takiplerde 47 hasta HCC nüksü, karaciğer yetmezliği ve koma nedeniyle öldü. Ölümle sonuçlanan hastaların ortalama takip süresi 8.48 aydı.

Sonuç: HCC genellikle ileri yaşta ve erkek hastalarda görülür. En sık neden viral hepatitlerdir ve en sık HBV enfeksiyonları görülmektedir. MELD skoru hastalığın prognozunu gösteren değerleri bir belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: *Hepatoselüler Karsinoma; Etiyoloji; Kronik Viral Hepatitler*

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary tumor of the liver, and is the fifth most common solid tumor in the world, and the third in cancer-related deaths (1, 2). The most important known risk factor for the development of HCC is cirrhosis, and more than 80% develop on the basis of cirrhotic liver. The incidence of HCC in cirrhosis is 1-6% (3, 4). Viral infections such as hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are the main causes of cirrhosis (5). In countries with moderate endemicity, including Turkey, the prevalence of hepatitis B infection varies between 2% and 8% (6). HCV seropositivity has been reported as 0.5% in our country (7). Eighty percent of the etiology of HCC is due to chronic HBV and chronic HCV infections (8). Additional factors such as age, gender, alcohol use, and concomitant diseases may contribute to the development of HCC or may occur in patients with no risk factors (9).

Only 0-10% of patients survive for 5 years after symptoms related to cancer appear (10). The Model for End-stage Liver Disease (MELD), Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) and Okuda staging criteria have been revealed through various studies in patients with HCC (11). Treatment might be curative options such as surgical resection and transplantation when the disease is diagnosed at an early stage when symptoms do not occur (9). However, there are also non-curative treatments such as transarterial embolization (TAE), transarterial chemoembolization (TACE) and sorafenib (9). There are many studies in the literature that include demographic and laboratory data of HCC patients. In our study, we aimed to evaluate the data of our own centre. We aimed to determine the demographic characteristics of our patients with HCC and the prognostic factors affecting survival.

MATERIAL and METHODS

In our study, 357 HCC patients followed up in Ege University, Faculty of Medicine Gastroenterology Clinic between January 2006 and January 2012 were retrospectively analysed. Thirty-three patients were excluded from the study due to insufficient data. Age, gender, comorbidity, drug and alcohol usage history

of all patients included in the study were recorded. The study was approved by the Ege University Clinical Research Ethics Committee (Decision no:12-6/10, 18.07.2012)

All patients' aspartate aminotransferase (AST 0-35 u/L), alanine aminotransferase (ALT 0-35 u/L), gamma-Glutamyltransferase (GGT 0-38 u/L), alkaline phosphatase (ALP 30-120 u/L), albumin (3.5-5.5 g/dL), prothrombin time (PT), total and direct bilirubin (total bilirubin:0.2-1.2 mg/dl, direct bilirubin: 0-0.3 mg/dl), α -fetoprotein (AFP) levels and hemogram results were recorded. Anti-HCV, as well as diagnosis hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-HBs, and anti-delta values (Anti-HDV) were studied with the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method and recorded. The presence of accompanying portal vein thrombosis (PVT), ascites, esophageal variceal bleeding (EVB), and hepatic encephalopathy were evaluated. From all these results, the patients' MELD score ((9.6 x Cre mg/dL) + (3.8 x Bilirubin mg/dL) + (11.2 x INR)) and Child Turcotte Pugh (CTP) scores were calculated.

The number, size and localization of tumours were recorded by liver ultrasonography and magnetic resonance imaging of the patients.

The treatment of the patients was determined according to the Milan criteria and BCLC staging.

The time from the time of diagnosis to the last outpatient admission or death was taken as survival.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program version 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY). The relationship between clinical data and etiology was calculated by Kaplan-Meier method, Fisher's Exact Test and Chi-Square tests. p value <0.05 was considered significant.

RESULTS

Three hundred twenty-four patients were included in the study. Of these patients, 82.1% were male and 17.9% were female, and there was a significant difference between the genders (p<0.001). The mean age was 61.73 \pm 10.173 in men and 62.71 \pm 11.335 in women. There was no significant difference between the genders in terms of mean age (Table 1).

It was observed that HCC was due to HBV 48.3% and HCV 18.3%. HBV and HDV association was 5.1%,

Table 1. Demographic data in hepatocellular carcinoma.

	Number of patients (n, %)
Age (mean)	61.9
Sex	
Female	58 (17.9)
Male	266 (82.1)
Etiology	
HBV	161 (48.3)
HCV	61 (18.3)
HBV+HDV	17 (5.1)
HBV+HCV	4 (1.2)
Ethanol	37 (11.1)
Cryptogenic	34 (10.2)
NASH	2 (0.6)
Noncirrhotic	5 (1.5)
Autoimmune hepatitis	1 (0.3)
PSC	1 (0.3)
PBC	1 (0.3)
CHD	
Present	175 (54)
Absent	149 (46)
DM	
Present	70 (21.6)
Absent	254 (78.4)

NASH: Non-alcoholic steatohepatitis, **PSC:** Primary sclerosing cholangitis, **PBC:** Primary biliary cirrhosis, **CHD:** Chronic liver disease, **DM:** Diabetes mellitus, **HBV:** Hepatitis B virus, **HCV:** Hepatitis C virus, **HDV:** Hepatitis D virus

HBV and HCV association was 1.2%. Of the patients with HBV infection, 87.5% were male and 12.5% were female. There was a significant difference between the genders ($p < 0.001$). While male gender was detected in 62.3% of patients with HCV infection, female gender was 37.7%. When evaluated in terms of HCC etiology, HBV (53%) in men and HCV (39.6%) in women were predominant (Table 1).

Before the diagnosis of HCC, 175 patients (54%) had a known diagnosis of chronic liver disease (CHD), while

149 patients (46%) had no known history of CHD and were diagnosed with HCC at the first admission. The mean time between the diagnosis of CHD and the diagnosis of HCC was 72.25 months. While this period was 77.5 months in patients with HBV diagnosis, it was 70.2 months in patients with HCV diagnosis. There was no significant relationship between the time to HCC development and etiology.

Three hundred and twenty-three patients were evaluated for tumor characteristics. Single lesion in 50.6% patients ($n = 164$), two lesions in 11.4% patients ($n = 37$), three lesions in 6.2% patients ($n = 20$), four or more lesions (multiple tumours) in 31.5% patients ($n = 102$) were seen. In the patient group that ended in death, a single tumor was found in 53.2%, two tumours in 14.9%, three tumours in 4.3%, and four or more tumours in 14.4%. No significant correlation was found between the prognosis and the number of tumours ($p > 0.05$).

The serum AFP level used in the diagnosis of HCC was < 20 ng/ml in 137 patients (42.3%), 20-200 ng/ml in 63 patients (19.4%), and 201-399 ng/ml in 25 patients (7.7%). AFP level was found above ≥ 400 ng/ml in 99 of the cases (30.6%) (Table 2). When we evaluated the relationship between AFP level and prognosis in patients with ended death, 10.2% of the patients had AFP < 20 ng/ml, 20.2% had AFP ≥ 400 ng/ml, and a significant difference was found between the two groups. ($p < 0.05$). It was observed that the death rate increased as the AFP level increased. When the number of tumours and AFP values were compared, the mean AFP was 30.50 in those with a single tumor, while it was 138.00 in those with multiple tumours, and a significant difference was observed between these two values ($p < 0.005$).

Of the 324 patients in the study, 317 were evaluated for PVT and it was present in 30% ($n = 97$). PVT was seen in 25.5% of patients with HBV and in 33.9% of patients with HCV. Hepatic encephalopathy was present in 9.9% ($n = 32$) and EBV was present in 12.7% ($n = 41$) of patients (Table 2).

In our study, patients were evaluated according to various staging systems (Table 2). CTP staging of 308 patients was calculated. Accordingly, Child-A was 52.6% ($n = 162$), Child-B was 33.8% ($n = 104$) and Child-C was 13.6% ($n = 42$). Of the 47 patients who died, 28.8%

Table 2. Complications and tumor characteristics in hepatocellular carcinomas

	Number of patients (n, %)
AFP level	
<20 ng/ml	137 (42.3)
20-200 ng/ml	63 (19.4)
201-399 ng/ml	25 (7.7)
>400 ng/ml	99 (30.6)
Portal Vein Thrombosis	
Present	97 (30)
absent	227 (70)
Hepatic Encephalopathy	
Present	32 (9.9)
Pbsent	292 (90.1)
Esophageal Varicose Bleeding	
Present	41 (12.7)
Absent	283 (87.3)
Number of Tumours	
1	164 (50.8)
2	37 (11.5)
3	20 (6.2)
≥4	103 (31.5)
CTP stage	
Child-A	162 (52.6)
Child-B	104 (33.8)
Child-C	42 (13.6)
BCLC Staging	
BCLC-A	94 (30.4)
BCLC-B	76 (24.6)
BCLC-C	88 (28.5)
BCLC-D	51 (16.5)
Distant Metastasis	
Present	30 (9.3)
Absent	294 (90.7)

AFP: Alpha-Fetoprotein,
CTP: Child Turcotte Pugh,
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging

were Child A, 44.4% Child B, 26.8% Child C (This group does not include end-stage patients with Child C who are out of follow-up for some reason). When the MELD

Table 3. Treatment options for hepatocellular carcinomas

Treatment option	Number of patients (n, %)
Transplantation	14 (4.3)
Surgical resection	16 (4.9)
Radiofrequency ablation	52 (16)
Percutaneous ethanol injection	14 (4.3)
Transarterial embolization or chemoembolization	136 (42)
Systemic chemotherapy	31 (11.7)

Score was calculated, while it was 10% in the living group, it was 15.89% in the group that ended in death, and a significant difference was found between the two groups ($p < 0.001$).

Liver transplantation was performed in 14 of 324 patients (4.3%) in our centre, and 22 patients (6.8%) were referred to another centre for liver transplantation. Liver transplantation was performed from a cadaveric donor in 3 patients and from a living donor in 10 patients, and the information of 1 patient could not be reached. Resection was performed in 16 patients (4.9%), radiofrequency ablation (RFA) in 52 patients (16%), percutaneous ethanol injection (PEE) in 14 patients (4.3%), and chemoembolization (TAE/TACE) in 136 patients (42%). Systemic chemotherapy was given to 37 patients (11.7%) (Patients in the study may have been treated with more than one method, and patients with recurrence after transplantation were recalculated in this group) (Table 3).

Forty-seven of the patients diagnosed with hepatocellular carcinoma died during follow-up due to relapse, liver failure, and coma. The mean follow-up period of the patients who ended in death was calculated as 8.48 months.

DISCUSSION

HCC is the most common (75%) primary tumor of the liver and its other name is hepatoma (12). While this rate was reported as 3.7/1 in our country, it was found as 4.4/1 in our study (13, 14).

The age of occurrence of HCC may vary according to

gender and possible etiology. It is seen in low-risk populations aged 75 and over, while in high-risk populations, it peaks between the ages of 60-65 in men and 65-70 in women (15). In our study, the mean age was 61.73 (SD= ±10.173) in men and 62.71 (SD= ±62.71) in women.

The incidence of HCC is related to HBV and 54% of the etiology of HCC is related to HBV (16). The most important factor increasing the risk of HCC in Turkey is HBV (17). In the study of Özer et al., the frequency of HBV was reported as 65.7%, and the frequency of HCV was 28.6% in patients with HCC (14). In the study of Uzunalimoğlu et al., the presence of HBV alone in the etiology of HCC was found to be 40% (13). In our study, HBV alone was observed in 48.3% of the patients and HCV alone was observed in 18.3% of the patients. HBV infection is still the most important cause of HCC.

In our study, 87.5% of the patients diagnosed with HBV were male and 12.5% were female, a statistically significant difference was found between the genders ($p < 0.001$). On the other hand, 62.3% of the patients with HCV were male and 37.7% were female. It was observed that HBV and HCV infections were more common in males.

It is known that HCC often develops in the background of underlying CHD. In our study, 54% of the cases had a previous history of CHD. The mean time to HCC development in patients with known CHD was 72.25 months. This period was determined as 3.2 years in the study of Arhan et al. (7). The fact that this period was long in our study may be attributed to the regular follow-up of the patients and the increase in treatment modalities.

Tumor size and number are important in terms of treatment approach in HCC. Although a single nodular tumor is usually seen in CHD, more than one tumor can be seen in 1/3 of the patients (7, 18). In our study group, 50.6% single tumor and 31.5% multiple tumours were detected, no statistically significant correlation was found between the prognosis and the number of tumours.

Studies have shown that hypoalbuminemia, elevated bilirubin and AFP affect the prognosis of HCC (19). AFP levels between 10-20 ng/mL are known to have 60% sensitivity and 90% specificity, but AFP alone has low diagnostic value (20). AFP values of >400 ng/mL are

known to indicate a poor prognosis (9). In our study, AFP level was also found to be an important marker in prognosis ($p < 0.05$).

The MELD scoring system has been developed to evaluate patients according to bilirubin, prothrombin activity and creatinine levels. This system is used to identify patients awaiting transplantation (21). It is a reliable scoring system to show short-term mortality in patients with end-stage liver failure (22). In our study, the mean MELD score of the patients in the living group was 10%, while it was 15.89% in the death group. The MELD score successfully was shown mortality due to HCC.

The efficacy of treatments in hepatocellular carcinoma patients was compared, and the five-year survival rate was found to be 89% with surgical resection, 70% with RFA, 70% with PEE for tumours between 2-3 cm, 50% for tumours larger than 3 cm, and 44% with TACE (23). When the treatment methods in our study were evaluated, it was seen that surgical resection was performed in 4.9% of the patients, RFA in 16%, PEE in 4%, and chemoembolization (TAE/TACE) in 42%. Systemic chemotherapy was given to 37 patients (11.7%) (Here, a patient may have been treated with more than one method, patients with recurrence after transplantation were also recalculated in this group). These results show that there are many factors affecting treatment. HCC's BLCL and CTP staging, tumor number, tumor burden and disease complications are determinative in the treatment. Early diagnosis of the disease is important for curative treatment.

Our study has limitations such as being retrospective and inaccessibility of all patient data. Our study results are important because the number of patients in the study is high and the demographic and laboratory characteristics of HCC are shown in detail.

CONCLUSION

Hepatocellular cancers are a common carcinoma with a high mortality. Viral hepatitis is still the most important factor. Early diagnosis is the most important factor in determining the treatment of the disease and curative treatment is possible. Therefore, patients with viral hepatitis or risk factors for HCC should be followed with care. After the development of HCC, the MELD score is an important score for predicting prognosis.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors declare that there is not any funding financial support for the study and no conflict of interest between the authors.

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer*. 2001;94:153-6
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *The lancet oncology*. 2001;2:533-43
3. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;27:273-8
4. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36:962-72
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis b virus and hepatitis c virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45:529-38
6. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis b and c virus infections and risk factors in Türkiye: A fieldwork turhep study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21:1020-6
7. Arhan M, Akdoğan M, Mehmet İ, Kiliç ZMY, Kaçar S, Bilge T, et al. Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2009;8:18-23
8. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-1273. e1261
9. Liver EAFTSOT. Easl clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69:182-236
10. Davis GL, Dempster J, Meler JD, Orr DW, Walberg MW, Brown B, et al. Hepatocellular carcinoma: Management of an increasingly common problem. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2008;21:266-80
11. Maida M, Orlando E, Cammà C, Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review of literature. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20:4141
12. Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2004;10:1547
13. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Türkiye. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46:1022-8
14. Özer B, Serin E, Yılmaz U, Gümürdülü Y, Saygılı ÖB, Kayaselçuk F,

et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: Results from a single center in southern Türkiye. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2003;14:85-90

15. Zhu RX, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the asia-pacific region. *Gut and liver*. 2016;10:332

16. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2003;22:5093-107

17. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in turkey: Outcome of multicenter study. *Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38:683-8

18. Zhou J, Sun H, Wang Z, Cong W, Wang J, Zeng M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition). *Liver Cancer*. 2020;9:682-720

19. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the united states: Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;77:2217-22

20. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer research*. 2003;23:1747-53

21. Liver EAFTSOT. Easl-eortc clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56:908-43

22. Šumskienė J, Kupčinskis L, Pundzius J, Šumskas L. Prognostic factors for short and long-term survival in patients selected for liver transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41:39-46

23. Saito H, Masuda T, Tada S, Ebinuma H, Yamagishi Y, Ojio K, et al. Hepatocellular carcinoma in keio affiliated hospitals—diagnosis, treatment, and prognosis of this disease—. *The Keio journal of medicine*. 2009;58:161-75



BOZOK TIP DERGİSİ

Yayın hakkı devir ve çıkar çatışması beyan formu

Makale Adı:

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
2. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Bozok Tıp Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
3. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Bozok Tıp Dergisi'nden izin almak zorundadır.
4. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Bozok Tıp Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın original olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği taktirde "Bozok Tıp Dergisi"ne devrettiğimizi kabul ederiz.

Katkıda bulunanlar:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:	
Verilerin elde edilmesi:	
Verilerin analizi ve yorumlanması:	
Yazının kaleme alınması:	
Eleştirel gözden geçirme:	
İstatistiksel değerlendirme:	

Makaledeki Sırasıyla Yazarın Adı Soyadı İmza Tarih

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



BOZOK MEDICAL JOURNAL

Copyright transfer and conflict of interest statement

Article Title:

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
2. We grant to inform the editor of the Bozok Medical Journal about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
3. Author(s) must obtain permission from the Bozok Medical Journal to reproduce the article in any medium for distribution purposes.
4. The author(s) undersigned hereby declare that the manuscript submitted for publication in the Bozok Medical Journal is original; has not previously been published elsewhere nor is it under consideration by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Bozok Medical Journal" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions In the order that they appear in the manuscript

Author Contributions:

Study conception and design:	
Acquisition of data:	
Analysis and interpretation of data:	
Drafting of manuscript:	
Critical revision:	
Statistical Analysis:	

Author Name Surname Sign Date

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



Yazarlara Bilgi

Kapsam

Bozok Tıp Dergisi, Yozgat-Bozok Üniversitesi'nin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır.

Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Bozok Tıp Dergisi, tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri, editöre mektup ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı "çift-kör" danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Bozok Tıp Dergisi'nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Amaç

Bozok Tıp Dergisi; tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri alanlarına ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan özgün araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editör görüşleri ve editöre mektupları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Genel Bilgiler

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergi, yayımlanan makalelerin bilimsel ve etik kurallar çerçevesinde hazırlanmış olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Makalenin değerlendirilmesi aşamasında, yayın kurulunun gerek görmesi halinde, makale ile ilgili araştırma verilerinin ve/veya etik kurul onayı belgesinin sunulması yazarlardan talep edilebilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Yazarlar taslağın son halini tek bir word dosyası olarak sisteme yüklemelidir. Gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, editorial komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, 'Telif Hakkı', 'Potansiyel Çıkar Çatışması Beyanı' ve klinik araştırmalarda 'Etik Kurul Onayı' nın bir kopyası sisteme yüklenmelidir. Bu formları içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır. Potansiyel çıkar çatışması beyanı için IJME'nin formu dikkate alınmaktadır. Aşağıdaki bağlantıdan indirilebilir:

https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi_disclosure-1554411604567.pdf

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tamamen yazarların sorumluluğundadır ve yazarlara gönderdikleri yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

Yazım Kuralları

• Yazılar çift aralıklı, yazı boyutu 12 punto olmalı, kenarlardan 2,5 cm boşluk bırakılarak, standart A4 sayfasına, Microsoft Office Word belgesi veya rich text format olarak hazırlanmalıdır.

• Her bölüm yeni bir sayfadan başlamalıdır.

• Yazılar başlık sayfasından başlanarak numaralanmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır.

• Kapak sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), sayfa başlarında kullanılacak 40 karakteri aşmayan kısa başlık, en az 3 ve en çok 6 anahtar sözcük, tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Ayrıca yazının hazırlanması için alınmış herhangi bir destek ya da bağış varsa belirtilmelidir.

• Özetler; Türkçe ve İngilizce olarak yazının çeşidine uygun olarak hazırlanmalıdır.

• Anahtar kelimeler; en az 3 en çok 6 olmak üzere Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com).

• Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli; sırayla numaralanmalı ve yazıdan ayrı olarak sunulmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Görseller EPS, TIFF, JPG ve PDF formatında gönderilmeli ve fotoğraflar 300 dpi ve vektörel çizimler ise 600 dpi çözünürlükte olmalıdır.

• Teşekkür kısmında; çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

• Yazının sonundaki kaynak listesi kaynakların yazıdaki geliş sıralarına göre hazırlanmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'a uygun olmalıdır. (Bkz: www.icmje.org). Kaynaklar yazıda, ilgili cümle sonunda parantez içine alınarak belirtilmelidir. Kaynak numaraları birbirini takip ediyorsa başlangıç ve bitiş sayıları arasında kısa çizgi konur. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 6'dan fazla ise, sadece ilk 6 isim yazılmalı ve diğerleri et al şeklinde gösterilmelidir. Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. On-line yayınlar için; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

• Kaynak seçiminin ulusal yayınlardan yapılması tavsiye edilmektedir.

Kaynakların yazımı için örnekler (Lütfen noktalama işaretlerine dikkat ediniz):

• Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

*Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

• Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

*Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative



treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998. p. 1181-96.

• Digital Object Identifier (DOI):

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• Diğer kaynak türleri için, Bkz. "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Yazı çeşitleri

Orijinal araştırmalar:

Prospektif veya retrospektif, tıbbın tüm alanları ile ilgili her türlü deneysel ve klinik çalışmalardır.

İçerik:

- Özet; Türkçe ve İngilizce olarak, ortalama 200-250 kelime olacak şekilde; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır.

- Giriş

- Gereç ve yöntemler

- Bulgular

- Tartışma / sonuç

- Teşekkür

- Kaynaklar

*Makalenin tamamı, yaklaşık 5000 sözcükten uzun olmamalı, şekil ve tablo sayısı altıyı geçmemeli, kaynaklar 40'ı aşmamalıdır.

Klinik Derlemeler:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanmalıdır. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.İçeriği;

- Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

- Konu ile ilgili başlıklar

- Kaynaklar

*Derleme 5000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 4, kaynak sayısı en fazla 100 olmalıdır.

Kısa bildirimler:

-2000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 2, kaynak sayısı en fazla 20 olmalıdır.

Olgu Sunumu:

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

İçerik:

- Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

- Giriş

- Olgu Sunumu

- Tartışma

- Kaynaklar

Editöre mektup

Son bir yıl içinde dergide yayınlanmış makalelere yanıt olarak gönderilir. Yazı hakkında okuyucuların farklı görüş, deneyim ve sorularını içerir.

İçerik:

- Başlık ve özet bölümleri yoktur

- Mektuplar en fazla 500 kelimelik yazılardır, kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır, şekil ve tablo içermez.

- 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.

Kontrol Listesi

Makale aşağıda gösterildiği gibi ayrı dosyalar halinde hazırlanmalıdır:

1.Başvuru Mektubu

2.Başlık sayfası

3.Özet

4.Ana metin (makale metni, teşekkür, kaynaklar, tablolar ve şekil başlıkları)

5.Şekiller

6.Yayın Hakları Devir Formu



Instructions For Authors

Scope

Bozok Medical Journal is the official publication of Yozgat-Bozok University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 4 times in a year in the months of March, June, September and December.

Bozok Medical Journal is a national journal, based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Bozok Medical does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles

Aim

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

General Information

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

The Journal commit to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence, and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias and ethical criterias. During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

All articles are subject to review by the editors and at least two referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. Authors should upload the final version of the draft to the system as a single word file If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

A copyright release form signed by all authors, a copy of conflict of interest and a copy of the approval of ethics committee must be uploaded to the system simultaneously with the manuscript. Submissions received without these forms (copyright, conflict of interest and approval of ethics committee) cannot be sent out for review. The form of IJME should be used for copyright release statement. This form can be downloaded from the link below: https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi_disclosure-1554411604567.pdf

The publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts

Editorial Policies

• Text should be double spaced with 2,5 cm margins on both sides of a standard A4 page, using 12-point font. Manuscripts should be written with Microsoft Office Word document or rich text format.

• Each section should start on a separate page.

• The pages should be numbered consecutively, beginning with the title page and the page numbers should be placed in the lower right corner of each page.

• The title page should be organized as follows: Full title of the article, both in Turkish and English, all author's full names with academic degrees, and names of departments and institutions, short title of not more than 40 characters for page headings, at least 3 and maximum 6 key words, corresponding author's e-mail, postal address, telephone and fax numbers, any grants or fellowships supporting the writing of the manuscript.

• Abstracts should written Turkish and English according to categories of articles.

• Key words should be minimally 3 and maximum 6, and should written Turkish and English. The words should be separated by semicolon (;), from each other. English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish key words should be appropriate to "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)" (Look: www.bilimterimleri.com).

• All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence and numbered consecutively and kept separately from the main text. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. Submit your figures as EPS, TIFF, JPG or PDF files, use 300 dpi resolution for pictures and 600 dpi resolution for line art.

• In acknowledgements section; conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

• The list of the references at the end of the paper should be given according to their first appearance in the text. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Citations in the text should be identified by numbers in brackets at the end of the relevant sentence. If reference numbers follow each other, the hyphen is placed between the starting and ending numbers. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis can not be given as reference. Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

• Choosing references from national magazines is recommend.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

• Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

* Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nevre compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

• Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

* Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative



treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998: 1181-96.

- Article with a Digital Object Identifier (DOI):

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• For other reference style, please refer to "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

CATEGORIES OF ARTICLES

Original Research Articles:

Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content: - Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: Objective, material and methods, results, conclusion; both in Turkish and English)

- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion/ Conclusion
- Acknowledgements
- References

*Original articles should be no longer than 5000 words and should include no more than 6 figures / tables and 40 references.

Review Articles

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content: - Abstract (200-250 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Titles on related topics
- References

* These manuscripts should be no longer than 5000 words and include no more than 4 figures and tables and 100 references.

Short Communications

It should be no longer than 2000 words and include no more than 2 figures and tables and 20 references.

Case Reports

Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content: - Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Introduction
- Case report
- Discussion
- References

Letter to the Editor

These are the letters that include different views, experiments and questions of the readers about the manuscripts that were published in this journal in the recent year.

Content: - There's no title, abstract, any figures or tables

- It should be no more than 500 words, the number of references should not exceed 5.
- Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end.
- The answer to the letter is given by the editor or the author(s) of the manuscript and is published in the journal.

Checklist

The manuscript should be prepared as separate files in the following order:

1. Cover Letter
2. Title Page
3. Abstract
4. Main Text (text, acknowledgments, references, tables, and figure legends)
5. Figures
6. Copyright Form

