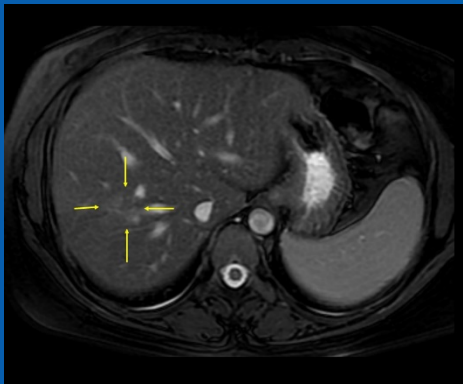
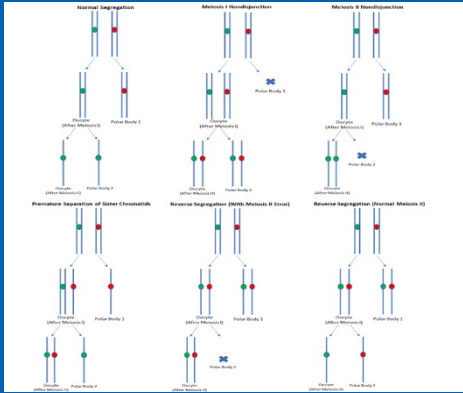
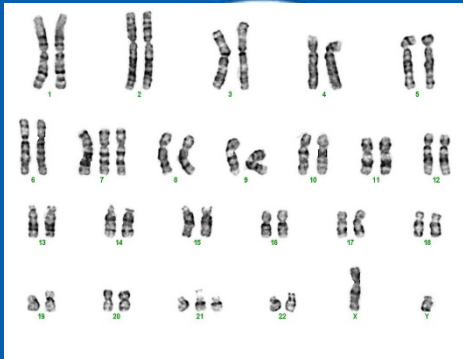
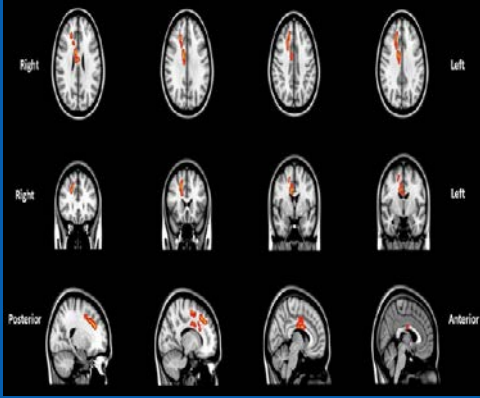


ISSN 1300-6622  
EISSN 2602-3148



JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL  
UNIVERSITY  
MEDICAL FACULTY



CİLT/VOLUME :36  
SAYI/ISSUE 3  
YIL/YEAR :2022

# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

**Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı Prevalansı Ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması** *Bengü Nehir BUĞDAYCI YALÇIN, Derya KALE, Baharnaz EKİCİ, Süleyman Turan POLAT, Matin DOLATABADİ, İbrahim Muhammed ÇEVİK, Caferi Tayyar ŞAŞMAZ*

**İzmir 2016-2019 Yılları Arasında Tarama Mamografisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi** *Gökben YASLI, Ümit ALTINTIĞ, İsmail Cankut YAKUT, Mustafa SAVAŞ, Mehmet Burak ÖZTOP*

**The Effect Of Skin To Skin Contact On The Expulsion Time Of The Placenta And Delivery Hormones** *Betül PÜSKÜLLÜOĞLU, Aslı GÖKER, Funda KOSOVA*

**Effect Of MEFV Variants On The Presentation And Clinical Course Of Henoch-Schonlein Purpura In Children?** *Ceyhan ACARI, Meral TORUN BAYRAM, Gizem YILDIZ, Salih KAVUKÇU, Alper SOYLU*

**Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde Elektrokonvülsif Terapi Uygulanmış Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi** *Irem TIRAS, Suna SOĞUCAK, Ali ERDOĞAN, Burak KULAKSIZOĞLU*

**White Matter Alterations In Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Tract-Based Spatial Statistics Study** *Berrin ÇAVUŞOĞLU, Emel ADA, Derya Durusu EMEK SAVAŞ, Görsev YENER*

**Nörolojik İzlem Protokolü Kullanımının Beyin Ölümü Tanı Oranlarına Etkisi** *Tuğçe MENGİ, Mustafa KAÇMAZ, Hadiye ŞİRİN*

**Frequency of Postpartum Depression and Investigation of Related Factors** *Soner GÖK, Ayhan ATIGAN, Berfin GÖK*

**Yetişkin Yaş Grubunda Kan Şekeri ve Kan Basıncı Korelasyonu** *Burak YAMAN*

**Protective Role Of Darbepoetin In Cisplatin-Induced Ototoxicity**

*Asuman Feda BAYRAK, Yüksel OLGUN, Hande Evin ESKİCİOĞLU, Selen KUM ÖZSENGEZER, Efe SERİNAN, Efsun KOLATAN, Hasan Oğuz ÇETİNAYAK, Günay KIRKIM, Safiye AKTAŞ, Osman YILMAZ, Nur OLGUN, Zekiye ALTUN*

**Paraservikal Blok Altında Yapılan Düşük Basıncılı Endometrial Biyopsilerde Başarısızlık Nedenlerinin Araştırılması** *Sabahattin Anıl ARI, Ayşe Rabia ŞENKAYA, İbrahim KARACA, Deniz ÖZTEKİN*

**48,XY,+7,+21 And 47,XX,+16 Fetal Karyotypes In A Case With Recurrent Pregnancy Loss** *Mehmet KOCABEY, Elçin BORA, Murat Derya ERÇAL, Tufan ÇANKAYA*

**Fasciola Hepatica'nın Neden Olduğu Karaciğer Kitlesi: Olgu Sunumu** *Öykü ÜNSAL, Elif KURTULUŞ, Hatice Çilem BİNİCİER, Canan ALTAI, Hale AKPINAR*

**Galactosemia: Not To Be Missed Cause of Neonatal Jaundice** *Can AKYILDIZ, Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ, Coşkun ARMAĞAN, Ayça AYDOĞAN*

**A Rare Vascular Complication After Treatment In A Covid-19 Patient: Renal Artery Thrombus** *Semih SAĞLIK, Necip NAŞ, Mehmet ÖZTÜRK*

**Melanositik Lezyonlarda Floresan İn-Situ Hibridizasyon (FISH) Yönteminin Kullanımı** *Yasemin ÇAKIR, Banu LEBE*



# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt / Volume : 36  
Yıl / Year : 2022

Sayı / Number :3

Cilt/Volume: 36

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: Aralık/December 2022



EISSN:

2602-3148

**DOKUZ EYLÜL  
ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY  
MEDICAL FACULTY**

Cilt/Volume: 36

Sayı/Issue:3

Yıl/Year: 2022

Sayfa/Pages:211-368

EISSN:2602-3148

---

**YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD**

**Baş Editör / Editor in Chief**

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

**Editörler / Editors**

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology

Cenk DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD/ DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALİN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Güliden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD / UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology

Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology

Serap CİLAKER MIÇIL, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology

Ali Necati GÖKMEN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

**İstatistik Editörü/ Statistical Editor**

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

---

**Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:**

Müjde UZHAN

**Yönetim Yeri/Managerial Office:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

**Yayın Türü:** Yılda en az üç kez elektronik yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

---

**Erişim Adresi/ URL:**

[http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/)

[fakultesidergisi/](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/) **Tel/Phone:** +90 232 4122290

**eposta/e-mail:** tipdergisi@deu.edu.tr

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

---

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir. DEU Tıp Derg. Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

---

©Tüm Hakları Saklıdır.

## AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında elektronik yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

## AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and *Turkiye Atif Dizini*.

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dergisi

Cilt 36, Sayı3

2022

Journal of Dokuz Eylul University

Medical Faculty

Volume 36, Issue3

2022

## İçindekiler / Contents

### Araştırma Makaleleri / Research Articles

#### **Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı Prevalansı Ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması**

Investigation Of The Prevalence Of Smart Phone Addiction And Related Factors In Mersin University Medical Faculty Students

*Bengü Nehir BUĞDAYCI YALÇIN, Derya KALE, Baharnaz EKİCİ, Süleyman Turan POLAT, Matin DOLATABADI, İbrahim Muhammed ÇEVİK, Caferi Tayyar ŞAŞMAZ* .....211-224

#### **İzmir 2016-2019 Yılları Arasında Tarama Mamografisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Evaluation Of The Screening Mamography Results In Izmir In 2016-2019

*Gökben YASLI, Ümit ALTINTIĞ, İsmail Cankut YAKUT, Mustafa SAVAŞ, Mehmet Burak ÖZTOP* .. 227-234

#### **The Effect Of Skin To Skin Contact On The Expulsion Time Of The Placenta And Delivery Hormones**

Ten Tene Temasin Plasenta Ayrılma Süresi Üzerine Etkisi

*Betül PÜSKÜLLÜOĞLU, Aslı GÖKER, Funda KOSOVA*.....237-242

#### **Effect Of MEFV Variants On The Presentation And Clinical Course Of Henoch-Schonlein Purpura In Children?**

Çocuklarda Henoch-Schonlein Purpurasının Prezentasyonu Ve Klinik Seyri Üzerine MEFV Varyantlarının Etkisi

*Ceyhan ACARI, Meral TORUN BAYRAM, Gizem YILDIZ, Salih KAVUKÇU, Alper SOYLU*.....245-255

#### **Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde Elektrokonvülsif Terapi Uygulanmış Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi**

Retrospective Research In A Psychiatry Clinic

*İrem TIRAŞ, Suna SOĞUCAK, Ali ERDOĞAN, Burak KULAKSIZOĞLU* .....257 – 265

#### **White Matter Alterations In Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Tract-Based Spatial Statistics Study**

Amnestic Hafif Kognitif Bozuklukta Beyaz Cevher Değişiklikleri: Yolak Tabanlı Uzamsal İstatistik Çalışması

*Berrin ÇAVUŞOĞLU, Emel ADA, Derya Durusu EMEK SAVAŞ, Görsev YENER*.....267 – 274

### **Nörolojik İzlem Protokolü Kullanımının Beyin Ölümü Tanı Oranlarına Etkisi**

The Effect Of Neurological Monitoring Protocol On Brain Death Diagnosis Rates

*Tuğçe MENGİ, Mustafa KAÇMAZ, Hadiye ŞİRİN*.....277 – 285

### **Frequency of Postpartum Depression and Investigation of Related Factors**

Postpartum Depresyon Görülme Sıklığı İle İlişkili Faktörlerin Araştırılması

*Soner GÖK, Ayhan ATIGAN, Berfin GÖK*.....287– 295

### **Yetişkin Yaş Grubunda Kan Şekeri ve Kan Basıncı Korelasyonu**

Blood Sugar And Blood Pressure Correlation Evaluation In Adult Age Group

*Burak YAMAN*.....297 – 306

### **Protective Role Of Darbepoetin In Cisplatin-Induced Ototoxicity**

Sisplatinle Bağlı Ototoksitede Darbepoetin Koruyucu Rolü

*Asuman Feda BAYRAK, Yüksel OLGUN, Hande Evin ESKİCİOĞLU, Selen KUM ÖZŞENGEZER, Efe SERİNAN, Efsun KOLATAN, Hasan Oğuz ÇETİNAYAK, Günay KIRKIM, Safiye AKTAŞ, Osman YILMAZ, Nur OLGUN, Zekiye ALTUN* .....309 –320

### **Paraservikal Blok Altında Yapılan Düşük Basıncılı Endometrial Biyopsilerde Başarısızlık Nedenlerinin Araştırılması**

Risk Factors Of Failed Pipelle Biopsy

*Sabahattin Anıl ARI, Ayşe Rabia ŞENKAYA, İbrahim KARACA, Deniz ÖZTEKİN*.....323 – 330

## **Olgu Sunumları / Case Reports**

### **48,XY,+7,+21 And 47,XX,+16 Fetal Karyotypes In A Case With Recurrent Pregnancy Loss**

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Bulunan Olguda Saptanan 48, XY,+7,+21 Ve 47, XX,+16 Fetal Karyotipler

*Mehmet KOCABEY, Elçin BORA, Murat Derya ERÇAL, Tufan ÇANKAYA*.....333-339

### **Fasciola Hepatica'nın Neden Olduğu Karaciğer Kitlesi: Olgu Sunumu**

Liver Mass Caused By Fasciola Hepatica

*Öykü ÜNSAL, Elif KURTULUŞ, Hatice Çilem BİNİCİER, Canan ALTAY, Hale AKPINAR* .....341-345

### **Galactosemia: Not To Be Missed Cause of Neonatal Jaundice**

Galaktozemi: Atlanmaması Gereken Neonatal Sarılık Nedeni

*Can AKYILDIZ, Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ, Coşkun ARMAĞAN, Ayça AYDOĞAN*.....347-349

### **A Rare Vascular Complication After Treatment In A Covid-19 Patient: Renal Artery Thrombus**

COVID-19 Hastasında Tedavi Sonrası Nadir Görülen Vasküler Komplikasyonu:

Renal Arter Trombozu

*Semih SAĞLIK, Necip NAS, Mehmet ÖZTÜRK*.....351-355



## Derlemeler/ Review Articles

Melanositik Lezyonlarda Floresan İn-Situ Hibridizasyon (FISH) Yönteminin Kullanımı

Use Of Fluorescence In-Situ Hybridization(FISH) In Melanocytic Lesions

*Yasemin ÇAKIR, Banu LEBE*.....357-368

**Yazarlara Bilgi:** ..... **I = IX**

**Instructions For Authors:** ... **XI = XIX**

# Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı Prevalansı Ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması

INVESTIGATION OF THE PREVALENCE OF SMART PHONE ADDICTION AND RELATED FACTORS IN MERSIN UNIVERSITY MEDICAL FACULTY STUDENTS

 Bengü Nehir BUĞDAYCI YALÇIN<sup>1</sup>,  Derya KALE<sup>2</sup>,  Baharnaz EKİCİ<sup>3</sup>,  Süleyman Turan POLAT<sup>3</sup>,  Matin DOLATABADI<sup>3</sup>,  İbrahim Muhammed ÇEVİK<sup>3</sup>,  Caferi Tayyar ŞAŞMAZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Besni İlçe Sağlık Müdürlüğü. Adıyaman, Türkiye.

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD. Mersin, Türkiye.

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi. Mersin, Türkiye.

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığı prevalansı ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Kesitsel tipte planlanan bu çalışmanın evrenini 2021- 2022 eğitim öğretim döneminde tıp fakültesinde öğrenim gören 1581 öğrenci oluşturmaktadır. Minimum örneklem büyüklüğü 436 olarak hesaplandı ve çalışmaya 442 kişi alındı. Sınıflara göre ağırlıklandırma yapılarak dağılımı yapıldı. Sınıflardan alınacak öğrenciler ise öğrenci listesinden sistematik örnekleme yöntemi ile rastgele seçilerek belirlendi. Akıllı telefon bağımlılığını saptamak için Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa Formu kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, ki-kare önemlilik testi, sürekli Mann- Whitney U ve lojistik regresyon testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak önemlilik düzeyi  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $21,5 \pm 2,4$  olan 442 öğrenci katılmıştır. Ölçek sonucuna göre öğrencilerin 215'inin (%48,6) akıllı telefon bağımlısı olduğu tespit edilmiştir. Akıllı telefon bağımlılığını; öğrencilerin kendisini akıllı telefon bağımlısı olarak düşünmesi 13,5 kat ( $p < 0,001$ ), annesi ve babasının sağ ve beraber olmaması 2,8 kat ( $p = 0,013$ ) arttırdığı saptandı. Öğrencinin yaşının ve okul başarı durumu puanlamasının artmasının akıllı telefon bağımlısı olma riskini düşürdüğü, kardeş sayısının artmasının ise riski arttırdığı tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Mersin'de tıp fakültesi öğrencilerinin yaklaşık olarak yarısının akıllı telefona bağımlı olduğu saptanmıştır. Öğrencilere akıllı telefon cihazının doğru kullanımının ve ayrıca bağımlılığın insan sağlığı ve davranışı üzerindeki tehlikeli etkileri ve toplum üzerindeki nihai sonuçları konusunda bilgilendirme yapılması önerilir.

**Anahtar Kelimeler;** Akıllı telefon bağımlılığı, üniversite öğrencisi, tıp fakültesi, Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu, davranış bağımlılığı.

**Bengü Nehir BUĞDAYCI YALÇIN**

Adıyaman Besni İlçe Sağlık Müdürlüğü.  
Adıyaman, Türkiye.

E-posta: bnbugdayci@gmail.com.

 <https://orcid.org/0000-0002-5243-9790>

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate the prevalence of smartphone addiction and related factors in Mersin University Faculty of Medicine students.

**Method:** The population of this cross-sectional study consists of 1581 students studying at the faculty of medicine in the 2021-2022 academic year. The minimum sample size was calculated as 436 and 442 people were included in the study. The distribution was made by weighting according to the classes. The students to be taken from the classes were selected from the student list by systematic sampling method. The Smartphone Addiction Scale-Short Form was used to detect smartphone addiction. Descriptive statistics, chi-square significance test, continuous Mann-Whitney U and logistic regression tests were used in the analysis of the data. The statistical significance level was accepted as  $p \leq 0.05$ .

**Results:** 442 students with a mean age of  $21.5 \pm 2.4$  years participated in the study. According to the results of the scale, it was determined that 215 (48.6%) of the students were addicted to smartphones. Smartphone addiction; It was determined that students' thinking of themselves as smart phone addicts increased 13.5 times ( $p < 0.001$ ) and 2.8 times ( $p = 0.013$ ) if their parents were not alive and together. It was determined that the increase in the student's age and school success score decreased the risk of being addicted to smartphones, while the increase in the number of siblings increased the risk ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It has been determined that approximately half of the medical faculty students in Mersin are addicted to smartphones. It is recommended to inform students about the correct use of the smartphone device, as well as the dangerous effects of addiction on human health and behavior and its ultimate consequences on society.

**Keywords;** Smartphone addiction, university student, medical school, Smartphone Addiction Scale Short Form, behavioral addiction.

Cep telefonu, dünya genelinde gün geçtikçe kullanan kişi sayısı ve kullanım süresi bakımından yaygınlığı artan teknolojik bir araç haline gelmiştir. Akıllı telefon ise bir bilgisayar tarafından sunulanlara benzer özelliklere sahip olup internet bağlantısı ve uygulamaları çalıştırabilen bir cep telefonu türüdür (1). Dünya'da 2014 yılında yaklaşık 6,9 milyar cep telefonu kullanıcısı olduğu bildirilmektedir (2). 2020 yılında yayınlanan Mobil İletişim Sektör Raporu'na göre; Türkiye'de yetişkinlerin %98'i cep telefonu kullanırken, bunların %77,0'ı akıllı telefon kullanmaktadır (3). Türkiye'de 2021 yılında cep telefonu/akıllı telefon kullandığını belirten 6-15 yaş grubundaki çocuk oranının %64,4 olduğu, bu oranın

erkeklerde %65,7, kızlarda ise %63,0 olduğu tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise bu oranın 6-10 yaş grubunda %53,9, 11-15 yaş grubunda ise %75,0 olduğu görülmüştür (4). Akıllı telefon ile erişilebilme imkanı olan sınırsız uygulama ve hizmet olması bu aracı hayatımızın vazgeçilmez bir parçası haline getirmektedir.

Davranış tabanlı bağımlılıklar arasında, fiziksel bir madde ile ilişki kurulamayan; oyun, bilgisayar, televizyon, akıllı telefon vb. bağımlılıklar ile insan-makine etkileşiminin kurulduğu teknolojik bağımlılıklar dahil edilmektedir. Bu tür bağımlılıklar insanlar üzerinde fiziksel hastalık riskini arttırmakla beraber, psikolojik ve sosyolojik

problemlerin de meydana gelmesine neden olmaktadır. Bağımlı olunan davranışın bırakılmaması ya da kontrol edilememesi, davranıştan her defasında alınan hazzın yeterli olmaması nedeniyle kullanım süresinin artırılması, sonuçta kişinin zamanının büyük kısmını bağımlı olunan şeye harcanmasına yol açmaktadır. Ve nihayetinde ailesel ve toplumsal problemlerin ortaya çıkmasına, okulda, iş yerinde, aile ortamında sorumlulukların yerine getirilememesine ya da getirmede zorlanılmasına neden olmaktadır. Davranışa olan bağlılığın azalması ya da kopması sonucunda bireyde stres, huzursuzluk, endişe gibi duygular açığa çıkabilmektedir (5).

Akıllı telefonlar bilinçli olarak amacı doğrultusunda kullanıldığında kullanıcıya günlük hayatında birçok kolaylık sağlayan bir araçtır. Akıllı telefonlarla kolaylıkla internet ağına katılabilen bireyler, mesaj ve elektronik postalarını kontrol etmek, müzik dinlemek, film izlemek, Facebook, Twitter, Youtube gibi sosyal paylaşım ağlarına bağlanmak, haber sitelerine erişim sağlamak, oyun oynamak, fotoğraf çekmek, fatura ödemek, alışveriş yapmak ve yemek siparişi vermek gibi işlerini gerçekleştirebilmektedir. Toplumda küçük yaşlardan itibaren yaygın kullanımı olan akıllı telefonların doğru şekilde kullanılmaması, ilerleyen yıllarda bireylerin ve toplumun sağlığı açısından zararlı sonuçlar ortaya çıkarabilir. Bu teknolojiler toplum için son derece yararlı ve gerekli olmasına rağmen, aynı zamanda bağımlılığa yol açan faktörlerle de karakterize olması ve bu teknolojilerin kötüye kullanımının hedef kitlesi olarak en duyarlı nüfusun gençlerden oluşması sebebiyle akıllı telefon bağımlılığı halk sağlığı açısından önemli bir bağımlılık türüdür.

Alhazmi ve ark'nın (6) Suudi Arabistan'da tıp fakültesi öğrencilerinde yaptığı bir çalışmada akıllı telefon bağımlılık prevalansı %36,5 olarak saptanmıştır. Alsalameh ve ark. (7) Suudi Arabistan'da yaptığı çalışmada öğrencilerde akıllı telefon bağımlılığı %60,3 olarak tespit edilmiştir. Hindistan'da Kumar ve ark. (8) tıp fakültesi öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığını %44,7 olarak saptamıştır. Çin'de tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmada prevalans %29,8 olarak bulunmuş ve erkek öğrencilerde kötü uyku kalitesi, anksiyete ve oyun uygulamaları kullanımı önemli risk faktörleri iken, kadın

öğrencilerde multimedya kullanımı, sosyal ağ platformları, kötü uyku kalitesi ve anksiyete önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (9).

Türkiye'de ise Baykan ve ark. (10) yaptığı çalışmada tıp fakültesinde öğrencilerin %33,7'sinin hafif düzeyde, %54,1'inin orta düzeyde ve %11,9'u nun ciddi düzeyde akıllı telefon bağımlısı olduğu tespit edilmiştir. Sezer ve ark. (11) tarafından tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmada cinsiyet, sınıf düzeyi ve birlikte yaşanan kişi değişkenleri açısından öğrencilerin nomofobi düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmazken, yaş, akademik başarı, yaşanan yer ve yanında şarj aleti bulundurma değişkenleri açısından öğrencilerin nomofobi düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Keskin Aktan ve ark. (12) tıp fakültesi öğrencilerinde yaptığı bir çalışmada akıllı telefon bağımlılığı ölçek puanı ile depresyon ölçek puanı ve anksiyete ölçek puanları arasında pozitif yönde ilişki olduğunu gösterilmiştir. Keskin ve ark. (13) tarafından üniversite öğrencilerinde yapılan çalışmada, %37,5'inin akıllı telefon bağımlısı olduğu tespit edilmiştir. Küçük ve ark. (14) yaptığı çalışmada üniversite öğrencilerin %47,1'inde akıllı telefon bağımlılığı saptanmıştır. Öğrencilerin akıllı telefon bağımlılığı ile cinsiyet, fiziksel aktivite ve depresyon düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Yaşadığımız COVID-19 pandemisinde birçok öğrenci evde daha çok zaman geçirmeye, eğitimlerini uzaktan eğitim olarak yürütmeye başladı. Teknoloji geliştikçe gelişen telefon özellikleri ve erişilen hizmetlerin çeşitlenmesi herkesin telefonda kendini ilgilendiren bir yön bulmasında önemli bir faktördür. Bu süreçte bu tür cihazların kullanımı ve bağımlılık oranlarında artış meydana gelmiş olabilir. Cep telefonu kullanımı sağlık profesyonelleri arasında önemli bir araçtır ve ayrıca cep telefonları akıllı kullanıldığında tıp eğitimi alanında büyük potansiyele sahiptir (15). Bu nedenle, tıp fakültesi öğrencileri arasında yaygın olarak görülen akıllı telefon bağımlılığının; bireylerin sosyo-demografik özellikleri, kişilik özellikleri ve telefon kullanım alışkanlıkları ile ilişkisinin değerlendirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışma ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde

akıllı telefon bağımlılığı prevalansı ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipte planlanan bu çalışma için Mersin Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurul'undan etik onay, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan resmi izinler alınmıştır.

Tıp Fakültesinde 2021-2022 eğitim öğretim döneminde öğrenim gören 1581 (Dönem 1= 286; Dönem 2= 264; Dönem 3= 311; Dönem 4= 289; Dönem 5= 269; Dönem 6= 266) öğrenci bulunmaktaydı. Katılımcı sayısı evrenden minimum örneklem seçimi ile belirlendi. OpenEpi programı kullanılarak %50 prevalans, %95 Güven aralığı, %4 hata payı, 1581 kişilik evren büyüklüğü ile minimum örnek büyüklüğü 436 sayısına ulaşıldı (16). Bu sayının dönemlerdeki öğrenci sayısına oranla tabakalandırılarak dağılımı gerçekleştirildi. Örneklem sayısının %50'si kadar da yedek öğrenci belirlendi. Sınıflardan alınacak öğrenciler ise öğrenci listesinden sistematik örnekleme yöntemi ile rastgele seçilerek belirlendi. Veriler 18.10.2021-09.11.2021 tarihleri arasında toplandı. Öğrenci temsilcileri ile irtibata geçilerek sınıfların iletişim gruplarından seçilen öğrencilere ulaşılmaya çalışıldı. Ulaşılamayan öğrenciler için sınıflara gidilerek tekrar iletişime geçildi. Yine de ulaşılamayan veya çalışmaya katılmayı reddeden öğrencilerin yerine aynı dönemde bulunan yedek listesinden katılımcılar alındı. Veri formları öğrencilere online olarak Google formlar vasıtası ile ulaştırıldı. 442 katılımcı (Dönem 1= 76; Dönem 2= 71; Dönem 3= 77; Dönem 4= 73; Dönem 5= 73; Dönem 6= 72) ile çalışmaya son verildi. Çalışmaya 14 kişi katılmayı reddetti.

Araştırmacılar tarafından literatür taraması yapılarak 51 soruluk veri formu hazırlandı. Veri formunun ilk kısmında çalışmaya katılacak kişilerin sosyo-demografik özellikleri ile ilgili sorular yer almaktadır. İkinci kısımda çevresindeki insanlar ile ilişkileri ve alışkanlıkları ile ilgili sorular yer almaktadır. Üçüncü kısımda akıllı telefon bağımlılığı ölçeği (ATBÖ-KF) bulunmaktadır. Ölçeğin 10 soruluk orjinal halinde Kwon ve ark. (17) geçerlilik ve güvenilirliği 0,911'lik bir Cronbach's alpha değeri ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada

ölçeğin kesim değeri için; erkek çocuklarda eşik değeri 31 iken kızlarda eşik değeri 33 olarak tespit edilmiştir. Noyan ve ark. (18) tarafından ATBÖ-KF ölçeğinin üniversite öğrencileri üzerinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olup cronbach alfa katsayısı 0,867 olarak tespit edilmiştir. Ölçek maddeleri 1'den 6'ya doğru puanlandırılmıştır. Ölçek puanları 10-60 arasında değişmektedir. Ölçekten elde edilen puan arttıkça bağımlılık için riskin arttığı değerlendirilmektedir. Ölçekten alınan toplam puan yükseldikçe akıllı telefona karşı bağımlılık riski artmaktadır. Türkçe versiyonunda kesim değeri hesaplanmamıştır (18). Öğrencilerin okul başarı ve sağlık durumunu değerlendirmek için 1-10 arasında puanlama yapmaları istendi (1= en kötü, 10= en iyi). Elde edilen puanlar sürekli veri olarak değerlendirildi. Veri formunun pilot çalışması araştırmaya katılmayacak olan öğrencilerle gerçekleştirildi. Pilot çalışma sonrası veri formu yeniden düzenlendi.

Bağımlı değişken ATBÖ-KF Ölçek puanına göre erkeklerde 31 puan ve üzeri, kadınlarda 33 puan ve üzeri akıllı telefon bağımlısı olarak kabul edildi. Bağımsız değişkenler ise öğrencilerin sosyo-demografik ve kişisel özellikleri olarak belirlendi. Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra veri kalite kontrolü gerçekleştirildi. Verinin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare önemlilik testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında; sürekli değişken parametrik test koşullarını sağlıyorsa t testi, sağlamıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ki-kare analizlerinde farkı yaratan değişkenin tespiti için z testi uygulandı. Risk faktörlerini belirlemek için tekli analizlerde anlamlı çıkan değişkenler Binary Logistic Regresyon modeline alındı. Modelde anlamlı değişkenler forward yöntemi ile seçildi. İstatistiksel olarak önemlilik düzeyi  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $21,5 \pm 2,4$  olan 442 kişi katılmıştır. Öğrencilerin 236'sının (%53,4) erkek, 395'inin (%89,4) anne ve babası sağ ve beraber, 152'sinin (%34,4) sevgilisinin bulunduğu tespit edildi. (Tablo 1)

**Tablo 1.** Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	206	46,6
Erkek	236	53,4
<b>Sınıf</b>		
Dönem 1	76	17,2
Dönem 2	71	16,1
Dönem 3	77	17,4
Dönem 4	73	16,5
Dönem 5	73	16,5
Dönem 6	72	16,3
<b>Anne-Baba durumu</b>		
Anne-Baba sağ ve beraber	395	89,4
Anne- Baba sağ ve ayrı	30	6,8
Diğer	17	3,8
<b>Anne eğitim durumu</b>		
Okuryazar ve altı	55	12,4
İlkokul veya ortaokul	147	33,3
Lise mezunu	96	21,7
Lisans ve üzeri	144	32,6
<b>Baba eğitim durumu</b>		
Okuryazar ve altı	21	4,8
İlkokul veya ortaokul	117	26,5
Lise mezunu	91	20,6
Lisans ve üzeri	213	48,2
<b>Sevgili durumu</b>		
Var	152	34,4
Yok	290	65,6
<b>Staj/ dönem tekrarı durumu</b>		
Evet	85	19,2
Hayır veya dönem 1 öğrencisi	357	80,8
<b>Toplam</b>	<b>442</b>	<b>100,0</b>
<b>Ailenin eve giren aylık geliri (TL) (n=419)</b>		
2825 TL ve altı	69	16,4
2826-5650 TL	141	33,7
5651-8475 TL	79	18,9
8476 TL ve üzeri	130	31,0

Öğrencilerin 111'inin (%25,0) aktif sigara içicisi, 182'sinin (41,1) aktif alkol içicisi ve 369'unun da (%83,5) herhangi bir hobiye sahip olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin 288'i (%65,2) telefonda hiç oyun oynamamaktadır. Çalışmaya

katılan öğrencilerin 242'si (%54,8) kendisini akıllı telefon bağımlısı olarak düşünmektedir. ATBÖ-KF Ölçek sonucuna göre öğrencilerin 215'inin (%48,6) akıllı telefon bağımlısı olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Öğrencilerin bazı kişisel ve telefon alışkanlıklarının durumu

Değişkenler	Sayı	%
<b>Sigara içme durumu</b>		
Hiç içmedim	223	50,5
Bugüne kadar 100 adetten az içtim	75	17,0
Bugüne kadar 100 adet ve üzerinde içtim ama artık içmiyorum	33	7,5
Bugüne kadar 100 adet ve üzerinde içtim ve halen günde en az bir adet içiyorum	111	25,0
<b>Alkol içme durumu</b>		
Hiç içmedim	175	39,6
Daha önce içtim ama şuan içmiyorum	85	19,2
Ayda en az bir kez içerim	146	33,0
Haftada en az bir kez içerim	36	8,1
<b>Egzersiz yapma durumu</b>		
Yapmıyorum	127	28,7
Düzensiz yapıyorum	204	46,2
Haftada 1-2 gün yapıyorum	58	13,1
Haftada 3 gün ve daha fazla yapıyorum	53	12,0
<b>Herhangi bir hobiye sahip olma durumu</b>		
Evet	369	83,5
Hayır	73	16,5
<b>Kullanılan sosyal medya uygulamaları*</b>		
Instagram	373	84,4
Youtube	359	81,2
Twitter	259	58,6
Facebook	63	14,3
Snapchat	32	7,2
LinkedIn	6	1,4
Tiktok	3	0,7
Tinder	2	0,5
Swarm	2	0,5
Hiç kullanmıyorum	5	1,1
<b>Akıllı telefondan oyun oynama durumu*</b>		
Hiç oynamıyorum	288	65,2
Savaş-Dövüş oyunları	53	12,0
Aksiyon-Macera oyunları	41	9,3
Yarış-Spor oyunları	34	7,7
Eğitici oyunlar	34	7,7
Diğer oyunlar	59	13,3
<b>Akıllı telefon bağımlısı olduğunu düşünme</b>		
Evet	242	54,8
Hayır	200	45,2

ATBÖ-KF Ölçek Puanına göre Akıllı telefon bağımlısı		
Evet	215	48,6
Hayır	227	51,4

\*Öğrenciler sorulara birden fazla cevap vermiştir.

Akıllı telefon bağımlısı olan öğrencilerin yaş ortalamasının bağımlı olmayanlara göre daha düşük olduğu ( $p=0,01$ ), kardeş sayısının daha fazla ( $p=0,02$ ), takip ettikleri online alışveriş uygulama sayısının daha yüksek

( $p=0,009$ ), sağlık durumu ( $p<0,001$ ) ve okul başarı puanının ( $p<0,001$ ) daha düşük ve telefon uygulamalarına aylık harcanan paranın daha yüksek olduğu ( $p=0,013$ ) tespit edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Öğrencilerin bazı özellikleri ve akıllı telefon bağımlılığı arasındaki ilişki

	Akıllı Telefon Bağımlılığı				Toplam		p*
	Evet		Hayır		Sayı	Ortalama±SD	
Değişkenler	Sayı	Ortalama±SD	Sayı	Ortalama±SD	Sayı	Ortalama±SD	
<b>Yaş</b>							
	215	21,2±2,1	227	21,9±2,6	442	21,5±2,4	<b>0,010</b>
<b>Kardeş sayısı</b>							
	215	3,7±2,2	227	3,2±1,8	442	3,4±2,0	<b>0,020</b>
<b>Anne baba ile ilişki puanı (1-10)</b>							
	215	8,1±1,7	227	8,3±1,7	442	8,2±1,7	0,070
<b>Arkadaşları ile ilişki puanı (1-10)</b>							
	215	7,8±1,7	227	8,1±1,5	442	8,0±1,6	0,148
<b>Sağlık durumu puanı (1-10)</b>							
	215	7,6±1,5	227	8,1±1,4	442	7,9±1,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Okul başarı durumu puanı (1-10)</b>							
	215	6,4±1,7	227	7,0±1,6	442	6,7±1,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Takip edilen online alışveriş uygulama sayısı</b>							
	213	2,8±3,1	226	2,3±2,8	439	2,5±2,2	<b>0,009</b>
<b>Telefondan kullanılan uygulamalara aylık kaç TL ücret veriyorsunuz</b>							
	213	23,9±30,7	226	18,0±30,9	439	20,8±30,9	<b>0,013</b>

\*Mann-Whitney U testi

Öğrencilerin sınıflarına göre inceleme yapıldığında; dönem 3 ve 4'lerin dönem 5 ve 6'lara göre daha fazla akıllı telefon bağımlılığına sahip olduğu bulundu ( $p=0,02$ ). Öğrencilerin annelerinin eğitim seviyesi okuryazar ve okuryazar olmayanlarda diğerlerine kıyasla akıllı telefon bağımlılığının daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0,05$ ). Kendisini akıllı telefon bağımlısı olarak

düşünen öğrencilerde akıllı telefon bağımlılığının daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Diğer değişkenler ile bağımlılık arasında istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi (Tablo 4).



Tablo 4. Öğrencilerin bazı özelliklerinin bağımlılık durumu ile ilişkisi

Değişkenler	Akıllı Telefon Bağımlılığı				Toplam		p
	Var		Yok		N	%**	
	n	%*	n	%*			
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın	99	48,1	107	51,9	206	46,6	0,818
Erkek	116	49,2	120	50,8	236	53,4	
<b>Sınıf</b>							
Dönem 1	39	51,3	37	48,7	76	17,2	0,021
Dönem 2	35	49,3	36	50,7	71	16,1	
Dönem 3	46	59,7	31	40,3	77	17,4	
Dönem 4	41	56,2	32	43,8	73	16,5	
Dönem 5	28	38,4	45	61,6	73	16,5	
Dönem 6	26	36,1	46	63,9	72	16,3	
<b>Anne eğitim durumu</b>							
Okuryazar ve altı	34	61,8	21	38,2	55	12,4	0,053
İlkokul veya ortaokul	64	43,5	83	56,5	147	33,3	
Lise mezunu	41	42,7	55	57,3	96	21,7	
Lisans ve üzeri	76	52,8	68	47,2	144	32,6	
<b>Baba eğitim durumu</b>							
Okuryazar ve altı	14	66,7	7	33,3	21	4,8	0,122
İlkokul veya ortaokul	48	41,0	69	59,0	117	26,5	
Lise mezunu	46	50,5	45	49,5	91	20,6	
Lisans ve üzeri	107	50,2	106	49,8	213	48,2	
<b>Sevgili durumu</b>							
Evet	65	42,8	87	57,2	152	34,4	0,073
Hayır	150	51,7	140	48,3	290	65,6	
<b>Staj/ dönem tekrarı durumu</b>							
Evet	35	41,2	50	58,8	85	19,2	0,125
Hayır/Dönem 1 öğrencisi	180	50,4	177	49,6	357	80,8	
<b>Sigara içme durumu</b>							
Hiç içmemiş	109	48,9	114	51,1	223	50,5	0,061
İçmiş bırakmış	61	56,5	47	43,5	108	24,4	
Aktif içici	45	40,5	66	59,5	111	25,1	
<b>Alkol içme durumu</b>							
Hiç içmemiş	94	53,7	81	46,3	175	39,6	0,209
İçmiş bırakmış	40	47,1	45	52,9	85	19,2	
Aktif içici	81	44,5	101	55,5	182	41,2	
<b>Egzersiz yapma durumu</b>							
Yapmıyorum	66	52,0	61	48,0	127	28,7	0,564
Düzensiz yapıyorum	101	49,5	103	50,5	204	46,2	

Haftada 1-2 gün yapıyorum	26	44,8	32	55,2	58	13,1	
Haftada 3 gün ve daha fazla yapıyorum	22	41,5	31	58,5	53	12,0	
<b>Kendini akıllı telefon bağımlısı olarak görme</b>							
Evet	177	73,1	65	26,9	242	54,8	<b>&lt;0,001</b>
Hayır	38	19,0	162	81,0	200	45,2	
Toplam	215	48,6	227	51,4	442	100,0	

\*Satır yüzdesi \*\* Sütun yüzdesi

Tekli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan değişkenler Binary lojistik regresyon modeline alındı. Analiz sonrasında akıllı telefon bağımlılığını; öğrencilerin kendisini akıllı telefon bağımlısı olarak düşünmenin 13,5 kat ( $p<0,001$ ), annesi ve babası sağ ve

beraber olmayanların 2.8 kat ( $p=0,013$ ), yaşın 0,85 kat ( $p=0,002$ ), kardeş sayısının 1,2 kat ( $p=0,004$ ), okul başarı puanının 0,79 kat ( $p=0,002$ ) artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5. Akıllı telefon bağımlılığını etkileyen faktörlerin lojistik regresyonda analizi**

Değişkenler	Akıllı telefon bağımlılığı		
	OR	p	%95 CI
Yaş	0,85	<b>0,002</b>	0,77-0,94
Kardeş sayısı	1,2	<b>0,004</b>	1,06-1,35
Okul başarı durumu puanı	0,79	<b>0,002</b>	0,68-0,92
Kendini akıllı telefon bağımlısı olarak görme			
<i>Evet</i>	13,51	<b>&lt;0,001</b>	8,24-22,16
<i>Hayır (ref)</i>	1,00		
Anne babanın durumu			
<i>Diğer</i>	2,77	<b>0,013</b>	1,24-6,17
<i>Anne- baba sağ ve birlikte (ref)</i>	1,00		

## TARTIŞMA

Çalışma sonucuna göre tıp fakültesi öğrencilerinin %48,6'sının akıllı telefon bağımlısı olduğu tespit edildi. Ulusal ve uluslararası literatürde çeşitli akıllı telefon bağımlılığı ölçekleri ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Benzer popülasyonlarda akıllı telefon bağımlılığı prevalansını; Alhazmi ve ark. (6) %36,5, Alsalamah ve ark (7). %60,3, Kumar ve ark (8). %44,7, Chen ve ark. (9) %29,8, Baabdullah ve ark. (19) %66,4, Baykan ve ark. (10) %54,1'inin orta ve %11,9'unun ciddi düzeyde, Lei ve ark. (20) %40,6, Chatterjee ve ark. (21) %39,2, Sharma ve ark. (22) %57,3 olarak tespit etmişlerdir. Literatüre göre çalışma sonucumuz benzerdir. Yaşanan COVID-19 pandemisi hayatımızda değişikliklere neden olmuştur. Tüm

öğrencilerin eğitimlerini uzaktan sürdürmesi, evde geçirilen sürenin artması akıllı telefon bağımlılığını arttırmış olabilir. Öğrencilerin telefon üzerinden ulaşabilecekleri eğitim, alışveriş, eğlence, oyun, dizi/film platformlarının çok çeşitli hale gelmesi ve telefon kullanımının bilgisayar kullanımından daha kolay olması nedeniyle bağımlılık oranı yüksek olarak tespit edilmiş olabilir. Ayrıca tıp fakültesi öğrencilerinin en önemli eğitim kaynaklarından birinin internet olması ve buna da en kolay ve her yerde telefonla erişim sağlayabilmeleri bağımlılıklarının yüksek olmasının sebebi olabilir.

Çalışmamızda akıllı telefon bağımlılığında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptanmadı. Wang ve ark. (23) tıp fakültesi öğrencilerinde yaptığı çalışmada akıllı telefon bağımlılığı prevalansının erkeklerde %17,8 ve kızlarda %19,1 olduğunu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığını rapor etmektedir. Alhazmi ve ark. (6), Kumar ve ark. (8), Sharma ve ark. (22), Basu ve ark. (24), Sezer ve ark. (11) da çalışmalarında cinsiyet ile akıllı telefon bağımlılığı arasında ilişki saptamamıştır. Choi ve ark. (25), Ulutaş ve ark. (26), Baykan ve ark. (10), Mengi ve ark. (27) akıllı telefon bağımlılık oranlarının kadınlarda daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Çalışma sonucumuza göre akıllı telefon bağımlılığı ile cinsiyet arasında bir ilişkinin olmadığı ve literatürde de bu sonuca benzer çalışmalar olduğu görülmektedir. Bununla beraber akıllı telefon bağımlılığının kadınlarda daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde; akıllı telefon kullanımının her iki cinsiyette de yaygın olarak kullanıldığını ve benzer düzeyde bağımlılık yarattığını, bununla beraber akıllı telefonların kadınlarda daha fazla bağımlılık yaratma potansiyeli olduğunu da desteklemektedir.

Çalışmamızda yaş artışının akıllı telefon bağımlılığında koruyucu faktör olduğu saptandı. Literatürde değişik sonuçların olduğu çalışmalar mevcuttur. Ulutaş ve ark. (26) akıllı telefon bağımlılığını; düşük yaş grubundakilerde yüksek yaş grubundakilere göre daha yüksek olarak saptamıştır. Chen ve ark. (9) tekli analizlerde 20 yaş ve üzeri bir yaşa sahip olmanın 19 yaş ve altı yaşa sahip olmaya göre bağımlılıkta daha riskli olduğunu saptamıştır. Al-Shahrani ve ark. (28) yaş ile bağımlılık arasında herhangi bir ilişki bulmamıştır. Basu ve ark. (24) da çalışmalarında yaş ve bağımlılık arasında ilişki tespit etmemiştir. Sezer ve ark. (11) çalışmalarında sınıf düzeyi ile bir ilişki tespit edilmemişken, 20 yaş ve altı grupla 21-23 yaş grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Baykan ve ark. (10) çalışmalarında sınıf ile bağımlılık arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Mengi ve ark. (27) çalışmalarında prevalansın en yüksek birinci sınıf öğrencilerinde, en düşük son sınıf öğrencilerinde olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit edilmiştir. Literatürde yaş grubu ile akıllı telefon bağımlılığı arasında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çalışma sonucumuz tıp fakültesi öğrencilerinde yaş artışının akıllı telefon bağımlılığını düşürdüğünü

desteklemektedir. Bu sonuç tıp fakültesinde ileri sınıflarda stajların yoğun olmasına, son sınıflarda Tıpta uzmanlık sınavına daha fazla zaman ayırmalarına bağlı olabilir. Ayrıca yaşın artması öğrencilerin kendilerine daha fazla zaman ayırıp, yeni aktivitelere yönelmesi, telefondan uzaklaşması veya telefonla geçirilen fazla zamanın farkına varılıp dikkat edilmesi ile akıllı telefon bağımlılığının azalmasına neden olabilir.

Çalışmamızda öğrencinin yüksek okul başarı puanına sahip olma durumunun akıllı telefon bağımlısı olmasında düşük risk ilişkili olduğu tespit edildi. Al-Shahrani ve ark. (28) çalışmasında akademik başarı puanları ile bağımlılık arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Matoza-Báez ve ark. (29) yaptığı çalışmada; öğrencilerin bağımlılık düzeyleri arttıkça akademik performanslarının azaldığı tespit edilmiştir. Gupta ve ark. (30) yaptığı çalışmada, akıllı telefonlar ile çok fazla zaman geçirme durumunun, öğrencilerin akademik performansları üzerinde olumsuz etkiler doğurduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatüre benzer sonuçlar elde etmiştir. Bu sonuç iki türlü değerlendirilebilir. Bunlardan ilki öğrencilerin, telefon bağımlılıkları sonucunda derslerine yeterli özeni ve dikkati veremeyip ders başarılarını düşürmeleri olabilir veya tam tersi ders başarıları düşük olan öğrencilerin, zamanlarını daha çok akıllı telefon kullanımına ayırmaları ve cihaza bağımlı hale gelmeleri olabilir. Her iki durumda da çalışma sonucumuz akıllı telefon bağımlılığının düşük akademik başarı ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda tekli analizlerde öğrencilerin annelerinin eğitim seviyesi ilkökul, ortaokul ve lise mezunu olanların, okuryazar ve okuryazar olmayanlara kıyasla daha az akıllı telefon bağımlısı olduğu tespit edildi. Kumcağız ve ark. (31) yaptığı çalışmada ise öğrencilerin anne ve baba eğitim düzeyleri lise ve üstü eğitim alanlarda, ortaokul ve altı eğitim alanlara göre akıllı telefon bağımlılığı puanı anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç akıllı telefon bağımlılığı ile ebeveyn eğitimi arasındaki ilişkinin net olmadığını ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu konuda çalışma sonucumuz ebeveyn eğitim seviyesinin artmasının gençlerde akıllı telefon bağımlılığı riskini düşürdüğünü desteklemektedir. Anne ve babaların eğitim

düzeyinin artması gençlerde akıllı telefonların yararlı kullanımını olumlu yönde etkileyebilir.

Çalışmamızda kendini akıllı telefon bağımlısı olarak düşünenlerde akıllı telefon bağımlılığının daha yüksek olduğu tespit edildi. Yıldırım ve ark. (32) yaptığı çalışmada günlük işlerini aksattığını düşünen öğrencilerin düşünmeyenlere göre, ölçek bağımlılık puan ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu rapor edilmektedir. Çalışma sonucumuz literatür bilgisini desteklemektedir ve kişinin kendisini akıllı telefon bağımlısı olarak düşünmesi onun akıllı telefon bağımlısı olduğunu gösteren bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu sonuç akıllı telefon bağımlılarının, kendi bağımlılıklarının farkında olduğunu desteklemektedir. Diğer bağımlılıklarda da olduğu gibi, kişi bağımlısı olduğu şeyin kendisine zarar verdiğini bildiği halde onu kullanmaya devam etmesi, akıllı telefon bağımlılığında da geçerli bir durumdur.

Çalışmamızda ebeveynler arası birliğin bozulduğu (ölüm/ayrılık) ailelerin çocuklarında akıllı telefon bağımlılığı riskinin daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca kardeş sayısının artmasının da öğrencinin bağımlılık riskini arttırdığı tespit edildi. Balogun ve ark. (33) çalışmalarında problemlili akıllı telefon kullanımının öğrencilerin ebeveynlerinin medeni hali ve aile tipinin tek veya çok eşli olmaları ile ilişki tespit etmemiştir. Aktürk ve ark. (34) üniversite öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığı ve kardeş sayısı arasında bir ilişki saptamamıştır. İslam ve ark. (35) yaptığı çalışmada çekirdek aileye sahip olan öğrencilerde akıllı telefon bağımlılığı daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Literatürün aksine çalışma sonuçlarımıza göre kardeş sayısının ve dolaylı olarak çekirdek ailenin genişliğinin artmasının, aile üyelerinin birbirleri ile iletişimde kalmalarını sağlaması açısından veya telefonla ortaklaşa yapılabilecek eğlenceli faaliyetlerin artmasına sebep olduğundan bağımlılığı arttırmış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; sadece bir üniversitenin tıp fakültesi öğrencileri üzerinde yapılmış olması nedeni ile bulguların diğer bireylere ve öğrencilere genellenmesinde dikkatli olunması gerekmektedir. Literatürde akıllı telefon bağımlılığını ölçmek için kullanılan çeşitli ölçekler mevcuttur. Bu sebeple de karşılaştırma yapılan çalışmalarda çeşitli ölçekler

kullanılmıştır. Değerlendirme yapılırken bunların göz önünde bulundurulması önerilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin yaklaşık yarısının akıllı telefon bağımlısı olduğu tespit edilmiştir. Öğrencilerin kendisini akıllı telefon bağımlısı olarak nitelendirmesinin, annesi ve babasının sağ ve beraber olmamasının akıllı telefon bağımlılığını artıran başlıca faktörler olduğu saptanmıştır. Öğrencinin yaşının ve okul başarı durumu puanlamasının artmasının akıllı telefon bağımlısı olma riskini düşürdüğü, kardeş sayısının artmasının ise riski arttırdığı tespit edilmiştir.

Kişinin kendini bağımlı olarak nitelendirmesi önemli bir risk faktörü olduğu için öğrencileri bilinçlendirme kampanyalarının devlet, üniversite/fakülte veya sivil toplum kuruluşları tarafından planlanması önerilir. Kitle iletişim araçlarının, akıllı telefon cihazının doğru kullanımının ve ayrıca bağımlılığın insan sağlığı ve davranışı üzerindeki tehlikeli etkileri ve toplum üzerindeki nihai sonuçları konusunda genel farkındalığın artırılmasında kullanılması önerilir. İnsan davranışlarının küçük yaştan itibaren kazanıldığı ve günümüzde bu cihazları kullanma yaşının giderek düşmesi göz önünde bulundurulursa, okullardaki rehberlik servisleri bu risk faktörlerine sahip olanlara daha fazla olmak üzere ama tüm öğrencilere ve ailelere yönelik akıllı telefonun doğru kullanımının ve ayrıca bağımlılığın etkileri hakkında bilgilendirme yapması önerilir. Tıp fakültesine yeni başlayan öğrencilerde akıllı telefon bağımlılığının azaltılması için öğrencilere yönelik sosyokültürel etkinliklerin planlanması önerilir.

Literatürde bu konu hakkındaki bilimsel çalışmalar yetersiz sayıdadır. Tüm ülkeyi ve tüm öğrenci popülasyonunu genelleyecek şekilde periyodik araştırmalar yapılması önerilir.

**Yazar katkısı:** Bengü Nehir BUĞDAYCI YALÇIN; araştırma dizaynı, literatür taraması, veri analizi, makale yazımı, Derya KALE; araştırma dizaynı, literatür taraması, veri analizi, Baharnaz EKİCİ; araştırma dizaynı, literatür taraması, veri toplanması, Süleyman Turan POLAT; araştırma dizaynı, literatür taraması, veri toplanması, Matin DOLATABADI; araştırma dizaynı, literatür taraması, veri toplanması, İbrahim ÇEVİK; araştırma

dizaynı, literatür taraması, veri toplanması, veri analizi, Caferi Tayyar ŞAŞMAZ; araştırma dizaynı, literatür taraması, veri analizi, makale yazımı.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal destek:** Çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan destek alınmamıştır.

Çalışma 6. Uluslararası 24. Ulusal Halk Sağlığı Kongresinde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Akıllı telefon tanımı. Erişim adresi: <https://tr.tax-definition.org/74411-smartphone>. Erişim tarihi:13.04.2022.
2. WHO Electromagnetic fields and public health: mobile phones. Erişim adresi:<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/electromagnetic-fields-and-public-health-mobile-phones>. Erişim tarihi:13.04.2022.
3. Mobil iletişim Sektör Raporu 2020. Erişim adresi: <https://mobisad.org/dergi/mobisad-17/pdf/mobisad-17.pdf>. Erişim tarihi: 13.04.2022.
4. Çocuklarda Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması 2021. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Cocuklar-da-Bilism-Teknolojileri-Kullanim-Arastirmasi-2021>  
41132#:~:text=%C3%87ocuklar%C4%B1n%20%64%2C4'%C3%BC,i%C3%A7in%20%63%2C0%20oldu. Erişim tarihi: 13.04.2022.
5. Davranışsal Bağımlılık. Erişim adresi: <https://bmyk.gov.tr/TR-67183/davranissal-bagimlilik.html>. Erişim tarihi: 13.04.2022.
6. Alhazmi AA, Alzahrani SH, Baig M, Salawati EM, Alkatheri A. Prevalence and factors associated with smartphone addiction among medical students at King Abdulaziz University, Jeddah. Pak J Med Sci. 2018;34(4):984-988. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.344.15294>.
7. Alsalamah AM, Harisi MJ, Alduayji MA, Almutham AA, Mahmood FM. Evaluating the relationship between smartphone addiction/overuse and musculoskeletal pain among medical students at Qassim University. J Family Med Prim Care. 2019;8(9):2953-2959. Published 2019 Sep 30. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_665\_19.
8. Kumar VA, Chandrasekaran V, Brahadeeswari H. Prevalence of smartphone addiction and its effects on sleep quality: A cross-sectional study among medical students. Ind Psychiatry J. 2019;28(1):82-85. doi:10.4103/ipj.ipj\_56\_19.
9. Chen B, Liu F, Ding S, Ying X, Wang L, Wen Y. Gender differences in factors associated with smartphone addiction: a crosssectional study among medical college students. BMC Psychiatry.2017. 17:341 Doi:10.1186/s12888-017-1503-z.
10. Baykan Z, Güneş H, Seyfeli Y. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı ile Akademik Erteleme ve Akademik Başarı Arasındaki İlişki. Tıp Eğitimi Dünyası, 20(61), 119-134.
11. Sezer B, Atılğan Çiftçi B. The dark side of smartphone usage (Nomophobia): Do we need to worry about it? Tıp Eğitimi Dünyası. 2019; 18(54): 30-43.
12. Keskin Aktan A, Kutlay Ö. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı, Depresyon Ve Anksiyete Arasındaki İlişki. 2021;12(2):176-182. <https://doi.org/10.31067/acusaglik.852109>.
13. Keskin T, Ergan M, Başkurt F, Başkurt Z. Üniversite öğrencilerinde akıllı telefon kullanımı ve baş ağrısı ilişkisi. Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg, 2018; 4(2):864-873.
14. Küçük E, Celbek B, Coşgun G. The Effect of Smartphone Addiction on Physical Activity and Depression in University Students. Bozok Tıp Dergisi, 11(3), 31-35.
15. Choi JS, Yi B, Park JH, Choi K, Jung J, Park SW, et al. The uses of the smartphone for doctors: An empirical study from Samsung medical center. Healthc Inform Res 2011;17:131-8.

16. Open epi sample size calculation. Erişim adresi: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>. Erişim tarihi: 11.04.2022.
17. Kwon M, Kim DJ, Cho H, Yang S. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83558. doi: 10.1371/journal.pone.0083558. PMID: 24391787; PMCID: PMC3877074.
18. Noyan CO, Enez Darçın A, Nurmedov S, Yılmaz O, Dilbaz N. Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeğinin Kısa Formunun Üniversite Öğrencilerinde Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2015;16 (Özel sayı.1):73-81.
19. Baabdullah A, Bokhary D, Kabli Y, Saggaf O, Daiwali M, Hamdi A. The association between smartphone addiction and thumb/wrist pain: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(10):e19124. doi:10.1097/MD.00000000000019124.
20. Lei LY, Ismail MA, Mohammad JA, Yusoff MSB. The relationship of smartphone addiction with psychological distress and neuroticism among university medical students. *BMC Psychol*. 2020;8(1):97. Published 2020 Sep 11. doi:10.1186/s40359-020-00466-6.
21. Chatterjee S, Kar SK. Smartphone Addiction and Quality of Sleep among Indian Medical Students. *Psychiatry*. 2021;84(2):182-191. doi:10.1080/00332747.2021.1907870
22. Sharma N, Advani U, Sharma L, Jain M, Sharma K, Dixit AM. Pattern of Mobile Phone Usage Among Medical Students. *Int J Acad Med*. 2019; 5:118–23.
23. Wang W, Mehmood A, Li P, Yang Z, Niu J, Chu H, et al. Perceived Stress and Smartphone Addiction in Medical College Students: The Mediating Role of Negative Emotions and the Moderating Role of Psychological Capital. *Front Psychol*. 2021;12:660234. Published 2021 Jul 21. doi:10.3389/fpsyg.2021.660234.
24. Basu S, Garg S, Singh MM, Kohli C. Addiction-like Behavior Associated with Mobile Phone Usage among Medical Students in Delhi. *Indian J Psychol Med*. 2018; 40:446–51.
25. Choi SW, Kim DJ, Choi JS, Ahn H, Choi EJ, Song WY, et al. Comparison of risk and protective factors associated with smartphone addiction and Internet addiction. *J Behav Addict*. 2015;4(4):308-314. doi:10.1556/2006.4.2015.043.
26. Ulutaş E, Çilli AS, Aydın A, Muratdağı G, Ekerbiçer HÇ. Sakarya Üniversitesi Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanma Düzeyleri ve Yaşam Kalitesi Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Sakarya Med J*. 2020; 10 (Özel Sayı): 24-32) DOI: 10.31832/smj.739137.
27. Mengi A, Abhishek S, Gupta V. An Institution-Based Study to Assess The Prevalence Of Nomophobia and Its Related Impact Among Medical Students in Southern Haryana, India. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(5):2303–2308.
28. Al-Shahrani MS. Smartphone addiction among medical students in Bisha, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(12):5916-5920. Published 2020 Dec 31. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc\_1205\_20.
29. Matoza-Báez, CM, Carballo-Ramírez MS. Nomophobia levels on medical students from Paraguay, year 2015. *Ciencia e Investigación Medico Estudiantil Latinoamericana*, 2016;21(1): 28-30.
30. Gupta N, Garg S, Arora K. Pattern of mobile phone usage and its effects on psychological health, sleep, and academic performance in students of a medical university. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2016;6(2), 132-139.
31. Kumcağız H, Terzi Ö, Koç B, Terzi M. Üniversite Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı. İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi. 2020;9(1):13-39. <http://www.itobiad.com/tr/issue/53155/629737>.
32. Yıldırım S, Kolcu G, Başaran Ö, Tamam İ. Bir Üniversitenin Tıp Fakültesi Birinci Sınıf Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı ve İlişkili Faktörler. *Med J SDU*. 2019; 26(4): 396-407.
33. Balogun FM, Olatunde OE. Prevalence and predictors of problematic smart phone use among pre-varsity young people in Ibadan, Nigeria. *Pan*

Afr Med J. 2020;36:285. Published 2020 Aug 17.  
doi:10.11604/pamj.2020.36.285.18858.

34. Aktürk Ü, Budak F, Gültekin A, Özdemir A. Comparison of smartphone addiction and loneliness in high school and university students. *Perspect Psychiatr Care*. 2018;54(4):564-570. doi:10.1111/ppc.12277.
35. Islam S, Sujan SH, Tasnim R, Mohona RA, Ferdous Z, Kamruzzaman S, et al. Problematic Smartphone and Social Media Use Among Bangladeshi College and University Students Amid COVID-19: The Role of Psychological Well-Being and Pandemic Related Factors. *Front Psychiatry*. 2021;12:647386. Published 2021 Apr 16. doi:10.3389/fpsy.2021.647386.

# İzmir 2016-2019 Yılları Arasında Tarama Mamografisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE SCREENING MAMOGRAPHY RESULTS IN İZMİR IN 2016-2019

 Gökben YASLI<sup>1</sup>,  Ümit ALTINTIĞ<sup>1</sup>,  İsmail Cankut YAKUT<sup>1</sup>,  Mustafa SAVAŞ<sup>1</sup>,  Mehmet Burak ÖZTOP<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İzmir İl Sağlık Müdürlüğü, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Meme Kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme yol açan kanserdir. Çalışmamızda İzmir ilinde 2016-2019 yıllarında 40-69 yaş arası kadınlarda yürütülen meme kanseri tarama programına katılan kişilerin tarama sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışmamızda Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezine (KETEM) ve Mobil KETEM'e davet edilen 40-69 yaş arasındaki kadınlara yapılan mamografi sonuçları değerlendirilmiştir. Veriler araştırmacılar tarafından MM TARAMA yazılım programından retrospektif toplanmış, Kanser Kayıt Merkezi verisiyle karşılaştırılmış ve SPSS 20.0 programıyla değerlendirilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (sayı, yüzde) ve ki kare testi kullanılmıştır.  $p < 0,01$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

**BULGULAR:** 2016-2019 Haziran tarihleri arasında birinci basamakta meme kanseri taraması yapılan MM TARAMA yazılım programına kayıtlı 98.117 kişi bulunmaktadır. Bu kişilerin 5657'si tarama pozitif ve 346 (%0,4) kişinin meme kanseri tanısı almıştır. Geri çağırma oranı %5,8'dir. 2016, 2017, 2018, 2019 yıllarında meme kanseri tarama oranları %5,3, %10,2, %9,7 ve %11,3' tür. Olguların yaşlarının ortalama değeri 54,2'dir ( $\pm 7,64$ ). Kitle %62,4'ünde meme üst dış kadranda bulunmaktadır. Histopatolojik olarak %70,5'i invaziv duktal karsinomdur. %75,4'nün (n=261) tümör çapı 2 cm ve altındadır. %54,6' sında lenf nodu tutulumu ve %76,3'ünde metastaz yoktur. Tanı alan olguların özet TNM'si %61,3 'ü lokalizedir.

**SONUÇ:** İlimizde meme kanseri tarama oranları yıllar içinde artmıştır. Katılım oranı arttıkça erken evrede yakalama oranı da artmaktadır. Bu amaçla yaygın eğitim programlarının düzenlenmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme Kanseri, Tarama, Mamografi

## ABSTRACT

Breast Cancer is the most common cancer in women and the most common cause of death. In the study, it is aimed to evaluate the screening results of the people who participated in the breast cancer screening program carried out on women aged 40-69 in 2016-2019 in İzmir.

## Gökben YASLI

İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Birimi Halk Sağlığı Uzmanı, İzmir, Türkiye

E-posta: gokben.yasli@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2464-2238>



**METHODS:** In our study, the mammography results of women aged 40-69 who were invited to the Cancer Early Diagnosis and Screening Center (KETEM) and Mobile KETEM were evaluated. The data were collected retrospectively from the MM TARAMA software program by the researchers, compared with the Cancer Registry data and evaluated with the SPSS 20.0 program. Descriptive statistical methods (number, percentage) and chi-square test were used in the analysis. A value of  $p < 0.01$  was considered significant.

**RESULTS:** There are 98117 people registered to the scanned software. 5657 of these people were positive for screening and 346 (0.4%) people were diagnosed with breast cancer. The recall rate is 5.8%. Screening rates in 2016, 2017, 2018 and 2019 were 5.3%, 10.2%, 9.7% and 11.3%. The mean age is 54.2 ( $\pm 7.64$ ). In 62.4% of the mass is in the upper outer quadrant. Histopathologically, 70.5% of them are invasive ductal carcinoma. Tumor diameter of 75.4% ( $n=261$ ) was 2 cm or less. There was no lymph node involvement in 54.6% and no metastasis in 76.3%. Summary TNM of the diagnosed cases was localized in 61.3%.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Breast cancer screening rates have increased over the years in our province. As the participation rate increases, the rate of catching at an early stage also increases. For this purpose, it is important to organize non-formal education programs.

Keywords: Breast Cancer, Screening, Mammography.

**Key words:** Acute pancreatitis, Ascites, Predisposing factors

Kanser ülkemizde ve dünyada sıklığı artış gösteren, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık grubudur. Ülkemizde erkeklerde sıklık sırasına göre; akciğer, prostat, kolorektal kanserler, kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanserler görülmektedir.

Meme kanseri dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme yol açan kanserdir. Meme kanseri ilerleyici bir hastalık olmasına rağmen erken dönemde tanı konulduğu zaman tedavi edilme şansı daha yüksektir. Yaşam süresi arttıkça meme kanseri insidansı da artmaktadır(1).

Erken tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanılması ile birlikte gelişmiş ülkelerde meme kanserinin 5 yıllık sağ kalımın yaklaşık %90-95 olduğu bildirilmiştir(2). Ancak erken tanı ile mortalite azaltılması sağlanmasına rağmen meme kanseri önemini halen daha korumaktadır(3).

Bir kadının yaşam boyunca meme kanserine yakalanma riski %7,8 ve mortalitesi de %2,3 olduğu belirtilmiştir(3-4). Mamografi taramasını standart olarak yapan gelişmiş ülkelerde meme kanseri mortalitesinin

azaldığı bilinmektedir. Bu durum hem tedavideki gelişmelerden hem de tarama programlarının uygulanması ile erken teşhisin artmasından kaynaklanıyor olabilir(5).

Tüm kanserler arasında meme kanseri daha erken yaşlarda görülebilmesi sebebiyle yaşam süresi kaybı da daha fazla olmaktadır(6). Yaşa göre görülme sıklığına bakıldığında Türkiye’deki 15-49 yaş meme kanseri olgularının %42,5 oranında olduğu görülmektedir. Globocan 2020 verilerine bakıldığında meme kanseri yaşa standardize hızı dünyada yüzbinde 46,3, Türkiye’de 41,9 ve İzmir Kanser Kayıt Merkezi verilerine göre İzmir’de 56,8’ dir (2).

Ülkemizde de dünyada olduğu gibi erken tanı ve tedavi ile mortaliteyi azaltmaya yönelik tarama çalışmaları yürütülmektedir. Bir tarama programında amaç hastalığın mortalite ve morbiditesinde düşüş sağlamaktır. Toplum tabanlı ve standartlara uygun mamografi taramasının meme kanseri mortalitesini azaltmada etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (7-8).

Yapılan birçok çalışma toplumsal tarama mamografisinin 40 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri ölümlerini yaklaşık %25-35 oranlarında azaltabildiğini ortaya koymuştur (9-10-11). Bir tarama programının etkili olabilmesi için hedef nüfusun %70'ini kapsamaludur, bu hedef ancak toplum tabanlı tarama programları ile sağlanabilmektedir(12).

Mamografi taramalarında beklenen; erken evre tümör saptama oranının yüksek, geri çağırma oranının düşük olmasıdır. Geri çağırma oranının kabul edilebilir oranın üzerinde olması yanlış pozitiflik oranını da arttırarak gereksiz ek tanısal işlemlerin yapılmasına neden olur. Raporlamada standardizasyonun sağlanması amacıyla, 1992 yılında American College of Radiology (ACR) tarafından yayınlanan Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) kriterleri kullanılmaktadır. ACR'in belirlediği kriterlere geri çağırma oranının %10' un altında olması beklenmektedir. Avrupa ve İngiltere'de amaçlanan geri çağırma oranı %5'in altında bildirilmiştir (13-14-15).

Bu çalışmayla İzmir ilinde 2016-2019 yıllarında 40-69 yaş arası kadınlarda yürütülen meme kanseri tarama programına katılan kişilerin tarama sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki çalışmamızın yürütülebilmesi için Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Ulusal Kanser Tarama Programı çerçevesinde Sağlık Bakanlığı tarafından meme kanseri taramalarında TÜİK'ten alınan nüfus bilgileriyle hesaplanan ilimiz yıllık hedef nüfusu 2016 yılı için 376.345, 2017 yılı için 386.294,2018 yılı için 396.494, 2019 yılı için 405.626 kadındır. 2016-2019 Haziran yılları arasında İzmir ilinde aktif çalışan 9 KETEM ve MOBİL KETEM'de meme kanseri taraması yapılan 98.117 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. MMTARAMA veri tabanından ilgili tarih aralığında mamografi çekimi yapılan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. Meme kanseri tarama programına 40-69 yaş aralığında, herhangi bir semptomu olmayan tüm kadınlar davet edilmiş, daha önce meme kanseri tanısı almış, son bir yılda mamografi

çektirmiş, son 6 ay içinde meme biyopsisi yapılmış ya da hamile kadınlar tarama programına dahil edilmemiştir. Tarama programına dahil edilen tüm kadınlar program hakkında bilgilendirilmiş ve onam formları alınmıştır. MMTARAMA yazılım programına tarama amacıyla mamografi kaydı bir tarama aralığı döneminde tek giriş yapıldığından mükerrer kayıt olmamıştır.

Araştırmada kullanılan meme kanseri tarama verileri araştırmacılar tarafından MM TARAMA yazılım programından retrospektif olarak elde edilmiştir. Tarama sonrası elde edilen veriler aktif kanser kayıtçılık yöntemi ile İzmir Kanser Kayıt Merkezi personeli tarafından toplanan kanser verisiyle karşılaştırılmıştır.

Aile hekimleri ve KETEM personeli tarama programı başlamadan önce tarama standartları, uygulama yöntemleri hakkında eğitim almıştır. Ulusal düzeyde standart bir yazılım programı tarafından kayıt altına alınan nüfus bilgileri Aile Hekimliği Bilgi Sistemlerine otomatik olarak aktarılır ve tarama için uygun nüfus bilgisi verilir. Aile hekimleri ve/veya KETEM personeli, uygun yaş aralığındaki kadınları telefon, yüz yüze görüşme veya broşür yoluyla kurumlara tarama yapılması için davet eder.

KETEM'lere davetle gelen kadınlara meme kanseri taramasına yönelik çekilen mamografi (her iki meme için kraniokaudal ve mediolateral pozisyonlamayla) görüntüleri Ankara'da bulunan Ulusal Tarama Mamografisi Raporlama Merkezine çevrimiçi (online) olarak aktarılmaktadır. Tarama mamografileri BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) raporlaması ile değerlendirilmektedir. Her bir tarama mamogramı bağımsız iki farklı radyolog (çift kör) tarafından okunmuştur. Tüm süreçler eşzamanlı olarak mamografi için MM TARAMA yazılım programları üzerinden takip edilebilmektedir. Tarama sonucu pozitif çıkan kadınlar (BIRADS 0, BIRADS 4, BIRADS 5) ileri tetkiklerini yaptırmak üzere Tarama Sonrası Teşhis Merkezlerine yönlendirilirler. Mamografi sonuçları değerlendirilirken BIRADS skoru kullanılmıştır. BIRADS kategorileri şu şekilde numaralandırılır: (0) Ek tetkik gerektirenler, (1) Normal mamografi bulguları, (2) Benign bulgular, (3) Büyük olasılıkla benign bulgular, (4) Şüpheli anormallikler

(biyopsi yapılması düşünülmelidir), (5) Malign olma olasılığı çok yüksek lezyonlar (gerekli işlemler yapılmalıdır).

Meme kanseri tanılı olguların kayıtlarından tanı anındaki yaşı, tümör yerleşim yeri, histopatolojik tanuları, evresi ve tedavi yöntemleri değerlendirmeye alınmıştır.

Veriler MM TARAMA Yazılımı, CANREG Kanser Kayıt Veri Tabanı, Kanser Kayıt Merkezlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş SEER Özet Evreleme Kılavuzu (versiyon 2000) ve Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü'nün (UICC) hazırladığı Malign Tümörlerin Sınıflaması (TNM Classification of Malignant Tumors) kullanılarak toplanmış ve SPSS 20.0 programına yüklenerek değerlendirilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (sayı, yüzde) ve ki kare testi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarında  $p < 0,01$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

2016-2019 Haziran tarihleri arasında birinci basamakta meme kanseri taraması yapılan kişilerden MM TARAMA yazılım programında kayıtlı olan 98.117 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kişilerden 5657'si tarama pozitifdir. Tarama pozitif olguların %88,8'i BIRADS 0, %7,8'i BIRADS 4 ve %3,4'ü BIRADS 5 olarak raporlanmıştır (n=5657). Taraması yapılan olguların yaşlarının ortalama değeri 51,0'dır ( $\pm 7,64$ ). Meme kanseri taraması yapılan 98.117 kişiden ileri tetkik ve tedavi amaçlı hastaneye sevk edilen 5657 tarama pozitif kişinin verileri, İzmir Kanser Kayıt Merkezinin verileriyle karşılaştırıldığında 346 (%0,4) kişinin meme kanseri tanısı aldığı görülmüştür. Meme kanseri taraması yapılan 98.117 kişide geri çağırma oranı %5,8'dir. 98.117 kişinin BIRADS dağılımına bakıldığında; %5,1'i BIRADS 0, %0,5'i BIRADS 4, %0,2'si BIRADS 5 olarak raporlandığı görülmektedir.

2016, 2017,2018 ve 2019 yıllarına ait TÜİK hedef nüfusuna ulaşma oranları sırasıyla %5,3, %10,2, %9,7 ve %11,3' tür (n=98.117).

**Tablo 1:** Tarama pozitif olguların tanı durumu (n=5657)

	Tanı Var		Tanı Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
BIRADS 0	116	2,3	4905	97,7	5021	100
BIRADS 4	100	22,6	342	77,4	442	100
BIRADS 5	130	67,0	64	33,0	194	100
Toplam	346	6,1	5311	93,9	5657	100

Tanı durumuna göre BIRADS dağılımına bakıldığında BIRADS 0 5021 olgunun 116 'sı (%2,3), BIRADS 4 442 olgunun 100'ü (%22,6) ve BIRADS 5 194 olgunun 130'u (%67) tanı almıştır ( $p < 0,01$ )(Tablo 2). Meme kanseri olgularının yaşlarının ortalama değeri 54,2'dir ( $\pm 7,64$ ). 50 yaş ve üzerinde tanı alanların oranı %69,1 (n=239), 50 yaş altında tanı alanların oranı ise %30,9'dur (n=107) ( $p < 0,01$ ). Kitle olguların %62,4'ünde (n=149) meme üst dış kadranında bulunmaktadır. Histopatolojik olarak olguların %70,5'i (n=244) invaziv duktal karsinomdur.

**Tablo 2:** Tarama sonucu tanı alan olguların tümör çapı(n=346)

	n	%
Lokal (tümör çapı $\leq$ 2cm)	261	75,4
İleri(tümör çapı>2cm)	73	21,1
Bilinmeyen	12	3,5
<b>Total</b>	<b>346</b>	<b>100,0</b>

Tarama sonucu tanı alan olguların %75,4'nün (n=261) tümör çapı 2 cm ve altındadır (Tablo 3). Olguların %54,6' sında (n=189) lenf nodu tutulumu ve %76,3'ünde (n=264) metastaz yoktur.

**Tablo 3:** Tarama Sonucu tanı alan olguların Özetlenmiş TNM'si (n=346)

	n	%
<b>Lokalize</b>	<b>212</b>	<b>61,3</b>
Lokal Yayılım	20	5,7
Bölgesel Yayılım	90	26,0
İlerlemiş	12	3,5
Bilinmeyen	12	3,5
<b>Total</b>	<b>346</b>	<b>100,0</b>

Tarama sonucu tanı alanların özet TNM'si %61,3 'ü lokalizedir (n= 212) (Tablo 3).

Tanı alanların %89,3'üne (n=309) tedavi uygulanmıştır. Kanserine yönelik cerrahi tedavi uygulananların oranı %84,1 (n=291), radyoterapi yapılanların %54,9 (n=190), kemoterapi yapılanların oranı ise % 48,3'tür (n=167). Bu oranlara birden fazla tedavi yöntemi uygulanan hastalar dahil edilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma Sağlık Bakanlığınca yürütülen toplum tabanlı meme kanseri tarama programının İzmir ilindeki sonuçlarını açıklamaktadır.

Bir tarama programının etkili olabilmesi için hedef nüfusun yüzde %70'inden fazlasının taramaya katılmış olması gerekmektedir(12). Bizim çalışmamızda 2016, 2017, 2018, 2019 yıllarına ait meme kanseri tarama oranları birinci basamakta sırasıyla %5,3, %10,2, %9,7 ve %11,3'tür ve yıllara göre artış göstermektedir. Sivas'ta 2016-2017 yılları arasında 7354 kişinin katıldığı programda 2016 yılında %15,8 ve 2017 yılında %16,1 oranında taranmıştır(16). Muğla ilinde birinci basamakta 7047 kadında yapılan meme kanseri taramalarını değerlendirme çalışmasında ise; tarama oranı %8,6'dır (17). Kayseri'de yapılan bir başka çalışma 8929 kadın taranmış ve tarama oranı %9 olarak bulunmuştur(18). Hedef nüfusa ne kadar çok ulaşırsa meme kanseri olan kişileri yakalama oranı da o kadar çok artmaktadır. Ülkemizde mevcut durumda fırsatçı ve toplum tabanlı meme kanseri taramalarının kapsayıcılık oranı %20-30 arasındadır. Etkin bir tarama hedef

populasyonun %70'ini kapsamaya gerektiği düşünüldüğünde oran henüz yeterli değildir. (12).

İzmir'de 2016-2019 Haziran tarihleri arasında birinci basamakta 98.117 kişiye meme kanseri taraması yapılmıştır, 5657'si tarama pozitifdir. Mamografide raporlama standardizasyonu BIRADS sınıflaması ile yapılmaktadır. Bu sebeple lezyonun morfolojik özelliklerinin de değerlendirilmesi gereklidir(19-20). Sivas çalışmasında 2016 yılı için BIRADS 0, BIRADS 4 ve BIRADS 5 toplam 400 (%0,5) kadın, 2017 yılı için ise toplam 289 kadın (% 0,3) ileri tetkik ve tedavi için hastaneye sevk edilmiştir(16). 2010 yılında yapılan Bahçeşehir çalışmasında BIRADS dağılımı incelendiğinde BIRADS 0 (%18,4), yer alırken en düşük yüzde BIRADS 4 ve 5 'tir (%0,5)(21). İtalya'da 40-49 yaş kadınlar arasında yapılan bir çalışmada ise; taraması yapılan 1666 kadının 111'i (% 6,7) BI-RADS skoru 4 veya 5 olarak bulunmuştur(22). Bizim çalışmamızda ise; taraması yapılan kişilerin %5,1'i BIRADS 0, %0,7'si ise BIRADS 4 ve 5 olarak raporlanmıştır (n=98117). Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamız 40-69 yaş kadınlar arasında yapılmış olup, olgu sayısı diğer çalışmalara göre daha yüksektir.

Gelişmiş ülkelerde yaygın tarama yöntemleri ve toplumdaki farkındalığın yüksek olması nedeni ile meme kanseri erken evrede yakalanan bir kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Tarama yöntemleri ile tanı konulan meme kanseri olgularının %63,7'si erken lokalize dönemde tespit edilebilmektedir(23). Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt verileriyle yapılan çalışmada İzmir içinde yaşayan olguların %30,4'ünün lokalize dönemde tanı aldığı görülmektedir(24). Bizim çalışmamızda da olguların % 61,3 'ü (n=212) lokalize dönemde tanı almıştır. Bu durum mamografi taramalarının önemli bir avantajıdır. Ayrıca yaşam yeri farkı, tanı ve tedavi merkezlerine ulaşım kolaylığı da rol oynayabilir.

Geri çağırma yüzdesi (Recall rate); ek poz mamografi çekimi, ultrason incelemesi, uzman konsültasyonu gibi tıbbi bir nedenle merkeze yeniden çağrılan kadınların, taramaya katılan kadınlar içindeki yüzdesidir. ACR'ın belirlediği kriterlere göre geri çağırma oranı %10'un altında olmasına rağmen Avrupa ve

İngiltere’de bu oran %5 olarak belirlenmiştir. altında olarak bildirilmiştir (13)(14)(15). Kopenhag’da yapılan bir çalışmada ise; %15,8-21,5 arasında olduğu bulunmuştur(25). Ulusal Tarama Mamografisi Raporlama Merkezi için Bakanlığın belirlediği oran ilk kez taramaya katılanlarda en fazla %15 (istenilen hedef %10); sonraki tur taramalarda en fazla %10’dur (istenilen hedef %5)(26). Bizim çalışmamızda ise; birinci basamakta geri çağırma oranı %5,8’dir. 2010 yılında Bahçeşehir’de 3758 katılımcının bulunduğu çalışmada katılımcıların, geri çağırma oranı %18,9’ dur(21). Tüm bu sonuçlar karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda geri çağırma oranının düşük olduğu görülmektedir. Bu, tarama mamografisi raporlamalarının değerlendirilmesi için önemli bir ölçüttür.

Çalışmamızda, taranan 98117 kişide toplam 346 (%0,4) kişinin meme kanseri tanısı aldığı bulunmuştur. Sivas’da 2007 yılında yapılan çalışmada, taranan 1382 kişiden 5’ine (%0,4) meme kanseri tanısı bulunduğu belirtilmiştir(16). Van yapılan bir çalışmada, taranan 499 kişiden 2’sine (%0,4) meme kanseri tanısı bulunduğu tespit edilmiştir(27). Etlik’de 2062 kişide yapılan çalışmada, 2008-2010 yılları arasında taraması yapılan çalışmada katılımcıların %0,5’de meme kanseri tespit edilmiştir(28). Bahsedilen çalışmalara göre, bizim çalışmamızda taranan kadın sayısı ve meme kanseri tanısı alan kadın sayısı fazla olmakla birlikte, çalışma sonuçları birbirleriyle benzerlik göstermektedir.

Literatüre bakıldığında ideal bir meme kanseri tarama programının 40 yaşında başlayıp 70 yaşına kadar devam ettirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir(29)(30)(31)(32). Meme kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık 55-64 yaş arası kadınlarda teşhis edilmektedir(33). Meme kanseri taramalarının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada meme kanseri olgularının yaşlarının ortanca değeri 55’tir(34). Bizim çalışmamızda da 40-69 yaş arası kadınlar çalışmaya alınmıştır ve meme kanseri olgularının yaşlarının ortanca değeri 54,2’ dir. 50 yaş ve üzerinde tanı alanların oranı % 69,1, 50 yaş altında tanı alanların oranı ise % 30,9’dur. Çalışmalar arasında az da olsa bir farklılık bulunmaktadır Bunun sebebi katılımcıların farkındalık düzeyinin yüksek olması ve daha erken dönemde taramaya başlayıp erken yaşta tanı alması olabilir.

Taramayla meme kanseri daha erken dönemde tanınmakta ve daha erken dönemde tedaviye başlanmaktadır(22)(35)(36)(37). 718 meme kanseri tanılı hastada yapılan bir çalışmada mamografi yöntemi ile taranarak kanser teşhisi almış kadınların % 60’ına Meme Koruyucu Cerrahi ve Radyoterapi uygulanabilmiştir (38). Çalışmamızda; tanı alanların %89,3’ne tedavi uygulanmıştır. Tedavi alanların %84,1’ine cerrahi tedavi, %54,9’una radyoterapi, % 48,3’üne de kemoterapi uygulanmıştır.

Meme kanseri taramalarının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada olguların %61,4’ünde tümörün üst dış kadranda yerleştiği, histopatolojik olarak %60,2’sinin invaziv duktal karsinom tanısı aldığı tespit edilmiştir(34). Ege Üniversitesinde yapılan bir başka çalışmada da meme kanseri olgularının en sık yerleşim yeri üst-dış kadranda (%46), en sık histolojik alt tip invaziv duktal kanser (%57,3) olarak izlenmiştir(39). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kanser olgularının en sık yerleşim yeri (%62,4) memenin üst dış kadranda olarak görülmektedir. Benzer şekilde olguların histopatolojik tipi en sık %70,5’i invaziv duktal karsinomdur.

Çalışmamızın güçlü yanları; İzmir ilinde kanser tarama programında görevli ekibin deneyimli olması, halkın kanser taramaları konusunda farkındalığının yüksek olması ile ait Mobil KETEM’in bulunması ve güçlü bir kanser kayıt veri tabanının olmasıdır. Zayıf yönleri ise; kurumlar arası veri akışını sağlayacak yazılımsal bir alt yapının olmaması, ileri tanı ve tedavi için referans kurumlara giden hastaların teşhis ve tedavi uygulamaları bakımından sağlıklı bilgi alınamamasıdır. Bir kanser kayıt merkezinin istenen tamlık ve kalite standartlarında yeterli güvenilirlikte veri toplama ve raporlama sürati; sona eren yıldan 12-24 ay sonrası olduğu için çalışmanın daha sonraki yıllarda da devam etmesi sebebiyle daha çok tanı almış hastaya ulaşılabileceğini düşündürmektedir.

## SONUÇ

Meme kanseri tarama oranları, ilimizde ulusal tarama programının başlamasından itibaren yıllar içinde artış göstermektedir. Görüldüğü üzere hedef nüfusa ulaşma oranı ne kadar fazla ise meme kanseri tanısını erken

evrede saptama oranı da artmaktadır. Erken tanı yöntemleri, meme kanserinden korunmada, morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemini sürdürmektedir. Erken tanı davranışlarının yaygınlaştırılabilmesi için öncelikle kadınların bu davranışları gerçekleştirmesinde etkili olan faktörlerin belirlenmesi, daha sonra eğitim programlarının düzenlenmesi ve bu eğitimlerin hatırlatıcılarla desteklenmesi önem taşımaktadır.

Hiçbir finansal kaynak kullanılmamıştır ve yazarlar bu makalenin yayınlanmasıyla ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

#### KAYNAKLAR

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85-96
2. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972-81
3. Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:2008-23
4. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 21;10(1):17936.
5. Bush N, Rana SS. Ascites in acute pancreatitis: clinical implications and management. *Dig Dis Sci*. 2021 May 25.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11
7. Zeng QX, Wu ZH, Huang DL, Huang YS, Zhong HJ. Association Between Ascites and Clinical Findings in Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2021;27:e933196. Published 2021 Nov 5.
8. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603–613.
9. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13879-13892.
10. Maringhini A, Ciambra M, Patti R, et al. Ascites, pleural, and pericardial effusions in acute pancreatitis. A prospective study of incidence, natural history, and prognostic role. *Dig Dis Sci*. 1996;41:848-52
11. Samanta J, Rana A, Dhaka N, Agarwala R, Gupta P, Sinha SK, et al. Ascites in acute pancreatitis: not a silent bystander. *Pancreatol*. 2019 Jul;19(5):646-652.
12. Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3541-48
13. Mifkovic A, Skultety J, Sykora P, et al. Intra-abdominal hypertension and acute pancreatitis. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114:166-71
14. Kumar P, Gupta P, Rana S. Thoracic complications of pancreatitis. *JGH Open*. 2018;3(1):71-79.
15. Liang Y, Zhao X, Meng F. Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil Ratio Contribute to the Diagnosis and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. *Iran J Public Health*. 2019 Dec;48(12):2177-2186.
16. Zhong Y, Yu Z, Wang L, Yang X. Combined detection of procalcitonin, heparin-binding protein, and interleukin-6 is a promising assay to diagnose and predict acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal*. 2021 Aug;35(8):e23869
17. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*. 2009 Jul;146(1):72-81.
18. Ocskay K, Vinkó Z, Németh D, Szabó L, Bajor J, Gódi S, et al. Hypoalbuminemia affects one third of acute pancreatitis patients and is independently associated with severity and mortality. *Sci Rep*. 2021 Dec 17;11(1):24158.
19. Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Basharat Z, Cheng B, Pan J, Zhou M. Serum Albumin Is Independently Associated with

- Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:5297143.
20. Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med.* 2011;39:314–21
  21. Pokharel A, Sigdel PR, Phuyal S, Kansakar PBS, Vaidya P. Prediction of Severity of Acute Pancreatitis Using Total Serum Calcium and Albumin-Corrected Calcium: A Prospective Study in Tertiary Center Hospital in Nepal. *Surg Res Pract.* 2017;2017:1869091
  22. Gutiérrez-J.,Castro-J., R. Lagunes-C.C., Total serum calcium and corrected calcium as severity predictors in acute pancreatitis *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, Volume 79, Issue 1, January–March 2014, Pages 13-21
  23. Shin SH, Kim SC, Song KB, Hwang DW, Lee JH, Lee D, ve ark. A comparative study of laparoscopic vs. open distal pancreatectomy for left-sided ductal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *J Am Coll Surg.* 2015;220:177-85.

# The Effect Of Skin To Skin Contact On The Expulsion Time Of The Placenta And Delivery Hormones

TEN TENE TEMASIN PLASENTA AYRILMA SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ

 Betül PÜSKÜLLÜOĞLU<sup>1</sup>,  Aslı GÖKER<sup>2</sup>,  Funda KOSOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Türkiye

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Türkiye

<sup>3</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu Biyokimya AD, Türkiye

## ABSTRACT

**Introduction:** Skin to skin contact is applied in vaginal and cesarean section and many of its positive effects are already known. In this study we aimed to investigate the effects of skin to skin contact on birth hormones and expulsion time of the placenta in spontaneous vaginal deliveries.

**Methods:** The study comprised 40 women who applied to the Department of Obstetrics and Gynecology of Manisa Celal Bayar University. The study group experienced continuous SSC and the control group received standart care with separation of the newborn. Expulsion time of the placenta was noted and blood samples pre- and postpartum were withdrawn for levels of oxytocin,  $\beta$ -endorphine and catecholamine.

**Results:** The mean age of mothers in the case group was  $28.55\pm 5.97$ , the mean age of mothers in the control group was  $26.75\pm 6.58$ . The seperation time of the placenta was statistically significant shorter in the study group when compared to the control group. Levels of oxytocin and catecholamine were similar both pre-and postpartum between study and control groups.  $\beta$ -endorphine levels were similar postpartum but significantly higher in the prepartum period in the study group.

**Discussion and Conclusion:** Skin to skin contact at birth is a factor affecting the separation time of the placenta without disturbing the balance between birth hormones. Health professionals should be informed and awareness about skin to skin contact should be increased in the early postpartum period. Health care providers working in the delivery room, namely midwives, nurses and doctors should be aware of the many advantages of skin to skin contact immediately after birth in low risk deliveries. Additional advantage of rapid detachment of the placenta without changing equilibrium of birth hormones should be kept in mind as well.

**Keywords:** Skin to skin, oksitosin,  $\beta$ -endorfin, katekolmain, plasenta


## ÖZ

**Amaç:** Ten tene temas vajinal ve sezaryen doğumlarda tercih edilen ve pek çok olumlu etkisi bilinen bir uygulamadır.

## Aslı GÖKER

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Türkiye

E-posta: asligoker@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-8168-2610>



Bu çalışmada vajinal doğum sonrasında ten tene temasın plasenta ayrılma süresi ve doğum hormonları üzerine olan etkisini araştırmayı planladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran 40 gebe dahil edildi. Çalışma grubunda doğum sonrası kesintisiz ten tene temas uygulandı, kontrol grubunda anne ve bebek ayrıldı. Plasentanın ayrılma süresi not edildi ve doğum öncesi doğum sonrası kan örneklerinde oksitosin,  $\beta$ -endorfin ve katekolamin düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Kadınların ortalama yaşı çalışma grubunda 28,55±5,97, kontrol grubunda 26,75±6,58 idi. Plasentanın ayrılma süresi çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha kısa bulundu. Oksitosin ve katekolamin seviyeleri hem çalışma hem kontrol grubunda pre ve postpartum dönemde benzerdi.  $\beta$ -endorfin seviyeleri postpartum dönemde iki grup arasında benzerdi ancak prepartum dönemde çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir.

**Sonuç:** Doğum sonrası uygulanan ten tene temas doğum hormonları arasındaki dengeyi bozmadan plasenta ayrılma süresini kısaltmaktadır. Sağlık çalışanları ten tene temasın önemi hakkında bilgilendirilmeli ve uygulama erken postpartum dönemde yaygınlaştırılmalıdır. Doğum salonunda çalışanlar yani ebe, hemşire ve doktorlar ten tene temasın pek çok avantajının yanı sıra plasenta ayrılma süresini kısaltması ve doğum hormonlarına etki etmemesi konusunda da bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ten tene temas, oksitosin,  $\beta$ -endorfin, katekolmain, plasenta

The initiation of kangaroo care dates back to 1978 in Colombia when restricted resources in neonatal intensive care units were a cause of high morbidity and mortality. Uninterrupted skin to skin contact (SSC) between mother and newborn and exclusive breastfeeding led to early home discharge (1).

Skin to skin contact has been adapted to full term deliveries after sponatenous and/or cesarean delivery. Many studies have shown that SSC regulates stress, anxiety and psychological distress of both mother and newborn (2). The Cochrane report released in 2016 supports SSC for the promotion of breastfeeding. Uninterrupted SSC after birth allows the newborn to self-attach to the nipple and more effective nursing is possible which in turn leads to increased milk production and better infant weight gain (3-4).

Oxytocin is released by vagal stimulus which is affected by touch, warmth and odor all of which are stimulated by SSC (5-6). Oxytocin is known to increase the

mother's temperature providing the newborn with warmth (5), increases milk production and is the best uterotonic hormone. There is a rise in  $\beta$ -endorphin levels during pregnancy and reaches its peak during delivery. This is a natural response in a physiological birth in order to minimise the perception of pain. Breastmilk contains  $\beta$ -endorphin and there is a precise balance between oxytocin and  $\beta$ -endorphin levels (7). As parturition commences and levels of catecholamines increases,  $\beta$ -endorphin levels also show an increase (7).

In this study we aimed to investigate the effect of immediate SSC on the expulsion time of the placenta and the effect of SSC on key point hormones namely oxytocin,  $\beta$ -endorphin and catecholamine in the mother's blood.

## MATERIAL AND METHODS

This research was conducted at Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Department, a tertiary care teaching hospital in

the western region of Turkey. It is a teaching hospital for medical and nursing students and residents. Each delivery is attended by nurses and resident doctors in obstetrics&gynecology. A resident doctor in pediatrics is also present and radiant warmers with resuscitation equipment are available in the delivery room. Skin to skin contact is not applied routinely. Adult, healthy pregnant women who were willing to participate in the study were included after being informed on the procedure and signing an informed consent. The study consisted of 20 treatment and 20 control subjects with term, singleton, otherwise known as healthy pregnancies.

Socio-demographic data, time and date of birth, gender, weight of sibling, and separation time of placenta were recorded. At admission to the delivery room and postpartum within 6 hours, 1 cc venous blood was drawn from all patients routinely. Collected blood samples were kept at -800 until biochemical analysis. In the study group newborn babies were placed skin to skin on the mother's chest, control subjects were separated as done routinely. If the newborn was in need of medical care or a complication arised in the mother, the subject was not included in the study.

Oxytocin,  $\beta$ -endorphin and catecholamine levels were measured in the blood samples by using enzyme linked immunosorbent assay Data collected from the experiments were evaluated using SPSS 15.00. Significant differences between groups were evaluated by Mann-Whitney U test and limit of significance was accepted as  $p<0.05$

## RESULTS

The mean age of women in both study and control group was  $28\pm 5$  (Min:19, max:41) with statistically no significant difference ( $p>0.05$ ). All pregnant women who participated in the study were married and none of the participants had any chronic illness. Participants in the study group had social security by as high as 80%, whereas 55% of the control group had a social security. Participants in the study group were nonsmokers, in the control group, only 1 participant (%5) had a smoking habit. None of the women were alcohol consumers. Women were housewives in the majority of study and control groups, 90% and 95%,

respectively. The majority of women were living in the city center in both groups, only one woman was illiterate in both groups (%5). The family budget was defined as balanced in 65% and 75% of study and control groups, respectively. Gender and birth weight of the newborn are shown in Table 1.

**Table 1:** Data of Newborn

	Gen der	n	%	Weight (gr.)	n	%
Control	Girl	10	50,0	<b>(min:2490,max:3900)</b> 2,5 kg below 2,5-4,0 kg 4 kg above		
	Boy	10	50,0		1	5,0
					19	95,0
					0	0
Study	Girl	11	55,0	<b>(min:2520,max:4510)</b> 2,5 kg below 2,5-4,0 kg 4 kg above		
	Boy	9	45,0		0	0
					19	95,0
					1	5,0

The separation time of placenta was found to be significantly shorter in the study group ( $p<0.05$ ). The results are shown in Table 2.

**Table 2:** Separation time of placenta (minutes)

	mean	Min-max
Control (n:20)	24,48	3-40
Study (n:20)	16,53	3-15

\* $p<0.05$

Serum levels of oxytocin,  $\beta$ -endorphin and catecholamine are shown in Table 3.

**Table 3:** Hormone Levels of Groups Before and After Birth

	Oxytocin (ng/L)	p	B-endorphin (pg/ml)	p	Catecholamine (ng/ml)	p
Control prepartum	46,15	0,050	90,56	0,040	38,26	0,293
Study prepartum	38,42		112,97		40,15	
Control postpartum	37,17	0,962	93,33	0,535	37,90	0,633
Study postpartum	34,82		105,27		39,03	

## DISCUSSION

All uncomplicated deliveries are subject to SSC which is interpreted as placing the naked newborn on the mother's naked chest and abdomen, dry the baby and cover it with dry blankets. Unless intervention is needed, mother and baby are in this position for at least one hour, ideally until the end of the first suckling. The WHO recommends SSC in order to earn physiological, social and psychosocial benefits for both mother and newborn. Michelsson showed back in 1996 that human newborns placed in a cot cry 10 times more than those who are placed on their mothers' chest (8). Similarly maternal stress is found to be lower by the study of Handlin, who found a dose-response relationship between duration of SSC and maternal plasma cortisol (9).

Uterine atony (uterus disability for sufficient contraction) and prolongation of third stage of labor could increase the risk of postpartum hemorrhage. The third stage of labor begins immediately after the birth of fetus and ends with the exit of placenta. One of the most important purposes in this phase is avoiding postpartum hemorrhage. Uterotonic factors like Oxytocin are the most important factors for reduction of postpartum hemorrhage; because they increase uterine contractions and accelerate the third stage of labor. Benefits for the mother include shorter duration for placenta expulsion and reduced postpartum bleeding (10-11).

Oxytocin is a strong uterotonic and is stimulated by contact, heat and olfactory receptors during SSC. Oxytocin is important in controlling postpartum bleeding and has anti-anxiety effects. Maternal behaviours and nutritional behaviours of the newborn are regulated by oxytocin (12-13).

The result of our study confirms that SSC shortens expulsion time of placenta. Even though not measured, and this is a limitation of the study, shorter separation time may be considered as a positive effect on postpartum uterine contraction and decrease in blood loss. Not only the effect of oxytocin release but also the massage effect of the newborn's legs and body on the mother's uterus may have caused a rapid separation of the placenta.

The study of Nissen shows that oxytocin level in the blood increases when placenta is about to separate. Another study of him indicates that oxytocin level in the plasma rises 3 minutes after mother starts to breastfeed and this oxytocin level can help to separation of placenta (14). Our results show that there is no difference between study group and control group in terms of oxytocin levels either prepartum or postpartum. This point needs further investigation about whether cesarean section would have any effect. Even without SSC oxytocin was released in both groups sufficiently.

$\beta$ -endorphine levels increase during pregnancy and this increase continues during delivery in order to

relieve birth pain. Breastmilk contains  $\beta$ -endorphine, therefore the newborn may also benefit. If  $\beta$ -endorphine levels are too high then oxytocine secretion may be inhibited, therefore a balance is important (7). As birth progresses and catecholamine levels increase, in turn  $\beta$ -endorphine levels also increase. (7). Our results showed no difference in catecholamine levels between study and control groups in either prepartum or postpartum stage.  $\beta$ -endorphine levels showed no difference in postpartum stage between groups. The only statistically significant difference was observed in the prepartum stage between study group and control group. We consider this difference as a result of informed consent. As stated above pregnant women are examined and delivered by residents who are on shift. There is no previous interaction and no private doctor attending the delivery. When obtaining informed consent prior to the study, women were given information about the upcoming SSC procedure and substantial time was devoted to them. This may have made the women feel more special and may have caused an increase in oxytocin levels.

In light of these results, SSC has no negative effect on birthing hormones, oxytocin,  $\beta$ -endorphine and catecholamine are secreted as they should be. Separation time of placenta is significantly shorter in the SSC group with a probable positive effect on postpartum bleeding amount. Even during the COVID-19 pandemic, healthcare workers are advised to apply SSC (15) therefore this study is an addition to the positive effects of SSC and all delivery room health care workers should be aware of its benefits.

#### Relevance to Clinical Practice:

Health care providers working in the delivery room, namely midwives, nurses and doctors should be aware of the many advantages of skin to skin contact immediately after birth in low risk deliveries. Additional advantage of rapid detachment of the placenta without changing equilibrium of birth hormones should be kept in mind as well.

#### REFERENCES

1. Charpak N, Ruiz JG, Zupan J, et al. Kangaroo Mother Care:25 years after. *Acta Paediatrica*. 2005; 94:514-22. doi.org/10.1080/08035250510027381
2. Chiara Ionio , Giulia Ciuffo , Marta Landoni. Parent-Infant Skin-to-Skin Contact and Stress Regulation: A Systematic Review of the Literature *J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 28;18(9):4695. doi: 10.3390/ijerph18094695
3. De Carvalho M, Robertson S, Friedman A, Klaus M. Effect of frequent breastfeeding on early milk production and infant weight gain. *Pediatrics*. 1983; 72:307-11. [PubMed:6889034]
4. Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics*. 2003; 112(3 Pt 1):607-19. [PubMed: 12949292]
5. Uvnas-Moberg K, Eriksson M. Breastfeeding: physiological, endocrine and behavioural adaptations caused by oxytocin and local neurogenic activity in the nipple and mammary gland. *Acta Paediatrica*. 1996; Vol. 85:525-30
6. Winberg J. Mother and newborn baby: mutual regulation of physiology and behavior--a selective review. *Developmental Psychobiology*. 2005; 47(3):217-29
7. Romano, A. M., & Lothian J.A. (2007). Promoting, protecting and supporting normal birth: A look at the evidence. *JOGNN*, 37 (1), 94-105.
8. Michelsson K, Christensson K, Rothganger H, Winberg J. Crying in separated and non-separated newborns: sound spectrographic analysis. *Acta Paediatrica*. 1996; 85:471-5. [PubMed: 8740308]
9. Handlin L, Jonas W, Petersson M, Ejdeback M, Ransjo-Arvidson AB, Nissen E, et al. Effects of sucking and skin-to-skin contact on maternal ACTH and cortisol levels during the second day postpartum--influence of epidural analgesia and oxytocin in the perinatal period. *Breastfeeding Medicine*. 2009; Vol. 4(issue 4):207-20
10. Marin Gabriel MA, Llana Martin I, Lopez Escobar A, Fernandez Villalba E, Romero Blanco I, Touza Pol P. Randomized controlled trial of early skin-to-skin contact: effects on the mother and the newborn. *Acta Paediatrica*. 2010; Vol. 99(issue 11):1630-4. [PubMed: 19912138]

11. Dordevic G, Jovanovic B, Dordevic M. An early contact with the baby - benefit for the mother. *Medicina Preglio*. 2008; 61(11-12):576–9.
12. Al-Morbaty HY, Ashmauey AA, Al-Ghamdi AA. The Effect of Mother and Newborn Early Skin-To-Skin Contact on the Duration of Separation and Expulsion of the Placenta. *J Nurs Health Stud*. 2017, 2:2
13. Essa RM, Ismail NI. Effect of early maternal/newborn skin-to-skin contact after birth on the duration of third stage of labor and initiation of breastfeeding. *J Nurs Educ Pract*, 5(4):98. (2015)
14. Nissen E, Lilja G, Widström A et al. (1995). Elevation of oxytocin levels early postpartum in women. *Acta Obstet., Gynecol Scand.*, 74, 530-533.
15. DaVanzo, R.; Merewood, A.; Manzoni, P. Skin-to-Skin Contact at Birth in the COVID-19 Era: In Need of Help! *Am. J. Perinatol*. 2020, 37, S1–S4

# Effect Of MEFV Variants On The Presentation And Clinical Course Of Henoch-Schonlein Purpura In Children?

ÇOCUKLARDA HENOCH-SCHONLEIN PURPURASININ PREZENTASYONU VE KLİNİK SEYRİ ÜZERİNE MEFV VARYANTLARININ ETKİSİ

 Ceyhun ACARI<sup>1</sup>,  Meral TORUN BAYRAM<sup>2</sup>,  Gizem YILDIZ<sup>2</sup>,  Salih KAVUKÇU<sup>2</sup>,  Alper SOYLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to appreciate MEFV variants frequency and the effects of MEFV variants on the clinical course including renal involvement in children with Henoch-Schonlein Purpura (HSP).

**Materials and Methods:** Children with a diagnosis of HSP who were evaluated for the presence of MEFV variants were enrolled in this study. Patients were separated into two groups according to the presence of MEFV variants. Group 1 included cases without a mutation and Group 2 included cases with a mutation in at least one allele (homozygous, heterozygous or compound heterozygous). We also investigated specifically the effects of M694V mutation on the course of HSP by comparing patients with M694V mutation in at least one allele with patients not carrying M694V mutation.

**Results:** Forty-seven patients (23 female) were enrolled. MEFV mutation rate (53%) was 3.5 times the rate in general population. M694V was the most common mutation (48%). Patients with MEFV mutations, especially those with M694V mutation, had lower incidence of preceding infection, but increased inflammatory markers, scalp edema and relapse rate. Renal involvement and long-term prognosis were not affected with the presence MEFV mutations.

**Conclusions:** MEFV variants cause susceptibility to develop HSP and are associated with increased inflammation and altered clinical course. However, renal involvement and long-term prognosis were not affected with the presence of MEFV mutations.

**Keywords:** Henoch-Schonlein, IgA vasculitis, MEFV gene, renal involvement

## Ceyhun ACARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta:ceyhun.acari@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7175-0015>

**ÖZ**

**Giriş ve Amaç:** Henoch-Schonlein Purpura'lı (HSP) çocuklarda MEFV varyantlarının sıklığı ve renal tutulum dahil klinik seyir üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** Bu çalışmaya MEFV varyantlarının varlığı açısından değerlendirilen HSP tanılı çocuklar alındı. Hastalar öncelikle MEFV mutasyonlarının varlığına göre mutasyonu olmayan hastalar Grup 1 ve en az bir allelde mutasyonu olan (heterozigot, homozigot veya bileşik heterozigot) hastaları içerenler Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca en az bir allelde M694V mutasyonu olan hastaları M694V mutasyonu taşımayan hastalarla karşılaştırarak M694V mutasyonunun HSP seyri üzerindeki etkileri spesifik olarak araştırıldı.

**Bulgular:** Kırk yedi hasta (23 kadın) kaydedildi. MEFV varyant oranı (% 53) genel popülasyondaki oranın 3,5 katıydı. M694V en yaygın mutasyondur (%48). MEFV varyantlı hastalarda, özellikle M694V mutasyonu taşıyanlarda öncesinde enfeksiyon görülme insidansı daha düşüktü, ancak inflamatuvar belirteçler yüksek, skalp ödemi ve nöks oranı fazlaydı. MEFV varyantlarının varlığından böbrek tutulumu ve uzun dönem prognoz etkilenmedi.

**Sonuç:** MEFV varyantları, HSP geliştirme yatkınlığına neden olmaktadır ve artan inflamasyon değişen klinik seyir ile ilişkilidir. Ancak böbrek tutulumu ve uzun dönem prognoz MEFV varyantlarının varlığından etkilenmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Henoch-Schonlein, IgA vaskülit, MEFV geni, renal tutulum.

Henoch Schonlein Purpura (HSP), an IgA-associated small vessel immune complex vasculitis, is a very common systemic vasculitis of childhood characterized by varying degrees of cutaneous, intestinal, joint and renal involvement (1). The etiology of HSP has not been fully understood and no specific genetic abnormality has been described. Recently, it has been suggested that class II HLA region may be the major susceptibility locus for HSP (2). On the other hand, underlying genetic milieu of the patients, like the presence of MEFV mutations can influence the clinical presentation and course of HSP in children (3).

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an auto-inflammatory disease that emerges due to mutations in the MEFV gene, which codes the protein pyrin (4). While FMF is characterized by recurrent febrile attacks, peritonitis, pleurisy, rash, and arthritis, there can be clinical variability (5). Several studies defined a higher prevalence of MEFV gene variants in association with vasculitis and rheumatologic diseases such as polyarteritis nodosa, juvenile idiopathic arthritis, HSP and inflammatory bowel

disease (6-9). IgA vasculitis is the most common vasculitis in FMF patients. It has a prevalence of 2.7-7% (10). Increased inflammatory response caused by MEFV gene mutations may predispose to IgA vasculitis or trigger the development of a vasculitis resembling IgA vasculitis (7-9-10).

The presence of MEFV variants has also been considered to affect the clinical presentation of HSP in countries where FMF is prevalent. Several studies evaluated the impact of MEFV variants on the clinical presentation and course of HSP, but the findings were conflicting (11-19). In general, the presence of MEFV variants did not importantly affect most of the clinical and laboratory parameters evaluated. However, patients with MEFV variants were reported to have more frequent gastrointestinal and joint involvement and higher erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels, more common joint involvement, higher rate of subcutaneous edema, two-fold higher relapse rate, higher CRP and ESR levels and were younger at the time of diagnosis (11-15). In addition, patients with

mutations in exon 10 had more prevalent genital involvement, lower hemoglobin, higher leukocyte, thrombocyte, and IgA levels, while M694V and E148Q mutations were specifically associated with higher leukocyte/CRP levels and joint involvement, respectively (16-18). On the other hand, some authors reported that clinical manifestations, such as arthritis, hematuria, gastrointestinal bleeding, and fever were evenly distributed amongst patients with or without MEFV variants (13-14-19). Thus, the impact of MEFV variants on the course of HSP seems not uniform and population studied possibly affected the course of disease.

In this study, we aimed to evaluate the MEFV gene variants rate and mutation types in children with HSP along with the effects of MEFV variants on clinical manifestation (including renal), laboratory findings, and the course of disease in a single center in Western Turkey, where the approximate prevalence of FMF is 1:1000 and the carrier ratio is 1:5 (4).

## PATIENS AND METHODS

Children with a diagnosis of HSP who were evaluated for the presence of MEFV mutations were enrolled in this study. As MEFV variants are quite often in HSP than in normal population, and mutation carriers may have more serious clinical symptoms with higher inflammatory response, MEFV mutation analysis was performed in patients who had severe abdominal pain, significant acute phase response, or recurrent clinical findings (16). Written parental informed consent form to participate in the study was acquired from all parents. The protocol was approved by the local ethical committee (2018/23-11).

The diagnosis of HSP was made in accordance with the 2008-EULAR-PRINTO-PRES classification (20). Patient files were retrospectively evaluated regarding demographic, clinical, and laboratory findings at diagnosis, MEFV gene analysis results, and the course of the disease. Clinical findings including abdominal pain and/or gastrointestinal bleeding (hematochezia, melena, or occult blood in stool) were considered as gastrointestinal involvement, while hematuria, proteinuria, and/or increased serum creatinine were considered renal

involvement. Other system involvements, if present, were also evaluated. Laboratory parameters included complete blood count, CRP, ESR, serum IgA, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), fecal occult blood, and 24-hour urine protein excretion. Patients were primarily assigned into two groups based on the presence of MEFV variants Group 1 included patients without variants and Group 2 included patients with variants in at least one allele (homozygous, heterozygous, or compound heterozygous). We also investigated specifically the effects of M694V mutation on the course of HSP by comparing patients with M694V mutation in at least one allele with patients not carrying M694V mutation.

## Statistical analysis

SPSS 20.0 software was used for statistical analysis. Quantitative variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation or median (minimum-maximum) values, whereas categorical variables were presented as number of cases and percent. Groups were evaluated for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Mann Whitney U and Chi-square tests were used to compare the groups for mean values and for comparison of ratios across the groups, respectively. P value  $<0.05$  was considered statistically meaningful.

## RESULTS

The total number of children with a diagnosis of HSP followed in our clinic was 201. Among these patients, 47 (23.4%) had MEFV mutation analysis. The demographic, clinical, and laboratory features of these 47 patients were shown in Table 1. The presenting complaint was palpable purpura in all patients. Seven out of 20 (35%) patients with renal involvement had undergone renal biopsy.



**Table 1.** Demographic, clinical and laboratory data of all Henoch Schonlein purpura patients analyzed for the presence of *MEFV* mutation.

<b>Demographic features</b>	
• Number	47
• Male/female	24/23
• Age at disease onset (years) <sup>1</sup>	8.0 ± 3.5
• Follow-up time (months) <sup>2</sup>	27.2 ± 26.2
<b>Clinical findings [N (%)]</b>	
• Purpura	47 (100)
• Arthritis/arthralgia	28 (60)
• Gastrointestinal involvement	29 (62)
• Renal involvement	20 (43)
• Invagination	4 (9)
• Scalp edema	4 (9)
• Preceding infection	14 (30)
• Orchitis	4 (8.5)
• Relapse	18 (38)
<b>Laboratory results</b>	
• Hemoglobin <sup>3</sup> (g/dL)	12.1 ± 1.2
• Leukocytes <sup>4</sup> (/mm <sup>3</sup> )	11.050 ± 4.778
• Platelets <sup>5</sup> (/mm <sup>3</sup> )	367.489 ± 141.510
• ESR <sup>6</sup> (mm/h)	30.5 ± 23.3 (2-110)
• CRP <sup>7</sup> (mg/L)	34.0 ± 50.3 (0-233)
• IgA <sup>8</sup> (mg/dL)	166.3 ± 92.8
• Proteinuria [N (%)]	10 (21.2)
• Hematuria [N (%)]	19 (40.4)
<b>Treatment [N (%)]</b>	
• NSAID	6 (13)
• Steroid	29 (62)
• Colchicine	16 (34)
• Azathioprine	2 (4)
• Mycophenolate mofetil	1 (2)
• Cyclophosphamide	1 (2)
• ACE-I	6 (13)
• Omega-3	2 (4)

ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, NSAID: Nonsteroid anti-inflammatory drugs ACE-I: Angiotensin-converting enzyme inhibitors IgA: immunoglobulin A

The variables were presented as mean ± standard deviation<sup>1,2,3,4,5,8</sup> or median (minimum-maximum)<sup>6,7</sup> values, whereas categorical variables were presented as number of cases and percent.

MEFV variants were found in 25 (53%) of these 47 HSP patients. This rate was 3.5-fold higher compared to the prevalence of MEFV gene variants in a sample of the Turkish population including 500 persons aged 5 to 65 years (74/500, 14.8%) (21). The most common MEFV variants were M694V (12 patients, 48%), R202Q (8 patients,

32%), and E148Q (5 patients, 20%) (Table 2). M694V mutation was more common compared to general Turkish population albeit the difference was not significant (12/25 vs 20/74,  $p=0.053$ ) (21).  $0.6 \text{ mg/dL}$ ;  $p=0.001$ ).

**Table 2.** Distribution of MEFV gene mutations in 47 Henoch Schonlein purpura patients.

	N	%
No mutation	22	47
Homozygous mutation		
• M694V / M694V	3	6
• R202Q / R202Q	2	5
Compound heterozygous mutation		
• M694V / R202Q	3	6
• M694V / M680I	1	2
• E148Q / P369S	1	2
Heterozygous mutation		
• M694V / -	5	11
• E148Q / -	4	9
• R202Q / -	3	6
• V726A / -	1	2
• A744S / -	1	2
• K695R / -	1	2

Comparison of clinical and laboratory findings showed that patients in Group 2 had higher platelet and lower hemoglobin levels compared to Group 1. In addition, CRP and ESR tended to be higher in Group 2, albeit insignificantly. However, significantly more patients had elevated CRP in Group 2. In addition, relapse rate was higher in patients with MEFV mutations (Table 3).

**Table 3.** Comparison of clinical and laboratory findings in Henoch Schonlein purpura patients without (Group 1) and with (Group 2) *MEFV* mutations.

	<b>Group 1 Mutation (-)</b>	<b>Group 2 Mutation (+)</b>	<b>P</b>
<b>Female / Male</b>	11/11	12/13	0.562
<b>Age at diagnosis (years)</b>	7.9 ± 4.1	8.0 ± 2.9	0.948
<b>Preceding infection [N (%)]</b>	9 (41)	5 (20)	0.107
<b>Symptoms [N (%)]</b>			
• Arthralgia / arthritis	13 (59)	15 (60)	0.924
• Abdominal pain	14 (64)	15 (60)	0.798
• Invagination	2 (9)	2 (8)	0.894
• Orchitis	1 (5)	3 (12)	0.355
• Scalp edema	0	4 (16)	0.071
<b>Laboratory results</b>			
• Hemoglobin (g/dL)	12.4 ± 1.0	11.8 ± 1.3	<b>0.048</b>
• Leukocytes (/mm <sup>3</sup> )	10.544 ± 3838	11.642 ± 5702	0.790
• Platelets (/mm <sup>3</sup> )	317.720 ± 100.640	424.045 ± 161.212	<b>0.021</b>
• ESR <sup>1</sup> (mm/h)	29 ± 19	35 ± 14	0.114
• Elevated ESR <sup>2</sup> [N (%)]	12 (55)	19 (76)	0.121
• CRP <sup>3</sup> (mg/L)	24 ± 36	44 ± 55	0.091
• Elevated CRP <sup>4</sup> [N (%)]	14 (64)	22 (88)	<b>0.049</b>
• IgA (mg/dL)	167 ± 110	166 ± 73	0.363
• Hematuria [N (%)]	6 (27)	6 (24)	0.530
• Proteinuria [N (%)]	6 (27)	5 (20)	0.732
• Occult blood in stool	7 (32)	10 (40)	0.391
<b>GIS<sup>5</sup> involvement</b>	14 (64)	15 (60)	0.798
• Involvement time (week)	1.7 ± 0.7	2.2 ± 1.2	0.268
<b>Renal involvement</b>	12 (55)	8 (32)	0.103
• Involvement time (week)	29.5 ± 22.4	18.3 ± 16.9	0.309
• Nephritis confirmed with biopsy	4 (18)	3 (12)	0.426
<b>Steroid treatment</b>	14 (64)	15 (60)	0.798
<b>Relapse</b>	6 (27)	12 (48)	<b>0.029</b>

<sup>1</sup>ESR: erythrocyte sedimentation rate, <sup>2</sup>>20 mm/h, <sup>3</sup>CRP: C-reactive protein, <sup>4</sup>>5 mg/L, IgA: immunoglobulin A,<sup>5</sup>GIS:gastrointestinal system

Similarly, patients with M694V mutation had higher rate of elevated CRP and relapse rate (Table 4).

**Table 4.** Comparison of clinical and laboratory findings in Henoch Schonlein purpura patients without and with M694V mutation in MEFV gene.

	M694V (-) patients	M694V (+) patients	P
<b>Female / Male</b>	18/17	5/7	0.402
<b>Age at diagnosis (years)</b>	7.3 ± 2.4	8.2 ± 3.8	0.345
<b>Preceding infection [N (%)]</b>	13 (37)	1 (8)	0.059
<b>Symptoms [N (%)]</b>			
• Arthralgia / arthritis	21 (60)	8 (67)	0.488
• Abdominal pain	20 (57)	8 (67)	0.410
• Invagination	2 (6)	2 (16)	0.266
• Orchitis	2 (6)	2 (16)	0.266
• Scalp edema	0	4 (30)	<b>0.004</b>
<b>Laboratory results</b>			
• Hemoglobin (g/dL)	12.2 ± 1.1	12.2 ± 1.3	0.970
• Leukocytes (/mm <sup>3</sup> )	9716 ± 2428	11.518 ± 5304	0.121
• Platelets (/mm <sup>3</sup> )	360.583 ± 104.000	396.857 ± 153.518	0.817
• ESR <sup>1</sup> (mm/h)	30 ± 21	38 ± 17	0.257
• Elevated ESR <sup>2</sup> [N (%)]	21 (60)	10 (83)	0.141
• CRP <sup>3</sup> (mg/L)	33 ± 54	49 ± 44	0.304
• Elevated CRP <sup>4</sup> [N (%)]	24 (69)	12 (100)	<b>0.026</b>
• IgA (mg/dL)	156 ± 99	198 ± 65	0.304
• Hematuria [N (%)]	14 (40)	5 (42)	0.919
• Proteinuria [N (%)]	7 (20)	3 (25)	0.501
• Occult blood in stool	12 (34)	5 (42)	0.450
<b>GIS<sup>5</sup> involvement</b>	20 (57)	8 (67)	0.410
• Involvement time (week)	1.7 ± 0.7	2.2 ± 1.2	0.268
<b>Renal involvement</b>	15 (43)	5 (42)	0.608
• Involvement time (week)	24.3 ± 22.0	23.2 ± 17.9	0.925
• Nephritis confirmed with biopsy	4 (18)	3 (12)	0.254
<b>Steroid treatment</b>	20 (57)	9 (75)	0.324
<b>Relapse</b>	11 (31)	7 (58)	<b>0.028</b>

<sup>1</sup>ESR: erythrocyte sedimentation rate, <sup>2</sup>>20 mm/h, <sup>3</sup>CRP: C-reactive protein, <sup>4</sup>>5 mg/L, <sup>5</sup>GIS: gastrointestinal system, IgA: immunoglobulin A

The rate and type of renal involvement in relation to MEFV mutation status was shown in Table 5. Interestingly, renal involvement was more common in patients without

mutation, but the difference was not significant statistically [12/22 (55%) vs 8/25 (32%), p>0.05]. Three patients homozygous for M694V mutation had no renal

involvement at all. Seven patients with severe renal involvement (nephrotic proteinuria and/or nephritic syndrome) had undergone renal biopsy. Four of these

children did not have mutation. All seven patients had mesangial proliferation, but crescent formation was present in only one patient who had no MEFV mutation.

**Table 5.** Renal involvement regarding the presence and type of *MEFV* mutations in patients with Henoch Schonlein purpura.

	Mutation (-)	M694V homozygous	M694V heterozygous	Compound heterozygous <sup>1</sup>	Non-M694V heterozygous
<b>Normal</b>	10	3	3	2	9
<b>Microscopic hematuria</b>	5	0	1	1	1
<b>Proteinuria</b>	1	0	0	0	0
<b>Microscopic hematuria + Proteinuria</b>	2	0	0	1	1
<b>Nephrotic proteinuria</b>	1	0	1	0	0
<b>Nephritic syndrome</b>	3	0	0	1	1
<b>Total</b>	22	3	5	5	12

<sup>1</sup> Four of these 5 patients had *M694V* mutation in one allele

## DISCUSSION

The present study determined a MEFV variants prevalence of 52% in pediatric HSP patients, and this prevalence is significantly higher than the overall prevalence of MEFV variants in the healthy Turkish population (21). This high prevalence of MEFV variants in HSP patients is consistent with the results from other studies (11-19). In fact, several studies have demonstrated an increased prevalence of vasculitis in patients with FMF (7, 8). This was attributed to uncontrollable inflammation due to the altered function of the pyrin protein coded by the mutated MEFV gene (9). Half of the patients with FMF were reported to have circulating immune complexes, complement consumption, defective complement inhibition, and unregulated TNF (tumor necrosis factor) release during febrile episodes (22).

Heterozygous mutations were more common (60%) than compound heterozygous (20%) and homozygous (20%) mutations in our study population. Various studies also showed that heterozygous MEFV

mutations are more prevalent in HSP patients (11,14-16,19). The most prevalent mutation in our patients was M694V, the prevalence of which is higher in the Turkish population compared to other mutations. As expected, other studies conducted in Turkey on HSP patients also identified the same mutation as the most dominant (15,16). However, studies conducted in Israel and China determined E148Q as the most prevalent mutation (43% and 85%, respectively), while V726A was the most prevalent mutation in a study from Egypt reflecting the effect of ethnic differences (14,18,19).

Approximately one half of the cases of HSP are preceded by an upper respiratory tract infection (23). Overall preceding infection rate was 30% in our patients being lower in patients with MEFV mutations than in those with no mutation (20% vs 41%). Moreover, preceding infection rate was only 8% in patients carrying M694V mutation. Autoinflammatory diseases including FMF are characterized by spontaneous attacks of inflammation cause by the dysregulation of the innate immune system

(24). Although the attacks of FMF were reported to be triggered by some factors including starvation, cold exposure, emotional stress, tiredness, and menstruation, infection was not a common triggering factor (25). The M694V mutation is known to be associated with more severe clinical phenotype in FMF, and probably patients with this mutation did not require a strong provocative stimulus like infection for triggering of inflammatory episodes such as vasculitis attack including HSP (26).

Comparison of our patients with and without MEFV mutations in terms of demographic and clinical variables did not reveal any significant difference in gender, age of onset, and joint-renal-gastrointestinal-genital involvement. Many previous studies have revealed similar results, although He et al. (18) reported an association between E148Q mutation and higher rate of joint involvement, and Bayram et al. (16) reported more prevalent genital involvement in patients with mutations in exon 10. Moreover, Bonyadi et al. (12) reported more common, albeit insignificant, joint involvement in patients with MEFV mutations. Presenting age was significantly lower in patients with MEFV mutations than in those without mutation in one study (6.9 vs 8.3 years), while it was similar in others being about 8 years (as in our patients) in all children with HSP regardless of the presence of MEFV mutations (11,13,15-17).

We found scalp edema in 30% of patients with M694V mutation, while none of the children without M694V mutation had scalp edema. Although subcutaneous edema is common in HSP (21%-52%), it is usually seen in the dependent parts of the body (27,28). Two studies from Turkey showed that patients with MEFV mutation had subcutaneous edema more frequently (13,15). According to Özçakar et al. (15) the patients with MEFV mutations, whatever the age, had high rate of edema (60%). However, their patients usually had edema in the dependent parts of the body along with arthritis and they emphasized that patients with HSP should be evaluated for FMF and MEFV mutations if they present with edema and arthritis. On the other hand, face and scalp edema are uncommon especially in children older than 2 years of age (29). As the presenting age of our patients with M694V mutation was approximately 8 years, older children with HSP who

present with scalp edema should be evaluated for M694V mutation carriage. Influence of MEFV variants on laboratory parameters in HSP patients has also been evaluated in various studies. Elevated acute phase reactants like ESR, CRP and leukocytosis were reported in Turkish HSP patients with MEFV variants, specifically those in exon 10 (11,15-17). Therefore, it has been suggested that MEFV variants could affect the clinical presentation of HSP in countries where FMF is prevalent (15). The results in our study population also showed a tendency towards higher inflammation in patients with MEFV mutations in general, and in those with M694V mutation in particular.

Relapse of HSP is common and seen in up to one-third of patients being more frequent in those with renal involvement (28). In our study population, overall relapse rate was 38% being significantly higher in the group with MEFV variants (48%) and specifically in patients carrying M694V mutation (58%). Since renal involvement was not higher in the group with MEFV variants and in patients carrying M694V mutation, this increased relapse rate in these patients could not be attributed to kidney involvement. Similarly, Gershoni et al. (14) reported two-fold higher relapse rate in patients with MEFV variants. Kargin Cakici et al. (30) also reported higher relapse rate especially in patients carrying exon 10 mutations.

The overall prognosis of HSP is favorable and the long-term prognosis is usually dependent on the severity of renal involvement. The incidences of nephritis and end-stage renal disease in patients with HSP are 41-61% and 2-6%, respectively (31-33). The risk of long-term renal failure is high if the presentation is nephritic/nephrotic syndrome and/or there are >50% crescentic or sclerosing glomeruli in renal biopsy (34,35). In our study population, the overall incidence of renal involvement was 35% and was not increased in patients with MEFV variants. Furthermore, none of the three patients with homozygous M694V mutation demonstrated renal involvement. Other studies from Turkey showed that renal involvement rate was similar in patients with and without MEFV variants (and specifically with M694V mutation) and vary between 8 to 41% (11,13,15-17). The limitations of the present study are the small sample size and selective approach for MEFV mutation analysis that might affect the incidence of MEFV

mutations in the studied population, and the related clinical and laboratory data.

In conclusion, MEFV variants are more prevalent in patients with HSP compared to the healthy population; patients with MEFV variants, especially M694V mutation, had lower rate of preceding respiratory infection, higher rate of scalp edema and higher relapse rate. However, renal involvement and long-term prognosis were not affected by MEFV variants.

#### Conflict of Interest

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

#### Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### REFERENCES

- Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1607-16.
- López-Mejías R, Carmona FD, Castañeda S, Genre F, Remuzgo-Martinez S, Sevilla-Perez B et al. A genome-wide association study suggests the HLA Class II region as the major susceptibility locus for IgA vasculitis. *Sci Rep*. 2017;7:5088.
- Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:377.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. (Turkish FMF Study Group) Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:1-11.
- Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65:318-24.
- Yalçinkaya F, Ozçakar ZB, Kasapçopur O, Oztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarthritides nodosa. *J Pediatr*. 2007;151:675-78.
- Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2011;31:1263-274.
- Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for Familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol*. 2003;30:2014-18.
- Ozçakar ZB, Yalcinkaya F. Vascular comorbidities in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2011;31:1275-81.
- Abbara S, Gateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol*. 2019;10:763.
- Altug U, Ensari C, Sayin DB, Ensari A. MEFV gene mutations in Henoch-Schonlein purpura. *Inter J Rheum Dis*. 2013;16:347-51.
- Bonyadi M, Younesi M, Mandana Razaey M, Shabestari MS, Mortazavi F. MEFV mutations in Iranian Azari Turkish patients with Henoch-Schönlein purpura. *Turk J Med Sci*. 2016;46:967-71.
- Dogan CS, Akman S, Koyun M, Bilgen T, Comak E, Gokceoglu AU. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schonlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int*. 2013;33:377-80.
- Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in Familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2003; 143: 658-61.
- Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapçopur O, Ugüten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol*. 2008;35:2427-29.
- Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bulbul M, Caltik A, Akyüz SG. Prevalence of MEFV mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schonlein purpura. *Acta Pediatr*. 2011;100:745-9.

17. Ekinci RMK, Balcı S, Bisgin Atil, Atmış B, Doğruel D, Altıntaş DU, et al. MEFV gene variants in children with Henoch- Schönlein Purpura and association with clinical manifestations: a single center Mediterranean experience. *Postgrad Med.* 2019;131:68-72.
18. He X, Lu H, Kang S, Luan J, Liu Z, Yin W, et al. MEFV E148Q polymorphism is associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2077-82.
19. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:41.
20. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008 Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69: 798-806.
21. Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, Düzova A, Özçakar ZB, Fidan K, et al. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies in a sample Turkish population. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:97-100.
22. Schlesinger M, Kopolovic J, Viskoper RJ, Ron N. A case of familial Mediterranean fever with cutaneous vasculitis and immune complex nephritis: light, electron, and immunofluorescent study of renal biopsy. *Am J Clin Pathol.* 1983;80:511-4.
23. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:171-8.
24. Peleg H, Ben-Chetrit E. Vasculitis in the autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:4-11.
25. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013;33:893-7.
26. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet.* 2019; 62:103532.
27. Bagga A, Kabra SK, Srivastava RN, Bhuyan UN. Henoch-Schonlein syndrome in northern Indian children. *Indian Pediatr.* 1991;28:1153-7.
28. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:143-53.
29. Arunath V, Athapathu AS, Hoole TJ, Aruppala H, Rathnasri A, Ranawaka R, et al. Severe Disfiguring Scalp and Facial Oedema due to Henoch-Schönlein Purpura in a Child. *Case Rep Pediatr.* 2020;2020:8823611.
30. Cakici EK, Kurt Şükür ED, Özlü SG, Yazılıtaş F, Özdel S, Gür G, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schönlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol.* 2019;38:1947-52.
31. Koskimies O, Rapola J, Savilahti E, Vilska J. Renal involvement in Schonlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand.* 1974;63:357-63.
32. Kobayashi O, Wada H, Okawa K, Takeyama I. Schonlein-Henoch's syndrome in children. *Contrib Nephrol.* 1975;4:48-71.
33. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schonlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child.* 1981;56:482-84.
34. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:238-43.
35. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:916-20.



# Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde Elektrokonsülsif Terapi Uygulanmış Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

RETROSPECTIVE RESEARCH IN A PSYCHIATRY CLINIC

İrem TIRAŞ<sup>1</sup>, Suna SOĞUCAK<sup>1</sup>, Ali ERDOĞAN<sup>3</sup>, Burak KULAKSIZOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vakıfkebir Devlet Hastanesi, Trabzon, Türkiye

<sup>1</sup> Atatürk Devlet Hastanesi, Antalya, Türkiye

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye

## ÖZ

**Giriş:** Bu çalışmada bir üniversite hastanesi psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören hastalarda elektrokonsülsif terapi (EKT) uygulamaları ile ilgili sosyodemografik ve klinik özelliklerin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2019 yılları arasında yatarak tedavi gören 3589 hastadan EKT uygulanan 301 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kliniğimizde 6 yıllık dönemde yatarak tedavi gören 3589 hastadan 301'ine (%8,3) EKT uygulandığı saptandı. Hastaların 198'i (%65,8) kadın, 103'ü (%34,2) ise erkekti. Hastalara ortalama 8,64±2,43 seans EKT uygulandığı saptandı. Hastaların %87,7'sinin tam veya kısmi fayda gördüğü %12,3'ünün ise hiç fayda görmediği saptandı. EKT uygulamasının en sık duygudurum bozukluğu tanısı almış hastalara (%77,4), ikinci sıklıkta psikotik bozukluğu olan hastalara (%16,9) yapıldığı görüldü. Hastaların 44'ünde (%14,6) komplikasyon meydana geldiği ve bu komplikasyonların en sık konfüzyon, baş ağrısı ve unutkanlık olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışma EKT'nin etkili, güvenilir ve yan etki riski oldukça düşük bir tedavi olduğu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Elektrokonsülsif terapi, EKT, somatik sağaltım, depresyon, duygudurum bozukluğu

## ABSTRACT

In this study, it was aimed to reveal the sociodemographic and clinical characteristics of electroconvulsive therapy (ECT) applications in inpatients in a university hospital psychiatry clinic.

## İrem TIRAŞ

Vakıfkebir Devlet Hastanesi, Trabzon, Türkiye

E-posta: [iremtiras1991@gmail.com](mailto:iremtiras1991@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9204-0653>

**Methods:** Among the 3589 patients who were hospitalized between January 1, 2014, and December 31, 2019, 301 patients who underwent ECT were included in the study.

Sociodemographic and clinical characteristics of the patients were evaluated retrospectively.

**Results:** It was determined that ECT was applied to 301 (8.3%) of 3589 patients who were hospitalized in our clinic during a 6-year period. Of the patients, 198 (65.8%) were female and 103 (34.2%) were male. It was determined that an average of  $8.64 \pm 2.43$  sessions of ECT was applied to the patients. It was determined that complete or partial remission was achieved in 87.7% of the patients, and 12.3% of them did not benefit at all. It was observed that ECT was applied most frequently to patients diagnosed with mood disorder (77.4%), and secondly to patients with psychotic disorder (16.9%). Complications occurred in 44 (14.6%) of the patients, and the most common of these complications were confusion, headache, and forgetfulness.

**Conclusion:** This study showed that ECT is an effective, safe treatment with a very low risk of side effects.

**Key Words:** Electroconvulsive therapy, ECT, somatic therapy, depression, mood disorder

Elektrokonvülsif terapi (EKT), beyin dokusuna elektrik akımı verilmesiyle kişide jeneralize epileptik nöbet oluşturarak etki eden bir tedavi yöntemidir (1). EKT ilk olarak İtalya'da bulunmuş, 1938 yılında iki İtalyan nöropsikiyatri uzmanı olan Ugo Cerletti ve Lucio Bini tarafından şizofreni hastaları üzerinde denenmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. EKT bipolar duygudurum bozukluğu, şizofreni, katatoni, depresyon gibi birçok psikiyatrik rahatsızlığın tedavisinde 1938'den bu yana kullanılan en eski somatik tedavi yöntemidir (2). Psikotik özellikli depresyon, suisid riski, ilaç tedavisine dirençli manik epizod, katatonik şizofreni, şizoaffektif bozukluk, organik kökenli katatonik durumlar, deliryum, nöroleptik malign sendrom gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar EKT'nin primer kullanım endikasyonlarıdır (1-2).

Hastanın klinik durumu ve tedavi yanıtına göre değişmekle birlikte haftada 2-3 kez yapılan 6-12 seans EKT genelde yeterli kabul edilmektedir (3). EKT için kesin bir kontrendikasyon yoktur. Ancak yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü, aort anevrizması, ağır sistemik ya da beyinde enfeksiyon durumları, akciğer ödemi, beyin kanaması, feokromasitoma, kafa içi basıncını artıran durumlar, beyin tümörleri, retina dekolmanı, psödokolinesteraz enzimi eksikliği gibi durumlarda başka seçenek yoksa gerekli

bölgelere konsülte edildikten sonra EKT'nin dikkatli bir şekilde uygulanması gerekir (4). En sık görülen yan etkileri nöbet oluşmaması, uzamış, gecikmiş ya da yetersiz nöbet, kas ağrıları, sinüs bradikardisi ya da taşikardi gibi kardiyovasküler yan etkiler, konfüzyon, mani ve postiktal-interiktal deliryum ve bellek bozuklukları, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel yan etkilerdir (5-6). Anestezisiz EKT uygulamalarının, kemik fraktürleri ve travmatik yaşantılar açısından riskli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde intravenöz (IV) anestezik maddeler ve kas gevşeticiler verilerek genel anestezi altında EKT uygulanmaktadır.

EKT'nin bazı olumsuz tasvirlerin aksine genel anestezinin kullanılmaya başlanması, elektrot yerleştirme ve verilen enerji uyarımının optimizasyonunun sağlanması, kardiyopulmoner yönetimde iyileşme gibi çeşitli tekniklerin kullanımının optimize edilmesiyle güvenilirliği ve etkinliği artmıştır (7).

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde EKT uygulanmış hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin ortaya koyulması ve bu özellikler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde 1 Ocak 2014–31 Aralık 2019 yılları arasında yatarak tedavi gören 3589 hastadan EKT uygulanan 301 hasta alındı. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranmış, sosyodemografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Dahil edilme kriterleri; hastaların belirtilen tarih aralığında psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmüş olması ve yatış esnasında EKT uygulanmış olmasıdır.

Kliniğimizde EKT uygulaması genel anestezi ile ameliyathane koşullarında yapılmaktadır. EKT uygulanacak tüm hastalara ve birinci derece yakınlarına tedavi ile ilgili bilgi verilip, aydınlatılmış onam alınmaktadır. Anestezik madde olarak propofol ve fentanil, kas gevşetici olarak ise süksinilkolin kullanılmaktadır. Kliniğimizde kısa vuruşlu, sürekli akım veren Thymatron System IV EKT cihazı kullanılarak, günün başına üç kez, 20-60 joule verilerek, bilateral bitemporal EKT uygulanmaktadır. Hastalara, yatış esnasında, EKT öncesi ve sonrasında, bulgularına yönelik Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Ölçeği, Pozitif Negatif Sendrom Ölçeği uygulanmıştır. Ölçeklerin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (4). Çalışma için 23.10.2019 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 991 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

## İstatistik Analiz

Analizler için SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Normallik varsayımı için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (sd), medyan (ortanca), %25 ve %75 çeyreklikler (q1-q3) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Kliniğimizde 6 yıllık dönemde yatarak tedavi gören 3589 hastadan 301'ine (%8,3) EKT uygulandığı saptandı. Hastaların 198'i (%65,8) kadın, 103'ü (%34,2) erkekti. Diğer sosyodemografik ve klinik veriler Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.

		n (301)	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	198	65,8
	Erkek	103	34,2
<b>Eğitim durumu</b>	Okur yazar değil	24	8
	İlkokul mezunu	89	29,6
	Ortaokul mezunu	32	10,6
	Lise mezunu	95	31,6
	Üniversite mezunu	58	19,3
	Yüksek lisans ve doktora mezunu	3	0,9
<b>Medeni durum</b>	Bekar	84	27,9
	Evli	187	62,1
	Boşanmış/Ayrık	30	10
<b>Çocuk</b>	Yok	99	32,9
	Var	202	67,1
<b>Çalışma durumu</b>	Çalışmıyor	230	76,4
	Çalışıyor	39	13
	Emekli	32	10,6
<b>Ek dahili hastalık</b>	Yok	184	61,1
	Var	117	38,9
<b>Psikiyatrik tanı</b>	Şizofreni psikotik alevlenme	37	12,3
	Şizoaffektif bozukluk manik epizod	8	2,7
	Şizoaffektif bozukluk depresif epizod	3	1
	Bipolar duygudurum bozukluğu manik epizod	27	9
	Bipolar duygudurum bozukluğu depresif epizod	47	15,6
	Psikotik özellikli depresyon	49	16,3
	Depresif bozukluk	110	36,5
	Obsesif kompulsif bozukluk	7	2,3
	Katatoni	0	0
	Yeme bozukluğu	3	1
	Postpartum psikoz	3	1
	Diğer	7	2,3
<b>Suicid girişimi</b>	Yok	168	55,8
	Var	133	44,2
<b>Alkol kullanımı</b>	Yok	249	82,7
	Var	52	17,3
<b>Sigara kullanımı</b>	Yok	156	51,8
	Var	145	48,2
<b>Madde kullanımı</b>	Yok	289	96
	Var	12	4
<b>Suicid girişimi sayısı (median) (q1-q3)</b>		1 (1-2)	
<b>Yaş (yıl) (ort ± SD)</b>		45,81 ± 15,10	

Yapılan dosya incelemesinde ilgili hastanın EKT öncesi ve sonrası hekim muayene notları ve uygulanan klinik ölçek sonuçlarına göre tedavi yanıtı değerlendirildi. Hastaların 167'sinin (%55,5) EKT'den tamamen fayda gördüğü, 97'sinin (%32,2) kısmi fayda gördüğü, 37'sinin

(%12,3) ise hiç fayda görmediği saptandı. Hasta başı ortalama EKT seans sayısı  $8,64 \pm 2,43$  idi. EKT parametrelerine ait diğer veriler Tablo 2'de özetlendi.

**Tablo 2.** Hastalara uygulanan elektrokonvülsif terapi ile ilgili özellikler.

		n (301)	%
<b>EKT'den fayda görme durumu</b>	Yok	37	12,3
	Kısmi remisyon	97	32,2
	Tam remisyon	167	55,5
<b>Komplikasyon</b>	Yok	257	85,4
	Var	44	14,6
<b>Komplikasyon sonucu (n=44)</b>	EKT sonlandırıldı	21	47,7
	EKT'ye devam edildi	23	52,3
<b>Komplikasyon tipi (n=44)</b>	Uzamuş nöbet	2	4,5
	Konfüzyon	12	27,3
	Baş ağrısı	11	25
	Unutkanlık	11	25
	Diğer	8	18,2
<b>Ortalama yapılan EKT seansı (ort <math>\pm</math> SD)</b>		$8,64 \pm 2,43$	
<b>Yatış süresi (ort <math>\pm</math> SD)</b>		$33,72 \pm 14,54$	
<b>Yatış sayısı (median) (q1-q3)</b>		2 (2-4)	

Hastalıklar gruplandırılmış, şizofreni, şizoaffektif bozukluklar ve postpartum psikoz tanıları psikotik bozukluklar başlığı altında toplandı. Bipolar duygudurum bozuklukları, psikotik özellikli depresyon ve depresif bozukluk tanıları ise duygudurum bozuklukları başlığı altında toplandı. Bunun dışında kalan tanılar diğer tanılar

başlığı altında sunuldu. Grupların EKT'den fayda görme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). (Tablo-3)

**Tablo 3.** Hastalık ve yaş gruplarına göre EKT'den fayda görme durumlarının karşılaştırılması.

		Psikotik bozukluklar (n=51)		Duygudurum bozuklukları (n=233)		Diğer tanılar (n=17)		p		
		n	%	n	%	n	%			
EKT'den fayda görme durumu	Yok	6	11,7	26	11,1	5	29,4	<0,001		
	Kısmi remisyon	31	60,8	60	25,8	6	35,3			
	Tam remisyon	14	27,5	147	63,1	6	35,3			
		Yaş grupları (n=301)						p		
EKT'den fayda görme durumu		18-30 yaş arası (n=53)		31-45 yaş arası (n=103)		46-60 yaş arası (n=94)		61 yaş ve üstü (n=51)		0,003
		n	%	n	%	n	%	n	%	
	Yok	10	18	7	6,7	14	14,9	6	11,7	
	Kısmi remisyon	26	49	36	35	24	25,5	11	21,6	
	Tam remisyon	17	32	60	58,3	56	59,6	34	66,7	

Mann-Whitney U testi,  $p < 0$ ,

Hastaların yaş gruplarına göre EKT'den fayda görme durumları arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,003$ ). 61 yaş ve üstü hastaların %66,7'si EKT'den tam fayda görürken bu oran 18-30 yaş aralığındaki hastalarda %32,1'dir. Yaş ile EKT'den fayda görme arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,178$ ,  $p<0,001$ ).

Kadın ve erkek hastaların EKT'den fayda görme durumları karşılaştırıldığında; kadın hastaların %55,6'sı tam remisyon, %33,3'ü kısmi remisyon ve %11,1'i yanıtız olarak değerlendirilirken, erkek hastaların %55,3'ü tam remisyon, %30,1'i kısmi remisyon ve %14,6'sı yanıtız olarak değerlendirildi. Cinsiyetler arasında fark saptanmadı ( $p=0,645$ ).

EKT sonrası komplikasyon olan ve olmayan hastalar cinsiyet, tanı ve kronik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, yatan hastaların %8,3'üne EKT yapıldığı, hastaların %12,3'ünün EKT'den hiç fayda görmediği, en çok duygudurum bozukluğu hastaları ve 60 yaş üstü hastaların EKT'den fayda gördüğü saptandı.

Ülkemizde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde 1990-2001 yılları arasında yatarak tedavi gören hastalara uygulanan EKT oranı %14,4, Karadeniz Teknik Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'nde 2007-2016 yılları arasında EKT uygulama oranı %2,35, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 5,5 yıllık süreçte EKT uygulama oranı %4,34 olarak bildirilmiştir (8-10). Çin'de 3 şehirde 4 yıllık sürede hastanede yatan 13.831 hastanın 2460'ına (%17,8) EKT uygulandığı bildirilmiştir (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde 9 eyaletteki hastanelerden alınan verileri kullanan bir çalışmada, ağır duygudurum bozuklukları olan yatan hastaların yalnızca %1,5'inde EKT'nin kullanıldığı bildirilmiştir (12). Literatürde farklı oranların olması, hasta çeşitlilikleri, EKT'ye önyargı, altyapı sorunları gibi birçok değişkene bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu değişkenlerin yapılacak çalışmalarla araştırılması önerilmektedir.

Çalışmamızda EKT uygulanan hastaların yaklaşık üçte ikisi kadınlardan oluşmaktadır. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmektedir (12-13). EKT uygulanan popülasyonun daha çok kadınlardan oluşuyor olması, özellikle depresyonun kadınlarda daha fazla görülmesi ve depresyonun EKT ile etkin bir şekilde tedavi edilmesi ile açıklanabilir (14).

EKT uygulamasında kaç seans EKT ile klinik düzelmenin sağlanabileceği hakkında kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, genellikle 6-12 seans arasında bir uygulama kabul görmektedir (15-16). Çalışmamızda hastalara uygulanan ortalama EKT seans sayısı  $8,6 \pm 2,43$  olarak saptanmış olup, cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur (10). Kliniğimizde EKT uygulamalarının genel yaklaşıma uygun olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda EKT'nin ek sık kullanım endikasyonu depresyon olarak saptanmış olup, EKT %77,4 oranında affektif bozukluklara (bipolar bozukluk, unipolar depresyon ve psikotik özellikli depresyon) ve %16,9 oranında ise psikotik bozukluklara uygulanmıştır. Bir çalışmada EKT uygulanan hastaların %55,4'ü duygudurum bozukluğu (bipolar bozukluk ve tekrarlayan depresif bozukluk), %29,1'i şizofreni ve %14,9'u diğer psikotik bozukluklar olarak bildirilmiştir (17). Başka bir çalışmada da %51,6 ile en çok duygudurum bozukluklarına EKT uygulanmıştır (18). Tedavi kılavuzları, öncelikle tedaviye dirençli depresyon veya bipolar bozuklukta EKT kullanımını önermektedir (15). EKT'nin duygudurum bozukluklarında daha çok uygulanmasının nedeni, bu tedavi önerileri ve depresyonun toplumda diğer rahatsızlıklara göre daha çok görülmesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda EKT'ye yanıt veren hasta oranı %87,7 olarak saptanmıştır. EKT'ye yanıtı değerlendiren bir çalışmada, major depresyonda EKT'ye yanıt oranı %74,2 bipolar depresyonda ise %77,1 olarak bildirilmiştir (19). 2011-2016 yılları arasında İsveç'teki herhangi bir hastanede EKT ile tedavi edilen ve EKT yanıtı hakkında bilgi bulunan 1251 bipolar depresyon hastası ile yapılan başka bir çalışmada, hastaların %80,2'sinde EKT'ye yanıt alındığı bildirilmiştir (20). EKT'nin yüksek yanıt oranları ile etkili bir tedavi olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak EKT'ye yanıt açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (21, 22). Bu bize EKT'ye yanıtın cinsiyetten bağımsız olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda yaş ile EKT arasındaki yanıt incelendiğinde; 61 yaş ve üstünün, 18-30 yaş aralığına göre EKT'den tam fayda görme oranları çok daha yüksek bulunmuştur. Yaş ile EKT'ye yanıt

arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara baktığımızda, bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki saptanmamışken bazı çalışmalarda ileri yaş, EKT'ye daha yüksek yanıt oranı ile ilişkilendirilmektedir (20- 23). Tedaviye dirençli depresyon yaşlı hastalarda yaygındır. Antidepresanlara dirençli hastalarda ve farmakoterapiyi tolere edemeyen hastalarda EKT önerilmektedir (15-24). Çalışmamızda, yaşlı hastalarda EKT'nin daha yararlı saptanmasının, tedaviye dirençli depresyonun yaşlılarda daha sık görülmesi ve genç hastaların ilaçları daha iyi tolere etmesi sebebiyle EKT'nin gençlerde daha geç uygulanması ile ilişkisi olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 44 hastada (%14,6) EKT sırasında veya sonrasında komplikasyon saptandığı görülmüştür. En sık görülen komplikasyonlar %27,3 oranında konfüzyon, %25 oranında baş ağrısı ve %25 oranında unutkanlık olmuştur. Literatürde de en sık bildirilen yan etkiler; bellek bozukluğu, konfüzyon ve kas ağrısı gibi geçici yan etkilerdir (8). Kliniğimizde 6 yıllık süre içinde EKT'ye bağlı herhangi bir ölüm vakası ya da ciddi bir komplikasyon gerçekleşmemiştir. Bu da bize EKT'nin son derece güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın önemli özellikleri; 6 yıllık bir sürede geniş bir hasta grubunu kapsaması ve bölgemizdeki tek EKT uygulayan klinik olarak bölgemize ait EKT parametrelerini ortaya koyan ilk çalışma olmasıdır. Bölgeler arasında farklı sonuçlar olduğu düşünüldüğünde sonuçlarımız literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; geriye dönük olması ve tedavi yanıtını etkileyebilecek ilaç kullanımı vb. diğer faktörlerin dışlanamaması olarak sıralanabilir.

## SONUÇ

Çalışmamız sonucunda EKT'nin etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu, özellikle duygudurum bozukluklarında tercih edildiğini söyleyebiliriz. EKT'nin ileri yaş hasta grubunda etkinliğinin yüksek çıkması, bu hasta profilinde daha erken ve sık tercih edilmiş olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. EKT ile ilgili daha kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize-kontrollü ve diğer somatik tedavilerle karşılaştırmalı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Abrams, R. Electroconvulsive therapy. Oxford University Press 2002.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2017; Volume 2 Biological Therapies Pages 3280-3298.
3. Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvülsif terapi (EKT): Bir genel değerlendirme. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2003; 12(4):350-378.
4. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 15. Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2018, s.736.
5. Boere E, Kamperman AM, van 't Hoog AE, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Anterograde Amnesia during Electroconvulsive Therapy: A Prospective Pilot-Study in Patients with Major Depressive Disorder. PLoS One 2016; 21;11(10):e0165392. doi: 10.1371/journal.pone.0165392.
6. Ingram A, Saling MM, Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. J ECT 2008; 24(1):3-9. doi: 10.1097/YCT.0b013e31815ef24a.
7. Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. World J Psychiatry. 2019; 4;9(1):1-6. doi: 10.5498/wjp.v9.i1.1.
8. Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvülsifoterapi: 12 yıllık uygulamanın değerlendirilmesi. Yeni Symposium 2003; 41:54-63.
9. Aykut D, Arslan F, Karagüzel E, Selçuk E, Uysal S, Tiryaki A. Bir üniversite hastanesi psikiyatri kliniğindeki elektrokonvülsif tedavi uygulamalarına genel bakış. Klinik Psikiyatri Dergisi 2017; 20(2):114-120. doi: 10.5505/kpd.2017.04796.
10. Demir EY, Taş N. Bir üniversite hastanesinde elektrokonvülsif terapi uygulaması ile ilgili özellikler. Cukurova Med J 2016; 41(2):242-247. doi: 10.17826/cutf.200108.
11. Ma Y, Rosenheck R, Fan N, He H. Rates and Patient Characteristics of Electroconvulsive Therapy in China and Comparisons With the United States. J ECT 2019; 35(4):251-257. doi: 10.1097/YCT.0000000000000589.
12. Slade EP, Jahn DR, Regenold WT, Case BG. Association of Electroconvulsive Therapy With Psychiatric Readmissions in US Hospitals. JAMA Psychiatry 2017; 74(8):798-804. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1378.
13. Asoğlu M, Akıl Ö, Fedai Ü, Beğinoğlu Ö, Çelik H, Kılıçaslan F. Bir Üniversite Hastanesinde Elektrokonvülsif Tedavi Uygulanan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. Akd Med J 2018; 2:123-129. doi: 10.17954/amj.2018.106.
14. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? Lancet Psychiatry 2017; 4(2):146-158. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2.
15. American Psychiatric Association. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association). American Psychiatric Association; 2008.
16. Tran DV, Meyer JP, Farber KG, Chen XR, Rosenthal BD, Kellner CH. Rapid Response to Electroconvulsive Therapy: A Case Report and Literature Review. J ECT 2017; 33(3):e20-e21. doi: 10.1097/YCT.0000000000000408.
17. Manohar H, Subramanian K, Menon V, Kattimani S. Does Gender Influence Electroconvulsive Therapy Sessions Required across Psychiatric Diagnoses? A 5-Year Experience from a Single Center. J Neurosci Rural Pract 2017; 8(3):427-430. doi: 10.4103/jnpr.jnpr\_482\_16.
18. Ittasakul P, Vora-Arporn S, Waleeprakhon P, Tor PC. Number of Electroconvulsive Therapy Sessions required for Thai Psychiatric Patients: a Retrospective Study. Neuropsychiatr Dis Treat 2020; 16:673-679. doi: 10.2147/NDT.S244031.
19. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis



- of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139(3):214-226. doi: 10.1111/acps.12994.
20. Popiolek K, Bejerot S, Brus O, Hammar Å, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, Nordenskjöld A. Electroconvulsive therapy in bipolar depression - effectiveness and prognostic factors. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 140(3):196-204. doi: 10.1111/acps.13075.
  21. Bolu A, Ozselek S, Akarsu S, Alper M, Balikci A. Is there a role of gender in electroconvulsive therapy response?. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2015; 25(3):228-232. doi: 10.5455/bcp.20150207075355.
  22. Parsanoglu Z, Balaban OD, Gica S, Atay OC, Altin O. Comparison of the Clinical and Treatment Characteristics of Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy for Catatonia Indication in the Context of Gender. *Clin EEG Neurosci* 2021; 18:15500594211025889. doi: 10.1177/15500594211025889.
  23. Succi C, Medda P, Toni C, Lattanzi L, Tripodi B, Vannucchi G, Perugi G. Electroconvulsive therapy and age: Age-related clinical features and effectiveness in treatment resistant major depressive episode. *J Affect Disord* 2018; 227:627-632. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.064.
  24. Licht-Strunk E, van der Windt DA, van Marwijk HW, de Haan M, Beekman AT. The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review. *Fam Pract* 2007; 24(2):168-80. doi: 10.1093/fampra/cml071.

# White Matter Alterations In Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Tract-Based Spatial Statistics Study

AMNESTİK HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA BEYAZ CEVHER DEĞİŞİKLİKLERİ: YOLAK TABANLI UZAMSAL İSTATİSTİK ÇALIŞMASI

 Berrin ÇAVUŞOĞLU<sup>1</sup>,  Emel ADA<sup>2</sup>,  Derya Durusu EMEK SAVAŞ<sup>3</sup>,  Görsev YENER<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup> DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Fizik Anabilim Dalı İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> DEÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> DEÜ Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>4,5,6</sup> İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, DEÜ Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Purpose:** To compare white matter (WM) structural alterations between the subjects with amnestic mild cognitive impairment (MCI) which is a transitional state to Alzheimer's Disease (AD) and healthy elderly controls.

**Methods:** Diffusion tensor imaging (DTI) scans of 20 subjects with amnestic MCI and 20 healthy control groups who are matched by age, gender, and education with the MCI group between 2011 and 2016 were examined by in this retrospective study. WM structural integrity was analyzed using tract-based spatial statistics (TBSS) for voxel-based differences in fractional anisotropy (FA) between the two groups.

**Results:** Fractional anisotropy was found significantly lower in the forceps minor, the body and genu of the corpus callosum, the right anterior thalamic radiation, the right cingulum, the right inferior fronto-occipital fasciculus, the right superior longitudinal fasciculus, and the right superior corona radiata in the MCI group than the control group.

**Conclusion:** TBSS analysis is a promising method to examine structural WM integrity. These findings suggested that the DTI measurements may be useful for the detection of preclinical changes in AD.

**Keywords:** Mild cognitive impairment, magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, tract-based spatial statistics, fractional anisotropy

## ÖZ

**Amaç:** Alzheimer Hastalığı'na geçiş durumu olan amnestik hafif kognitif bozukluğu (HKB) olan olgular ile sağlıklı yaşlı kontroller arasındaki beyaz cevher yapısal değişikliklerini karşılaştırmaktır.

## Berrin ÇAVUŞOĞLU

DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Fizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: berncavusoglu@gmail.com.tr

 <https://orcid.org/0000-0003-1997-8861>

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, 20 amnestik HKB ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından HKB grubu ile eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol grubunun 2011-2016 arasındaki difüzyon tensör görüntüleme (DTG) taramaları incelendi. Beyaz cevher yapısal bütünlüğü, iki grup arasındaki fraksiyonel anizotropide (FA) vöksel bazlı farklılıklar için yolak tabanlı uzamsal istatistik (TBSS) kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Forseps minör, korpus kallozumun genu ve gövdesi, sağ anterior talamik radyasyon, sağ singulum, sağ inferior fronto oksipital fasikül, sağ superior longitudinal fasikül ve sağ üst korona radiatada FA değerleri kontrol grubuna göre HKB grubunda istatistiksel olarak düşük bulundu.

**Sonuç:** TBSS analizi, yapısal beyaz cevher bütünlüğünü incelemek için umut verici bir yöntemdir. Bu bulgular, DTG ölçümlerinin Alzheimer'daki klinik öncesi değişikliklerin saptanması için yararlı olabileceğini düşündürdü.

**Anahtar Kelimeler:** Hafif kognitif bozukluk, manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon tensör görüntüleme, yolak tabanlı uzamsal istatistik, fraksiyonel anizotropi

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia and is related to progressive decline in memory and other cognitive functions. AD is defined by the presence of senile plaques and neurofibrillary tangles, which both occur with neuronal cell death and structural atrophy of the subcortical and cortical structures in the brain (1, 2). Amnestic mild cognitive impairment (MCI) is considered a state of transition from normal aging to AD and has a higher conversion rate, 15–20% per year, than the general population (2, 3). Recent research suggests that pathophysiological changes related to AD start 10–25 years before symptoms of dementia start (2-4). Therefore, identifying biomarkers is very important for diagnosing AD in the preclinical and early stages of the disease.

AD has been treated as a disease of gray matter (GM) with white matter (WM) degeneration as a secondary effect. Magnetic resonance imaging (MRI) studies have found that in AD, GM atrophy starts in the limbic areas and medial temporal and spreads to the parietal, frontal, and primary cortices (5). Although WM degeneration has been demonstrated in AD patients, the mechanisms are not well understood (6).

To show structural WM integrity, diffusion tensor imaging (DTI) has been extensively used. Loss of WM integrity is indicated by diminishing fractional anisotropy (FA), which is the extent of directionality of water diffusion in the WM tracts. Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) is an

observer-independent, fully automated tract-based approach for the voxel-wise analysis of the FA values in the major WM tracts, which allows for group comparisons (7). Lower FA values were reported for patients with AD. WM abnormalities have been shown in multiple fiber tracts in the parietal, frontal, and temporal lobes (8). Moreover, some studies have shown WM differences in MCI patients. However, inconsistent findings were noted in a few studies that have investigated structural WM degeneration in MCI patients.

In this study, WM structural differences in the amnestic MCI period were investigated compared to controls using the TBSS. We attempted to assess the hypothesis that FA values would be reduced in MCI patients relative to healthy controls.

## MATERIALS AND METHOD

### Participants

This study was carried out retrospectively between 2011-2016 including 20 subjects with amnestic MCI (mean age 74.45±5.58 years), which were evaluated using the National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) criteria (3). The control group (mean age 72.45 ± 5.73 years) included 20 healthy elderly volunteers matched with the MCI group by age, gender, and education.

All participants underwent conventional brain MRI and diffusion tensor imaging. A comprehensive

neuropsychological test battery including Mini-Mental State Examination (MMSE) (9) and Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (10) was performed on all participants by the neurologists.

For healthy elderly participants, the inclusion criteria were no cognitive deficits and/or neurological abnormality (MMSE score  $\geq 27$ ). For patients with MCI, the inclusion criteria were (i) memory impairments identified with performances  $\geq 1.5$  standard deviation below for age- and education-matched controls in a battery of neuropsychological tests, accompanied by no impairment

of daily living activities, (ii) having a CDR score of 0.5. The exclusion criteria for MCI and healthy controls were as follows: (i) history of neurological and/or psychiatric diseases, (ii) presence of vascular brain lesions or tumors, (iii) other causes for cognitive impairment including head injury, alcohol, and/or drug abuse, and (iv) use of psychoactive drugs or cognitive enhancers.

Group characteristics are shown in Table 1. There was no difference in distributions of age, gender, or education between MCI patients and controls. This study was approved by the local ethical committee.

**Table 1** Demographic and clinical characteristics of participants

	Healthy Controls (n=20)	MCI (n=20)	p
Age(yr)	72.45 (5.73)	74.45 (5.58)	0.279 <sup>a</sup>
Gender (M/F)	10/10	10/10	1.000 <sup>b</sup>
Education (yr)	10.60 (5.25)	9.65 (3.84)	0.311 <sup>a</sup>
MMSE	29.35 (0.93)	22.20 (10.01)	<0.001 <sup>a</sup>

MCI, mild cognitive impairment; MMSE, the Mini-Mental State Examination; M, Male; F, Female; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Test, <sup>b</sup>Chi Square

### Magnetic resonance imaging

MR imaging was acquired by a 1.5 Tesla Achieva MRI scanner (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). DTI scans were performed using gradient echo single shot EPI sequence (TR: 3464 ms, TE: 90 ms, FOV: 230, matrix: 112×128, slice thickness: 5 mm with 24 axial slices) with diffusion gradients (b values 0 and 1000 s/mm<sup>2</sup>) applied in 6 directions.

### TBSS Analysis

DTI processing was conducted using tract-based spatial statistics (TBSS) in FSL (FMRIB Software Library; version 6.0; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) (11). DTI images were corrected for eddy currents and motion and aligned to the b0 image using an affine transformation.

FA was calculated with the DTIFIT algorithm (FMRIB Software Library's Diffusion Toolbox). FA maps were processed using TBSS voxel-wise statistical analysis. All individual FA maps were aligned into a standard space MNI152 template. A mean white matter skeleton was generated from the mean FA map and was thresholded by a FA value of 0.2.

### Statistical Analysis

Comparisons of demographic and clinical variables between groups were using the chi-square test or Mann-Whitney U via the SPSS version 24.0 (IBM; Armonk, NY, USA).  $p < 0.05$  was considered statistically significant. A nonparametric permutation test (12) was used for TBSS group comparisons of individual FA skeletons between MCI and controls in FSL. The number of random

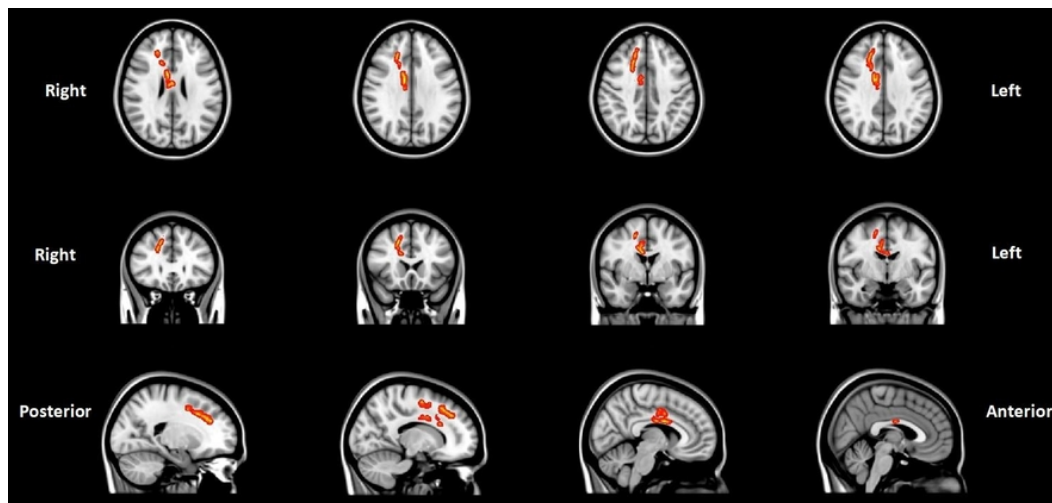
permutations was set at 5000, and the significance level was set at  $p < 0.05$ . The threshold-free cluster enhancement (TFCE) method (13) was used for multiple comparison corrections. Abnormal WM tracts were identified according to the atlas formulated at Johns Hopkins University, which is available within FSL (14).

## RESULTS

TBSS exhibited significantly lower FA in the MCI group relative to the controls in the corpus callosum (body and genu), forceps minor, right anterior thalamic radiation,

right cingulum, right inferior fronto-occipital fasciculus, right superior corona radiata, and also in the right superior longitudinal fasciculus (Figure 1 and Table 2).

**Figure 1.** TBSS results of FA maps between MCI and healthy controls. Regions that showed reduced FA values in MCI compared to controls have been highlighted in red-yellow colors ( $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons)



**Table 2** Anatomic locations showing significantly ( $p < 0.05$ , TFCE-corrected) reduced FA on TBSS Analysis

Brain region	Cluster size (voxels)	P-value (TFCE)	MNI coordinates of the peak voxel		
			x	y	z
Right superior longitudinal fasciculus, right inferior fronto-occipital fasciculus, forceps minor, right anterior thalamic radiation, right superior corona radiata, the body of corpus callosum	568	0.041	16	24	45
Right cingulum, the body of the corpus callosum	428	0.038	10	4	28
Right cingulum, right inferior fronto-occipital fasciculus	155	0.047	19	4	45
The body of corpus callosum	82	0.049	4	-10	25
The genu of the corpus callosum, right cingulum	36	0.049	15	20	24

TBSS = tract-based spatial statistics; TFCE = threshold-free cluster-enhancement; MNI = Montreal Neurological Institute

## DISCUSSION

DTI has been commonly used to examine the structural integrity of WM cerebral connections in MCI. Whole-brain DTI analysis offers higher accuracy for WM comparisons between subjects and is preferred over the conventional region of interest (ROI) method. One of the most utilized methods is TBSS, which overcomes ROI's limitations (15, 16), including variance effects and tract misalignment in brain atrophy, and partial volume estimations (17). While AD is believed to be more closely linked to neuronal damage, there is evidence that dendritic and axonal atrophy is followed by neuronal death in this disease (18). Lower FA values indicate a loss of WM integrity. In our study, significantly reduced FA values were observed in MCI patients in several major WM tracts, like forceps minor, cingulum, corpus callosum, inferior fronto-occipital fasciculus, superior corona radiata, superior longitudinal fasciculus, and anterior thalamic radiation on the right hemisphere.

Recent TBSS studies have had conflicting results on WM changes in MCI patients. Several studies did not report any significant FA difference between MCI patients and controls (15,19-25), whereas others exhibited lower FA values in MCI patients (7, 26-30). These lower values were in long interhemispheric and intrahemispheric WM tracts like the corpus callosum, its association fibers (26), and the temporal (26, 27), frontal, and parietal lobes (26-28). Inconsistencies between these studies could be due to differences in sample sizes, imaging protocols (field strength, number of directions, and b value), MCI diagnostic criteria, or heterogeneous groups of subjects (converters/non-converters, early/late, single/multi-domain). Furthermore, in another TBSS study, Haller et al. (2010) found significantly lower FA values in MCI compared to controls in a large distributed network (31). This was most marked in the right frontal and temporal WM pathways and the corpus callosum. The findings of our study corroborate these findings, except for the temporal WM tracts.

Earlier studies revealed that the spread of AD pathology reflects the reverse myelination pattern, a phenomenon referred to as retrogenesis (32). It was shown

that later myelinated brain areas, like the temporal and frontal lobes, are most vulnerable before early myelinating areas (33). In this line, WM pathways of the frontal lobe and corpus callosum could be considered as a late-myelinating region. This could help explain our findings regarding the reduction in FA values in these regions and our findings provide qualitative support for the vulnerability of late-myelinating areas, particularly at the earlier stages of AD. We may speculate that dysfunction of WM tracts in these areas can affect myelin integrity. Therefore, they may be involved with the pathogenesis of AD.

In MCI, reduced FA was identified in pathways connecting atrophic GM regions involving disrupted brain networks in AD. The impaired WM pathways are anatomically connected to amyloid-affected regions in AD included: forceps minor, connecting the bilateral prefrontal cortex; anterior thalamic radiation, connecting the prefrontal cortex with the thalamus; cingulum, connecting the cingulate cortex with the entorhinal cortex; inferior fronto-occipital fasciculus, connecting the parietal and occipital lobes with frontal lobe; superior longitudinal fasciculus, connecting bilateral temporal and frontal lobe with parietal lobe; corpus callosum, connecting frontal lobe with parietal and temporal lobes; superior corona radiata, connecting temporal lobe, parietal lobe, and corpus striatum. Furthermore, most of the mentioned WM pathways linking these major cortical hubs of cognitive networks are in the default mode network (DMN), which was found to be disrupted in MCI. (34-37). Therefore, it may be speculated that the abnormalities in the major WM tracts may responsible for the disruption of communication among DMN components.

This study has certain limits. Firstly, the number of subjects participating in this study is limited. Secondly, this is a cross-sectional study which does not allow us to follow changes over time. A follow-up study is required to identify longitudinal alterations in predicting the progression from MCI to AD. Third, our DTI data is only six directional with a 5 mm thick slice. Therefore, changes in FA values less than 5 mm cannot be reliably evaluated in small tracts (e.g., the fornix). Perhaps that influenced our results. Another limitation is that we did not separate MCI patients into subtypes, which could have affected the

results. Reproducing these findings in an MCI cohort that later develops into AD would help confirm that results represent a pattern of Alzheimer's type pathologic change expected early.

In conclusion, decreased FA in subjects with MCI compared with controls could be a marker of disease related to cognitive impairment. Therefore, we suggest that DTI measurements can be a helpful marker to detect preclinical changes in AD. Longitudinal studies are required in patients with MCI to reveal the inconsistencies between cross-sectional studies and other studies that should be carried out with the morphometric characteristics of WM.

## REFERENCES

1. Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, Srikrishna S, Perry G. Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting A $\beta$  by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. *Oxid Med Cell Longev*, 2016;2016:7361613.
2. Defrancesco M, Egger K, Marksteiner J, Esterhammer R, Hinterhuber H, Deisenhammer EA, et al. Changes in White Matter Integrity before Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 2014;9:e106062.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011;7:270-9.
4. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2012;11:669-78.
5. Westman E, Aguilar C, Muehlboeck JS, Simmons A. Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr*, 2013;26:9-23.
6. Morris JK, Honea RA, Vidoni ED, Swerdlow RH, Burns JM. Is Alzheimer's disease a systemic disease? *Biochim Biophys Acta*, 2014;1842:1340-9.
7. Shu N, Wang Z, Qi Z, Li K, He Y. Multiple diffusion indices reveals white matter degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a tract-based spatial statistics study. *J Alzheimers Dis*, 2011;26:275-85.
8. Agosta F, Pievani M, Sala S, Geroldi C, Galluzzi S, Frisoni GB, et al. White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*, 2011;258:853-63.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975;12(3):189-98.
10. Morris J. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993;43:2412-4.
11. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 2006;31:1487-505.
12. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, 2002;15:1-25.
13. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 2009;44:83-98.
14. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, 2004;230:77-87.
15. Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Llonch R, Junqué C, Solé-Padullés C, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging*, 2012;33:61-74.

16. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011;32:2322.
17. Di Paola M, Di Iulio F, Cherubini A, Blundo C, Casini AR, Sancesario G, et al. When, where, and how the corpus callosum changes in MCI and AD: a multimodal MRI study. *Neurology*, 2010;74:1136-42.
18. Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther*, 2019;4:29.
19. Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, Sanz-Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, et al. White Matter Tract Integrity in Aging and Alzheimer's Disease. *Hum Brain Mapp*, 2009;30:1051-9.
20. Douaud G, Jbabdi S, Behrens TEJ, Menke RA, Gass A, Monsch AU, et al. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2011;55:880-90.
21. Lim HK, Kim SJ, Choi CG, JH Lee, Kim SY, Kimet HJ, al. Evaluation of White Matter Abnormality in Mild Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment Using Diffusion Tensor Imaging: A Comparison of Tract-Based Spatial Statistics with Voxel-Based Morphometry. *Journal of the Korean Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 2012; 16(2): 115-23.
22. Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, Könönen M, Hallikainen I, Gröhn H, et al. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2011;32:1558-71.
23. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin*, 2013;3:180-95.
24. Rowley J, Fonov V, Wu O, Eskildsen SF, Schoemaker D, Wu L, et al. White matter abnormalities and structural hippocampal disconnections in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2013;8:e74776.
25. O'Dwyer L, Lamberton F, Bokde ALW, Ewers M, Faluyi YO, Tanner C, et al. Multiple indices of diffusion identifies white matter damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2011;6:e21745.
26. Liu J, Yin C, Xia S, Jia L, Guo Y, Zhao Z, et al. White matter changes in patients with amnesic mild cognitive impairment detected by diffusion tensor imaging. *PLoS One*, 2013;8:e59440.
27. Zhuang L, Wen W, Zhu W, Trollor J, Kochan N, Crawford J, et al. White matter integrity in mild cognitive impairment: a tract-based spatial statistics study. *Neuroimage*, 2010;53:16-25.
28. Wai YY, Hsu WC, Fung HC, Lee JD, Chan HL, Tsai ML, et al. Tract-based spatial statistics: application to mild cognitive impairment. *Biomed Res Int*, 2014;2014:713079.
29. Wang Y, West JD, Flashman LA, Wishart HA, Santulli RB, Rabin LA, et al. Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints. *Biochim Biophys Acta*, 2012;1822:423-30.
30. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 2007;6:734-46.
31. Haller S, Nguyen D, Rodriguez C, Emch J, Gold G, Bartsch A, et al. Individual prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment using support vector machine-based analysis of diffusion tensor imaging data. *J Alzheimers Dis*, 2010;22:315-27.
32. Reisberg B, Franssen EH, Souren LEM, Auer SR, Akram I, Kenowsky S. Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2002;17(4):202-12.
33. Nasrabad SE, Rizvi B, Goldman JE, Brickman AM. White matter changes in Alzheimer's disease:



- a focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta Neuropathol Commun*, 2018;6:22.
34. Qi Z, Wu X, Wang Z, Zhang N, Dong H, Yao L, et al. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage*, 2010;50:48-55.
  35. Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human Brain Mapping*, 2005;26:231-9.
  36. Garcés P, Pineda-Pardo JA, Canuet L, Aurtenetxe S, López ME, Marcos A, et al. The Default Mode Network is functionally and structurally disrupted in amnesic mild cognitive impairment - a bimodal MEG-DTI study. *Neuroimage Clin.*, 2014;6:214-21.
  37. Wang CL, Pan Y, Liu YM, Xu K, Hao LX, Huang F, et al. Aberrant default mode network in amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of independent component analysis studies. *Neurol Sci.*, 2018;39(5):919-31.

# Nörolojik İzlem Protokolü Kullanımının Beyin Ölümü Tanı Oranlarına Etkisi

## THE EFFECT OF NEUROLOGICAL MONITORING PROTOCOL ON BRAIN DEATH DIAGNOSIS RATES

✉ Tuğçe MENGİ<sup>1</sup>, ✉ Mustafa KAÇMAZ<sup>1</sup>, ✉ Hadiye ŞİRİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım, Niğde, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışma, akut yapısal beyin hasarı olan komatöz hastalarda nörolojik izlem protokolü kullanımı öncesi ve sonrası beyin ölümü tanı oranlarını karşılaştırmayı amaçladı.

**Gereç ve Yöntem:** Akut yapısal beyin hasarı ve Glasgow koma skoru  $\leq 8$  ile erişkin yoğun bakım ünitelerine kabul edilen komatöz hastalar değerlendirildi. 2018-2019 arası "dönem 1", nörolojik izlem protokolünün kullanıldığı 2019-2020 arası "dönem 2" olarak incelendi.

**Bulgular:** Dönem-1'de 92 hasta, dönem-2'de 83 hasta takip edildi. Dönem-1'de klinik beyin ölümü tanı oranı % 3,3 iken dönem-2'de klinik beyin ölümü tanı oranı % 20,5 ( $p=0,001$ ) idi. Dönem-1'de beyin ölümü deklarasyon oranı % 1,1 iken dönem-2'de beyin ölümü deklarasyon oranı % 13,3 idi ( $p=0,001$ ). Yoğun bakım mortalitesi ise dönem-2'de daha düşüktü (dönem-1'de % 73,9, dönem-2'de % 60,2), ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,054$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada nörolojik izlem protokolü uygulanması ile dönem-2'de beyin ölümü deklarasyon oranlarının belirgin olarak arttığı gösterildi. Ayrıca protokol uygulanması ile yoğun bakım mortalitesinde düşüş gözlemlendi. Bu bulgular ile vardığımız sonuç, akut beyin hasarı olan hastalarda hastanelerin kendi özel stratejilerini geliştirmesi ve komatöz hastaların belirli bir protokol çerçevesinde takip edilmesi faydalı olacağı şeklindedir.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin Ölümü, Glasgow Koma Skoru, Yoğun Bakım

### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to compare the rates of brain death diagnosis before and after the use of a neurological monitoring protocol in comatose patients with acute structural brain injury.

### Tuğçe MENGİ

Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Yoğun Bakım, Niğde

E-posta: [tugceangin@gmail.com](mailto:tugceangin@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-0639-0957>

**Materials and Methods:** The comatose patients admitted to adult intensive care units with acute structural brain injury and Glasgow coma score  $\leq 8$  were evaluated. The period between 2018-2019 was analyzed as "period 1", and the period between 2019-2020, where the neurological monitoring protocol was used, as "period 2".

**Results:** 92 patients in period-1 and 83 patients in period-2 were followed up. While the clinical brain death diagnosis rate in period-1 was 3.3%, the clinical brain death diagnosis rate in period-2 was 20.5% ( $p=0.001$ ). While the rate of brain death declaration was 1.1% in period-1, the rate of brain death declaration was 13.3% in period-2 ( $p=0.001$ ). Intensive care unit mortality was lower in period-2 (73.9% in period-1, 60.2% in period-2), but this decrease was not statistically significant ( $p=0.054$ ).

**Conclusion:** In this study, it was shown that the rate of brain death declaration in period-2 increased significantly with the use of the neurological monitoring protocol. In addition, a decrease in intensive care unit mortality was observed with the use of the protocol. Our conclusion with these findings is that it would be beneficial for hospitals to develop their own special strategies for patients with acute brain injury and to follow comatose patients within the framework of a certain protocol.

**Keywords:** Brain Death, Glasgow Coma Scale, Intensive Care

Organ nakli, son dönem organ yetmezliği olan hastaların ölümünü engellemek, yaşam kalitesini korumak veya iyileştirmek için gereklidir (1). Ancak, transplantasyon için bekleyen hasta sayısı sürekli artmakta, süreç uzadıkça bekleyen hastalarda ölüm oranı da artış göstermektedir (1-2). Ülkemizde organ naklinin önündeki en büyük engel kadavra kaynaklı organ nakil oranlarının düşük olmasıdır. Potansiyel donörlerin tanınmadan kaybedilmesi, beyin ölümünün tanınmasındaki gecikmeler, yetersiz donör bakımı, ailelerin başı reddetmeleri; düşük orana yol açan sebeplerdir (3-4). Potansiyel donörlerin ve beyin ölümünün erken tanınması için bazı ülkelerde planlamalar yapılmış ve protokol kullanımları değerlendirilmiştir. Bu planlamalar ve protokol kullanımı sonucu beyin ölümü tespit oranlarında artış sağlandığı belirtilmiştir (1-5).

Beyin ölüm oranları, tanıya ve hastane özelliklerine göre değişmektedir. Beyin ölümüne neden olan en sık tanılar arasında intraserebral hemoraji, travmatik beyin hasarı, subaraknoid hemoraji, inme ve beyin tümörleri yer almaktadır (6). Bu nedenle, yapısal beyin hasarı olan hastalara daha çok odaklanılmalıdır. Özellikle akut dönem

kritiktir. Glasgow koma skorundaki (GKS) düşüşün genellikle hastaneye başvurudan sonraki ilk 3 günde olduğu gösterilmiştir (7). Beyin ölümünün ise % 50 oranında ilk 24 saatte geliştiği belirtilmiştir (6). Bu nedenle yapısal beyin hasarı olan hastaların akut dönemde bir protokol ile beyin ölümü açısından yakın takip edilmesi önemlidir.

Bu çalışmada amacımız; akut yapısal beyin hasarı olan komatöz hastalarda nörolojik izlem protokolü kullanımı öncesi (2018-2019) ve sonrası (2019-2020) beyin ölümü tanı oranlarını karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1) Çalışma popülasyonu ve veri toplama

Üniversitemiz etik kurulundan çalışmanın etik kurul onayı alındı (tarih ve sayı: 10/03/2020-1726). Çalışma popülasyonunu Ağustos 2018 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında 2. basamak ve 3. basamak yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen nörokritik hastalar oluşturdu. Bu hastaların hastane otomasyon sistemindeki ve veri tabanımızdaki bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Erişkin YBÜ'lerinde akut yapısal beyin

hasarı tanısı ile kabul edilen, 18 yaş üzerinde, GKS $\leq$ 8 olan komatöz hastalar çalışmaya dahil edildi. Başka bir sağlık kurumuna sevk edilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, YBÜ'ye kabul tarihi, koma nedeni, YBÜ'ye başvurusu sırasındaki GKS, kraniyal görüntüleme bulguları, vazopressör/inotrop desteği ve intravenöz antihipertansif tedavi uygulamaları, mekanik ventilasyon desteği, nöroşirurjikal operasyonlar, antiödem tedavi, YBÜ takiplerinde nörolojik muayenede ve kraniyal görüntüleme kötüleşme ("radyolojik progresyon") varlığı, hastane içi mortalite ve yoğun bakım mortalitesi, klinik beyin ölümü tanısı, beyin ölümü deklarasyonu veri toplama formuna kaydedildi. 1 Ağustos 2018 ve 1 Ağustos 2019 arası "dönem 1", nörolojik izlem protokolünün kullanıldığı 1 Ağustos 2019 ve 1 Ağustos 2020 arası "dönem 2" olarak değerlendirildi.

### 2) Ağustos 2019 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında hastanemizin komatöz hastalarda nörolojik izlem protokolü

Düşük Glasgow koma skoruna (GKS $\leq$ 8) sahip akut yapısal beyin hasarı olan hastalar, YBÜ'ye kabulü sonrası ilk 1 hafta boyunca günde en az bir kez nöroloji kökenli yoğun bakım hekimi tarafından değerlendirildi. GKS izlemi ise en az 6 saatte bir tekrarlandı. Skorda düşme durumunda GKS takibi saatte bir yapıldı.

Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisi sırasında COVID-19'lu olguların artması ve pandeminin getirdiği iş yükü nedeniyle nörolojik izlem protokolünün uygulanmasına ara verildi. 1 Ağustos 2020 ve 1 Ağustos 2021 tarihleri arasında nörolojik izlem protokolü uygulanmadı.

### 3) Klinik beyin ölümü, radyolojik beyin ölümü ve beyin ölümü deklarasyonu

Ağır beyin hasarı olan komatöz hastalarda beyin ölümü için ön şartlar değerlendirilmektedir. Ön şartları sağlayan hastalarda ikinci aşamaya geçilmektedir. Koma bulguları ve beyin sapı arefleksisi açısından nörolojik muayene yapılmakta ve apne testi uygulanmaktadır. Muayenenin ve testlerin beyin ölümü ile uyumlu bulunması durumunda "klinik beyin ölümü" tanısı konulmaktadır. Türk Nöroloji Derneği Beyin Ölümü Tanı

Kılavuzu'nun önerileri (8) doğrultusunda hastalara destekleyici test yapılmakta, hastanemizin imkanları doğrultusunda verilen karar ile hastalara bilgisayarlı tomografi anjiyografi uygulanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi bulgularının "radyolojik beyin ölümü tanısı" ile uyumlu olması durumunda, hastalar beyin ölümü nihai kararı için değerlendirilmektedir. Nöroloji veya beyin ve sinir cerrahisi uzmanı ve anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından beyin ölümü kararı verildikten sonra beyin ölümü deklarasyonu yapılmaktadır. Nörolojik muayene bulguları ve apne testi beyin ölümü ile uyumlu olan ancak destekleyici test uygulanmadan önce eksitus olan ya da bilgisayarlı tomografi anjiyografi bulguları radyolojik beyin ölümü ile uyumlu olmayan hastalara klinik beyin ölümü tanısı konulmakta ancak beyin ölümü deklarasyonu yapılmamaktadır.

### 4) İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows version 22.0" paket programında yapıldı. Veri analizinde kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değer olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Normalliğin sağlanmadığı sürekli değişkenler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde ki kare ve fisher exact testi yapıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

### BULGULAR

Hastanemiz erişkin 2. ve 3. basamak YBÜ'lerine Ağustos 2018 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında 830 nörokratik hasta takip edildi. Bu hastalardan akut yapısal beyin hasarı tanısı ile takip edilen, 18 yaş üzerinde, GKS $\leq$ 8 olan ve başka bir sağlık kurumuna sevk edilmeyen 175 hasta çalışmada değerlendirildi. Klinik beyin ölümü tanısı oranı % 11,4 (20/175), beyin ölümü deklarasyon oranı % 6,9 (12/175) idi. Yoğun bakım mortalitesi % 67,4 (118/175) idi. Beyin ölümü, akut yapısal beyin hasarı olan komatöz olgularda yoğun bakım mortalitesinin %10,2'sini (12/118) oluşturdu. Dönem-1'de 92 hasta, dönem-2'de 83 hasta takip

edildi. Grupların demografik, klinik, görüntüleme ve tedavi verileri Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlendi.

**Tablo-1** Hasta gruplarının demografik, klinik ve tedavi verileri

	Toplam (n=175)	Dönem 1 (n=92)	Dönem 2 (n=83)	P
<u>Yaş</u> , medyan yıl (min-maks)	68 (18-95)	70 (18-95)	62 (18-94)	<b>0,047</b>
<u>Cinsiyet</u>				
Erkek, % (n)	54,3 (95)	55,4 (51)	53 (44)	0,748
<u>Komaya neden olan tanı</u>				
Travmatik beyin hasarı, % (n)	41,1 (72)	37 (34)	45,7 (38)	0,282
İskemik inme, % (n)	28 (49)	35,9 (33)	19,3 (16)	<b>0,015</b>
Hemorajik inme, % (n)	22,3 (39)	23,9 (22)	20,5 (17)	0,716
SAK* ve/veya İVK**, % (n)	5,1 (9)	2,2 (2)	8,4 (7)	0,087
Diğer, % (n)	3,4 (6)	1,1 (1)	6 (5)	0,103
<u>YBÜ***’ye başvuru bulguları</u>				
GKS†, medyan (min-maks)	7 (3-8)	6,5 (3-8)	7 (3-8)	0,074
Vazopressör/İnotrop destek, % (n)	20,6 (36)	22,8 (21)	18,1 (15)	0,437
İV† antihipertansif uygulama, % (n)	8,6 (15)	6,5 (6)	10,8 (9)	0,308
<u>Tedavi ve Yönetim</u>				
Antiödem	7,7 (136)	66,3 (61)	90,4 (75)	<b>0,001</b>
Nöroşirürjikal operasyonlar	32 (56)	21,7 (20)	43,4 (36)	<b>0,002</b>
Mekanik ventilasyon, % (n)	87,4 (153)	84,8 (78)	90,4 (75)	0,266
<u>YBÜ takipleri</u>				
Nörolojik progresyon, % (n)	43,4 (76)	51,1 (47)	34,9 (29)	<b>0,031</b>
Radyolojik progresyon, % (n)	47,2 (68)	56,7 (38)	39 (30)	<b>0,033</b>

SAK\*=Subaraknoid kanama

İVK\*\*=İntraventricüler kanama

YBÜ\*\*\*=Yoğun Bakım Ünitesi

GKS†=Glasgow Koma Skoru

İV†=İntravenöz

**Tablo-2** Hasta gruplarının YBÜ'ye başvuru öncesinde çekilen kraniyal görüntüleme bulguları

	Toplam (n=175)	Dönem 1 (n=92)	Dönem 2 (n=83)	P
Kortikal sulkuslarda silinme, % (n)	82,9 (145)	80,4 (74)	85,5 (71)	0,371
Bazal sisternalarda silinme, % (n)	41,7 (73)	33,7 (31)	50,6 (42)	<b>0,024</b>
5 mm'den fazla orta hat sifti, % (n)	23,4 (41)	18,5 (17)	28,9 (24)	0,104
3. ventriküle bası, % (n)	17,1 (30)	14,1 (13)	20,5 (17)	0,266
4. ventriküle bası, % (n)	6,9 (12)	6,5 (6)	7,2 (6)	0,853
SAK* ve/veya İVK**, % (n)	46,9 (82)	40,2 (37)	54,2 (45)	0,064
Epidural kanama basısı, % (n)	4 (7)	7,6 (7)	0	<b>0,015</b>
Subdural kanama basısı, % (n)	9,7 (17)	8,7 (8)	10,8 (9)	0,632
Hidrosefali, % (n)	4 (7)	2,2 (2)	6 (5)	0,259

SAK\*=Subaraknoid kanama

İVK\*\*=İntraventricüler kanama

Gruplar sonlanım açısından karşılaştırıldığında (Tablo 3); yoğun bakım mortalitesi ve hastane içi mortalite dönem-1'e göre dönem-2'de düşük saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (yoğun bakım mortalitesi dönem-1'de % 73,9'a karşılık dönem-2'de % 60,2), (hastane içi mortalite dönem-1'de % 77,2'ye karşılık dönem-2'de % 67,5), (sırasıyla p=0,054, p=0,151). Dönem-1'de klinik beyin ölümü tanı oranı % 3,3 (3/92), beyin ölümü deklarasyon oranı % 1,1 (1/92) idi. Dönem-2'de klinik beyin ölümü tanı oranı % 20,5 (17/83), beyin ölümü deklarasyon oranı % 13,3 (11/83) idi. Dönemler klinik beyin ölümü ve beyin ölümü deklarasyonu açısından karşılaştırıldığında, nörolojik izlem protokolünün uygulandığı dönem-2'de dönem-1'e göre klinik beyin ölümü ve beyin ölümü deklarasyonu açısından anlamlı bir artış saptandı (hepsi için p=0,001). Dönem-1'de beyin ölümü, yoğun bakım mortalitesinin % 1,5'ini (1/68) oluşturdu. Dönem-2'de beyin ölümü, yoğun bakım mortalitesinin % 22'sini (11/50) oluşturdu.

Tablo-3 Sonlanım

	Toplam (n=175)	Dönem 1 (n=92)	Dönem 2 (n=83)	P
YBÜ* mortalitesi, % (n)	67,4 (118)	73,9 (68)	60,2 (50)	0,054
Hastane içi mortalite, % (n)	72,6 (127)	77,2 (71)	67,5 (56)	0,151
Klinik beyin ölümü	11,4 (20)	3,3 (3)	20,5 (17)	<b>0,001</b>
Beyin ölümü deklarasyonu	6,9 (12)	1,1 (1)	13,3 (11)	<b>0,001</b>

YBÜ\*=Yoğun Bakım Ünitesi

Çalışmaya dahil edilen hastalar dışında dönem-1'de beyin ölümü tanısı konulan olgu yoktu. Dönem-2'de YBÜ'ye başvuru sırasında GKS 12 olan, YBÜ takiplerinde nörolojik progresyonu olan bir hastaya ve anoksik ensefalopati tanısı ile izlenen bir hastaya beyin ölümü tanısı konuldu. Sonuçta dönem-2'de toplam 2 hasta daha beyin ölümü tanısı aldı ancak bu hastalar dahil edilme kriterlerine uymadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Nörolojik izlem protokolünün uygulanmadığı Ağustos 2020 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında toplam 2 hastaya beyin ölümü deklarasyonu yapıldı. Bu hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda akut yapısal beyin hasarı ile YBÜ'ye kabul edilen ve  $GKS \leq 8$  olan 175 hasta değerlendirildi. Nörolojik izlem protokolünün uygulandığı dönem-2'de klinik beyin ölümü % 3'ten % 21'e, beyin ölümü deklarasyon oranı % 1'den % 13'e yükseldi. Ek olarak, dönem-2'de yoğun bakım mortalitesinin % 74'ten % 60'a düştüğü görüldü. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca dönem-2'de nörolojik muayenede progresyon oranı % 51'den % 35'e, radyolojik progresyon oranı % 57'den % 39'a düştüğü saptandı. Nörolojik progresyon ve yoğun bakım mortalitesi azalırken beyin ölümü tanısında artışa neden olan faktörlerden birinin akut yapısal beyin hasarı olan komatöz hastalar için uyguladığımız klinik izlem protokolünün olduğunu düşünüyoruz.

Koma, uyanıklık ve farkındalıkta ciddi bir bozulma ile karakterizedir. Nadiren 4 haftadan fazla sürer. Bu sürenin sonunda bilinç düzelir ya da vegetatif durum, minimal bilinçlilik durumu veya beyin ölümü gibi fenomenolojik açıdan farklı durumlara dönüşür (9). Komanın yaygın yapısal nedenleri; travma, serebrovasküler hastalık, nöroinfeksiyöz veya nöroinflamatuvar hastalıklar, beyin tümörleridir (9). Ayrıca hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipernatremi, akut hipotiroidizm, akut panhipopituitarizm, akut üremi, hiperamonyemi, hiperkapni gibi metabolik-endokrin bozukluklar ve jeneralize tonik klonik nöbet, intoksikasyonlar, malign nöroleptik sendrom gibi diffüz fizyolojik beyin disfonksiyonları komaya neden olabilir (10). Yapısal beyin hasarı nedeniyle komatöz hastaların değerlendirildiği çalışmamızda en sık koma nedenleri travmatik beyin hasarı (% 41), iskemik inme (% 28), hemorajik inme (% 22), subaraknoid kanama ve/veya intraventriküler kanama (% 5) olarak bulundu. Komatöz hastaların değerlendirildiği Bodí ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (7), komanın en sık nedeni hemorajik inme (% 27) iken, bunu travmatik beyin hasarı (% 25), iskemik inme (% 17), anoksik ensefalopati (% 13), subaraknoid kanama (% 11) izlemiştir. Komatöz hastaları değerlendiren diğer çalışmalarda da anoksik ensefalopati komaya yol açan en sık nedenlerden bir tanesi olarak gösterilmiştir (1,5,11). Ancak çalışmamıza anoksik ensefalopatili hastalar dahil edilmedi.

Akut yapısal beyin hasarı olan hastaların bilinç durumunun yakından izlenmesi ve beyin sapı reflekslerinin sık takip edilmesi hem uygulanan tedavinin yönetimi hem de progresyon durumunda beyin ölümü tanısı için önemlidir. Takipte klinik izlem yöntemleri ve monitörizasyon yöntemleri kullanılabilir. Klinik izlem yöntemlerinden en sık kullanılan GKS ve FOUR (full outline of unresponsiveness) skorudur (12). Monitörizasyon yöntemleri arasında intrakraniyal basınç monitörizasyonu, beyin dokusu oksijeni monitörizasyonu, elektroensefalografi, bispektral indeks monitörizasyonu ve hasta durum indeksi yer almaktadır (13,14,15).

Biz, hastanemiz imkanları doğrultusunda akut yapısal beyin hasarı olan komatöz hastalar için klinik izlem protokolü oluşturduk. Literatürde klinik izlem protokollerinin kullanımı ile beyin ölümü tanısında artışın görüldüğü çalışmalar mevcuttur. Mizraji ve ark. çalışmasında (1), akut beyin hasarı ile YBÜ'ye kabul edilen ve  $GKS \leq 8$  olan 1120 hasta değerlendirilmiştir. Protokol kullanımı ile beyin ölümünde % 200'lük bir artış sağlandığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada beyin ölümü tanısında destekleyici test kullanılıp kullanılmadığı belirtilmemiş, klinik beyin ölümleri ayrı başlık altında değerlendirilmemiştir. (1). Çalışmamızda ise hem klinik beyin ölümü hem de beyin ölümü deklarasyonunda, nörolojik izlem protokolünün uygulandığı dönem-2'de artış sağlandı.

Çalışmamızda yoğun bakım mortalitesi % 67 olarak tespit edildi. Beyin ölümü, akut yapısal beyin hasarı olan komatöz olgularda yoğun bakım mortalitesinin % 10'unu oluşturdu. Hastaların % 90'ı kardiyopulmoner arrest nedeniyle kaybedildi. Benzer hasta popülasyonunun değerlendirildiği diğer çalışmalarda ise ölen hastaların % 15 ila % 27'sinde mortalitenin sebebi beyin ölümüdür (1,11,16). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki % 10'luk oranın daha düşük olduğu aşikardır. Ancak, nörolojik izlem protokolünün uygulanması ile hem yoğun bakım mortalitesi düşmüş hem de beyin ölümü sayısı artmıştır. Böylelikle sadece dönem-2 değerlendirildiğinde, bu oran % 22'ye yükselmiştir.

Nörolojik izlem protokolünün uygulandığı dönem-2 ile dönem-1'i karşılaştırdığımızda hasta grupları

arasında demografik, klinik, görüntüleme ve tedavi verilerinde bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Dönem-2'de yaş daha düşük, iskemik inme tanılı hasta oranı daha düşük, nörolojik muayenede progresyon daha düşük iken antiödem uygulanma oranı daha yüksek ve nöroşirurjikal operasyon uygulanma oranı daha yüksek olarak saptandı. YBÜ'ye başvuru öncesinde çekilen kraniyal görüntüleme bazal sisternalarda silinme dönem-2'de daha yüksek idi. Kontrol kraniyal görüntüleme dönem-2'de daha düşük progresyon oranı saptandı. Bu farklılıkların çalışmaya çeşitli yansımaları olabilir.

Dönem-2'de yaşın daha düşük olması beyin ölümü tanı oranında artışa katkı sağlamış olabilir. Beyin ölümü gelişen ve gelişmeyen komatöz hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda beyin ölümü gelişen hastaların daha genç yaşta olduğu tespit edilmiştir (7-16). Dönem-2'de iskemik inme oranının düşük olması da beyin ölümü tanı oranlarına etki etmiş olabilir. Beyin ölümü tanısı konulan 1844 olguyu değerlendiren kapsamlı bir çalışmada beyin ölümünün en sık nedeni intraserebral kanama, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama olarak tespit edilmiş, inme % 9'luk oran ile 4. sırada yer almıştır (6). İntrakraniyal basınç artışının indirekt radyolojik göstergeleri arasında orta hat şifti, 3. ventriküle bası, hidrosefali, yaygın ödeme bağlı sulkuslarda silinme, bazal sisternalarda silinme yer almaktadır (17-18). Dönem-2'de bazal sisternalarda silinme oranının yüksek olması, bu grubun intrakraniyal basınç artışı ve beyin ölümü açısından daha riskli bir popülasyon olduğunu düşündürmektedir. Dönem-2'de nörolojik izlem protokolü uygulaması ve intrakraniyal basınç artışının radyolojik bulguları, hekimleri tarafından daha agresif medikal ve cerrahi tedavi kararı alınmasına sebebiyet vermiş olabilir. Buna bağlı olarak dönem-2'de daha yüksek antiödem ve nöroşirurjikal operasyon uygulanma oranı ile karşılaşmış olabiliriz. Hem hastaların belli bir protokol çerçevesinden yakından izlenmesi hem de tedavi yönetimindeki değişiklikler dönem-2'deki düşük nörolojik kötüleşmeyi açıklayabilir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi retrospektif olmasıdır. Kardiyak arrest ya da anoksiyi takiben düşük GKS'ye sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ancak bu popülasyonda beyin



ölümü sıklığının nispeten yüksek olması (11), çalışmamızın ikinci kısıtlılığını oluşturdu. Bu hastaların nörolojik izlem protokolü kapsamında değerlendirilmesi muhtemelen beyin ölümü sayılarımızı arttıracaktır. Üçüncü kısıtlılık YBÜ'ye başvuruda GKS>8 olup yoğun bakım izleminde progrese olan hastaların protokol kapsamında değerlendirilmemesidir. Protokol kapsamında değerlendirilmese de dönem-2'de YBÜ'ye başvuru sırasında GKS 12 olan travmatik beyin hasarlı bir hastaya ve anoksik ensefalopatili bir hastaya beyin ölümü deklarasyonu yapıldı. Dönem-1'de ise çalışmaya dahil edilen hastalar dışında beyin ölümü tanısı konulan olgu yoktu. Muhtemelen dönem-2'de protokol kullanımı ile artan farkındalık sayesinde bu hastalara takiplerinde beyin ölümü tanısı konuldu.

COVID-19'lu olguların artması ve pandeminin getirdiği iş yükü nedeniyle nörolojik izlem protokolünün uygulanmasına ara verildi. Ağustos 2020 ve Ağustos 2021 tarihleri arasındaki 1 yıllık süreçte sadece 2 hastaya beyin ölümü deklarasyonu yapıldı. Benzer bir düşüş sadece hastanemizde değil Türkiye'de ve tüm dünyada gözlenmiştir (19).

Sonuç olarak, bu çalışmada nörolojik izlem protokolü uygulanması ile dönem-2'de hem klinik beyin ölümü tanı oranlarının hem de beyin ölümü deklarasyon oranlarının belirgin olarak arttığı gösterildi. Ayrıca protokol uygulanması ile dönem-2'de nörolojik progresyonda anlamlı bir azalma sağlandı ve yoğun bakım mortalitesinde istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da bir düşüş gözlemlendi. Bu bulgular ile vardığımız sonuç; akut beyin hasarı olan hastalarda hastanelerin kendi özel stratejilerini geliştirmesi ve komatöz hastaların belirli bir protokol çerçevesinde takip edilmesi hem uygulanan tedavinin yönetimi hem de progresyon durumunda beyin ölümü açısından faydalı olacağı şeklindedir.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Mizraji R, Perez-Proto S, Etchegaray A, Castro A, Lander M, Buccino E, et al. Brain death epidemiology in Uruguay and utilization of the Glasgow coma score in acute brain injured patients as a predictor of brain death. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3489-3491. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.09.008.
2. de Groot YJ, Jansen NE, Bakker J, Kuiper MA, Aerdt S, Maas AI, et al. Imminent brain death: point of departure for potential heart-beating organ donor recognition. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1488-1494. doi: 10.1007/s00134-010-1848-y.
3. Karasu D, Yılmaz C, Karaduman İ, Çınar YS, Pekel NB. Beyin Ölümü Olgularının Retrospektif Analizi. *Dahili ve Cerrahi Yoğun Bakım Dergisi.* 2015;6:23-26. doi: 10.5152/dcbybd.2015.595.
4. Aydın K, Ergan B, Tokur ME, Çalışkan T, Gürsoy G, Savran Y, ve ark. İzmir'de Bir Üniversite Hastanesindeki Organ Donasyonunun Mevcut Durumu: Engellerin ve Gelecekteki Olası Çözümlerin Belirlenmesi. *J Turk Soc Intens Care* 2019;17:154-160. doi: 10.4274/tybd.galenos.2018.54366.
5. Bustos JL, Surt K, Soratti C. Glasgow coma scale 7 or less surveillance program for brain death identification in Argentina: Epidemiology and outcome. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3697-3699. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.046.
6. Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, Sanmartín A, Perez-Basterrechea M, de Gea J, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia.* 2015;70(10):1130-1139. doi: 10.1111/anae.13065.
7. Bodí MA, Pont T, Sandiumenge A, Oliver E, Gener J, Badía M, et al. Brain death organ donation potential and life support therapy limitation in neurocritical patients. *Med Intensiva.* 2015;39(6):337-344. doi: 10.1016/j.medin.2014.07.010.
8. Arsava EM, Demirkaya S, Dora B, Giray S, Gökçe M, Güler A, ve ark. Turkish Neurological Society-Diagnostic guidelines for brain death. *Turk J Neurol* 2014;20:101-104.
9. Stevens RD, Nyquist PA. Types of brain dysfunction in critical illness. *Neurol Clin.* 2008;26(2):469-486. doi: 10.1016/j.ncl.2008.02.004.

10. Wijdicks EF. Management of the comatose patient. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:117-129. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00008-8.
11. Senouci K, Guerrini P, Diene E, Atinault A, Claquin J, Bonnet F, et al. A survey on patients admitted in severe coma: implications for brain death identification and organ donation. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):38-44. doi: 10.1007/s00134-003-1923-8.
12. Örken DN, Sağduyu AK, Şirin H, Işıkara CT, Gökçe M, Sütlaş N. Reliability of the Turkish Version of a New Coma Scale: FOUR Score. *Balkan Medical Journal* 2010;27(1): 28-31.
13. Andrews PJ, Citerio G, Longhi L, Polderman K, Sahuquillo J, Vajkoczy P; Neuro-Intensive Care and Emergency Medicine (NICEM) Section of the European Society of Intensive Care Medicine. NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Med*. 2008;34(8):1362-1370. doi: 10.1007/s00134-008-1103-y.
14. Misis M, Raxach JG, Molto HP, Vega SM, Rico PS. Bispectral index monitoring for early detection of brain death. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1279-1281. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.145.
15. Jacobsohn E, De Wet C, Tymkew H, Hill L, Avidan M, Levy N, et al. Use of the Patient State Index (PSI) to assist in the diagnosis of perioperative neurological injury and brain death. *J Clin Monit Comput*. 2005;19(3):219-222. doi: 10.1007/s10877-005-3546-9.
16. Tommasino N, Forteza D, Godino M, Mizraji R, Alvarez I. A model to predict progression in brain-injured patients. *Transplant Proc*. 2014;46(9):2950-2952. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.002.
17. Shevlin C. Optic nerve sheath ultrasound for the bedside diagnosis of intracranial hypertension: pitfalls and potential. *Critical Care Horizons* 2015;1(1):22-30.
18. Sekhon MS, McBeth P, Zou J, Qiao L, Kolmodin L, Henderson WR, et al. Association between optic nerve sheath diameter and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2014;21(2):245-252. doi: 10.1007/s12028-014-0003-y.
19. Mengi T, Şirin H, Yaka E, Özdemir AÖ, Arsava EM, Topçuoğlu MA. Brain Death Diagnosis and Management in the Pandemic: Expert Opinion of the Turkish Neurological Society Neurological Intensive Care Scientific Working Group. *Turk J Neurol*. 2021;27(1):1-4. doi: 10.4274/tnd.2021.88785

# Frequency of Postpartum Depression and Investigation of Related Factors

POSTPARTUM DEPRESYON GÖRÜLME SIKLIĞI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

 Soner GÖK<sup>1</sup>,  Ayhan ATIGAN<sup>2</sup>,  Berfin GÖK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

<sup>3</sup>Denizli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli, Türkiye

## ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted to evaluate the rates of postpartum depression by using Edinburgh Postpartum Depression Scale among mothers who visited our clinics 6-8 weeks after giving birth, and the effects of some sociodemographic and obstetrical factors on postpartum depression.

**Materials and methods:** This cross-sectional study included 318 women who gave birth 6-8 weeks ago and visited obstetrical and gynecology or pediatrics clinics for routine control. Some sociodemographic and obstetrical data which were thought to be a potential risk factor for postpartum depression were recorded and Edinburgh postpartum Depression Scale was conducted for each patient.

**Results:** 104 patients (32.7%) were diagnosed with postpartum depression. Postpartum depression rates were significantly higher in patients with low education levels and occupations of both mothers and their partners, depression history, dissatisfaction from marriage, smoking, increased number of parity and abortion, unplanned pregnancy, nausea and emesis during pregnancy, birth before 36 week pregnancy, increase in length of hospitalization, baby care in incubator, insufficient support and lack of breastfeeding.

**Conclusion:** There is a significant relationship between some sociodemographic and obstetrical conditions and postpartum depression. Identification of the risk groups and early precautions can reduce the high prevalence of the disease during the pandemic.

**Keywords:** Postpartum depression, Edinburgh Postpartum Depression Scale, Pandemic

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, doğumdan 6-8 hafta sonra kliniğimize başvuran annelerin Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği kullanılarak doğum sonrası depresyon oranlarını ve bazı sosyodemografik ve obstetrik faktörlerin doğum sonrası depresyona etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

## Ayhan ATIGAN

Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

E-posta: [dratigan@hotmail.com](mailto:dratigan@hotmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0002-7257-0593>

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel çalışmaya 6-8 hafta önce doğum yapan ve rutin kontrol için kadın doğum veya pediatri kliniklerine başvuran 318 kadın dahil edildi. Postpartum depresyon için potansiyel bir risk faktörü olabileceği düşünülen bazı sosyodemografik ve obstetrik veriler kaydedildi ve her hastaya Edinburgh postpartum depresyon ölçeği uygulandı.

**Bulgular:**104 hastaya (%32,7) doğum sonrası depresyon tanısı kondu. Anne ve eşinin eğitim düzeyi ve geliri düşük olanlarda, depresyon öyküsü olanlarda, evlilikten memnuniyetsizlik yaşayanlarda, sigara içenlerde, doğum sayısı ve kürtajda artış olanlarda, planlanmamış gebeliklerde, gebelikte bulantı ve kusma olanlarda, 36 haftadan önce doğum yapanlarda ve hastanede yatış süresinin uzaması, bebeğin kuvöz ihtiyacının olması, yetersiz destek ve emzirme eksikliği durumunda postpartum depresyon oranları anlamlı olarak daha yüksekti.

**Sonuç:** Bazı sosyodemografik ve obstetrik durumlar ile doğum sonrası depresyon arasında anlamlı bir ilişki vardır. Risk gruplarının belirlenmesi ve erken önlemler, pandemi sırasında hastalığın yüksek prevalansını azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum sonrası depresyon, Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği, Pandemi

Postpartum depression (PPD) is a common mood disorder, affecting %15-20 of mothers in the first year of giving birth (1). Although it is a serious condition with high morbidity and mortality rates, especially in developing countries, about 50% of the cases are estimated to remain undiagnosed and untreated. In some cases; depression begins in pregnancy period and usually gets worsen after delivery. The first two months after childbirth has the highest risk for PPD; but it can develop at any time in the first year (2). There is no consensus on diagnostic criteria of the disorder; such as time of onset. According to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) criteria, depression only onset within 4 weeks after childbirth is evaluated as PPD (3), but there are several studies demonstrate that PPD may appear lately and major depression must be evaluated as PPD which onset within the first year of the birth (2,4).

If it is not detected early and treated properly; PPD has serious side effects on maternal and indirectly neonatal well-being. In some cases, it can turn into chronic major depression. Mothers with PPD commonly suffer from emotional, social and physical dysfunction; including sleep disorders, hopelessness, concentration and memory disturbances, sniveling, increase/decrease of appetite, fail

to newborn care, and in some cases thoughts of suicide and infanticide (5). Newborns are also affected because of poor mother-infant relationship and poor baby care (6).

PPD is suggested to have a multifactorial etiology, including some psychosocial and obstetrical conditions. Some risk factors are defined, which are proven to increase the PPD incidence; just as history of depression (especially previous PPD), low socio-economic status, poor family relationships, lack of partner or social support, marriage and pregnancy at an early age, menstrual problems, unplanned pregnancy, intrauterine growth retardation, premature birth and gender of baby in some populations (7-8). Hormonal fluctuations; especially in estrogen and progesterone levels during perinatal period are also thought to aggravate the clinical status (9). But there is no conclusive evidence for any of these risk factors to hold responsible for this complex disease, and further studies are needed to reinforce assumptions.

The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS); is a self-report questionnaire, which was developed by Cox et al. in 1987 (10). It consists of 10 items; each item is scored as 1-3, with a total score of 0 to 30. Cut off value is determined as 12. EPDS is an effective screening tool for

early detection of PPD with a sensitivity of 86 % and a specificity of 78 %. It is widely used for evaluating risk of depression in the postnatal period of women in many countries (11). It was translated into 36 languages; translation in Turkish and validation of its practicality in Turkish population was made by Engin Deniz et al (12).

There are relatively limited data on mental health of mothers before and after birth in Turkey (13). Comparable investigations are very important to demonstrate the point prevalence and specific variable risk factors in different regions. The aim of the present study was to evaluate the rates of PPD among the mothers who visit our clinics in postpartum 6-8 weeks; and the role of sociodemographic and obstetrical factors on this disease by using EPDS.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design And Participants

This cross-sectional study was approved by the Institutional Review Board and Ethical Committee of Pamukkale University and it was undertaken from May 2020 to May 2021. Written informed consent was obtained from all participants included in the study. The study was conducted with 318 women; chosen randomly among volunteers who delivered singleton infant 6-8 weeks ago and visited Pamukkale University Hospital and Denizli State Hospital, obstetrical and gynecology or pediatrics clinics for routine control. The aim and method of the research were explained to participants and all of them assigned an information and volunteer approval form. Patients with diagnosis of psychotic disorders, just as bipolar personality disorder and schizophrenia were excluded from the study. Obstetrical information was obtained from hospital database and patients' files.

Sociodemographic data, including; age of mother, concomitant disease, education level of mother and her partner, occupation of mother and her partner, income, residing, family type, marital age, marital period, history of depression, depression in first-degree relatives, satisfaction from marriage, premenstrual syndrome, smoking or alcohol use were recorded from each participant. Also obstetrical data, including; first pregnancy age, gravida, parity, number of abortion, pregnancy expectancy, disease

in pregnancy, nausea or emesis during pregnancy, indication of labor, birth week, labor, gender of infant, place of birth, length of hospitalization, status of newborn after birth, support in baby care and breastfeeding were recorded from hospital database of all participants. Then; the Turkish version of Edinburgh Postpartum Depression Scale Form, consisting of 10 items were filled by each participant. The cut-off point of EPDS was determined as 12. So; the participants with an EPDS score  $\geq 12$  were considered to be PPD patients (10-13).

### Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 for Windows statistical package program was used for statistical analysis of our data. Numeric variables of sociodemographic and obstetrical data were presented as mean  $\pm$  standard deviation (std), and categorical variables were presented as frequency. The relationship between sociodemographic variables and obstetric variables in Edinburgh Postpartum Depression Scale was analysed by chi square test.

## RESULTS

The demographic data of the participants are shown in Table 1. 62.9% of the participants were at the age of 25 or younger and 86.8% had no accompanying diseases. Majority of participants (63.5%) and also their partners (67.6%) were graduated from high school. 38.4 % of participants were housewife or unemployed, but almost all of (99.7%) their partners were unemployed. Occupation of their partners were as follows; 30.5% officer, 18,2% worker, 34,6% self-employed and 15,4% farmer. 52.8% of the families had income more than expense, 39.3% had income equal to expense and 7.9% has income less than expense. 36.2% of participants were living in town center and 39.3% of them were living in city center. 85.8% of the participants were living with a nuclear family and 14.2% of them were living with an extended family. Marital age of the most of the participants were younger than 25 years with 71.4% rates. Also most of the participants had a marital period shorter than 10 years (82.1%), had no depression history in themselves (87.4%) and first-degree relatives (88.1%), had no premenstrual syndrome (74.5%) and no smoking (74.5%).

**Table 1.** Relationship between Sociodemographic variables and EPDS

		n	(%)	Edinburgh groups		p
				Normal n: 214 (%67,3)	PPD n:104 (%32,7)	
<b>Age range</b>	<25 years	57	(17,9)	33 <sub>a</sub> (15,4)	24 <sub>a</sub> (23,1)	,14
	25-34 years	200	(62,9)	142 <sub>a</sub> (66,4)	58 <sub>a</sub> (55,8)	
	≥35 years	61	(19,2)	39 <sub>a</sub> (18,2)	22 <sub>a</sub> (21,2)	
<b>Education Level</b>	Middle school	38	(11,9)	18 <sub>a</sub> (8,4)	20 <sub>b</sub> (19,2)	,001
	High school	202	(63,5)	131 <sub>a</sub> (61,2)	71 <sub>a</sub> (68,3)	
	University	78	(24,5)	65 <sub>a</sub> (30,4)	13 <sub>b</sub> (12,5)	
<b>Education Level of Partner</b>	Middle school	12	(3,8)	5 <sub>a</sub> (2,3)	7 <sub>a</sub> (6,7)	,001
	High school	215	(67,6)	136 <sub>a</sub> (63,6)	79 <sub>b</sub> (76,0)	
	University	91	(28,6)	73 <sub>a</sub> (34,1)	18 <sub>b</sub> (17,3)	
<b>Occupation</b>	Housewife-no job	122	(38,4)	65 <sub>a</sub> (30,4)	57 <sub>b</sub> (54,8)	,001
	Officer	57	(17,9)	48 <sub>a</sub> (22,4)	9 <sub>b</sub> (8,7)	
	Worker	21	(6,6)	14 <sub>a</sub> (6,5)	7 <sub>a</sub> (6,7)	
	Employer	3	(0,9)	2 <sub>a</sub> (0,9)	1 <sub>a</sub> (1,0)	
	Self-employed	67	(21,1)	51 <sub>a</sub> (23,8)	16 <sub>a</sub> (15,4)	
	Farmer	48	(15,1)	34 <sub>a</sub> (15,9)	14 <sub>a</sub> (13,5)	
<b>Occupation of Partner</b>	No job	1	(0,3)	0 <sub>a</sub> (0,0)	1 <sub>a</sub> (1,0)	,04
	Officer	97	(30,5)	75 <sub>a</sub> (35,0)	22 <sub>b</sub> (21,2)	
	Worker	58	(18,2)	36 <sub>a</sub> (16,8)	22 <sub>a</sub> (21,2)	
	Employer	3	(0,9)	1 <sub>a</sub> (0,5)	2 <sub>a</sub> (1,9)	
	Self-employed	110	(34,6)	67 <sub>a</sub> (31,3)	43 <sub>a</sub> (41,3)	
	Farmer	49	(15,4)	35 <sub>a</sub> (16,4)	14 <sub>a</sub> (13,5)	
<b>Income</b>	More than expense	168	(52,8)	121 <sub>a</sub> (56,5)	47 <sub>a</sub> (45,2)	,15
	Equal to expense	125	(39,3)	78 <sub>a</sub> (36,4)	47 <sub>a</sub> (45,2)	
	Less than expense	25	(7,9)	15 <sub>a</sub> (7,0)	10 <sub>a</sub> (9,6)	
<b>Residing</b>	Village countryside	36	(11,3)	25 <sub>a</sub> (11,7)	11 <sub>a</sub> (10,6)	,92
	Town countryside	42	(13,2)	27 <sub>a</sub> (12,6)	15 <sub>a</sub> (14,4)	
	Town center	115	(36,2)	76 <sub>a</sub> (35,5)	39 <sub>a</sub> (37,5)	
	City center	125	(39,3)	86 <sub>a</sub> (40,2)	39 <sub>a</sub> (37,5)	
<b>Family Type</b>	Nuclear family	273	(85,8)	184 <sub>a</sub> (86,0)	89 <sub>a</sub> (85,6)	,92
	Extended family	45	(14,2)	30 <sub>a</sub> (14,0)	15 <sub>a</sub> (14,4)	
<b>Marital age</b>	<25 years	227	(71,4)	149 <sub>a</sub> (69,6)	78 <sub>a</sub> (75,0)	,41
	25-34 years	89	(28,0)	63 <sub>a</sub> (29,4)	26 <sub>a</sub> (25,0)	
	≥35 years	2	(0,6)	2 <sub>a</sub> (0,9)	0 <sub>a</sub> (0,0)	
<b>Depression history</b>	No	278	(87,4)	201 <sub>a</sub> (93,9)	77 <sub>b</sub> (74,0)	,001
	Yes	40	(12,6)	13 <sub>a</sub> (6,1)	27 <sub>b</sub> (26,0)	
<b>Satisfaction from marriage</b>	Good	192	(60,4)	178 <sub>a</sub> (83,2)	14 <sub>b</sub> (13,5)	,001
	Moderate	105	(33,0)	36 <sub>a</sub> (16,8)	69 <sub>b</sub> (66,3)	
	Bad	21	(6,6)	0 <sub>a</sub> (0,0)	21 <sub>b</sub> (20,2)	
<b>Smoking-alcohol use</b>	None	237	(74,5)	168 <sub>a</sub> (78,5)	69 <sub>b</sub> (66,3)	,02
	Smoking	81	(25,5)	46 <sub>a</sub> (21,5)	35 <sub>b</sub> (33,7)	

EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale, PPD: Postpartum depression

EPDS scores ≥ 12 women at risk for EPDS scores. test: Pearson Chi-Square , p &lt; .05.

The obstetric data of the participants are shown in Table 2. The age of first pregnancy was between 25-34 in 53.8% of the participants. In most of the participants; gravida was 3 and less (81.4%), parity was 2-3 (63.8%) and there was no abortion (66.0%). 81.8% of participants had planned spontaneous pregnancy and 77.7% of them had no disease during pregnancy. Severe nausea and emesis was not prevalent with 9.1% rates, and 17.6% of the mothers did not describe any nausea. 75.5% of participants gave birth 37-40 weeks and the most frequent indication of birth was spontaneous labor (51.3%). We observed similar rates in types of labor (23.9%) spontaneous vaginal birth with

episiotomy, 25.8% spontaneous vaginal birth without episiotomy, 25.5% cesarean-section with spinal anesthesia, 24.8% cesarean-section with general anesthesia. 53.8% of newborns were female, and 46.2% were male. Majority of births (71.1%) were performed in a secondary health care provider. Length of hospitalization was 36-60 hours in 42.1%, and more than 60 hours in 27% of patients. 76.1% of newborns stayed with their mother after birth. 56.9% of mothers did not get support in baby care and 76.4% of them breastfed.

**Table 2.** Relationship between obstetrical variables and EPDS

				EPDS Groups		
		n	(%)	Normal n:214 (%67,3)	PPD n:104 (%32,7)	P
Parity	1	95	(29,9)	62 <sub>a</sub> (29,0)	33 <sub>a</sub> (31,7)	,001
	2-3	203	(63,8)	146 <sub>a</sub> (68,2)	57 <sub>b</sub> (54,8)	
	≥4	20	(6,3)	6 <sub>a</sub> (2,8)	14 <sub>b</sub> (13,5)	
Abortion	0-1	210	(66,0)	151 <sub>a</sub> (70,6)	59 <sub>b</sub> (56,7)	,001
	1-2	103	(32,4)	62 <sub>a</sub> (29,0)	41 <sub>a</sub> (39,4)	
	≥ 3	5	(1,6)	1 <sub>a</sub> (0,5)	4 <sub>b</sub> (3,8)	
Pregnancy Expectancy	Unplanned pregnancy	31	(9,7)	1 <sub>a</sub> (0,5)	30 <sub>b</sub> (28,8)	,001
	Planned spontaneous pregnancy	260	(81,8)	189 <sub>a</sub> (88,3)	71 <sub>b</sub> (68,3)	
	Pregnancy with sperm injection	14	(4,4)	11 <sub>a</sub> (5,1)	3 <sub>a</sub> (2,9)	
	Pregnancy with in vitro fertilization	13	(4,1)	13 <sub>a</sub> (6,1)	0 <sub>b</sub> (0,0)	
Nausea or Emesis During Pregnancy	None	56	(17,6)	49 <sub>a</sub> (22,9)	7 <sub>b</sub> (6,7)	,001
	Mild nausea	127	(39,9)	102 <sub>a</sub> (47,7)	25 <sub>b</sub> (24,0)	
	Moderate nausea or emesis	106	(33,3)	58 <sub>a</sub> (27,1)	48 <sub>b</sub> (46,2)	
	Severe nausea and emesis	29	(9,1)	5 <sub>a</sub> (2,3)	24 <sub>b</sub> (23,1)	
Birth Week	< 32	11	(3,5)	1 <sub>a</sub> (0,5)	10 <sub>b</sub> (9,6)	,001
	32-36	57	(17,9)	20 <sub>a</sub> (9,3)	37 <sub>b</sub> (35,6)	
	37-40	240	(75,5)	189 <sub>a</sub> (88,3)	51 <sub>b</sub> (49,0)	
	> 40	10	(3,1)	4 <sub>a</sub> (1,9)	6 <sub>a</sub> (5,8)	
Gender of infant	Female	171	(53,8)	116 <sub>a</sub> (54,2)	55 <sub>a</sub> (52,9)	,82
	Male	147	(46,2)	98 <sub>a</sub> (45,8)	49 <sub>a</sub> (47,1)	
Length of hospitalization	< 36 hours	98	(30,8)	83 <sub>a</sub> (38,8)	15 <sub>b</sub> (14,4)	,001
	36-60 hours	134	(42,1)	102 <sub>a</sub> (47,7)	32 <sub>b</sub> (30,8)	
	> 60 hours	86	(27,0)	29 <sub>a</sub> (13,6)	57 <sub>b</sub> (54,8)	
Status of newborn after birth	With mother	242	(76,1)	204 <sub>a</sub> (95,3)	38 <sub>b</sub> (36,5)	,001
	In incubator	76	(23,9)	10 <sub>a</sub> (4,7)	66 <sub>b</sub> (63,5)	

<b>Support in baby care</b>	No	181 (56,9)	86 <sub>a</sub> (40,2)	95 <sub>b</sub> (91,3)	<b>,001</b>
	Yes	137 (43,1)	128 <sub>a</sub> (59,8)	9 <sub>b</sub> (8,7)	
<b>Support of partner</b>	Sufficient	133 (41,8)	124 <sub>a</sub> (57,9)	9 <sub>b</sub> (8,7)	<b>,001</b>
	Moderate	146 (45,9)	86 <sub>a</sub> (40,2)	60 <sub>b</sub> (57,7)	
	Insufficient	39 (12,3)	4 <sub>a</sub> (1,9)	35 <sub>b</sub> (33,7)	
<b>Breastfeeding</b>	No	75 (23,6)	10 <sub>a</sub> (4,7)	65 <sub>b</sub> (62,5)	<b>,001</b>
	Yes	243 (76,4)	204 <sub>a</sub> (95,3)	39 <sub>b</sub> (37,5)	
<b>Labor</b>	Spontaneous vaginal birth, with episiotomy	76 (23,9)	39 <sub>a</sub> (18,2)	37 <sub>b</sub> (35,6)	<b>,001</b>
	Spontaneous vaginal birth, without episiotomy	82 (25,8)	72 <sub>a</sub> (33,6)	10 <sub>b</sub> (9,6)	
	Cesarean section, spinal anesthesia	81 (25,5)	62 <sub>a</sub> (29,0)	19 <sub>b</sub> (18,3)	
	Cesarean section, general anesthesia	79 (24,8)	41 <sub>a</sub> (19,2)	38 <sub>b</sub> (36,5)	

EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; PPD: Postpartum depression  
 EPDS scores  $\geq 12$  women at risk for EPDS scores. test: Pearson Chi-Square ,  $p < .05$ .

The results of chi-square test performed to demonstrate the relationship between sociodemographic variables and EPDS are shown in Table 1. There is no significant difference between age, income-expense status, residing, family type and marital age variables of the two groups ( $p > 0,05$ ). But education levels and occupations of both mothers and their partners, depression history, satisfaction from marriage and smoking variables were significantly different in two groups ( $p < 0,05$ ). Participants in normal group and their partners have higher education levels than participants in PPD group. Majority of housewives and unemployed participants are in PPD group, and PPD is less common among officers and partners of officers. Patients with depression history, patients with moderate/bad satisfaction from marriage and smokers also have higher rates of PPD.

## DISCUSSION

In the present study, results of EPDS demonstrated that; 32.7% of our participants' scores were compatible with PPD. Although it is difficult to determine the exact range, PPD has an estimated prevalence of 15-20% in the first year of giving birth (1). The prevalence studies on PPD are contradictory, because of variability of the risk factors that depend on region, culture, sociodemographic variants, sample size, different diagnostic methods, rates of undiagnosed cases etc. Holbrook et al. (1) reviewed 291

prevalence studies on PPD and reported a mean prevalence of 17.7. Leahy-Warren et al (14) reported prevalence that ranges from 4.4% to 73.2% from various studies, in their review. Another study demonstrated that prevalence of PPD is higher in developing countries (31.3%), than developed countries (21.5%) (15). Turkey is a developing country, and high rates of PPD prevalence is an expected situation, especially in rural areas. Studies conducted in various cities of Turkey demonstrated that the mean of PPD prevalence was 21.2% in developed cities, and 25% in developing cities (16). Despite variable results, overall studies highlight high prevalence rates of PPD especially in the first two months after giving birth. Our results are partially higher than the mean ranges. This may be due to our homogenous patient groups who are all in the postpartum 6-8th weeks-the most common period of PPD or other specific risk factors.

Results of the present study draws attention to some potential sociodemographic and obstetrical risk factors for PPD. Depression history, dissatisfaction from marriage, low education level, unemployment and smoking seems to be the noticeable sociodemographic risk factors. One of the common suggestions of various studies is history of depression which associated with higher risk of PPD. A population-based study conducted by Silverman et al. demonstrated that mothers with history of depression may have up to 20-folds increased risk for PPD, also modified



by other maternal characteristics; including maternal age, obstetrical complications or accompanying diseases (17). This relationship may be explained with the fact that patients with history of psychiatric disorders are thought to be more susceptible to hormonal influences (18). In general, some social conditions are closely related with each other, and coexist in etiology of some mental health problems. Low education level and unemployment are interrelated risk factors for PPD which causes economical problems. Low economical status is one of the causes of impaired relationship with partner. Healthy relationship with family members, especially with the partner is crucial for satisfaction from marriage life. There is also a positive correlation between low socioeconomic level and smoking. So, these risk factors usually take place together in the etiology of PPD in a part of society (19).

We did not find any significant difference between age groups of mothers. Most of the studies allege that there is a correlation between maternal age and PPD. Especially young mothers between 13-19 years were shown to be more susceptible to mood disorders (20), probably due to lack of confidence to care for their babies. But in the present study, the age range of mothers were between 19-45 and there were no mothers at teenage.

All of the obstetrical factors we investigated-except gender of infant were significantly correlated with PPD. With an expanded literature review, we observed that gender of infant may affect mood of both of the parents, but this depends on regional culture and education level of parents. Results of studies from India (21), Africa (22) and Latin America (23) pointed that female gender was a significant risk factor for PPD associated with dissatisfaction. On the other hand, gender of baby was not effective on PPD risk in most of the Western countries (24). One study conducted in United Kingdom, indicated higher risk for PPD in male gender of infants, probably due to increased obstetrical complications (25).

Various studies and also present study demonstrate that unplanned pregnancy is one of the most common risk factors for PPD (16). This situation may be due to economical and social conditions, or women may not be ready for the role of motherhood. Lack of support in baby

care and partner support also seem to strengthen the risk, leading the mother to feel alone with this problem.

Our results also support that increase in number of parity (4 and more) and abortion (3 and more) give rise to increased risk for PPD. There is positive correlation between multiparity/multiple abortion and PPD, probably due to increased stress related with economical or health problems. Some other health problems and/or procedures applied during pregnancy or labor; including nausea/emesis, preterm birth, hospitalization more than 60 hours, newborn's need for incubator, general anesthesia/episiotomy during labor are extra stress factors for mother and are observed to increase the risk for PPD compatible with the literature (16-17).

The last and one of the most important risk factor we revealed is the lack of breastfeeding. The rates of PPD among non-breastfeeding mothers (62.5%) were significantly higher than breastfeeding ones (4.7%). Breastfeeding is the strongest way of emotional interaction between mother and baby.

Although we could not reveal it clearly because the planning period of the study coincided with the pre-pandemic, we believe that the anxiety and loneliness caused by the covid-19 pandemic may also be effective in the high rate of depression in our study.

## CONCLUSION

PPD is a common and serious mental disorder and prevention/ treatment of PPD is very significant for both maternal and neonatal health. Therefore, determination of the risk factors is very essential for early diagnosis of PPD. Present study draws attention to risk factors for PPD in a specific region of Turkey. More population-based studies are needed for more evidence to support the data.

## Conflicts of interest and funding statement

The authors report no conflicts of interest, and no specific funding was obtained for the study. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

## REFERENCES

1. Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and Health Predictors of National Postpartum Depression Prevalence: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-Regression of 291 Studies from 56 Countries. *Front Psychiatry*. 2018 Feb 1;8:248. doi: 10.3389/fpsy.2017.00248.
2. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA*. 2006 Dec 6;296(21):2582-9. doi: 10.1001/jama.296.21.2582.
3. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:379-407. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612.
4. Evins GG, Theofrastous JP, Galvin SL. Postpartum depression: a comparison of screening and routine clinical evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 May;182(5):1080-2. doi: 10.1067/mob.2000.105409.
5. Clare CA, Yeh J. Postpartum depression in special populations: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2012 May;67(5):313-23. doi: 10.1097/OGX.0b013e318259cb52.
6. McGarry J, Kim H, Sheng X, Egger M, Baksh L. Postpartum depression and help-seeking behavior. *J Midwifery Womens Health*. 2009 Jan-Feb;54(1):50-6. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.07.003.
7. Verkerk GJ, Denollet J, Van Heck GL, Van Son MJ, Pop VJ. Patient preference for counselling predicts postpartum depression: a prospective 1-year follow up study in high-risk women. *J Affect Disord*. 2004 Nov 15;83(1):43-8. doi: 10.1016/j.jad.2004.04.011.
8. Inandi T, Elci OC, Ozturk A, Egri M, Polat A, Sahin TK. Risk factors for depression in postnatal first year, in eastern Turkey. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1201-7. doi: 10.1093/ije/31.6.1201.
9. Studd JW. A guide to the treatment of depression in women by estrogens. *Climacteric*. 2011 Dec;14(6):637-42. doi: 10.3109/13697137.2011.609285.
10. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987 Jun;150:782-6. doi: 10.1192/bjp.150.6.782.
11. Smith-Nielsen J, Matthey S, Lange T, Væver MS. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale against both DSM-5 and ICD-10 diagnostic criteria for depression. *BMC Psychiatry*. 2018 Dec 20;18(1):393. doi: 10.1186/s12888-018-1965-7.
12. Engindeniz AN, Küey L, Kültür S. Turkish version of the Edinburg Postpartum Depression Scale. Reliability and validity study. *Spring Symposiums I book*. Psychiatric Organization of Turkey, Ankara. 1996
13. Ozbaşaran F, Coban A, Kucuk M. Prevalence and risk factors concerning postpartum depression among women within early postnatal periods in Turkey. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Mar;283(3):483-90. doi: 10.1007/s00404-010-1402-8.
14. Leahy-Warren P, McCarthy G. Postnatal depression: prevalence, mothers' perspectives, and treatments. *Arch Psychiatr Nurs*. 2007 Apr;21(2):91-100. doi: 10.1016/j.apnu.2006.10.006.
15. Villegas L, McKay K, Dennis CL, Ross LE. Postpartum depression among rural women from developed and developing countries: a systematic review. *J Rural Health*. 2011 Summer;27(3):278-88. doi: 10.1111/j.1748-0361.2010.00339.x.
16. Özcan NK, Boyacıoğlu NE, Dinç H. Postpartum Depression Prevalence and Risk Factors in Turkey: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Psychiatr Nurs*. 2017 Aug;31(4):420-428. doi: 10.1016/j.apnu.2017.04.006.
17. Silverman ME, Reichenberg A, Savitz DA, Cnattingius S, Lichtenstein P, Hultman CM, Larsson H, Sandin S. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depress Anxiety*. 2017 Feb;34(2):178-187. doi: 10.1002/da.22597.
18. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry*. 2003 May-Jun;44(3):234-46. doi: 10.1016/S0010-440X(03)00034-8.

19. Ghaedrahmati M, Kazemi A, Kheirabadi G, Ebrahimi A, Bahrami M. Postpartum depression risk factors: A narrative review. *J Educ Health Promot.* 2017 Aug 9;6:60. doi: 10.4103/jehp.jehp\_9\_16.
20. Silva R, Jansen K, Souza L, Quevedo L, Barbosa L, Moraes I, Horta B, Pinheiro R. Sociodemographic risk factors of perinatal depression: a cohort study in the public health care system. *Braz J Psychiatry.* 2012 Jun;34(2):143-8. doi: 10.1590/s1516-44462012000200005.
21. Goyal K, Purbiya P, Lal SN, Kaur J, Anthwal P, Puliyeel JM. Correlation of Infant Gender with Postpartum Maternal and Paternal Depression and Exclusive Breastfeeding Rates. *Breastfeed Med.* 2017 Jun;12:279-282. doi: 10.1089/bfm.2017.0024.
22. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, Holmes W. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2012 Feb 1;90(2):139G-149G. doi: 10.2471/BLT.11.091850.
23. deCastro F, Hinojosa-Ayala N, Hernandez-Prado B. Risk and protective factors associated with postnatal depression in Mexican adolescents. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2011 Dec;32(4):210-7. doi: 10.3109/0167482X.2011.626543.
24. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004 Jul-Aug;26(4):289-95. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2004.02.006.
25. Myers S, Johns SE. Male infants and birth complications are associated with increased incidence of postnatal depression. *Soc Sci Med.* 2019 Jan;220:56-64. doi: 10.1016/j.socscimed.2018.10.008.

# Yetişkin Yaş Grubunda Kan Şekeri ve Kan Basıncı Korelasyonu

BLOOD SUGAR AND BLOOD PRESSURE CORRELATION EVALUATION IN ADULT AGE GROUP

**Burak YAMAN**

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Kan basıncı ve kan şekeri değerleri açısından yetişkin yaş grubundaki gönüllü bireylerin değerlendirilmesi ve kan şekeri, kan basıncı değerlerinin birbirleriyle, yaş, kilo, boy gibi verilerle ilişkisinin ortaya konulmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Gaziantep şehrinde yaşayan, yetişkin, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 190 gönüllü randomize yöntemle seçilerek açlık kan şekeri ve kan basıncı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Açlık kan şekeri kapiller kan alınarak glikometre ile kan basıncı ise manuel sfigmomanometre ile brakial arterden ölçülmüştür.

**Bulgular:** Gönüllülerin % 45,8'i erkek, % 54,2'si ise kadındı. Gönüllülerin % 74,2'si 19-34 yaş aralığında, % 20,5'i 35-54 yaş aralığında, % 4,2'si 55-64 yaş aralığında ve % 1'i ise 65-79 yaş aralığındaydı. Gönüllülerin, % 25,8'inde kan basıncı değerleri normalin üstünde iken, % 6,3'ünde kan şekeri seviyesi normalin üstünde bulundu. Açlık kan şekeri normalden yüksek olanların % 41,7' sinin kan basıncı değerleri de normalin üstündeydi. Açlık kan şekeri ile diastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon bulundu ( $p=0,01$ , Spearman).

**Sonuç:** Diyabet ile hipertansiyonun nedenleri ve ortaya çıkış mekanizmaları benzerdir. Her iki hastalığın seyri de birbirini tetiklemektedir. Bu çalışmada açlık kan şekeri seviyelerinin yükselmesi ile diastolik kan basıncı değerlerinin korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Sağlıklı erişkinlerde düzenli kan şekeri ve kan basıncı takibi, ortaya çıkabilecek komplikasyonları önleyebilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Kan şekeri, kan basıncı, hipertansiyon

## ABSTRACT

**Background:** The aim of this study is to provide a population screening in terms of blood pressure and blood glucose values and to reveal the relationship between blood glucose and blood pressure values and data such as age, weight and height.

## Burak YAMAN

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Türkiye  
E-posta:burakyaman810@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1870-9697>

**Materials and methods:** 190 volunteers living in the city of Gaziantep in the adult age group that have not any known disease were randomly selected and fasting blood glucose and blood pressure measurements were carried out. Fasting blood glucose was measured with a glucometer by taking capillary blood, and blood pressure was measured from the brachial artery with a manual sphygmomanometer.

**Results:** Of the volunteers, 45.8% were men and 54.2% were women. 74.2% of the volunteers were in the 19-34 age range, 20.5% were in the 35-54 age range, 4.2% were in the 55-64 age range, and 1% were in the 65-79 age range. While blood pressure values were above normal in 25.8% of the volunteers, 6.3% of them had blood sugar levels above normal. The blood pressure values of 41.7% were also above normal of those whose fasting blood sugar was higher than normal. A statistically significant positive correlation was found between fasting blood sugar and diastolic blood pressure.

**Conclusions:** The causes and mechanisms of diabetes and hypertension are similar and trigger each other. In this study, it was revealed that diastolic blood pressure values were also correlated with the increase in fasting blood sugar levels. Regular blood sugar and blood pressure monitoring in healthy adults can prevent complications that may occur.

**Keywords:** Blood glucose, blood pressure, hypertension

Diyabet ile hipertansiyon tüm dünyada ve ülkemizde artarak devam eden bir halk sağlığı sorunudur (1-2). Diyabet; insülin salınımında, insülinin dokulardaki etkisinde veya bunların her ikisinde birlikte ortaya çıkan patolojiler sonucu yüksek kan şekeri seviyeleri ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (3). Diyabet vakalarının büyük bir kısmı (%85-90) temelde insülin etkisizliği sonucu oluşan tip 2 diyabettir (4). Yüksek kan şekeri ile kan basıncı; koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay gibi akut ölümcül hastalıklara neden olmakla birlikte kronik komplikasyonlara da yol açmaktadır. Örneğin diyabetik retinopati, mikrovasküler kaynaklı körlüğün birinci nedenidir (5). Yorgunluk, cilt kuruluğu, iştah artışı ya da iştahta azalma, polidipsi, poliüri, kilo kaybı ya da aşırı kilo alımı, bulanık görme, ayaklarda parestezi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit ve kaşıntı, diyabetin klinik bulgu ve belirtileri arasındadır (3).

Bununla birlikte hiçbir belirti vermeden de seyredebilir ve tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir (6). Bu nedenle özellikle risk gruplarında diyabet taraması toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Hipertansiyon; çoğunlukla idiyopatik olarak tanımlanan, dünya nüfusunun yaklaşık %25'ini etkileyen (5), %10-15'i tedaviye dirençli olabilen (7) ve kalp krizi inme gibi ölümcül komplikasyonlarının yanında yorgunluk, baş ağrısı, erektil disfonksiyon gibi yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen bulgulara yol açabilen kronik bir hastalıktır (1). Erken teşhis durumunda uygun tedavi planlanmasıyla etkili düzeyde olumlu sonuçlar elde edilebilir.

Bu çalışmada Gaziantep şehir merkezinde yaşayan bilinen hastalığı olmayan sağlıklı yetişkin yaş grubunda kapiller kan şekeri ve brakial arter kan basıncı ölçümleri hedeflenmiştir. Bu çalışmanın amacı Gaziantep ilinde yaşayan kişilerde kan şekeri ile kan basıncı ölçümü yaparak toplumun diyabet ve hipertansiyon hastalıkları açısından taranmasını sağlamak ve açlık kan şekeri ile kan basıncı değerleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Gaziantep şehrinde yaşayan yetişkin yaş grubundaki bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, düzenli herhangi bir ilaç kullanmayan 190 gönüllü

randomize yöntemle seçilerek açlık kan şekeri ve kan basıncı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bilinen herhangi bir hastalığı olan, düzenli herhangi bir ilaç kullanan, sigara ya da alkol kullanan veya 18 yaş altında bulunan bireyler çalışma dışında tutulmuştur. Ağırlık, boy ve yaş değerleri gönüllülerin beyanı ile elde edilmiş ve dijital ortamda kaydedilmiştir.

### Etik Onam

Çalışmamızda Helsinki bildirgesine uyularak, çalışmamıza katılan tüm olgulardan yazılı onam alınmıştır. Etik Kurul izni Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 30.6.2021 tarihli, 196 protokol numaralı kararı ile alınmıştır. Gaziantep şehir merkezinde yaşayan bilinen hastalığı olmayan sağlıklı yetişkin yaş grubunda kapiller kan şekeri ve brakial arter kan basıncı ölçümleri hedeflenmiştir.

### Kapiller kandan kan şekeri tayini

Kan şekeri ölçüm verileri pasif elin 3. ya da 4. parmağından alınan kapiller kandan On-Call Plus marka glikometre ile sabah saat 08:45'te ölçülerek elde edilmiştir. Kan alırken ilk damla kuru bir pamukla temizlenmiş ve daha sonraki kan damlasından kan şekeri ölçümü gerçekleştirilmiştir. Açlık kan şekeri 60-100 mg/dL ölçülen gönüllüler normal, 100-126 mg/dL değerinde ölçülen gönüllüler bozulmuş açlık şekeri, 126 mg/dL ve üstü ölçülen gönüllüler ise diyabet olarak değerlendirildi (8). Ayrıca bozulmuş açlık şekeri ve diyabet grubunun kan şekeri ölçümleri, normalin üstü olarak gruplandırıldı.

### Brakial arter kan basıncı ölçümü

Brakial arter kan basıncı ölçümü sabah saat 08:30'da manuel kan basıncı ölçüm cihazı ve steteskop kullanılarak korotkof seslerinin dinlenmesiyle elde edilmiştir. Kan basıncı ölçümü öncesinde hastanın en az 5 dk oturarak dinlenmesi ve son 30 dk. içerisinde çay, kahve gibi uyarıcı içecekleri tüketmemesi istenmiştir. Kan basıncı değeri, 90- 120/ 60-80 aralığında olan bireylerin kan basıncı normal, bu değerlerin üstünde olanlar ise normalin üstü olarak değerlendirildi. Ayrıca Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu'na uygun olarak arteriyel kan basıncı 120-140/80-90 olan bireyler prehipertansiyon, 140-160/90-100 olan bireyler evre 1

hipertansiyon, 160-180/ 100-110 olan bireyler ise evre 2 hipertansiyon olarak evrelendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışma, 190 gönüllünün katılımıyla yürütülmüştür. Tüm veriler, IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılarak analizi edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) verilmiştir. Veriler değerlendirilirken; sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için parametrik testler, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için non-parametrik testler uygulanmıştır. İki bağımsız kategorik değişken arasında ilişki olup olmadığı Pearson ki kare ve Likelihood testleri ile analiz edilmiştir. İki bağımlı sayısal değişkenin korelasyon analizine ise Spearman korelasyon testi ile bakılmıştır.

### BULGULAR

Açlık kan şekeri ve kan basıncı değerleri 190 yetişkin bireyde ölçüldü. Gönüllülerin %45.8'i erkek, %54.2'si ise kadındı. Erkek ve kadın grubunda yaş, boy, kilo, açlık kan şekeri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri Tablo 1'de yer almaktadır.

**Tablo-1: Bireylerin cinsiyete göre yaş, kilo, boy, açlık kan şekeri ve kan basıncı değerleri.**

	Erkek	Kadın	Genel	p değeri
Yaş (Median, min. - max.)	24 (18-63)	25 (18-79)	24.5 (18-79)	p>0,05 (Mann witney u)
Kilo (Median, min. - max.)	73 (56-120)	63 (43-110)	70 (43-167)	p<0,001 (Mann witney u)
Boy (Ort. ± S.H.)	177,3 ± 0,72	164,37± 0,61	169,82 ± 0,82	p<0,001  (Student t)
Açlık kan şekeri (Median, min. - max)	88(71-110)	86 (69-224)	86 (69-224)	p>0,05  (Mann witney u)
Sistolik kan basıncı (Median, min. - max.)	120 (90-140)	120 (90-140)	120 (90-140)	p>0,05  (Mann witney u)
Diastolik kan basıncı (Median, min. - max.)	80 (60-95)	80 (60-110)	80 (60-110)	p>0,05  (Mann witney u)

Kan şekeri seviyesinin normalin üstü olma durumu kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu (Tablo 2, p = 0,036, Odds oranı: 4,57, risk: 1,08, Pearson ki kare).

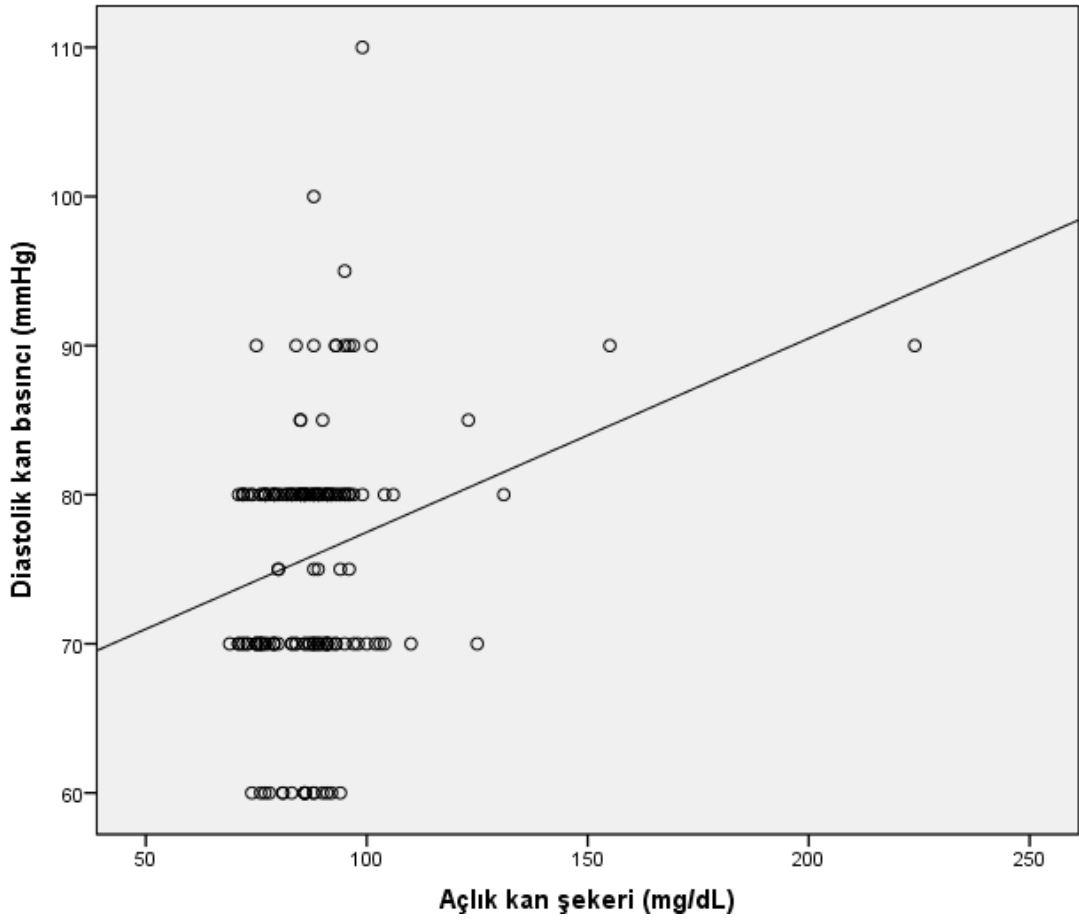
**Tablo-2: Bireylerin kan şekeri seviyesi ve cinsiyete göre dağılımı**

	Erkek	Kadın	Toplam
Gönüllü	87 %45,8	103 %54,2	190
Kan şekeri normal	85 % 97,7	93 % 90,3	178
Kan şekeri normalin üstü	2 % 2,3	10 %9,7	12
p = 0,036, Odds oranı: 4.57, risk: 1,08, Pearson ki kare			

Kan basıncı seviyesinin normalin üstü olma durumu kadınlarda ve erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmadı (  $p>0,05$ , Pearson ki

kare). Gönüllülerin açlık kan şekeri değerleri ile diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon bulundu ( $p=0,011$ ,  $r=0,184$ , Spearman, Şekil 1).

**Şekil:1** Açlık kan şekeri-diyastolik kan basıncı ilişkisi



Kan şekeri seviyesi normalin üstünde olan gönüllülerde kilo, boy ve yaş parametreleri bakımından kan şekeri seviyesi normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi. Yüksek kan şekeri olan bireylerin kilo ve yaş değerleri de daha yüksekken boy seviyesi kan şekeri normal seviyede olan bireylere göre daha düşük değerde olduğu tespit edildi (Tablo 3).



**Tablo-3:** Kan şekeri seviyesine göre oluşturulan grupların boy, kilo ve yaş karşılaştırması

Kan şekeri	Normal	Yüksek	p değeri
Boy (cm)	169 (152-195)	160 (150-185)	0,021(Mann witney U)
Kilo (kg)	69 (43-120)	82.5 (50-114)	0,017 (Mann witney U)
Yaş	24 (18-79)	49.5 (19-64)	0,004 (Mann witney U)

Kilo, boy ve yaş yönünden kan basıncı seviyesi normal olan bireyler ile yüksek olan bireyler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4).

**Tablo-4:** Kan basıncı seviyesine göre oluşturulan grupların boy, kilo ve yaş karşılaştırması

Kan basıncı	Normal	Yüksek	p değeri
Boy (cm)	170.4±0.78	169.9±1.25	p>0.05 (Student t testi)
Kilo (kg)	69 (45-114)	70 (43-120)	p>0.05 (Mann witney U)
Yaş	24(18-58)	26(18-79)	p>0.05 (Mann witney U)

19-34, 35-54, 55-64, 65 ve üstü yaş gruplarında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (  $p>0.05$  (Likelihood)). Araştırmaya katılan gönüllülerin 3'üne diyabet tanısı konmuş 9'una bozulmuş açlık şekeri tanısı konulmuştur. Geriye kalan 178 gönüllünün kan şekeri seviyesi normal bulunmuştur. Gönüllülerin sadece 1'i evre 2 hipertansiyon, 2'si evre 1 hipertansiyon ve 48'i prehipertansiyon tanısı almıştır.

19-34, 35-54 ve 55-64 yaş grupları arasında kan şekeri seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde ilişki tespit edilmiştir. Yaş grupları arasında yaş yükseldikçe kan şekeri seviyesi yüksek olan birey sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir (Tablo 5, 6, 7).

**Tablo-5: Kan şekeri seviyesine göre oluşturulan grupların yaş aralığı karşılaştırması**

Yaş aralığı	Normal	Normalin üstü	Toplam
19-34	138 %97.9	3 %2.1	141
35-54	35 %89.7	4 %10.3	39
p=0.037, Odds oranı = 5.26, Likelihood			

**Tablo-6: Kan şekeri seviyesine göre oluşturulan grupların yaş aralığı karşılaştırması**

Yaş aralığı	Normal	Normalin üstü	Toplam
35-54	35 %89.7	4 %10.3	39
55-64	3 %37.5	5 %62.5	8
p=0.002, Odds oranı = 14.58, Likelihood			

**Tablo-7: Kan şekeri seviyesine göre oluşturulan grupların yaş aralığı karşılaştırması**

Yaş aralığı	Normal	Normalin üstü	Toplam
19-34	138 %97.9	3 %2.1	141
55-64	3 %37.5	5 %62.5	8
p=0.000002, Odds oranı: 76.67, Likelihood			

35 yaşından genç yetişkin bireylerde kan basıncı değeri 35-54 yaş aralığında bulunan gönüllülere göre 2,16 kat daha fazla normal görülmüştür (Tablo 8).

**Tablo-8: Kan basıncı seviyesine göre oluşturulan grupların yaş aralığı karşılaştırması**

Yaş aralığı	Normal	Normalin üstü	Toplam
19-34	112 %79,4	29 %20,6	141
35-54	25 %64,1	14 %35,9	39
p = 0,047, Odds oranı: 2,16, Pearson ki kare			

## TARTIŞMA

Araştırmamıza katılan gönüllülerin %25,8'inde kan basıncı değerleri normalin üstünde bulunmuştur. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından 2016 yılında

yayınlanan rapora göre hipertansiyon prevalansı %29 olarak belirtilmiştir (9). Dünya sağlık örgütü 2014 yılında diyabet prevalansını %8,5 olarak rapor etmiştir (10). Araştırmamızda ise kan şekeri seviyesi gönüllülerin

%6,3'ünde normalin üstünde bulunmuştur. Bu farklılıkların nedeni araştırmamızın örneklem grubunda genç yetişkin bireylerin yoğun olarak bulunması olabilir. Nitekim araştırmamızda yaş ortalaması değerleri kan şekeri normalden yüksek olan bireylerde anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Araştırmamızda kan şekeri seviyesi normalden yüksek olan bireylerde kan şekeri normal olanlara göre kilo değerleri yükselirken boy değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür.

Kanda yüksek seyreden kan şekeri düzeyi, şekerin proteinlerin aminoasitlerine bağlanmasıyla ilerlemiş glikozilasyon son ürünü (advanced glycosylation end product, AGE) oluşmasına yol açar. Non enzimatik glikozilasyon mekanizması ile oluşan bu son ürünler ile glikozillenen arter çeperinde bulunan kollajen ve elastik doku elastik yapısını kaybeder ve damarlarda sertliğe yol açar. AGE kolesterol ile bağlanırsa ateroskleroz, kandaki immunglobulinler ile bağlanırsa immunsupresyon tablosu ortaya çıkar. Bu süreç klinikte diyabetin komplikasyonları olarak kendisini göstermektedir. Yüksek seyreden kan şekeri ile oluşan AGE etkilerinin hipertansiyona yol açtığı rapor edilmiştir. (6). Tip 2 diyabet hastalarında Hba1c seviyesi ile maskeli hipertansiyonun ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada maskeli hipertansiyon görülme sıklığı Türk popülasyonda %41,6 olarak rapor edilmiş ve yine aynı çalışmada Hba1c ile gece kan basıncı ölçüm seviyeleri ilişkili bulunmuştur (11). Bizim araştırmamızda da gönüllülerde kan şekeri seviyesi ile diastolik kan basıncı değerleri pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Hong Kong kardiyovasküler risk faktörü sıklığı araştırmasına göre diyabetli hastaların sadece % 42'si normal kan basıncı değerine sahipken hipertansiyonlu hastaların sadece % 56'sı normal glikoz toleransına sahiptir (12-13). Amerika'da tip 1 diyabet hastalarının %30'unun, tip 2 diyabet hastalarının ise %50-80'inin hipertansiyon tanısı da aldığı raporlanmıştır (14). Prospektif bir kohort araştırmasında tip 2 diyabet hastalarında hipertansiyon görülme sıklığının normale göre 2,5 kat arttığı belirlenmiştir (15). Bir başka çalışmada ise dirençli hipertansiyon tanısı alan hastalarda diyabet, obezite gibi koroner hastalık riskini artıran hastalıkların oluşma risklerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (7).

Yaşam tarzı değişikliği ile hem diyabet hem de hipertansiyon kontrol altına alınabilir (16-19). Bu durum her iki hastalığın etiyofizyopatolojisindeki benzerliklere ışık tutmaktadır. Yüksek kan basıncı kronik inflamasyon (20) ve endotelial disfonksiyon (21) ile ilişkilidir (22). Bununla birlikte kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyon aynı zamanda diyabet riskini de etkilemektedir (22).

## SONUÇ

Bu araştırmada, kan şekeri seviyesinin diastolik kan basıncı değeriyle pozitif yönde korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca kan şekeri seviyesi boy ile ters orantılı olarak seyrederken kilo ve yaş artışı ile birlikte artış göstermektedir. Kan şekeri regülasyonu bozulan bireylerin kan basıncı değerleri de bozulabilir ve bu durum ek kardiyovasküler hastalıklara davetiye çıkarabilir. Kan şekeri yüksek seyreden bireylerin, kan şekeri normal seyreden bireylere göre yüksek kan basıncı ve dolayısıyla bununla ilişkili komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıdığı sonucuna varılabilir.

## Yazar katkıları

Bu çalışmanın konsept, tasarım, denetim, finansman, materyaller, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür tarama, orijinal taslak yazma, inceleme ve revizyon ve yazılım ve görselleştirme aşamaları Burak Yaman tarafından gerçekleştirilmiştir.

## Teşekkür

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinden Zeynep Gemicioğlu, Merve Akçabay, Nur Albayram ve Metehan Kamalak'a yardımları için teşekkür ederim.

Etik Onam: Etik Kurul izni Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 30.06.21 tarihinde 196 numaralı karar ile alınmıştır.

## Çıkar Çatışması beyanı

Yazarın bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır. Bu çalışma 7. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi'nde 2021 yılında sözlü olarak sunulmuştur.













## KAYNAKLAR

1. Elliott WJ. Systemic Hypertension. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Apr 13];32(4):201–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398315/>
2. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [Internet]. Vol. 14, *Future Cardiology*. Future Medicine Ltd.; 2018 [cited 2021 Apr 13]. p. 491–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409037/>
3. Taslipinar A, Corakci A, Kaya A, Uysal AR. *TURKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017* [Internet]. 2017. 148 p. Available from: [http://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet\\_tani\\_ve\\_tedavi\\_\\_kitabi.pdf](http://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_tani_ve_tedavi__kitabi.pdf)
4. Beyhan Y, Kalaycı M. Tip 2 diyabetli bireylerin metabolik kontrollerinin diyabet güçlendirme ölçeği ile değerlendirilmesi. *Zeugma J Heal Res*. 2021;3(1):20–6.
5. Özgül U, Şengül A, Koçkar A, Yüzbaşıoğlu E, Rasier R. Diyabetik ve Hipertansif Hastalarda Retina Sinir Lifi Düzeylerinin Optik Koherens Tomografi ile Ölçümü. *Ret Vit* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 7];28:275–8. Available from: <https://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=473246fb-77eb-4907-85b9-12fe44e9f929%40sessionmgr103>
6. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of Diabetes Mellitus [Internet]. Vol. 27, *Critical Care Nursing Quarterly*. Lippincott Williams and Wilkins; 2004 [cited 2021 Apr 13]. p. 113–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15137354/>
7. Oliveras A, De La Sierra A. Resistant hypertension: Patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes [Internet]. Vol. 28, *Journal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group; 2014 [cited 2021 Apr 13]. p. 213–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985879/>
8. Bhat RK, Deo G, Mavathur R, Srinivasan TM. Correlation of Electrophotonic Imaging Parameters With Fasting Blood Sugar in Normal, Prediabetic, and Diabetic Study Participants. *J Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 5];22(3):441–8. Available from: [/pmc/articles/PMC5871158/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409037/)
9. Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, Zhang G, Kruszon-Moran D. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 5];(289). Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db289\\_table.pdf#2](https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db289_table.pdf#2).
10. WHO. *GLOBAL REPORT ON DIABETES WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global report on diabetes* [Internet]. WHO Press; 2016 [cited 2022 Sep 5]. 1–88 p. Available from: [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html)
11. Yaman B, Açıköz E, Kadri AÇIKGÖZ S, Çengel A, Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Y, Yurtarlan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi D, et al. Klinik Araştırma Uncontrolled Type 2 Diabetes Increase Masked Hypertension Kontrolsüz Tip 2 Diyabet Maskeli Hipertansiyon Sıklığını Artırıyor. *Kardiyoloji*. 2019;26(1):38–44.
12. Cheung BMY. The hypertension-diabetes continuum. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Aug 25];55(4):333–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422737/>
13. Cheung BMY, Li C. Diabetes and Hypertension: Is There a Common Metabolic Pathway? *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Aug 25];14(2):160. Available from: [/pmc/articles/PMC3314178/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422737/)
14. Landsberg L, Molitch M. Diabetes and hypertension: Pathogenesis, prevention and treatment. In: *Clinical and Experimental Hypertension* [Internet]. Clin Exp Hypertens; 2004 [cited 2021 Aug 25]. p. 621–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15702616/>

15. T W Gress , F J Nieto, E Shahrar, M R Wofford FLB. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Mar 30 [cited 2021 Aug 25];342(13):905–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738048/>
16. Pan X, Li G, Hu Y, Wang J, Yang W, An Z, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 [cited 2021 Aug 25];20(4):537–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9096977/>
17. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: The Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* [Internet]. 2005 Jan [cited 2021 Aug 25];54(1):158–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616024/>
18. Cederholm J, Wibell L. The relationship of blood pressure to blood glucose and physical leisure time activity. A study of hypertension in a survey of middle-aged subjects in Uppsala 1981-82. *Acta Med Scand* [Internet]. 1986 [cited 2021 Aug 25];219(1):37–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3953315/>
19. Parker E, Schmitz K, Jacobs D, Dengel D, Schreiner P. Physical activity in young adults and incident hypertension over 15 years of follow-up: the CARDIA study. *Am J Public Health* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Aug 25];97(4):703–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329668/>
20. Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM, et al. Inflammation and Hypertension: The Interplay of Interleukin-6, Dietary Sodium, and the Renin–Angiotensin System in Humans. *Am J Hypertens* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2021 Sep 16];24(10):1143–8. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article/24/10/1143/281962>
21. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Reports* 2000 21 [Internet]. 2000 [cited 2021 Sep 16];2(1):64–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-000-0061-8>
22. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 6;66(14):1552–62.

# Protective Role Of Darbepoetin In Cisplatin-Induced Ototoxicity

SİSPLATİNE BAĞLI OTOTOKSİSİTEDE DARBEPOETİNİN KORUYUCU ROLÜ

 Asuman Feda BAYRAK<sup>1</sup>,  Yüksel OLGUN<sup>2</sup>,  Hande Evin ESKİCİOĞLU<sup>3</sup>,  Selen KUM ÖZŞENGEZER<sup>4</sup>,  Efe SERİNAN<sup>4</sup>,  Efsun KOLATAN<sup>5</sup>,  Hasan Oğuz ÇETİNAYAK<sup>6</sup>,  Günay KIRKIM<sup>3</sup>,  Safiye AKTAŞ<sup>4</sup>,  Osman YILMAZ<sup>5</sup>,  Nur OLGUN<sup>7</sup>,  Zekiye ALTUN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Odyometri Programı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>7</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** It was aimed to evaluate in-vivo whether darbepoetin-alpha (DPO) application has a preventive role in the cisplatin-induced ototoxic effect.

**Materials and Methods:** In the study, four groups were formed using 28 Wistar albino rats. Group 1 (intraperitoneal) IP saline given control group, Group 2 cisplatin (16mg/kg IP single dose), Group 3 DPO (25 µg/kg IP), and Group 4 is the group in which a single dose of 25 µg/kg IP DPO was administered 24 hours before and half an hour after cisplatin administration. Distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and brainstem auditory evoked potentials (BAEP) were performed on rats before agent administration and on the 7th day of the experiment. After hearing measurements, the rats were sacrificed. Apoptotic cell death in ear tissue, caspase-3, -8, -9 expression, Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) expression levels, antioxidant Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2) - like 2) and related Heme oxygenase-1 (HO-1), NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1) were studied by immunohistochemical method. Serum glutathione (GSH) and anti-inflammatory TNF-α and IL-1β protein levels were determined using ELISA kits.

**Results:** The hearing loss was detected at all frequencies showing ototoxic effects compared to control in hearing measurements with cisplatin application. In the examinations performed at the immunohistochemical tissue level, structural changes in the inner ear, necrosis, and necroptosis in the brain and nerve tissues were detected in the cisplatin-administered group. The preventive effects of darbepoetin on the inner ear and brain damage induced by cisplatin are detected by apoptotic protein expressions and oxidative stress-related markers, iNOS and nNOS, Nrf-2 and related HO-1, NQO1, serum GSH, and TNF-α and IL-1β proteins.

## Asuman Feda BAYRAK

İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Bölümü, İzmir, Türkiye

E-posta: fedabayrak@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-8403-3018>

**Conclusion:** In this study, the protective effects of DPO in ototoxicity caused by cisplatin were demonstrated by reducing apoptosis, increasing antioxidant Nrf-2 and target proteins and glutathione levels, and through anti-inflammatory proteins.

**Keywords:** Darbeoetin, Cisplatin, Ototoxicity, Nrf2, antioxidant system

### ÖZ

**Amaç:** Darbeoetin-alfa (DPO) uygulamasının sisplatine bağlı ototoksik etkiyi önleyici rolü olup olmadığının in-vivo olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 28 adet wistar albino rat kullanılarak 4 grup oluşturuldu. Grup 1 (intraperitoneal) IP salin verilen kontrol grubu, Grup 2 sisplatin (16mg/kg IP tek doz), Grup 3 DPO (25 µg/kg IP), Grup 4 sisplatin verilmeden 24 saat önce ve verildikten yarım saat sonra 25 µg/kg tek doz IP DPO uygulanan grup. Ratlara ajan uygulamalarından önce ve deneyin 7. gününde distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ve İşitsel uyarılmış, beyin sapı potansiyelleri (ABR) yapıldı. İşitme ölçümleri sonrasında ratlar sakrifiye edildi. Apoptotik hücre ölümü kulak dokusunda kaspaz-3, -8, -9 ve Nrf2 ve Hem oksijenaz-1 (HO-1), NQO1, Glutasyon (GST) gibi Nrf2 ilişkili antioksidan ve iNOS, nNOS ekspresyon düzeyleri immünohistokimyasal yöntemle çalışıldı. Serum glutasyon (GSH) ve anti-inflamatuar TNF-α ve IL-1 protein düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak belirlendi.

**Bulgular:** Sisplatin uygulaması ile işitme ölçümlerinde kontrole göre ototoksik etkileri gösteren tüm frekanslarda işitme kaybı saptandı. İmmünohistokimyasal doku düzeyinde gerçekleştirilen incelemelerde sisplatin uygulanan grupta iç kulakta strüktürel değişiklikler, beyin ve sinir dokularında nekroz ve nekrotoz saptandı. Darbeoetin sisplatinin ortaya çıkardığı iç kulak ve beyin hasarlarını önleyici etkileri hem apoptotik protein ekspresyonları hem de oksidatif stres ile ilişkili belirteçler olan Nrf-2 ve ilişkili HO-1, NQO1, iNOS ve nNOS, GST ve anti-inflamatuar proteinleri üzerinden saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışmada sisplatinin oluşturduğu ototoksitede DPO'nin koruyucu etkileri apoptozun azaltılması, antioksidan Nrf-2 ve hedef proteinler ve glutasyon düzeylerinin artışı yanında anti-inflamatuar proteinler üzerinden geliştiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Darbeoetin, Cisplatin, Ototoxicity, Nrf2, antioxidant system.

Although cisplatin (CDDP) is used to treat many adult and childhood cancers, its ototoxic, neurotoxic, and nephrotoxic side effects require dose adjustment in clinical applications. CDDP causes Corti-organ damage, which starts in the first line cells in the basal fold of the cochlea and progresses to the outer hair cells higher up, and affects the inner hair cells. CDDP ototoxicity occurs due to reactive oxygen species (ROS) and oxidative mitochondrial damage

(1-2). As a result of mediators inducing infiltration of inflammatory cells, fibrocyte damage occurs, and the function of the cochlea is impaired. Although the immune function of the inner ear is crucial in protecting against infectious diseases such as labyrinthitis, immune-related inflammatory responses often lead to cochlear degeneration in the inner ear and permanent hearing loss (3-4-5-6).

Many protective agents are being studied for protection from ototoxicity (7-8-9). There are also studies showing the autoprotective effects of erythropoietin against inner ear damage (10-11-12). Darbeoetin (DPO) is an active synthetic form of erythropoietin with a longer half-life and more effective in-vivo and is an agent used in the treatment of anemia due to cancer treatment and chronic renal failure. It has also been used to treat anemia due to CT in patients with solid tumors (13-14). In addition, it has been reported to be protective against neurotoxicity and nephrotoxicity (15-16-17). However, there is no study in the literature examining the effects of DPO on CDDP-induced inner ear damage and its mechanism. In this study, the effect of DPO on CDDP-induced ototoxicity was investigated based on the neuroprotective properties of DPO detected in previous studies. It has been studied whether DPO is protective in CDDP-induced ototoxicity and whether the possible protective mechanism is related to Nrf2 and its target proteins, apoptosis, and anti-inflammatory proteins.

## MATERIALS AND METHODS

Ethics committee approval (protocol no:16/2016) was obtained from DEU Animal Experiments Local Ethics Committee for the study. 28 Wistar-type Albino female rats, each 6–8 weeks old, average weight 200–250g, reared by inbreeding, were obtained from Dokuz Eylül University Medical Faculty Experimental Animals Research Laboratory (DEUTFDHAL). During the study, the rats were kept at room temperature ( $20 \pm 2$  °C) and in a 12-hour light/dark environment and fed with standard pellet rat chow, allowing them to access water freely. The ears of each rat were inspected by otomicroscopy (Opmi 1, Zeiss, Germany) to remove residues and debris, confirming that there were no visible external ear canal, tympanic, or middle ear anomalies.

### Experimental Groups

Four groups of seven Wistar rats were formed, each randomly selected.

**Group I (n: 7) Control:** Control group treated with physiological saline

**Group II (n: 7) Cisplatin:** Rat group treated with cisplatin (16 mg/kg 1-hour IP infusion) (Single dose) (18)

**Group III (n: 7) Darbeoetin-alpha:** DPO administered rat group (25 µg/kg intraperitoneally (IP) (19).

**Group IV (n: 7) Darbeoetin-alpha-Cisplatin:** Rat group in which a single dose of 25 µg/kg DPO was administered 24 hours before and half an hour after CDDP administration. CDDP (Koçak) was freshly prepared by diluting with physiological saline in each study, and Darbeoetin-alpha (Aranesp, Amgen) was used. Before the auditory functions were evaluated, rats were anesthetized by administering Ketamine hydrochloride (40mg/kg) and Xylazine hydrochloride (5mg/kg) IP.

The hearing functions of all animals in each group were evaluated before agent administration and on the seventh day. Distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and brainstem auditory evoked potentials (BAEP) were tested in each rat as hearing tests.

Animals were sacrificed on the 7th day after agent applications. Apoptotic cell death in ear tissue, cochlea, brain stem regions; caspase 3, 8, 9 levels were studied by immunohistochemical method, Nrf2-related antioxidant such as Nrf2 and Hemoxygenase-1, NQO1, and iNOS, nNOS protein expressions in tissue were studied by immunohistochemical method. Antioxidant glutathione levels and inflammatory protein levels were determined in their serum with rat compatible ELISA kits (Thermo). Each group was evaluated by comparison within itself.

### Evaluation of Auditory Functions

Hearing functions of rats in all groups were evaluated with DPOAE and BAEP tests at the beginning of the study (day 0) and seven days after agent administration. The tests were conducted in quiet rooms. The body temperatures of the rats were maintained at 37°C–38°C. The rats were placed in a lying position on the polyurethane platform, their heads were fixed with tape, and it was ensured that they did not move and that the probe was positioned appropriately. The right and left ears of the rats were measured separately.

The distortion product otoacoustic emission test was tested using the Otodynamics ILO 88 Echoport V6



software programmed version. For the DPOAE test, the ratio between  $f_2$  and  $f_1$  frequencies ( $f_2/f_1$ ) was adjusted to be 1.22. The difference between L1-L2 levels was kept at 10

were recorded in the geometric mean of DPOAE,  $f_1$ , and  $f_2$ . DPOAEs were measured at the  $2f_1-f_2$  frequency. The values obtained with the signal-to-noise ratio of the response greater than 3 dB peSPL at each frequency were considered to have OAE.

Intelligent Hearing Systems Smart EP-10 was used for brainstem auditory evoked potential testing. The BAEP test was performed in alternating polarity at 8,12,16,20, and 32 kHz. Sub-dermal needle electrodes were used during recording. The active electrode was placed on the vertex, the reference electrode was placed on the test ear, and the ground electrode was placed under the opposite ear. Electrode resistances were kept below 1 Kohm. The bioelectrical responses collected by the electrodes were converted from analog to digital at a sampling rate of 31.3 microseconds. In order to narrow the frequency spectrum of the stimulus, a tone burst stimulus with 1000 ms up-and-down time was used with the Blackman envelope. The lowest intensity level, at which the third wave was obtained, was accepted as the hearing threshold of the rat at that frequency. The results of DPOAE and BAEP tests of rat groups were evaluated comparatively within and between groups.

#### Biochemical Analysis

Total GSH in blood and anti-inflammatory TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  protein levels in serum were studied following the working conditions of ELISA kits (Invitrogen). GSH, TNF- $\alpha$ , and IL-1  $\beta$  levels were expressed as micromole/mL and (pg/mL), respectively.

#### Detection of Apoptotic Cell Death in Tissue Samples and Immunohistochemical Analysis

Both ears' cochlea, brain, and brain stem were removed, fixed in formol and decalcified, and embedded in paraffin after tissue follow-up. Sections of 5-micrometer thickness were taken on positively charged slides and evaluated morphologically and histopathologically. Dyeing processes were performed with an automated

dB SPL (L1 = 65 dB SPL, L2 = 55dB SPL). Signal-to-noise ratios at 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, and 8000 Hz

Ventana Discover device. 5 micrometer thick sections prepared on + loaded slides before the procedure were kept in a 37-degree oven for 12 hours. After deparaffinization, fixation, decreasing alcohol series, distilled water, and PBS washing, blocking antibody was applied. At this stage, primary antibodies were kept in the appropriate dilution for 1 hour without washing. After washing with PBS, streptavidin-biotin secondary antibody stages, staining with DAB, and background staining with hematoxylin, the slides were applied with increasing alcohol series and cleared with xylol, covered with entelan and coverslip, and evaluated under the light microscope. Caspase-3 (Bioss), caspase-8 (Bioss), caspase-9 (Bioss), iNOS (Abcam), nNOS (Bioss), Nrf2 (Bioss), HO-1 (Bioss) and NQO1 (Abcam) are the primary antibodies administered .

If inflammation is observed in the tissues examined, it is classified as acute and chronic and scored as mild, moderate, and severe according to its severity. Again, when fibrosis was observed in the examined tissues, Masson's trichrome connective tissue histochemical staining was performed, and fibrosis was graded as mild to moderate.

#### Statistical Analysis

Statistical analysis of the research results was analyzed using the 26.0 version of the Windows statistical program for SPSS at a significance level of  $p < 0.05$ . Since there were more than two groups in the numerical data, the Non-parametric Kruskal Wallis test and the Mann-Whitney-U test with Bonferroni correction were used to compare the binary groups. The Chi-square test was applied to the data we evaluated as yes or no or more or less.

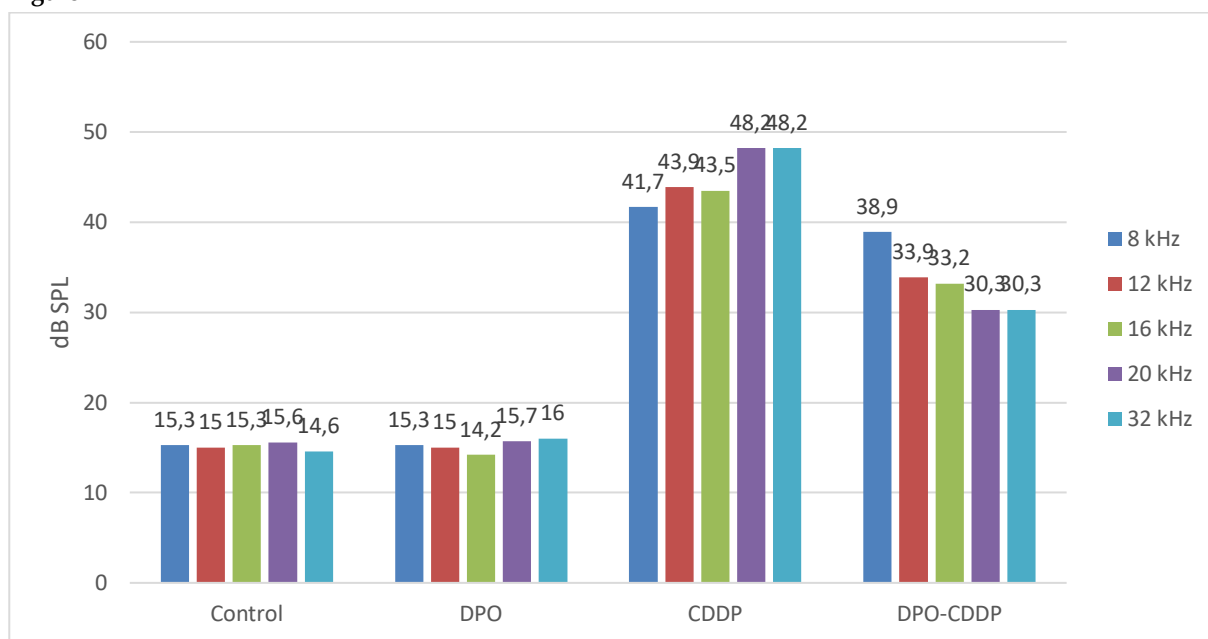
## RESULTS

### Distortion Product Otoacoustic Emission and Brainstem Auditory Evoked Potential Test Results

In all groups, a strong signal-to-noise ratio was detected at all frequencies in the baseline DPOAE test. Signal-to-noise ratio was obtained in the DPOAE test on days zero and seven in the control and DPO groups. No difference was found between the control and DPO groups regarding signal-to-noise ratio in the DPOAE test ( $p>0.50$ ). In the DPOAE test performed on the seventh day in the CDDP applied group, it was observed that the signal-to-noise ratios disappeared at all frequencies. The signal-to-noise ratio was statistically significantly reduced at all frequencies compared to the control group ( $p=0.000$ ). All BAEP measurements were normal on days zero and seven in the control and DPO groups. No difference was found between the control and the DPO groups regarding hearing

thresholds ( $p>0.50$ ). Hearing loss was detected in all frequencies in the BAEP measurements performed on the seventh day in the CDDP group, and it was observed that the hearing thresholds of all frequencies increased statistically significantly compared to the control group ( $p=0.000$ ). BAEP results support the ototoxicity induced by CDDP. In the group in which DPO and CDDP were applied together, hearing loss was detected in all frequencies on the seventh day. Although there is a difference between the hearing thresholds in the baseline and seventh-day measurements, the difference is not statistically significant ( $p=0.24$ ). It suggests that DPO attenuates the ototoxic effect of CDDP and has protective effects (Figure 1).

**Figure-1**



**Figure 1.** Seventh-day BAEP results of all groups. All BAEP measurements were normal in the control and DPO groups. Hearing loss was detected in all frequencies in the CDDP group ( $p=0.000$ ). Although there was a difference between hearing thresholds at all frequencies in the group in which DPO and CDDP were applied together, the difference was not statistically significant ( $p=0.24$ ).

**Biochemical Results**

While serum GSH levels decreased in the CDDP group, there was a slightly significant increase in the DPO added group ( $p<0.05$ ) (Figure 2). While serum TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels increased in the CDDP group, there was a

significant decrease in the CDDP group with added DPO ( $p<0.05$ ) (Figure 3).

Figure-2

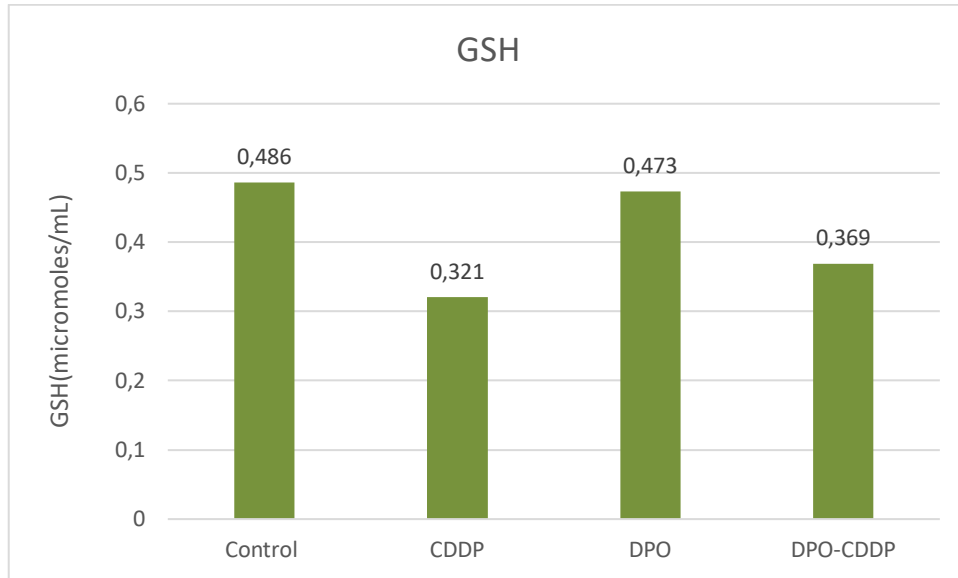
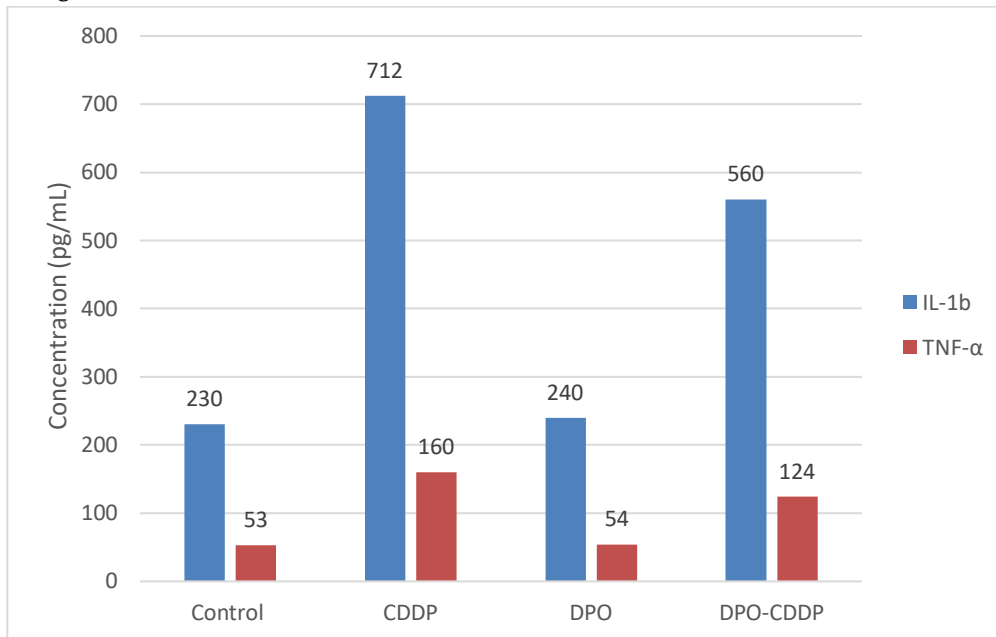


Figure 2. Changing serum GSH values depending on the agents in the groups; While it decreased in the CDDP group, there was a significant increase in the DPO added group ( $p < 0.05$ ).

Figure- 3

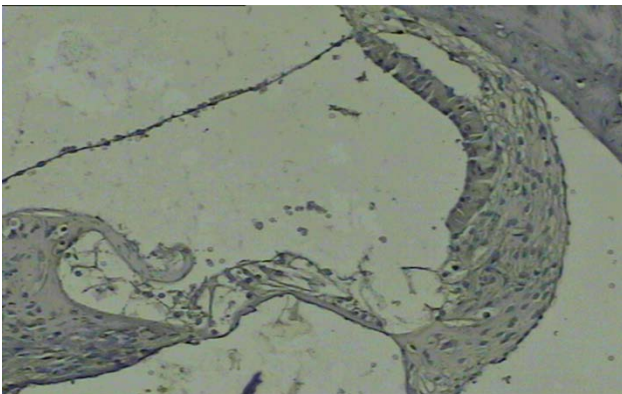


**Figure 3.** It was determined that serum IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels were significantly increased in the CDDP group compared to the control group ( $p < 0.05$ ). It was found to be decreased in the DPO-CDDP group compared to the CDDP group ( $p < 0.05$ ).

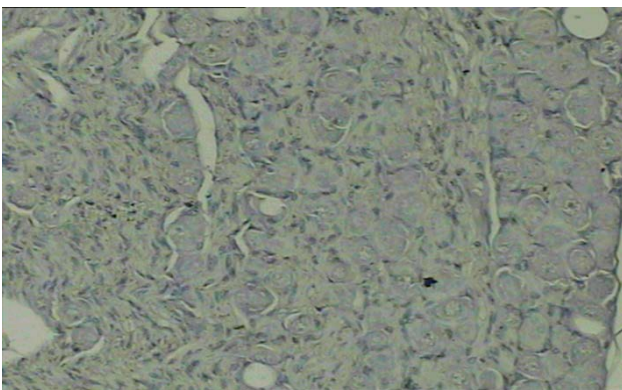
#### Immunohistochemical Results

Immunohistochemically, structural changes in the inner ear, necrosis, and necroptosis in the brain and nerve tissues were lower in the DPO-CDDP group than in the CDDP group. While it was shown that DPO prevents inner ear and brain damage caused by CDDP by apoptotic protein expressions and Nrf-2 and related HO-1, NQO1, which are oxidative stress-related markers, its effects via the nitric oxide system were also detected (Figure 4,5).

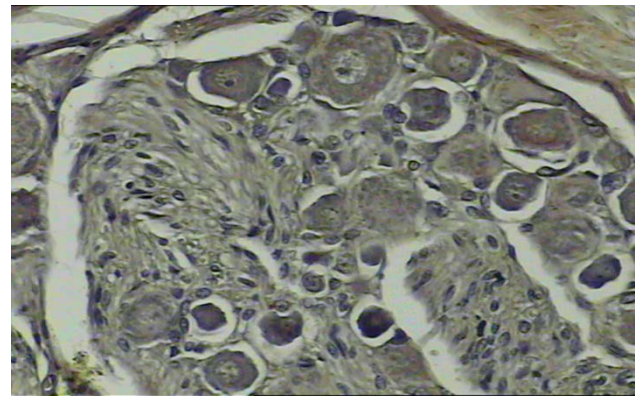
#### Figure-4 a,b,c,d



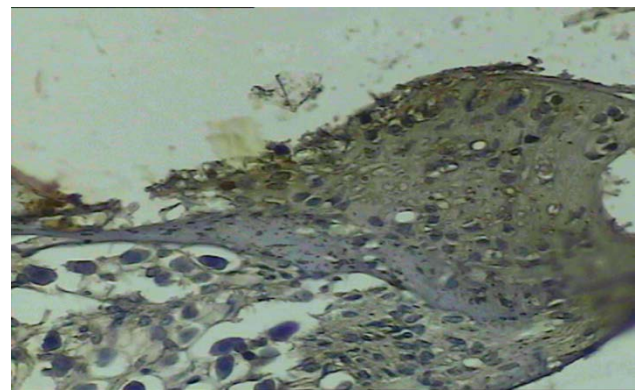
a. The organ of Corti in normal view in the DPO group (x200, HE)



b. The normal SGN in the DPO group (x200, HE)



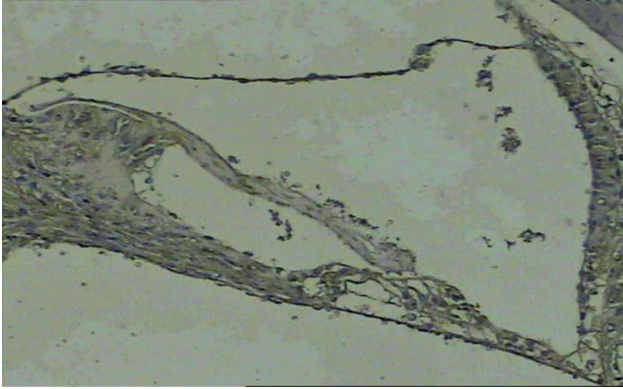
c. Caspase 8 positivity in the spiral ganglion in CDDP group (x400, DAB)



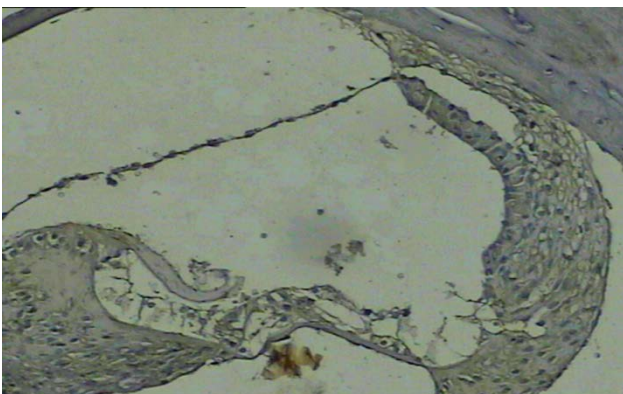
d. Caspase 9 positivity in the organ of Corti in the CDDP group (x400 DAB)

**Figure 4 a-d:** Immunohistochemical results were found to be normal in the control and DPO groups ( $p > 0.05$ ). It supports that DPO alone does not trigger apoptosis or oxidative stress (Figure 3 a,b). When the control group and CDDP group were compared, a significant increase was found in the expression of caspase-8 and caspase-9 in the cochlea ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.046$ , respectively) (Figure 3 c,d).

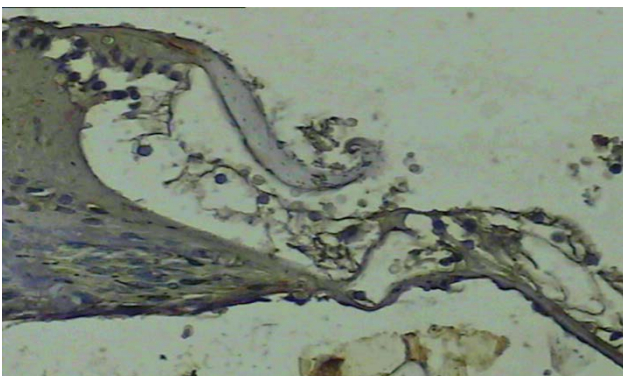
Figure- 5 a,b,c



a. HO-1 positivity in the organ of Corti in the CDDP-DPO group (x400, DAB)



b. NQO1 positivity in the organ of Corti in the CDDP-DPO group (x400, DAB)



c. nNOS positivity in the organ of Corti in the CDDP-DPO group (x400, DAB)

**Figure 5 a-c.** Immunohistochemistry staining images in the DPO-CDDP group. The expression of HO-1 and NQO1 supports that DPO activates the anti-oxidant system, and the nitric oxide system is altered against CDDP-induced oxidative stress ( $p=0.002$ ) (Figure 5 a,b). The slight increase in nNOS expression, which supports CDDP damage in which SGN is seen, is not statistically significant ( $p>0.05$ ) (Figure 5c).

When the control and the DPO-treated groups were compared, no statistical difference was found in the tissues, supporting that DPO alone does not trigger apoptosis or oxidative stress ( $p>0.05$ ).

When the control and CDDP groups were compared, a significant increase was found in the expression of caspase-3, caspase-8, and caspase-9 in the cochlea ( $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.046$ , respectively). Although the slight increase in nNOS expression in the CDDP group was not statistically significant, it supports the CDDP damage seen in the spiral ganglion ( $p>0.05$ ). There was no difference in the expression of iNOS, Nrf2, HO-1, and NQO1 in the CDDP group compared to the control group ( $p>0.05$ ).

When the control and DPO-CDDP groups were compared, no statistical difference was found in caspase-3, caspase-8, and caspase-9 ( $p>0.05$ ). This finding supports the apoptosis-reducing effects of DPO.

In the DPO-CDDP group, signs of increased expression were found in caspase-3, caspase-8, caspase-9, HO-1, NQO1, and nNOS, which indicate CDDP damage. Although the change in caspase-3 and caspase-8 expressions from moderately positive to slightly positive was not statistically significant, it supports that DPO reduces/alleviates CDDP-induced apoptosis ( $p>0.05$ ).

While HO-1 and NQO1 were not expressed in the control, DPO, and CDDP groups, their expression in the DPO-CDDP group supports that DPO activates the antioxidant system against CDDP-induced oxidative stress the nitric oxide system changes ( $p=0.002$ ).

When compared CDDP and CDDP-DPO groups, no difference was found in iNOS and nNOS expressions ( $p>0.05$ ).

Caspase 3, caspase-8, caspase-9, iNOS, nNOS, and Nrf-2 expression were detected at similar levels between these groups ( $p>0.05$ ) (Table 1).

**Table-1**

	Control	CDDP	DPO	DPO-CDDP
Caspase 3	-	++	-	+
Caspase 8	-	++	-	+
Caspase 9	-	++	-	+
iNOS	-	-	-	-
nNOS	-	+	-	+
Nrf-2	-	-	-	-
HO-1	-	-	-	+
NQO-1	-	-	-	+

**Table 1:** Scoring of immunohistochemical results. The primary antibodies administered are caspase 3,8, and 9, iNOS, nNOS, Nrf2, HO-1, NQO1. Ground staining with HE (hematoxylin-eosin), coloring with DAB (di amino benzidine), and grading as mild, moderate, and severe under the light microscope. (- : no expression, + : mild, ++ :moderate, +++:severe)

### Correlation Results

When the correlation analysis between hearing measurements and histopathological findings was made with Spearman's test, hearing measurements between the control and CDDP groups on the 7th day showed a correlation with caspase-3 and caspase-8 expression at all frequencies ( $p<0.05$ ). It was determined that hearing loss and caspase-3 and caspase-8 expression were correlated.

When correlation analysis was performed in CDDP and DPO-CDDP groups, a correlation was found between caspase 3 and caspase-8 expressions at 12, 16, 20, and 32 Hz in hearing tests ( $p<0.05$ ). It was determined that there was a correlation with the change in HO-1, NQO1 at 12, 16, 20, and 32 Hz. ( $p<0.05$ ). Nrf2 expression was correlated with the hearing test only at 20 Hz. ( $p=0.025$ ).

### DISCUSSION

CDDP is a chemotherapeutic agent widely used in many areas, especially in childhood cancers and adults. Ototoxicity that occurs mainly in childhood and the resulting hearing loss suggests a vital need to reduce the side effects of these agents, which are still used intensively. This study was created to elucidate the ototoxicity due to CDDP and DPO's biochemical and molecular mechanisms.

In our study, first of all, it was shown experimentally that the significant change achieved the formation of ototoxicity due to CDDP in hearing tests. In the group in which DPO was applied together with CDDP, hearing loss was detected at all frequencies on the seventh day, but the difference was not statistically significant, suggesting that DPO alleviates the ototoxic effect of CDDP and has protective effects. In studies conducted, the positive protective effects of substances such as N-acetyl-cysteine (20), resveratrol (7), Korean red ginseng (8,21), acetyl L-carnitine (18) to prevent toxicities due to CDDP administration have been shown both in-vitro and in-vivo. Erythropoietin (EPO) is also used as an autoprotective agent against inner ear damage (10-11,22-28). Although EPO is an agent used to treat chronic renal failure and anemia due to cancer treatment, a study conducted in spiral ganglion neuron cell cultures determined that EPO had a significant regenerative effect on inner ear cells (12).

DPO is the active synthetic form of EPO with a longer half-life and is more effective in-vivo, and many studies have been conducted on its neuroprotective effects apart from its erythropoiesis-stimulating effects (17-18,23-24). A review reported that erythropoiesis-stimulating agents have neurodevelopmental improvement effects in preterm and term infants (22). In addition, it has been

reported to be protective against ethanol intoxication-induced neurotoxicity and CDDP nephrotoxicity (16-18).

Similar to the results of our study, in a study examining the effects of L-arginine against CDDP-induced ototoxicity, it was found that besides a decrease in TNF- $\alpha$  levels, an increase in antioxidant levels and an increase in Nrf2/HO-1 (25).

A recent study has features partially similar to ours, and it has been shown that zingerone polyphenol prevents cisplatin-induced cardiotoxicity (20 mg/kg, IP) by reducing lipid peroxidation, oxidative stress, and inflammation (26).

In some studies, the effects of EPO and DPO were compared in-vivo in terms of cerebral hemorrhage, and it was reported that better neuroprotective results were obtained with DPO than with EPO (17). In a study examining the effect of EPO on CDDP ototoxicity in the HEI-OC1 cell line, the regulatory effect of EPO on CDDP ototoxicity was shown in-vitro by acting through an increase in Nrf2, HO-1, and NQO1 expression concerning the Nrf2/antioxidant system, and it is compatible with the results of this in-vivo study we conducted with the use of DPO (27). However, in the in-vivo study of Doğan et al., following the results of our study, while CDDP-induced hearing loss occurred, the addition of EPO inhibited apoptosis and showed a preventive role against CDDP-induced ototoxicity (28). Although there are studies in the literature on the neuroprotective effects of DPO, no study investigates the effects on CDDP ototoxicity. Therefore, this study is the first in-vivo study to show the protective role of DPO in CDDP-induced ototoxicity and the relationship of the protective mechanism with Nrf2 and its target proteins.

Our study determined that DPO given before CDDP application significantly reduced the damage in the cochlea and brain tissues. These protective effects of DPO have been demonstrated by both apoptotic protein expressions and oxidative stress-related markers Nrf-2 and related HO-1 and NQO1. Again, our study revealed that antioxidant glutathione and anti-inflammatory TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  molecules also prevent CDDP-induced ototoxicity of DPO. In this way, the mitigating effect of DPO on the ototoxicity caused by CDDP has been demonstrated at functional, histochemical, and biochemical levels.

## CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

It has been shown that the protective effect of darbepoetin against CDDP-induced inner ear and brain damage is mediated by a decrease in apoptosis, antioxidant system, nitric oxide, and anti-inflammatory system. Since our research is an experimental study, the autoprotective effect of CDDP and DPO application should be considered. However, in the presence of cancer, it is clinically undesirable for the anti-cancer activity of CDDP to decrease or interfere with possible protective agents such as DPO. For this reason, it will be possible to study our study results in further in-vivo experimental animal tumor models and then evaluate them in terms of clinical use.

## Acknowledgments

This study was supported by DEU Scientific Research Projects Coordination Unit (Project no: 2016. KB.SAG.038).

## KAYNAKLAR

1. Rybak L.P., Whitworth C.A., Mukherjea D., Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research* 2007 Apr;226(1-2):157-67.
2. Rybak L.P., Whitworth C.A. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discovery Today* 2005; 10 (19): 1313 – 1321.
3. Van den Berg J.H., Beijnen J.H., Balm A.J.M., Schellens J.H.M. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treatment Reviews* 2006; 32: 390– 397
4. Alam S.A, Ikeda K, Oshima T, Suzuki. M, Kawase T, Kikuchi T, et al. Cisplatin induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea. *Hear Res.* 2000; 141: 28 – 38.
5. Rybak L.P., Husain K., Morris C., Whitworth C., Somoni S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am. J. Otol.* 2000; 21: 513 – 520.
6. Park MS, De Leon M, Devarajan P. Cisplatin induces apoptosis in LLC-PK1 cells via activation of mitochondrial pathways. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 858-865.

7. Olgun Y, Kırkım G, Kolatan E, Kıray M, Bağrıyanık A, Olgun A, et al. Friend or foe? Effect of oral resveratrol on cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope*. 2014 Mar;124(3):760-6
8. Olgun Y, Kırkım G, Altun Z, Aktaş S, Kolatan E, Kıray M, et al. Protective Effect of Korean Red Ginseng on Cisplatin Ototoxicity: Is It Effective Enough? *J Int Adv Otol*. 2016 Aug;12(2):177-183.
9. Borse V, Al Aameri RFH, Sheehan K, Sheth S, Kaur T, Mukherjea D, et al. 1. Epigallocatechin-3-gallate, a prototypic chemopreventative agent for protection against cisplatin-based ototoxicity. *Cell Death Dis*. 2017 Jul 13;8(7)
10. Monge AN, Gassmann M, Bodmer D. Erythropoietin but not VEGF has a protective effect on auditory hair cells in the inner ear. *Cell. Mol. Life Sci*. 2009; 66:3595–3
11. Messier AM, Ohls RK. Neuroprotective Effects of Erythropoiesis Stimulating Agents in Term and Preterm Neonates. *Curr Opin Pediatr*. 2014 April; 26(2): 139–145
12. Berkingali N, Warnecke A, Gomes P, Paasche G, Tack J, Lenarz T, et al. Neurite outgrowth on cultured spiral ganglion neurons induced by erythropoietin. *Hearing Research* 243 (2008) 121–126
13. Forbes CA, Worthy G, Harker J, Kleijnen J, Kutikova L, Zelek L, et al. Dose Efficiency of Erythropoiesis-Stimulating Agents for the Treatment of Patients With Chemotherapy-Induced Anemia: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics* 2014; 36(4):594-610
14. Ehnert S, Freude T, Eicher C, Burkhar B, Martinez JJ, Neumann J, et al. Darbepoetin inhibits proliferation of hepatic cancer cells in the presence of TGF  $\beta$ . *Arch Toxicol*. 2014; 88:89–96
15. Mann C, Lee JH, Liu J, Stammers AM, Sohn HM, Tetzlaff W, et al. Delayed treatment of spinal cord injury with erythropoietin or darbepoetin—A lack of neuroprotective efficacy in a contusion model of cord injury. *Experimental Neurology*. 2008; 211:34–40
16. Seymen P, Aytac E, Esen F, Tel Ç, Demir F, Genç H, et al. Darbepoetin Alpha Ameliorates Neuronal Damage in a Rat Model of Acute Ethanol Intoxication. *International Journal of Neuroscience*. 2013; 123, 99–103
17. Kertmen H, Gürer B, Yılmaz ER, Arikok AT, Kanat MA, Ergüder BI, et al. The comparative effects of recombinant human erythropoietin and darbepoetin-alpha on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *Acta Neurochir*. 2014; 156:951–962
18. Gunes D, Kırkım G, Kolatan E, Güneri EA, Ozoğul C, Altun Z, et al. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin ototoxicity and neurotoxicity. *Chemotherapy*. 2011; 57:186-194.
19. Choi DE, Jeong JY, Lim BJ, Lee KW, Shin YT, Na KR. Pretreatment with Darbepoetin Attenuates Renal Injury in a Rat Model of Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *The Korean Journal of Internal Medicine* Vol. 24, No. 3, September 2009
20. Somdaş MA, Güntürk İ, Balcıoğlu E, Avcı D, Yazıcı C, Özdamar S. Protective effect of N-acetylcysteine against cisplatin ototoxicity in rats: a study with hearing tests and scanning electron microscopy.
21. Kim SJ, Kwak HJ, Kim DS, Choi HM, Sim JE, Kim SH, et al. Protective mechanism of Korean Red Ginseng in cisplatin-induced ototoxicity through attenuation of nuclear factor- $\kappa$ B and caspase-1 activation. *Mol Med Rep*. 2015 Jul;12(1):315-22.
22. Spasojevic SD, Stojanovic VD, Barisic NA, Doronjski AR, Zikic DR, Babovic SM. Neuroprotective effects of hypothermia and erythropoietin after perinatal asphyxia in newborn rats. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(15): 1506–1509
23. Maxwell JR, Ohls RK. Update on Erythropoiesis-Stimulating Agents Administered to Neonates for Neuroprotection. *Neoreviews*. 2019 Nov;20(11):622-635
24. Cruz Navarro J, Pillai S, Ponce LL, Van M, Goodman JC, Robertson CS. Endothelial nitric oxide synthase mediates the cerebrovascular effects of erythropoietin in traumatic brain injury. *Front Immunol*. 2014 Oct 9;5:494
25. Estfanous RS, Elseady WS, Kabel AM, Abd Ellatif RA. Amelioration of Cisplatin-Induced Ototoxicity in Rats by L-arginine: The Role of Nitric Oxide, Transforming Growth Factor Beta 1 and Nrf2/HO-1 Pathway. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Jul 1;21(7):2155-2162.



26. Soliman AF, Anees LM, Ibrahim DM. Cardioprotective effect of zingerone against oxidative stress, inflammation, and apoptosis induced by cisplatin or gamma radiation in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018 Aug;391(8):819-832.
27. Sun C, Yao Y, Zhang C, Tong D, Xie B. EPO Attenuates Cisplatin-Induced Ototoxicity in HEI-OC1 Auditory Cell Via the Nrf2-ARE Signaling Pathway. *Otol Neurotol.* 2019 Aug;40(7):965-971.
28. Doğan E, Olgun Y, Kirkim G, Kolatan E, Ercetin P, Aktas S, et al. The protective effect of recombinant human erythropoietin against cisplatin-induced ototoxicity. *The Journal of International Advanced Otolology.* 02/2015 10(3):205-210. O'Reilly C, Lewis J.D, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systemic review of EEG and MEG studies. *PLoS ONE.* 2017;12:e0175870.

# Paraservikal Blok Altında Yapılan Düşük Basıncılı Endometrial Biyopsilerde Başarısızlık Nedenlerinin Araştırılması

RISK FACTORS OF FAILED PIPELLE BIOPSY

 Sabahattin Anıl ARI<sup>1</sup>,  Ayşe Rabia ŞENKAYA<sup>1</sup>,  İbrahim KARACA<sup>1</sup>,  Deniz ÖZTEKİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Ofis şartlarında uygulanması sebebi ile popüler hale gelen pipelle endometrial biyopsi sonrası histopatolojik tanı yeterli materyal elde edilememesi tekniğin olumsuz yönü olarak öne çıkmaktadır. Çalışmanın amacı pipelle biyopsi başarısızlığının nedenlerini ortaya koymak olarak belirlenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2019-2022 yılları arasında pipelle biyopsi işlemi uygulanan olgular planlanan retrospektif çalışmaya dahil edilmiştir. Belirlenen olguların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gebelik ve doğum sayıları ile doğum tipleri, işlemin tıbbi gerekçesi, işlem öncesi endometrial duvar kalınlıkları, ek hastalıkları, biyopsi başarısızlık nedenleri kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 317 hasta alınmıştır. Olguların median yaşı 45 (min: 35 maks:88) olarak saptanmıştır. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25,06 ( $\pm$ 3,7) olarak bulunmuştur. Materyal alınabilen 315 hastanın 266'sına (%84,4) histopatolojik tanı konulmuştur. 49 (%15,6) hastaya materyal yetersizliği nedeni ile histopatolojik tanı konulamamıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ileri yaş (OR 0,83, %95 CI 0,79-0,88,  $p=0,001$ ), post-menapozal vaginal kanama (PMVK) endikasyonu (OR 20,8, %95 CI 10-43,4,  $p=0,001$ ), endometrial kalınlığın  $<7,5$  mm olması (OR 1,34, %95 CI 1,38-1,51,  $p=0,001$ ), Charlson Comorbidity Index (CCI) skoru yüksekliğinin (OR 0,25, %95 CI 0,16-0,40,  $p=0,001$ ) biyopsi başarısızlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan basamaklı regresyon analiz sonucu yalnızca ileri yaş (OR 0,9, %95 CI 0,85-0,96,  $p=0,001$ ), biyopsi endikasyonunun PMVK olması (OR 18, %95 CI 6,04-53,6,  $p<0,000$ ) ve endometrial kalınlığın  $<7,5$  mm olmasının (OR 1,5 %95 CI 1,2-1,7,  $p<0,000$ ) biyopsi başarısızlığı riskini anlamlı ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.


**Sonuç:** Paraservikal blok altında yapılan pipelle endometrial biyopsilerde ileri yaş, endikasyonun PMVK olması ve endometrial kalınlığın  $<7,5$  mm olması yetersiz örnekleme nedeni başarısızlık riskini arttırmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Endometrial biyopsi, paraservikal blok, örneklem yetersizliği pipelle biyopsi

## Sabahattin Anıl ARI

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim  
Dalı, Türkiye

E-posta: s.anil.ari.md@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2526-6986>

**ABSTRACT**

**Aim:** The inability to obtain sufficient material for histopathological diagnosis after endometrial biopsy with pipelle cannula stands out as the negative aspect of the technique. The aim of the study was determined to reveal the risk factors for pipelle biopsy failure.

**Materials and Methods:** The cases who underwent biopsy with pipelle between 2019-2022 in İzmir Bakircay University, Department of Obstetrics and Gynecology were included in the planned retrospective study. Age, height, weight, body mass index, number of pregnancies and births, types of delivery, indication for the procedure, endometrial wall thickness before the procedure, comorbidities, and causes of biopsy failure were recorded.

**Results:** A total of 317 patients were included in the study. The median age of the cases was 45 (min: 35, max: 88). The mean BMI was found as 25.06 ( $\pm 3.7$ ). Pipelle biopsy failed in 49 (15.6%) patients due to lack of material. Advanced age (OR 0.83, 95% CI 0.79-0.88,  $p=0.001$ ), post-menopausal bleeding as an indication (OR 20.8, 95% CI 10-43.4,  $p=0.001$ ), endometrial thickness  $<7.5$  mm (OR 1.34, 95% CI 1.38-1.51,  $p=0.001$ ), high CCI score (OR 0.25, 95% CI 0.16-0.40),  $p=0.001$ ) was shown to be statistically significantly associated with biopsy failure in univariate logistic regression analysis. The stepwise regression analysis result was only advanced age (OR 0.9, 95% CI 0.85-0.96,  $p=0.001$ ), post-menopausal bleeding as an indication (OR 18, 95% CI 6.04-53.6,  $p<0.000$ ) and endometrial thickness  $<7.5$  mm (OR 1.5, 95% CI 1.2-1.7,  $p<0.000$ ) have been shown to significantly increase the risk of biopsy failure.

**Conclusion:** Advanced age, post-menopausal bleeding as an indication and endometrial thickness  $<7.5$  mm increase the risk of failure due to insufficient sampling in pipelle endometrial biopsies performed under paracervical block.

**Keywords:** Endometrial biopsy, paracervical block, pipelle biopsy, sample failure

Endometrial kanser gelişmiş ülkelerde görülen en yaygın jinekolojik kanserdir (1). Endometrial biyopsi, kanserin erken teşhisi, pre-operatif değerlendirme ve tedavi sürecinde önemli rol oynamaktadır (2). Pipelle kanülü gibi düşük basınçlı endometrial örnekleme cihazları, düşük maliyetleri ve ofis şartlarında uygulanabilir oluşları sayesinde sık tercih edilmektedir (3). Bu yöntemle endometrial alanın %4'ü örneklenebilir ve testin sensitivitesi %97 olarak bildirilmektedir (4). Her ne kadar ofis histeroskopi gibi düşük basınçlı biyopsi yöntemlerinde analjezik yöntemlere gerek duyulmasa da işlem öncesi uygulanan paraservikal blok ile tolerasyon önemli ölçüde artmaktadır (5). Pipelle endometrial biyopsi için ofis şartlarında hızlı bir şekilde uygulanabilmesi ve pahalı olmaması gibi artı yönlerinin yanı sıra bazı

olgularda yeterli örnek elde etmedeki zorluklar olumsuz bir özellik olarak öne çıkmaktadır. Literatür incelendiğinde çeşitli yazarlar tarafından pipelle endometrial biyopsi başarısızlıklarının %10 ile %33 arasında değiştiği bildirilmiştir (6-7). Başarısızlığın birincil nedenleri uterin kaviteye erişememe veya yetersiz örnek elde edilmesi olarak rapor edilmektedir (8). Fakat başarısızlık ile sonuçlanabilecek biopsilerin risk faktörlerini ortaya koyan oldukça az çalışma bulunmaktadır.

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı paraservikal blok sonrası yapılan pipelle endometrial biopsilerin başarısızlık nedenlerinin ortaya konması olarak belirlenmiştir. Böylece başarısızlık riski yüksek kadınlar için tekrarlayan girişimlerin önlenmesi ve tanının daha erken konulmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Bakırçay Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2019-2022 yılları arasında pipelle biopsi işlemi uygulanan olgular planlanan retrospektif çalışmaya dahil edilmek üzere incelenmiştir. Çalışma 28.07.2022 tarihinde 676 karar numarası ile üniversite etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Dahil edilme kriterleri olgunun 35 yaşında büyük olması ve işlemin paraservikal blok altında yapılması olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterleri ise elektronik veya yazılı medikal kayıtlara yeterli oranda ulaşılabilmesi olarak sıralanmıştır.

Belirlenen olguların medikal kayıtları incelenerek hazırlanan olgu rapor formlarına yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gebelik ve doğum sayıları ile doğum tipleri, işlemin tıbbi gerekçesi, işlem öncesi endometrial duvar kalınlıkları, ek hastalıkları, biyopsi başarısızlık nedenleri kaydedilmiştir. Olguların ek hastalıklarının biyopsi başarısızlıkları ile karşılaştırılabilmesi için her olgu için Charlson Comorbidity Index (CCI) hesaplanmıştır (9).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Versiyon 25.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Pipelle endometrial biopsilerin başarısızlık nedenlerinin tanımlanmasında kategorik değişkenler için Chi-square test and Fisher's exact test kullanılmıştır. Student t test normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U test ise normal dağılmayan sürekli değişkenlerin analizinde kullanılmıştır. Pipelle endometrial biopsilerin başarısızlığı ile değişkenler arasındaki ilişki binary logistic regression model ile gösterilmiştir. İlk basamak analizde bağımsız değişkenlerin risk oranları yapılmış sonrasında ise 9 basamaklı regresyon analizi ile değişkenler arasında en önemli risk faktörleri belirlenmiştir. Tüm hipotez testlerinde anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır.

## BULGULAR

Yapılan retrospektif çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 317 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 317 hastadan 2 tanesi için servikal dilatasyon yapılamadığı için planlanan işlem iptal edilmiştir. Olguların median yaşı 45 (min: 35 maks:88) saptanmıştır. Ortalama VKI 25,06 ( $\pm 3,7$ ) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

**Tablo 1.** Demografik veriler

	Ortalama	Median	Standart Sapma	Aralık	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	45,5	45	7,2	53	35	88
VKI* kg/m <sup>2</sup>	25,06	24	3,7	31	19	50
Gravida (n)	2,6	2	1,5	9	0	9
Parite (n)	2,5	2	1,4	9	0	9
Vaginal Doğum (n)	1,9	2	1,7	9	0	9
Sezaryen Doğum (n)	1,6	2	0,4	1	1	2
CCI** Skoru	0,3	0	0,7	5	0	5
Endometrial Kalınlık (mm)	9,3	8	4,4	21	2	23

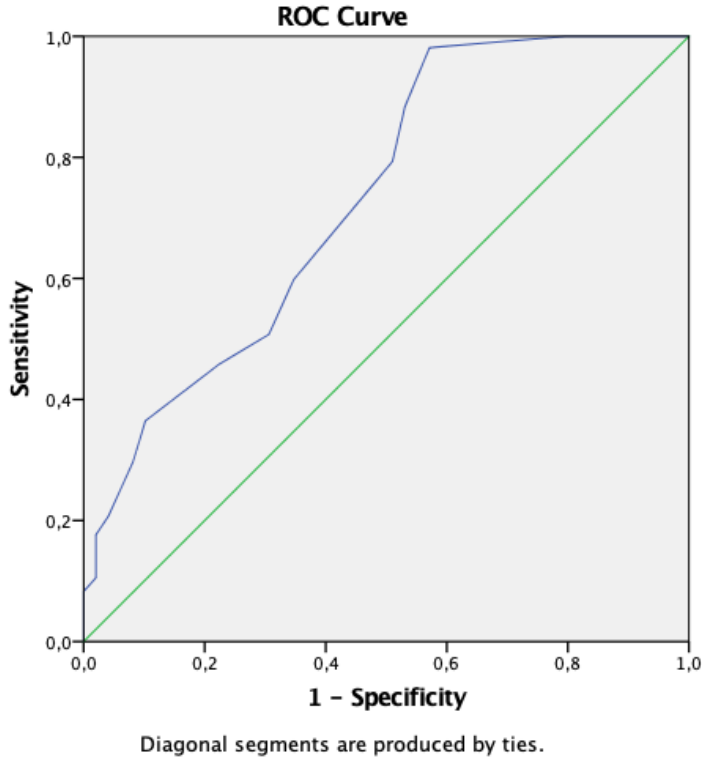
\*VKI: Vücut Kitle İndeksi; \*\*CCI: Charlson Comorbidity Index

Biyopsi endikasyonları post menapozal vaginal kanama (PMVK) (n=54 %17,1) ve anormal vaginal kanama (n=261 %82,9) olarak dağılım göstermiştir. Materyal alınabilen 315 hastanın 266'sına (%84,4) histopatolojik tanı konulmuştur. 49 hastaya materyal yetersizliği nedeni ile histopatolojik tanı konulamamıştır. Materyal eksikliği yüzünden biyopsi başarısızlık oranı %15,6 olarak saptanmıştır. Yetersiz materyal elde edilmesi sonucu biyopsi başarısızlığı görülen olgular incelendiğinde bu

olguların median yaşının 52 (min:40 maks:78) ortalama VKİ 26,6 ( $\pm 3,7$ ) olduğu bulunmuştur. Bu grupta biyopsi endikasyonları PMVK (n=31 %63,2) ve anormal vaginal kanama (n=18 %36,8) olarak dağılım göstermiştir.

Tüm grup değerlendirildiğinde biyopsi başarısızlığı için endometrial kalınlık istatistiksel cut-off değeri 7,5 mm saptanmıştır (AUC 0,730 %95 CI 0,648-0,813) (Şekil 1).

Şekil 1. Endometrial kalınlık ROC analizi

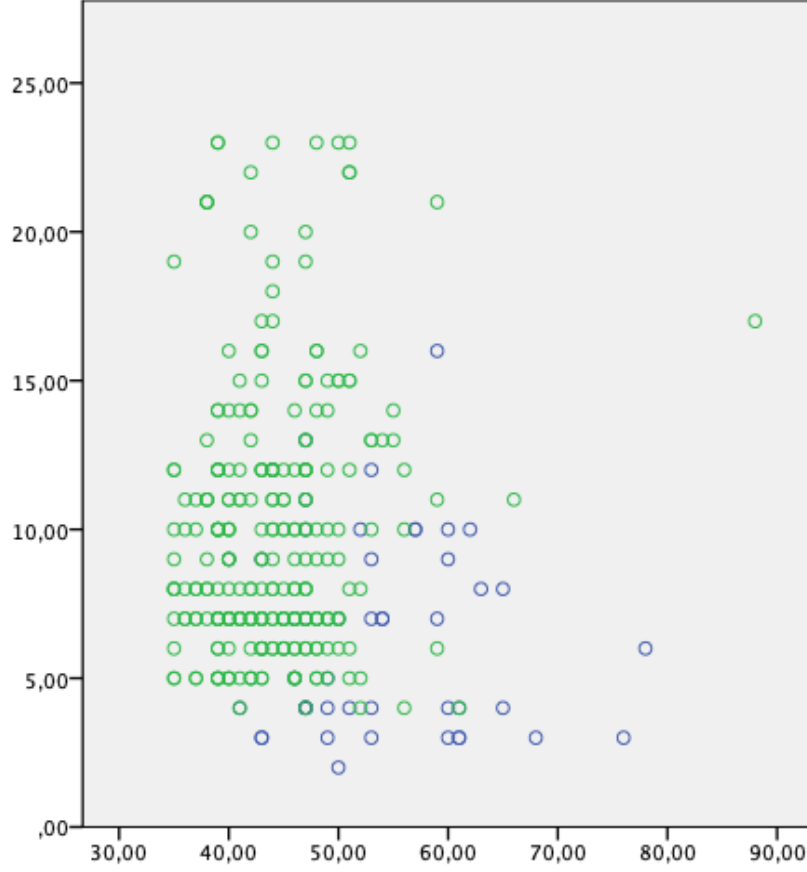


AUC: 0,730 %95 CI 0,648-0,813

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ileri yaş (OR 0,83, %95 CI 0,79-0,88, p=0,001), PMVK endikasyonu (OR 20,8, %95 CI 10-43,4, p=0,001), endometrial kalınlığın <7,5 mm olması (OR 1,34, %95 CI 1,38-1,51, p=0,001), CCI skoru yüksekliğinin (OR 0,25, %95 CI 0,16-0,40, p=0,001) biyopsi başarısızlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan basamaklı regresyon analiz sonucu yalnızca ileri yaş (OR 0,9, %95 CI 0,85-0,96, p=0,001), biyopsi endikasyonunun PMVK olması (OR 18, %95 CI

6,04-53,6, p<0,000) ve endometrial kalınlığın <7,5 mm olmasının (OR 1,5 %95 CI 1,2-1,7, p<0,000) biyopsi başarısızlığı riskini anlamlı ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (Şekil 2).

Şekil 2. Pipelle biyopsi başarısızlığının endometrial kalınlık ve yaşla ilişkisi



\*Yeşil halkalar başarılı biyopsileri, mavi halkalar başarısız biyopsileri simgelemektedir.

VKİ ( $p=0,527$ ), vaginal doğum yapmamış olmak ( $p=0,381$ ) ve ko-morbidite varlığının ( $p=0,538$ ) biyopsi başarısızlığı ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (Tablo 2).

**Tablo2.** Pipelle biyopsi başarısızlık risk faktörleri için lojistik regresyon analizleri

Değişken	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon		P Değeri	Basamaklı Lojistik Regresyon		P Değeri
	OR	%95 CI		OR	%95 CI	
Yaş (yıl)	0,836	0,792-0,882	<b>0,001</b>	0,907	0,855-0,963	<b>0,001</b>
VKI* (kg/m <sup>2</sup> )	0,918	0,855-0,986	0,019	1,378	0,502-3,784	0,527
Gravida (n)	0,857	0,714-1,03	0,127	0,949	0,366-2,462	0,915
Parite (n)	0,847	0,703 -1,02	0,081	0,861	0,639-1,159	0,329
Vaginal Doğum Sayısı (n)	0,850	0,724-0,998	0,049	1,230	0,779-1,941	0,381
Sezaryen Doğum Sayısı (n)	1,68	0,838-3,386	0,143	0,361	0,062-2,113	0,250
PMVK** Nedeniyle Biyopsi	20,877	10037-43,424	<b>&lt;0,000</b>	18,004	6,04-53,61	<b>0,001</b>
Endometrial Kalınlık (mm)	1,341	1.386-1,516	<b>&lt;0,000</b>	1,511	1,270-1,798	<b>0,001</b>
Komorbidite Varlığı	1,316	0,666-2,603	0,43	1,491	0,409-5,437	0,536
CCI*** Skoru	0,257	0,165-0,401	<b>0,001</b>	0,776	0,346-1,757	0,544

\*VKI: Vücut Kitle İndeksi; \*\*PMVK: Post Menopozal Vaginal Kanama; \*\*\*CCI: Charlson Comorbidity Index

## TARTIŞMA

Yapılan retrospektif çalışma sonucunda servikal biyopsi altında pipelle biyopsi yapılan 317 hasta incelenmiş, biyopsi başarısızlık oranı %15,6 saptanmıştır. İleri yaşın, endometrial kalınlığın 7,5 mm altında olmasının ve PMVK endikasyonunun başarısızlık riskini anlamlı ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. Diğer taraftan obezite ve vaginal doğum yapmamış olmanın başarısızlık riskini arttırmadığı gösterilmiştir.

Endometrial biyopsi jinekoloji pratiğinde anormal vaginal kanamanın değerlendirilmesi ve endometrial kanserin dışlanması için sıklıkla uygulanmaktadır (10). Dilatasyon ve küretaj (D&C) ile pipelle biyopsi endometrial örnekleme açısından öne çıkan iki yöntem olarak sıralanabilir. Kazandı ve ark. D&C ve pipelle biyopsi sonuçlarını histerektomi sonuçlarıyla karşılaştırdıkları çalışmalarında iki yöntemin endometrial patolojileri

değerlendirme gücü açısından eşit olduklarını göstermişlerdir (11). Ofis şartlarında gerçekleştirilmesi, düşük maliyeti ve kolay uygulanabilir olması pipelle biyopsileri günümüzde tercih edilmesinin nedenlerinden olmuştur. Avantajlarının yanı sıra bazı olgularda tanı için yeterli örnek alınamaması temel problem olarak öne çıkmaktadır. Biyopsi yetersizliği sonrasında yapılan ikincil işlemlerin sonuçlarını derleyen bir çalışmada alınan örneklerde patoloji saptanma oranı %20 bulunmuş, bu patolojiler arasında da malignite oranının %14 olduğu raporlanmıştır (12).

Literatür incelendiğinde endometrial örnekleme başarısızlıklarını inceleyen oldukça az sayıda çalışma olduğu göze çarpmaktadır. Gordon ve Westgate yaptıkları araştırma sonucunda çalışmamızla uyumlu olarak başarısızlıkların çoğunun örneklem yetersizliği, küçük bir kısmının ise fiziksel erişim kısıtlılığı olduğunu göstermişlerdir (13). Ewies ve ark. operatörün

deneyimsizliği, ağrının tolere edilememesi ve atrofik endometriumun yetersiz örneklemeden sorumlu olabileceğini rapor etmişlerdir (14). Çalışmamıza aldığımız olguların işlemleri paraservikal blok altında yapıldığından tolere edilemeyen ağrı yüzünden yarıda bırakılan ve başarısız biyopsi olarak değerlendirilebilecek olgumuz yoktur. Diğer yandan endometrial kalınlığın 7,5 mm altında olmasının yetersiz örnekleme ilişkili bulunması Ewies ve ark. çalışmasıyla uyumlu gözükmektedir.

2019 yılında yapılan prospektif bir çalışmaya göre yetersiz örneklem oranı %21,4 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada PMVK endikasyonu ile uygulanan biyopsilerdeki başarısızlık oranı ise %35,3 olarak bildirilmiştir (4). Literatürle uyumlu olarak yetersiz örnek sebebi ile biyopsi başarısızlık oranı çalışmamızda %15,6 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı şekilde düzensiz vaginal kanama endikasyonu ile yapılan işlemlerin başarısızlık oranı PMVK sebebiyle yapılanlara göre daha düşüktür (%36,8 vs. %63,2). Ayrıca yukarıda bahsedilen çalışmada ağrı yönetimi için bir metot kullanılmamıştır. Pipelle biyopsi ofis histeroskopi gibi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedir (15). Fakat işlem öncesi kaygı ve işlem sırasında hissedilen ağrının biyopsi başarısını düşürdüğü gösterilmiştir (16). Yaptığımız çalışmaya paraservikal blok altında yapılan biyopsiler dahil edilerek ağrının başarısızlık üzerindeki olası etkisinin kaldırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın tasarımı gereği paraservikal bloğun biyopsi başarısını yükselttiğini söyleyemsek de başarısızlık oranımızın literatürde belirtilen değerlerin altında kaldığını ifade etmek gerekir.

Elsandabesee ve Greenwood yaptıkları araştırmada PMVK gerekçesiyle pipelle biyopsi yapılan 70 olguyu incelemişler ve yetersiz örneklem oranını %47 olarak bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak yukarıda bahsedilen çalışmada yapılan alt analizlerde endometrial kalınlığın 5 mm'den küçük olduğu olgularda (n=45) yetersiz örneklem oranı %73'e çıkmıştır (17).

Çalışmamızda olguların komorbidite varlığının biyopsi başarısına etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Literatüre yeni bir katkı olarak komorbiditenin daha iyi

değerlendirilebilmesi adına her olgu için Charlson Comorbidity Index (CCI) hesaplanmıştır. Yapılan tek değişkenli regresyon analizinde CCI skorunda görülen yüksekliğin biyopsi başarısızlığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Diğer yandan 317 biyopsi işleminde uterin perforasyon gelişmemesi pipelle biyopsinin göreceli güvenilirliği hakkında fikir vermektedir. Çalışmamızın güçlü yönleri olgu sayısı, medikal kayıtlara elektronik ortamda tam olarak ulaşılabilmesi, çalışmanın farklı hasta kayıt sistemlerinde ve farklı hasta gruplarında tekrarlanabilir olması olarak belirtilebilir. Retrospektif tasarım ve biyopsi başarısızlıkları sonrasında takibe gelmeyen olguların olası ikincil işlemleri ve histopatolojik verilerinin elde edilememesi ise çalışmanın zayıf yönleri olarak görülmüştür.

Sonuç olarak paraservikal blok altında yapılan pipelle endometrial biyopsilerde ileri yaş, endikasyonun PMVK olması ve endometrial kalınlığın <7,5 mm olması yetersiz örnekleme nedeni başarısızlık riskini arttırmaktadır. Diğer taraftan VKİ, vaginal doğum yapmamış olmak ve ko-morbidite varlığının biyopsi başarısızlığı ile ilgili olmadığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094–108.
2. Leclair CM, Zia JK, Doom CM, Morgan TK, Edelman AB. Pain experienced using two different methods of endometrial biopsy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):636–41.
3. Sanam M, Majid MMK. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4971–5.
4. Ilavarasi C, Jyothi G, Alva N. Study of the Efficacy of Pipelle Biopsy Technique to Diagnose Endometrial Diseases in Abnormal Uterine Bleeding. *Journal of Mid-Life Health [Internet]*.



- 2019 Apr 1 [cited 2022 Jul 28];10(2):75. Available from: /pmc/articles/PMC6643712/
5. Ari SA, Ari SC, Akdemir A. Effectiveness of paracervical block in endometrial sampling procedures for pain control: a randomized controlled clinical trial. *Ginekologia Polska*. 2022 Jun 3;
  6. de Silva BY, Stewart K, Steven JD, Sathanandan M. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness and endometrial pipelle sampling as an alternative diagnostic procedure to hysteroscopy and dilatation and curettage in the management of post-menopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol*. 1997;17(4):399–402.
  7. Paul F, Dijkhuizen HLJ, Mol BWJ, Brö HAM, Peter A, Heintz M, et al. The Accuracy of Endometrial Sampling in the Diagnosis of Patients with Endometrial Carcinoma and Hyperplasia A Meta-Analysis. 2000;
  8. Gordon SJ, Westgate J. The incidence and management of failed Pipelle sampling in a general outpatient clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39(1):115–8.
  9. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1994 Nov 1;47(11):1245–51.
  10. Machado F, Moreno J, Carazo M, León J, Fiol G, Serna R. Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2003 Jan 1;24(3–4):279–81.
  11. Kazandi M, Okmen F, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Zeybek B, Zekioglu O, et al. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling. *J Obstet Gynaecol*. 2012 Nov;32(8):790–4.
  12. Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an “insufficient” Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1999 Sep 1;78(9):810–2.
  13. Gordon SJ, Westgate J. The incidence and management of failed Pipelle sampling in a general outpatient clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39(1):115–8.
  14. Ewies AAA, Shaaban KAA, Merard R, Zanetto U. Endometrial biopsy in women with abnormal uterine bleeding: inadequate and unassessable categorisation is not clinically relevant. *J Clin Pathol*. 2014;67(8):673–7.
  15. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018 Jul 30;19(1).
  16. Adambekov S, Lopa S, Edwards RP, Bovbjerg DH, Linkov F, Donnellan N. Anxiety and Pain in Patients Undergoing Pipelle Endometrial Biopsy. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 May;135:63S.
  17. Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol*. 2005 Jan;25(1):32–4.

# 48,XY,+7,+21 And 47,XX,+16 Fetal Karyotypes In A Case With Recurrent Pregnancy Loss

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI BULUNAN OLGUDA SAPTANAN 48, XY,+7,+21 VE 47,XX,+16 FETAL KARYOTİPLER

 Mehmet KOCABEY<sup>1</sup>,  Elçin BORA<sup>1</sup>,  Murat Derya ERÇAL<sup>2</sup>,  Tufan ÇANKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

Early pregnancy loss is the outcome of approximately 10% of clinically recognized pregnancies and chromosomal abnormalities are the underlying reason in 50%. In this report we discussed aneuploidy mechanisms and management options based on a couple with recurrent aneuploidies. Thirty-five-year-old female was referred with spontaneous abortion. Quantitative Fluorescent PCR was consistent with trisomy 21 but karyotyping revealed double trisomy of 48,XY,+7,+21. During follow-up, another abortion was diagnosed as 47,XX,+16. Peripheral blood analysis revealed a borderline mosaic 46,XX [95]/45,X[5] karyotype. Her physical examination was normal but abdominal ultrasonography revealed accessory spleen and double ureter in left kidney. We excluded Robertsonian translocations, structural aberrations or trisomic mosaicism as a cause but the borderline 45,X mosaicism may be the triggering factor by decreasing oocyte reserve. Presence of urinary malformation indicates that genitourinary mosaicism may be higher, although ovarian biopsy cannot be performed to determine it. Genetic counseling is vital in management of such cases.

**Keywords:** Aneuploidy, Trisomy, Habitual Abortion, Sex Chromosome Aberrations

## ÖZ

Bu yazıda ardışık düşüklere farklı anöploidiler saptanan bir olgu üzerinden anöploidi mekanizmaları ve takipte düşünülmesi gereken seçenekler tartışılmıştır. Otuz beş yaşında kadın spontan abortus ile başvurdu. Kantitatif floresan PCR, trizomi 21 ile uyumluydu. Ancak kültür süreci sonunda yapılan karyotipleme 48,XY,+7,+21 çift trizomisini ortaya çıkardı. Olgunun takibinde başka bir düşük 47,XX,+16 olarak saptandı. Periferik kandan sitogenetik analizinde sınırda mozaik 46,XX[95]/45,X[5] karyotipi görüldü. Fizik muayenesi normaldi fakat abdominal ultrasonografide sol böbrekte çift üreter ve aksesuar dalak mevcuttu. Tekrarlayan trizomilerin olası nedenlerinden Robertsonian translokasyonlar, yapısal anomaliler veya trizomi mozaikliği dışlandı. Düşük oranlı 45,X mozaikliği ise oosit rezervini azalttığından riski arttırabilir. Olgudaki malformasyonlar mozaikliğin genitouriner sistemde daha yüksek oranlı olabileceğini göstermektedir. Over biyopsisi invaziv doğası nedeniyle yapılamadığından bu oranın bilinmesi mümkün değildir. Tanı ve tedavi seçeneklerinin sınırlı kaldığı benzer vakaların yönetiminde genetik danışma hayati öneme sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Anöploidi, Trizomi, Tekrarlayan Düşük, Cinsiyet Kromozom Aberasyonları

## Mehmet KOCABEY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: mehmet\_kocabey@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-9565-6907>

Early pregnancy loss is the outcome of approximately 10% of all clinically recognized pregnancies and chromosomal abnormalities are the underlying reason in 50% (1). The question remains whether it is possible to predict the risk for aneuploidy before conception. Many different factors have been examined and by far the most significant one is advanced maternal age. In addition, balanced structural chromosome aberrations or trisomic gonadal mosaicism in the family increases the risk of aneuploidy. Environmental factors such as paternal age, maternal smoking, maternal alcohol use, radiation exposure, oral contraceptives, spermicide use, parity or socioeconomic status and genetic factors such as MTHFR C677T variant, consanguineous marriages or racial differences were investigated but no definitive relationship have been found (2).

It is a matter of debate whether a personal history of trisomic abortion increases the risk in future pregnancies (3,4). Cases with recurrent trisomies and especially cases with double trisomies are the most appropriate patient populations for the investigation of underlying causes. The exceptionally low probability of two independent nondisjunction events in the same fetus suggests the presence of a causative factor. Double trisomy is rare, accounting for 0.21-2.8% of all karyotyped miscarriages (5). Live births are even rarer and generally involve a

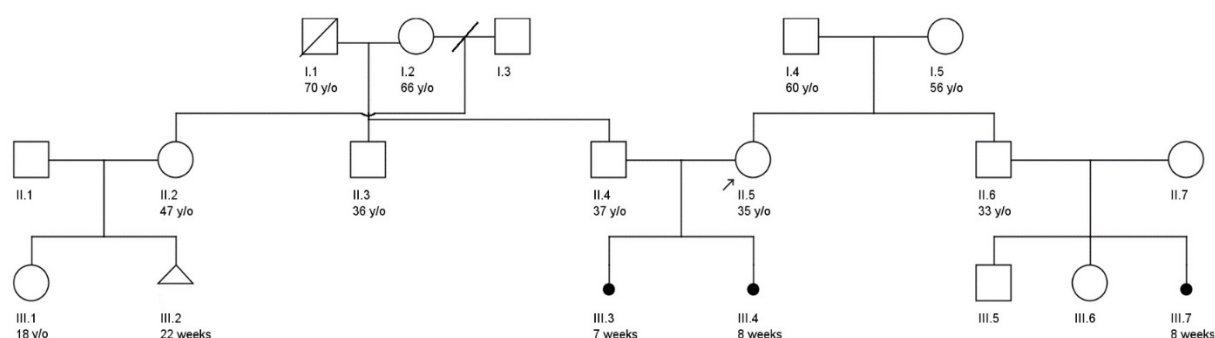
combination of sex chromosome and viable autosomal trisomy (6).

Here we present a case with double trisomy and single trisomy in consecutive pregnancies. Trisomy proneness of the family is discussed based on possible risk factors. As far as we know this is the third case of double trisomy in the literature which involves chromosomes 7 and 21.

### CASE

Thirty-five-year-old female and her 37-year-old healthy male husband were referred with 8th gestational week (G2A2) pregnancy without fetal heart rate (FHR). The couple previously had an abortion of 7th week pregnancy (G1A1) in which no genetic or pathological examination were done. There was no consanguinity between them. No history of recurrent pregnancy loss or any known chromosomal abnormality were found in their close relatives (Figure-1). The patient's sister-in-law had an 8th gestational week pregnancy loss (Figure-1, case III.7) and her husband's stepsister had a history of 22nd gestational week stillbirth (Figure-1, case III.2).

**Figure:1**



Pedigree of the family

Rapid aneuploidy screening with quantitative fluorescent PCR (QF-PCR) and cytogenetic culture with G-

banded karyotyping were planned. Both patient and her husband have given written informed consent and all work

has been carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. To avoid maternal contamination, curettage product is repeatedly washed with Dulbecco's phosphate buffered saline (Biological Industries, Israel) and chorionic villi are dissected from maternal decidua. Chorionic villi are then cultivated in 2 ml of AmnioPlus (Cegrogen, Germany) complete medium following standard protocols. For QF-PCR, total genomic DNA was isolated from some of the dissected chorionic villi with spin column method. Microsatellite patterns specific to 13-15-16-18-21 and sex

chromosomes were analyzed with ChromoQuant SuperSTAR Optima QF-PCR kit and ChromoQuant Optima Plus kit (Cybergene AB, Sweden) following manufacturer's protocols. The result was a microsatellite pattern consistent with trisomy 21. After long-term culture, the karyotype analysis revealed double trisomy of 7 and 21 in all metaphases: 48,XY,+7,+21 (Figure-2).



**Figure 2.** Karyotype of the G2A2 abortion

Peripheral blood cytogenetic culture was performed to the patient. A borderline mosaic structure 46,XX[95]/45,X[5] were seen which was confirmed by two different cultures. Her clinical features were re-examined and found to be normal in terms of Turner stigmata's. But her abdominal ultrasonography revealed an accessory spleen and a double ureter in the left kidney. There were no uterine or ovarian anomalies. Karyotype of her spouse was normal.

Nine months later, the couple presented with another naturally conceived (G3A3) pregnancy. This pregnancy was terminated at 8th gestational week due to absence of FHR. Again, QF-PCR and chromosome analysis were performed. G3A3 abortus karyotype was detected as 47,XX,+16 (Figure-3)

Figure.3



**Figure 3:** Karyotype of the G3A3 abortion

We determined parental origin of the extra chromosome 21 in 48,XY,+7,+21 fetus and the extra chromosome 16 in 47,XX,+16 fetus by microsatellite marker comparison between the patient and curettage materials. Both were found to be of maternal origin. We were unable to determine the origin of extra chromosome 7 because relevant markers were not included in the QF-PCR kit.

Considering a possible predisposition to trisomy, in vitro fertilization (IVF) and preimplantation genetic screening (PGS) were recommended. The patient's gynecologic evaluation and hormone profile was normal. Her husband's total progressive motile sperm count was  $45 \times 10^6/\text{ml}$  with a normal morphology rate of 3%. They had IVF and PGS performed in a private institution. Twenty-four chromosomes were screened but complex chromosomal aneuploidy were detected in all four embryos obtained (Table-1).

**Table 1.** Preimplantation genetic screening results of complex aneuploidies

Embryo	Trophectoderm Analysis	Result
1	-8, -13, -15, -18, -20, -22, +1, +2, +4, +9, +19	Complex Aneuploidy
2	-3, -8, -10, -13, -14, -15, -18, -Y, +1, +2, +4, +6, +9, +16, +19, +X	Complex Aneuploidy
3	-8, -10, -13, -14, -15, -18, -21, -22, +1, +2, +4, +5, +12, +19, +X	Complex Aneuploidy
4	-8, -10, -13, -15, -18, -21, -22, +1, +2, +4, +7, +12, +16, +19, +X	Complex Aneuploidy

## DISCUSSION

Classic knowledge states that the mechanisms responsible for trisomy, monosomy X, triploidy and tetraploidy are mainly nondisjunction (NDJ), anaphase delay, dispermia and mitotic errors, respectively. NDJ is defined as the failure of separation of homologous chromosomes in

meiosis I or sister chromatids in meiosis II, both of which produces an aneuploid gamete. Premature separation of sister chromatids (PSSC) was shown as an additional mechanism in 1991 (7). PSSC was first thought to be a byproduct of IVF protocols. However, further studies have

shown that PSSC is a natural phenomenon and that it is not so infrequent compared to NDJ (8,9).

Recently, a new mechanism has been proposed as a result of information obtained from oocyte polar body

biopsies (10). In reverse segregation, both sister chromatids are separated in meiosis I which is followed by a high rate of meiosis II error (Figure-4).

Figure.4

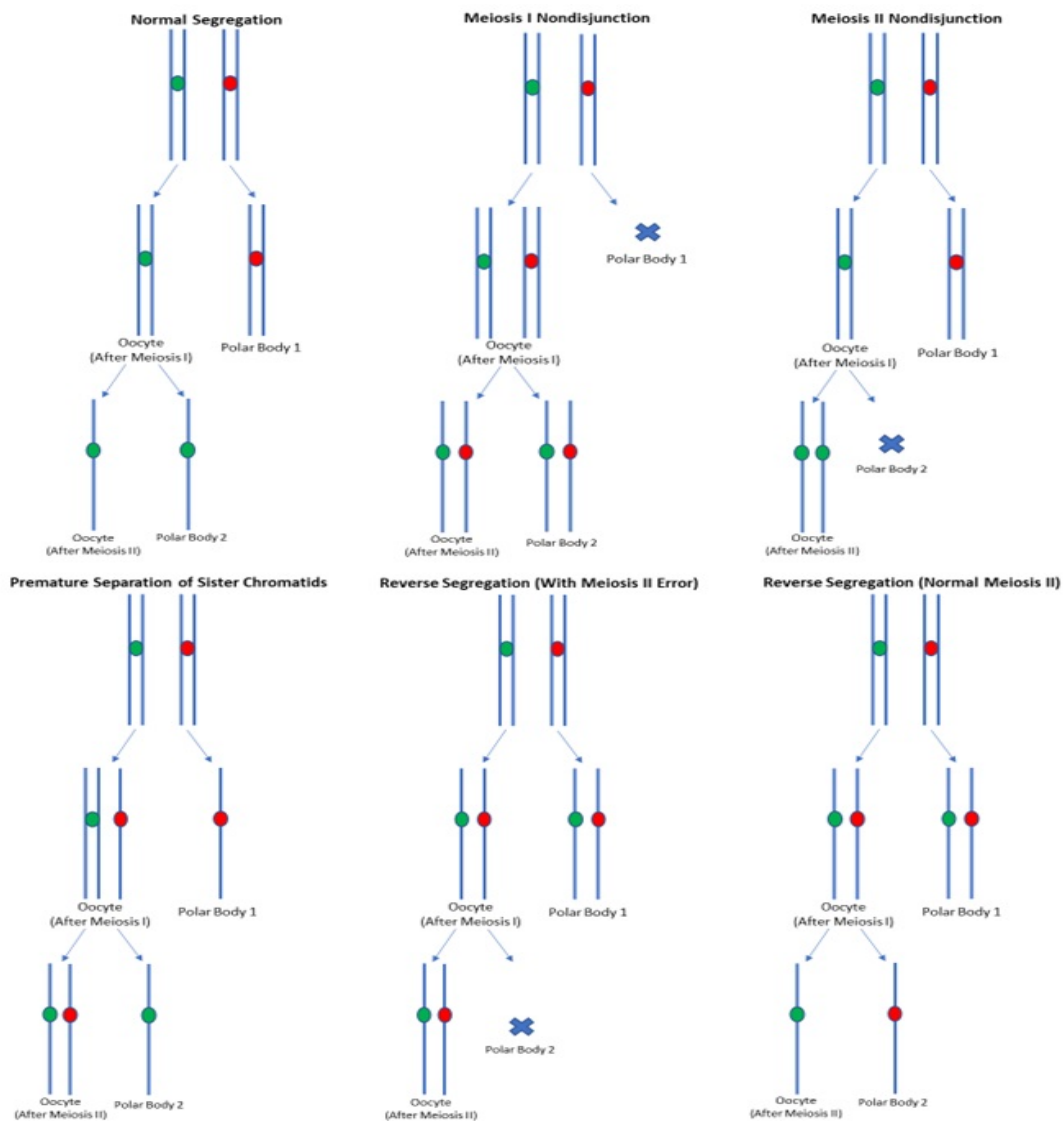


Figure 4. : Four main meiotic error mechanisms. Meiosis I Nondisjunction, Meiosis II Nondisjunction, Premature Separation of Sister

Chromatids and Reverse Segregation. Homologous chromosome segregation does not occur in meiosis I NDJ while sister chromatid segregation does not occur in

meiosis II NDJ. Premature separation of sister chromatid is defined as the separation of a sister chromatid couple to oocyte and polar body I in meiosis I when they should have gone to the same pole. In reverse segregation, during the meiosis I, both pairs of sister chromatids separate from each other. Oocyte is normally distributed with two chromatids but of different parental origins. If the meiosis II error is not accompanied, the number of chromosomes would be normal in the oocyte. However after meiosis I, two homologous chromatids remaining in the oocyte are not interconnected, as shown in the figure, and are likely to cause aneuploidy through meiosis II misplacement. Chromosomes marked with the same color in the centromere are sister chromatids while green/red colored ones are homologous chromosomes. Differences caused by crossover events are not shown.

It is impossible to distinguish reverse segregation from meiosis I NDJ by comparing microsatellite markers of the fetus and the mother (Figure-4). Because in both mechanisms, homologous chromosome pairs originating from maternal grandmother and maternal grandfather (or paternal equivalents) are transferred. However, in the case of meiosis II NDJ, sister chromatids from the grandmother or grandfather will be transferred to the fetus. Therefore, meiosis I NDJ and meiosis II NDJ can be distinguished by comparing fetal and maternal microsatellite markers, with the exception of crossover sites. Differentiation between reverse segregation and meiosis I NDJ can only be done by analyzing oocyte polar bodies, which is not possible in naturally conceived pregnancies. In our case, extra chromosome 21 in 48,XY,+7,+21 fetus and extra chromosome 16 in 47,XX,+16 fetus were found to be originated by maternal meiosis I NDJ (or reverse segregation). In 1,000 abortion materials, Hassold et al. reported a frequency of approximately 2% and 2.8% for all double trisomy and trisomy 16, respectively (11). In another study where PGS was performed by analysis of 24 chromosome pairs, complex aneuploidy frequency was found to be around 10% (12).

The probability of aneuploidies in our case being random independent events is  $56 \times 10^9$  when calculated using these values ( $2\% \times 2.8\% \times 10\% \times 10\% \times 10\% \times 10\%$ ). Although this is a crude method, it is valuable in that it

shows the plausibility of thinking that this patient's aneuploidies are not independent events.

There may be several causes for recurrent trisomy in this patient. With cytogenetic evaluation; Robertsonian translocations, structural anomalies and trisomic mosaicism were excluded. A possible gonadal trisomic mosaicism does not explain the patient because in that situation, consecutive trisomies would contain the same chromosome. In addition, there is no history of gonadal damage (e.g. radiation, chemotherapy) to strengthen this possibility. The most important factor known to increase the risk of trisomy is advanced maternal age.

Our case was 35 and 36 years old in respective pregnancies. Decreased oocyte reserve is thought to be the mechanism behind advanced maternal age. With increasing age, the number of oocytes entering the cycle decreases and in parallel the possibility of finding the oocyte with the best response to hormonal stimulation also decrease (13). In our case 45,X mosaicism may have contributed by decreasing oocyte reserve. However, this finding may also be caused by age-related X chromosome loss. The upper limit for age-related loss of X chromosome at 35 years of age were reported to be less than 5% (14). Therefore, our case is not within the normal range. Also, presence of urinary malformation indicates that genitourinary mosaicism may be higher than blood, but the only way to prove this is ovarian biopsy which cannot be applied due to its invasive nature.

Double trisomies are exceedingly rare. Approximately 400 cases have been described in the literature considering all live births and abortions (5). As far as we know this is the third report of an abortus containing chromosomes 7 and 21 in the literature. Two previous cases resulted in spontaneous abortion, and the second case also has monosomy X (5,15).

In conclusion, we gave detailed genetic counseling to the family. Genetic counseling should be a vital part of the clinical management in all similar cases. The advantages and limitations of PGS, the necessity for prenatal diagnosis in all future pregnancies and other options like oocyte donation or adoption should be

discussed. The path to be followed should be decided by the family and healthcare professionals together.

#### Declaration of Competing Interest

The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

#### Funding Statement

No funding has been used in this research.

#### Oral Presentation

This case has been presented before in XIII. National Congress of Medical Genetics which was held between 7-11 November 2018, in Belek/Antalya.

#### REFERENCES

1. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1258–67.
2. Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, Lamb NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111:273–80.
3. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, Davis R, Norton ME. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1098–102.
4. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet.* 2004;75:376–85.
5. Micale M, Insko J, Ebrahim SAD, Adeyinka A, Runke C, Van Dyke DL. Double trisomy revisited—a multicenter experience. *Prenat Diagn.* 2010;30:173–6.
6. Malhes JB, Moore CM, Gershank JJ. A case of double trisomy in a liveborn infant: 48, XXY, "13. *Clin Genet.* 1977;11:147–50.
7. Angell RR. Predivision in human oocytes at meiosis I: a mechanism for trisomy formation in man. *Hum Genet.* 1991;86:383–7.
8. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet.* 2001;2:280–91.
9. Gabriel AS, Thornhill AR, Ottolini CS, Gordon A, Brown APC, Taylor J, et al. Array comparative genomic hybridisation on first polar bodies suggests that non-disjunction is not the predominant mechanism leading to aneuploidy in humans. *J Med Genet.* 2011;48:433–7.
10. Ottolini CS, Newnham L, Capalbo A, Natesan SA, Joshi HA, Cimadomo D, et al. Genome-wide maps of recombination and chromosome segregation in human oocytes and embryos show selection for maternal recombination rates. *Nat Genet.* 2015;47:727–35.
11. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet.* 1980;44:151–78.
12. McCoy RC, Demko ZP, Ryan A, Banjevic M, Hill M, Sigurjonsson S, et al. Evidence of Selection against Complex Mitotic-Origin Aneuploidy during Preimplantation Development. Arnheim N, editor. *PLOS Genet.* 2015;11:e1005601.
13. Munné S, Sandalinas M, Magli C, Gianaroli L, Cohen J, Warburton D. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions. *Prenat Diagn.* 2004;24:638–43.
14. Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res.* 2007;116:181–5.
15. Subramaniam S, Pulijaal VR, Mathew S. Double and multiple chromosomal aneuploidies in spontaneous abortions: A single institutional experience. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7:262–8.



# Fasciola Hepatica'nın Neden Olduğu Karaciğer Kitleleri: Olgu Sunumu

## LIVER MASS CAUSED BY FASCIOLA HEPATICA

Öykü ÜNSAL<sup>1</sup>, Elif KURTULUŞ<sup>1</sup>, Hatice Çilem BİNİCİER<sup>2</sup>, Canan ALTAY<sup>3</sup>, Hale AKPINAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Bu olgu sunumunda, fasciola hepatica'nın nonspesifik semptomlarla gelebileceğini; karaciğer kitleleri ile başvuran bir hastada ayırıcı tanıda paraziter enfeksiyonların akılda tutulması gerektiğini; laboratuvar bulguları, seroloji ve görüntüleme yöntemlerinin tanıda değerli olduğunu vurgulamayı amaçladık. Komorbidi olmayan 33 yaşında kadın hasta dış merkezden tarafımıza karaciğerde kitle nedeniyle yönlendirildi. Hastanın ana yakınmaları halsizlik, yorgunluk ve künt vasıfta karın ağrısı olup fizik muayenesi olağandı. Laboratuvar tetkiklerinde anemi ve eozinofili saptandı. Fasciola hepatica serolojisi pozitif olarak saptandı. Abdomen manyetik rezonans görüntüleme; T1 ağırlıklı yağ baskılı sekansta karaciğerde izlenen lezyonda paraziter hastalığın oluşturduğu intraparakimal tünelleri temsil eden tubuler yapıda mikrokistik lezyon izlendi. Hepatobilier konseyde Fasciola hepatica olarak değerlendirilen hastaya triklabendazol tedavisi verildi. Sonuç olarak; eozinofili ile birlikte karaciğer kitleleri ile başvuran hastalarda, ayırıcı tanıda paraziter enfeksiyonlar akılda bulundurulmalıdır. Laboratuvar bulguları, seroloji ve görüntüleme yöntemleri tanıda değerlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Fasciola hepatica, görüntüleme, karaciğer kitleleri

### ABSTRACT

In this case report, it was stated that fasciola hepatica may present with nonspecific symptoms; parasitic infections should be kept in mind in the differential diagnosis of a patient presenting with a liver mass; We aimed to emphasize that laboratory findings, serology and imaging methods are valuable in diagnosis. A 33-year-old female patient without comorbidity was referred to us from an external center because of a liver mass. The patient's main complaints were weakness, fatigue and blunt abdominal pain, and his physical examination was normal. Laboratory tests revealed anemia and eosinophilia. Fasciola hepatica serology was positive. In the abdominal magnetic resonance imaging, a tubular microcystic lesion representing the intraparenchymal tunnels formed by the parasitic disease was observed in the liver lesion in the T1-weighted fat-suppressed sequence. The patient, who was evaluated as Fasciola hepatica in the hepatobiliary council, was given triclabendazole treatment. As a result; parasitic infections should be kept in mind in the differential diagnosis of patients presenting with eosinophilia and a liver mass. Laboratory findings, serology and imaging methods are valuable in diagnosis.

**Keywords:** Fasciola hepatica, imaging, liver mass

### Öykü ÜNSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: droykuunsal@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7366-1158>

Fasciola hepatica, insanlar dahil olmak üzere memelilerin karaciğer ve safra yollarını etkileyen bir trematoddur(1). Gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen bir paraziter enfeksiyondur(2). Küresel olarak, esas olarak ılıman iklimlerin hayvancılık ile uğraşan bölgelerinde görülür. Enfeksiyon Orta ve Güney Amerika'da (özellikle Bolivya ve Peru), Avrupa'da (özellikle Portekiz, Fransa, İspanya ve Türkiye), Asya'da (özellikle Çin, Vietnam, Tayvan, Kore ve Tayland), Afrika ve Orta Doğu'da endemik olup yaygınlığı giderek artmaktadır. Enfeksiyon ve bulaşma riski; insan ve hayvan göçü, iklim değişikliği ve çevrede insan yapımı değişiklikler nedeniyle genişlemektedir (3). İnsanlarda hepatik ve bilier fazı içeren bir yaşam döngüsü olup enfeksiyon, su teresi veya larva içeren kontamine suyun yutulmasıyla başlar(1-4). Hepatik (akut) fazda genellikle karın ağrısı, ateş, eozinofili ve anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmaktayken, bilier (kronik) fazda kolanjit veya kolestazın eşlik edebildiği aralıklı sağ üst kadranda ağrısı görülür (1-5).

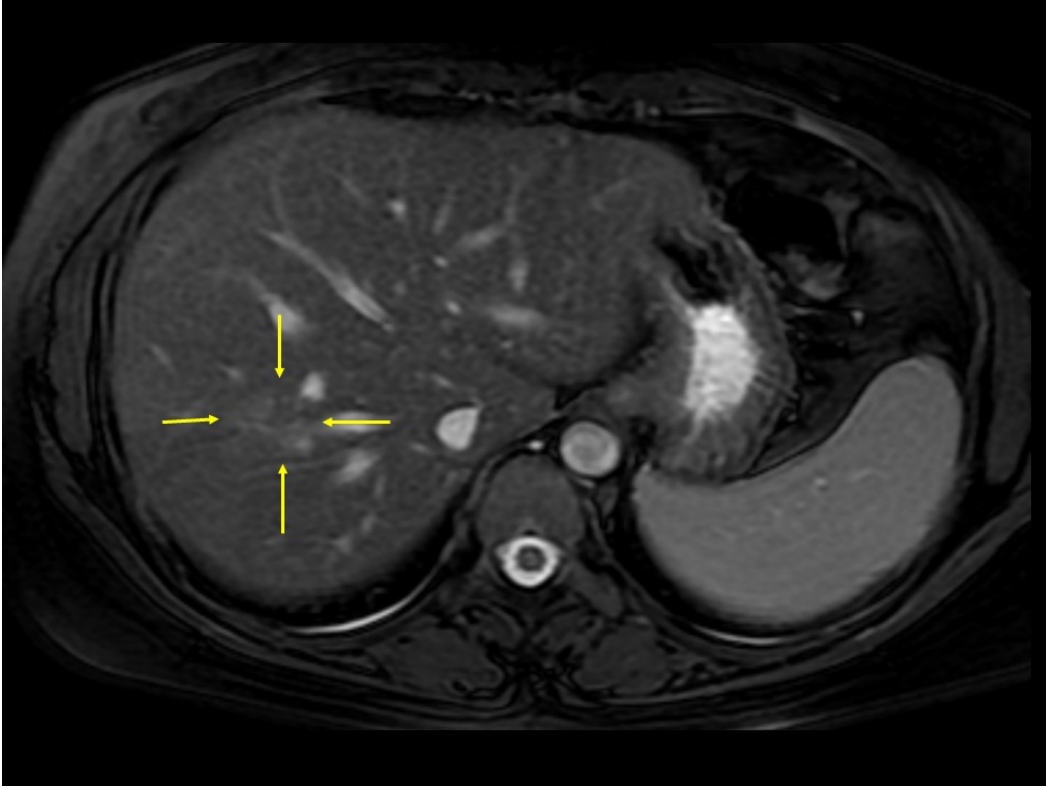
Hastalar nonspesifik belirsiz semptomlar ile de başvurabilir. Laboratuvar bulguları, seroloji ve görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcıdır (2-4). Genellikle laboratuvar bulgularında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, anemi ve eozinofili saptanmaktadır. Serolojik testler; hemaglutinasyon, kompleman fiksasyonu, karşı immünoelektroforez, immünofloresan tahlilleri ve enzime bağlı immünosorbent tahlilini (ELISA) içerir. Genel olarak, bu testler iyi bir duyarlılığa sahiptir, ancak birçoğunun suboptimal özgüllüğü vardır ve diğer paraziter enfeksiyonlarla çapraz reaksiyona girer (6). Abdomen BT'de (Bilgisayarlı tomografi), parazitin karaciğerden migrasyonu nedeniyle karakteristik hipodens nodüller veya kıvrımlı izler görülebilir, sıklıkla karaciğer parankiminin subkapsüler bölgesinde meydana gelirler. BT'de hipodens ve MRG(Manyetik rezonans görüntüleme) 'de T2'de hiper ve T1'de hipointens görünürler (7).

Ultrasonografi ve ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiopancreatografi) enfeksiyonun biliyer aşamasında faydalıdır. Bu teknikler, safra kanallarında ve safra kesesinde hareketli yaprak benzeri parazitleri gösterebilir. Koledok duvarında düzensiz kalınlaşma gözlemlenebilir (8).

Asemptomatik olguların tanısında laparoskopi ve karaciğer biyopsisi yol gösterici olabilir. Karaciğer biyopsisinde eozinofilik apse, parazitin karaciğer dokusuna girerken oluşturduğu nekrotik tünel şeklindeki alanları gösterir (9). Tedavide tercih edilen ajan triklabendazoldür (10).

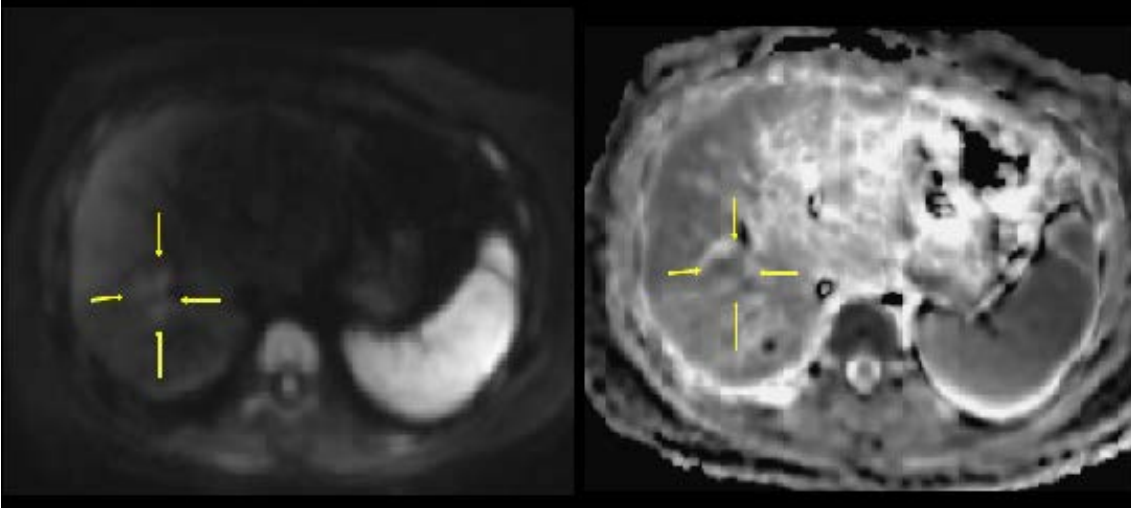
## OLGU SUNUMU

Bilinen komorbidi olmayan 33 yaşında kadın hastanın 6 aydır olan halsizlik, yorgunluk, künt vasıfta sağ üst kadranda belirgin karın ağrısı ve ara sıra olan bulantı yakınmaları nedeniyle yapılan dış merkez görüntülemelerinde karaciğerde kitle saptanmış olup tarafımıza ileri tetkik amaçlı yönlendirildi. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde, ağrısının yemekle ilişkisiz olduğu, beraberinde ateş, ishal/kabızlık, kilo kaybı, gece uykudan uyandıran ağrı gibi semptomların olmadığı öğrenildi. Edremit'te yaşadığı, tarım ile uğraştığı ve su teresi yeme öyküsü olduğu öğrenildi. Ailesinde benzer yakınmaları olan kimse yoktu. Fizik muayenesinde vital bulguları olağandı, batında hassasiyet, defans-rebound yoktu. Yapılan kan tetkiklerinde hemoglobin: 10,6 g/dL, lökosit sayısı: 8800/μL, mutlak eozinofil sayısı: 1200/μL(%13,9), CRP:1,9 mg/dL (normal referans aralığı:0,2-5 mg/dL) olarak saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin değerleri normal bulundu. Hepatit-A,B,C serolojisi akut enfeksiyon açısından negatif bulundu. Paraziter enfeksiyon ön tanısı ile bakılan Kist Hidatik ELISA:1/80 pozitif, IHA negatif; Fasciolosis ELISA: pozitif (serum 1/100 dilusyonda çalışılmıştır) olarak saptandı. IgE: 68,7 IU/mL (normal referans aralığı:0-87 IU/mL) bulundu. Dışkı direkt bakısı ve paraziter incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Abdomen MRG'de; karaciğer sağ lob ön sektör segment 8 kubbesinde ve ön sektör segment 5'te safra kesesi yatağı komşuluğunda T2 ağırlıklı görüntülerde yamasal, heterojen alanlar ve belirsiz sınırlı hiperintens sinyal değişiklikleri saptandı (Şekil 1).



**Şekil 1.** T2 ağırlıklı yağ baskılı aksiyel kesitte karaciğer sağ lob arka sektörde parankime kıyasla hiperintens keskin sınırlı fokal parankimal ödem alanı izlenmektedir.

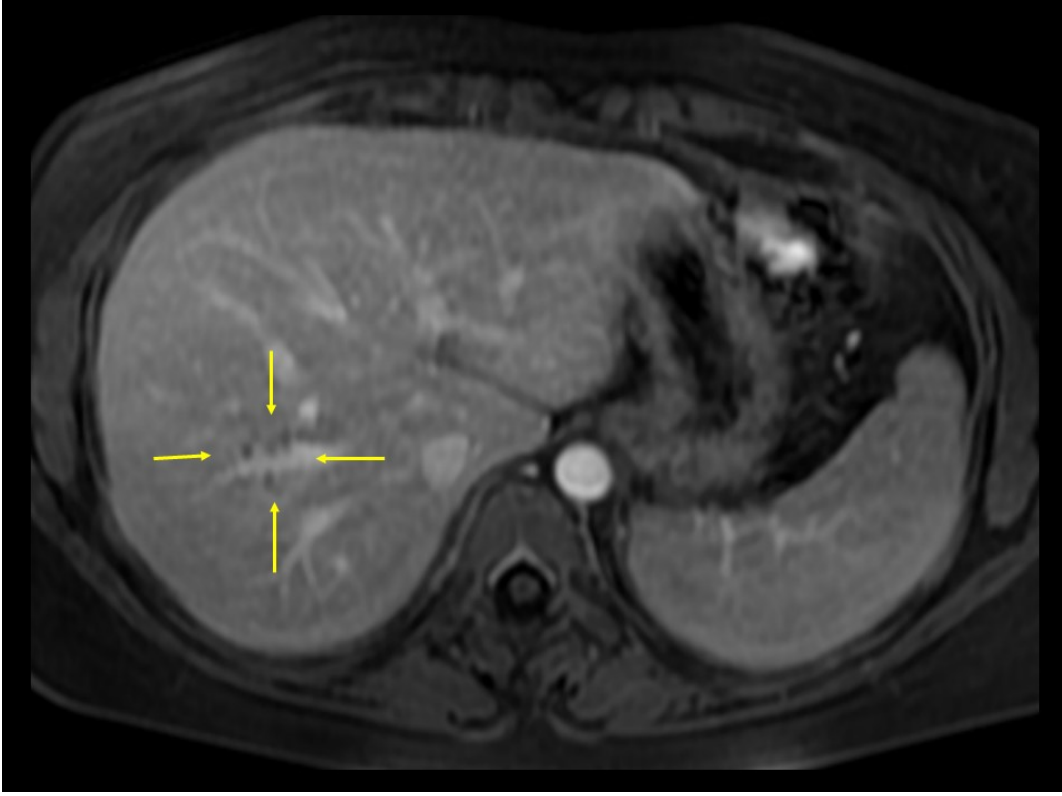
Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye tanımlanan alanlarda karaciğer parankiminde difüzyon kısıtlılığı saptandı (Şekil 2A ve 2B).



**Şekil 2.** Difüzyon ağırlıklı aksiyel sekansta bu alanda sinyal atışı (A) ve bu alana karşılık gelen ADC harita görüntülerde sinyal düşüşü (B) izlenmekte olup difüzyon kısıtlılığı ile uyumludur.

T1 ağırlıklı yağ baskılı sekansta karaciğerde izlenen lezyonda paraziter hastalığın oluşturduğu intraparakimal

tünelleri temsil eden tubuler yapıda mikrokistik lezyon izlendi (Şekil 3).



Şekil 3. Kontrastlı T1 ağırlıklı yağ baskılı sekansta karaciğerde izlenen lezyonda paraziter hastalığın oluşturduğu intraparakimal tünelleri temsil eden tübüler yapıda mikrokistik lezyon izlenmektedir.

Görüntüleme bulguları hepatobilier konseyde Fasciola hepatica ile uyumlu olarak değerlendirilen hastaya triclabendazol 1x10 mg/kg tek doz peroral, 12-24 saat sonra aynı dozdan tek doz peroral şeklinde toplam 2 dozluk tedavi verildi. Tedavi sonrası üçüncü ayda hastanın klinik bulgularında tamamen düzelmeye gözlemlendi. Laboratuvar bulgularına bakıldığında mutlak eozinofil sayısı normale döndü fakat seroloji halen pozitif. Hastadan Bilgilendirilmiş Onam alınmıştır.

#### TARTIŞMA

Fasciola hepatica gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir paraziter enfeksiyon olup göçler ve iklim değişikliği nedeniyle sıklığı ve yayılımı artmaktadır.

Sunduğumuz olguya benzer şekilde karın ağrısı, halsizlik gibi nonspesifik semptomlar ile başvuran; hepatomegali ve eozinofili saptanan bir olguda serolojik

testler ile fasciola hepatica tanısı konmuştur (11). Yılmaz ve ark. sunduğu olguda ise karında şişlik, sırt ağrısı ve kilo kaybı mevcut olan hastada görüntüleme karaciğer hilusunda lenf nodları saptanması nedeniyle malignite ekartasyonu amaçlı karaciğer biyopsisi yapılmış olup parankimde paraziter yapılar izlenmesi ile fasciola hepatica tanısı konmuştur (1). Kaya ve ark. yaptığı bir çalışmada, fasciola hepatica tanısı koyulan 30 hasta incelenmiş olup en belirgin semptom ve bulgular karın ağrısı ve sağ üst kadranda hassasiyet; en belirgin laboratuvar bulgusu ise eozinofili olarak saptanmıştır (4).

Sonuç olarak; periferik eozinofilinin eşlik ettiği karaciğer kitlesi ile başvuran hastalarda fasciola hepatica ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Su teresi alımı veya kontamine suda yıkanmış çiğ sebzelerin tüketimi, hayvancılık ile uğraşma anamnezde sorgulanmalıdır. Laboratuvar bulguları, seroloji ve görüntüleme yöntemleri

ile tanı konulmalıdır. Bilirubin fazda ise hem tanı hem de tedavi için ERCP önerilir (4-8). Tedavide önerilen rejim 12-24 saat arayla yemekten sonra 10 mg/kg'lık bir veya iki doz tricloabendazoldür(2). Tedavi sonrası yanıtın izlenmesinde en sık kullanılan göstergeler; klinik bulguların kaybolması, eozinofil yüzdesinde azalma, Fasciola seroloji titresinde azalma ve görüntüleme bulgularının izlenmemesidir (12). Yapılan çalışmalarda tedaviye tam yanıt üçüncü ayda izlenmektedir(13).

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

İç Hastalıkları Kış Okulu 2022, Antalya, Şubat 2022, poster bildiri olarak sunulmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Yılmaz B, Köklü S, Gedikoğlu G. Case Report : Hepatic Mass Caused by Fasciola Hepatica: A Tricky Differential Diagnosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(6):1212-3.
2. Webb CM, Cabada MM. Recent developments in the epidemiology, diagnosis, and treatment of Fasciola infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):409-14.
3. Mas-Coma S. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. *J Helminthol.* 2005;79(3):207-16.
4. Kaya M, Beştaş R, Çetin S. Clinical presentation and management of Fasciola hepatica infection: Single-center experience. *World J Gastroenterol.* 2011;17(44):4899.
5. Koç Z, Uluşan Ş, Tokmak N. Hepatobiliary fascioliasis: Imaging characteristics with a new finding. *Diagnostic Interv Radiol.* 2009 Dec;15(4):247-51.
6. Espinoza JR, Timoteo O, Herrera-Velut P. Fas2-ELISA in the detection of human infection by Fasciola hepatica. *J Helminthol.* 2005 Sep;79(3):235-40.
7. Mertens J, Weber A, M'ullhaupt B, Geier A. Liver International Image. *Liver Int* ISSN. 2011;1478(3223):666.
8. Dias LM, Silva R, Viana HL, Palhinhas M, Viana RL. Biliary fascioliasis: diagnosis, treatment and follow-up by ERCP. *Gastrointest Endosc.* 1996 Jun;43(6):616-20.
9. Adachi S, Kotani K, Shimizu T, Tanaka K, Shimizu T, Okada K. Asymptomatic fascioliasis. *Intern Med.* 2005;44(9):1013-5.
10. Keiser J, Utzinger J. Chemotherapy for major food-borne trematodes: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Aug;5(8):1711-26.
11. Rinaldi L, Folliero V, Restivo L, Foglia F, Franci G, Chianese A, et al. Atypical Presentation of a Rare Parasitic Infection with Fasciola hepatica: A Multidisciplinary Case Report. *Am J Case Rep.* 2020 Sep 16;21:1-6.
12. Richter J, Freise S, Mull R, Millán JC. Fascioliasis: sonographic abnormalities of the biliary tract and evolution after treatment with triclabendazole. *Trop Med Int Health* 1999; 4:774.
13. Hien TT, Truong NT, Minh NH et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(3):388-392.

# Galactosemia: Not To Be Missed Cause of Neonatal Jaundice

GALAKTOZEMİ: ATLANMAMASI GEREKEN NEONATAL SARILIK NEDENİ

**Can AKYILDIZ<sup>1</sup>, Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ<sup>1</sup>, Coşkun ARMAĞAN<sup>1</sup>, Ayça AYDOĞAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ABSTRACT

A case representing neonatal jaundice that includes direct and indirect hyperbilirubinemia was diagnosed with classical galactosemia. Even though she was initially approached as a neonatal sepsis case, after the cessation of her milk consumption, jaundice resolved, and the diagnosis was made and supported by additional diagnostic tools. It has been shared to emphasize the importance of assessment and urgent management of the disease during the neonatal period.

**Keywords:** Neonatal Jaundice, Galactosemia, Milk

## ÖZ

Sarılık nedeniyle başvuran direk ve indirek hiperbilirubinemi saptanan yenidoğan olgusunda klasik galaktozemi tanısı konulmuş ve genetik mutasyon sonucuyla tanı doğrulanmıştır. Bu olgu, yenidoğan döneminde saptanan sarılığın galaktozemi açısından acil değerlendirilmesinin ve tedavisinin önemini vurgulamak için paylaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Galaktozemi, neonatal sarılık, anne sütü

## Can AKYILDIZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: can.akyildiz@deu.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-7087-7006>

## CASE REPORT

A female infant, born at the 38th week of gestation, 2400 grams, presented with jaundice and slight hemorrhage of the umbilicus at thirteen days of age. She had been fed with breastmilk exclusively and showed no signs of suboptimal feeding. Even though her jaundice that reached from top to toe was apparent, the physical

examination revealed no abnormal vital signs, hepatosplenomegaly or neurologic signs referring to bilirubin encephalopathy.

She has healthy parents that have a consanguineous marriage. In addition, she has a healthy seven-year-old sister and a deceased brother due to hydrocephaly at 2,5 years of age. On presentation, her total bilirubin was 22 mg/dl, direct bilirubin 8,6 mg/dl, alanine transaminase 66

U/L, aspartate transaminase 149 U/L, gamma glutamyl transferase 33 U/L. However, her stool had no discoloration; likewise, her prothrombin time and active partial thromboplastin time values were normal.

Since her total bilirubin level had exceeded the phototherapy limit, she received therapy for two days. Also, her blood, cerebrospinal fluid, and urine samples were collected for microbiological work. Due to the lack of equipment, the reducing agent in urine could not be checked, but her urine sample showed no signs of urinary tract infection. She was given ampicillin and gentamicin treatment until the exclusion of late neonatal sepsis. Moreover, her breastfeeding was cut in case of possible galactosemia, and she started feeding with the galactose-free formula. On follow, umbilical hemorrhage did not persist; total and direct bilirubin levels decreased to 5,6 mg/dl and 3,8 mg/dl, respectively.

During the hospitalization, possible etiologies of cholestasis and indirect hyperbilirubinemia were investigated. No immune or non-immune hemolysis was detected by the direct-anti-globulin test, peripherally smear test, or reticulocyte count. Also, possible galactose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, TORCH infections, thyroid function disorders and biliary atresia were ruled out.

Her national screening test for phenylketonuria had been detected positively. Thus, her serum phenylalanine level was checked and resulted as usual. A blood sample to detect galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) activity using the Beutler enzyme spot test was sent to rule out classic galactosemia, and no enzyme activities were detected. Therefore, she was diagnosed with classical galactosemia. In addition, her genetic tests were ordered to support the diagnosis and revealed a pathogenic homozygote c.425T>A (pMet142Lys) mutation in the GALT gene (1).

## DISCUSSION

Galactosemia is an autosomal recessive inherited disorder of galactose metabolism. The incidence is 1/60000 per birth in the USA. The anticipated incidence of the disease in Turkey is more than that, approximately 1/10000 per birth. However, a cohort that presents the rate has not been reported yet (2).

Three different galactosemia types have been shown to date. Classical galactosemia (type 1) is caused by a deficiency of the galactose-1-phosphateuridylyltransferase enzyme, which provides galactose-1-phosphate metabolism (3). The enzyme deficiency could arise due to several mutations detected in the GALT gene (4).

Although consuming mother's milk by breastfeeding is extremely important for infants' development, in this case, its imminent cutting down on a diet is vital to protect these infants from deterioration as the milk contains galactose. Otherwise, it would be inevitable for these infants to develop severe clinical symptoms, such as lethargy, prolonged jaundice, hypoglycemia, cataract, sepsis (primarily due to *Escherichia coli*), Fanconi syndrome, infertility and acute hepatic failure, which can progress to hepatocellular carcinoma.

There is no accuracy in observing the whole clinical signs together, but each requires special attention. In the study assessing 22 infants diagnosed with galactosemia during the period, 86% of the participants presented with jaundice that included indirect and direct hyperbilirubinemia (5).

The last published galactosemia case had presented with indirect hyperbilirubinemia that resolved after commencing lactose-free formula (6). The mean diagnosis time of these infants presented with jaundice was found at 2-3 weeks of life. Also, abnormal coagulation test results were found to be accompanied by jaundice. Although our case had an additional complaint of umbilical hemorrhage, no coagulation abnormality was found (7).

Since galactosemia is one of the metabolic diseases that needs cutting down on own mother's milk, it brings out the importance of the screening. Luckily, neonatal screening for galactosemia has already been applied in some developed countries successfully. This detects many cases at an early stage. Even though most countries do not have such an opportunity, physicians need to acknowledge the clinical signs of galactosemia to plan the management timely. Therefore, this report has been made to emphasize awareness.

## REFERENCES

1. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000003609.13], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000003609.13> (accessed June 16, 2022).
2. Lewis V, Welch F, Cherry F, Flood E, Marble M. Galactosemia: clinical features, diagnosis and management. A case report. *J La State Med Soc.* 1995;147(6):262-265.
3. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD012272. doi:10.1002/14651858.CD012272.pub3
4. Garcia DF, Camelo JS, Molfetta GA, et al. Clinical profile and molecular characterization of Galactosemia in Brazil: identification of seven novel mutations. *BMC Med Genet.* 2016;17(1):39. doi:10.1186/s12881-016-0300-8
5. Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab.* 2013;59(9-10):1139-1146. doi:10.7754/clin.lab.2013.121235
6. Kavehmanesh Z, Torkaman M, Beiraghdar F. A case of classic galactosemia manifesting as neonatal early and profound indirect hyperbilirubinemia. *Turk pediatri arsivi.* 2020;55(3):316-319. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2019.21298
7. Atik SU, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Adal SE. Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children. *Turk pediatri arsivi.* 2016;51(4):204-209. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2016.3759



# A Rare Vascular Complication After Treatment In A Covid-19 Patient: Renal Artery Thrombus

COVID-19 HASTASINDA TEDAVİ SONRASI NADİR GÖRÜLEN VASKÜLER KOMPLİKASYONU:  
RENAL ARTER TROMBOZU

**Semih SAĞLIK<sup>1</sup>, Necip NAS<sup>2</sup>, Mehmet ÖZTÜRK<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Türkiye

<sup>2</sup>Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Bölümü, Türkiye

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

## ABSTRACT

Although respiratory symptoms are dominant in COVID-19 (coronavirus disease-2019) infection, extrapulmonary systemic findings may be seen in the extremely sick group. Studies are showing that patients have a high incidence of arterial and venous thrombotic complications in COVID-19. Acute renal artery thrombosis represents a rarer type of arterial thromboembolism, even among the thrombotic complications of COVID-19 disease. Such complications appear especially during the active phase of the infection. In this article, a rare case of renal artery thrombus in a discharged patient after treatment for COVID-19 pneumonia despite prophylactic antithrombotic treatment is offered.

**Keywords:** Renal artery thrombus, Covid, CT, renal infarct

## ÖZ

COVID-19 (koronavirüs hastalığı-2019) enfeksiyonunda solunum semptomları baskın olsa da, ağır hasta grubunda ekstrapulmoner sistemik bulgular görülebilir. COVID-19'da hastaların yüksek arteriyel ve venöz trombotik komplikasyon insidansına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Akut renal arter trombozu, COVID-19 hastalığının trombotik komplikasyonları arasında bile daha nadir bir arteriyel tromboembolizm tipini temsil eder. Bu tür komplikasyonlar özellikle enfeksiyonun aktif fazı sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu yazıda, COVID-19 pnömoni tedavisi sonrası taburcu edilen bir hastada profilaktik antitrombotik tedaviye rağmen renal arter trombüsü gelişen nadir bir olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Covid, renal arter trombüs, renal enfarkt, CT

## Semih SAĞLIK

Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji  
Anabilim Dalı, Türkiye

E-posta: drsmhsglk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4224-9272>

COVID-19 (coronavirus disease-2019) is a serious and fatal illness that can present with high fever and shortness of breath caused by a type of coronavirus, namely severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Although respiratory symptoms are predominant, extrapulmonary involvement poses a significant problem in COVID-19 patients. Hypercoagulability and vascular

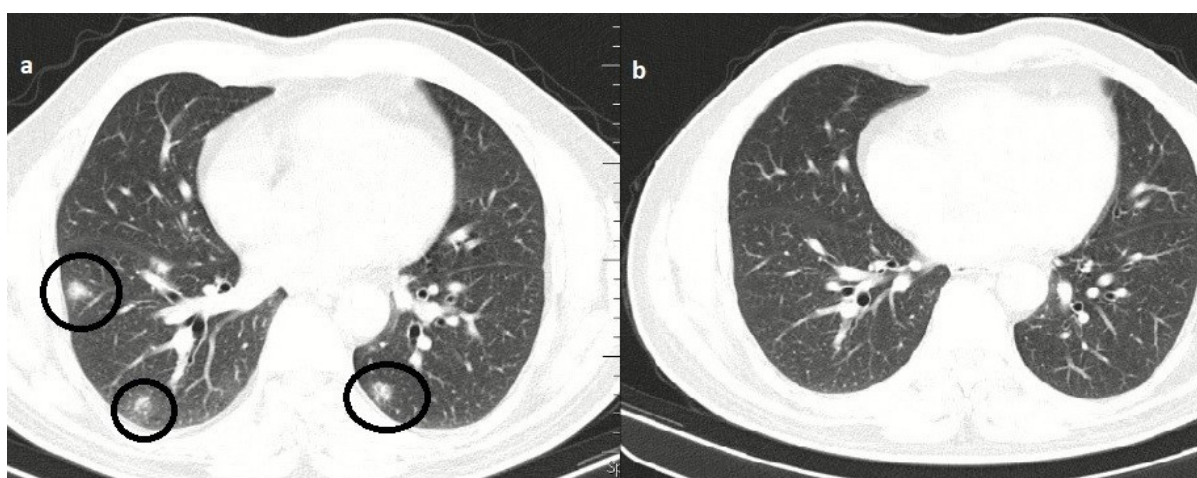
thromboembolism that may be caused by COVID-19 infection are described as potential complications (1). Such complications are identified especially during the active phase of infection. Patients with positive COVID-19 diagnosis may have hypercoagulability, including elevated D-dimer, troponin, ferritin levels and leukocytosis, and it is not possible to predict which patients will experience

thromboembolic events (2). However, arterial thromboembolic conditions have rarely been reported in unusual sites such as extremities and visceral arterial ischemia (3). Acute renal artery thrombus is a rare complication in COVID-19 patients (4,5). Acute renal artery thrombus can lead to serious problems such as morbidity and organ damage. The most common cause is an embolism of extrarenal origin (6). In this article, we present a rare case of a patient with severe abdominal pain who was discharged with complete remission after treatment for COVID-19 pneumonia and who concomitantly developed

renal artery thrombus despite prophylactic antithrombotic therapy.

### CASE REPORT

A 49-year-old man with no known chronic diseases had a positive SARS-CoV-2 RNA polymerase chain reaction (PCR) test result as well as chest X-ray and computed tomography (CT) that were diagnostic for COVID-19 infection (Figure 1).



**Figure 1:** Computed tomography (CT) of the chest taken at the time of initial admission demonstrated bilateral ground-glass densities with a tendency to consolidation(a). Control CT taken at the time of discharge from hospital revealed that the lesions had disappeared(b).

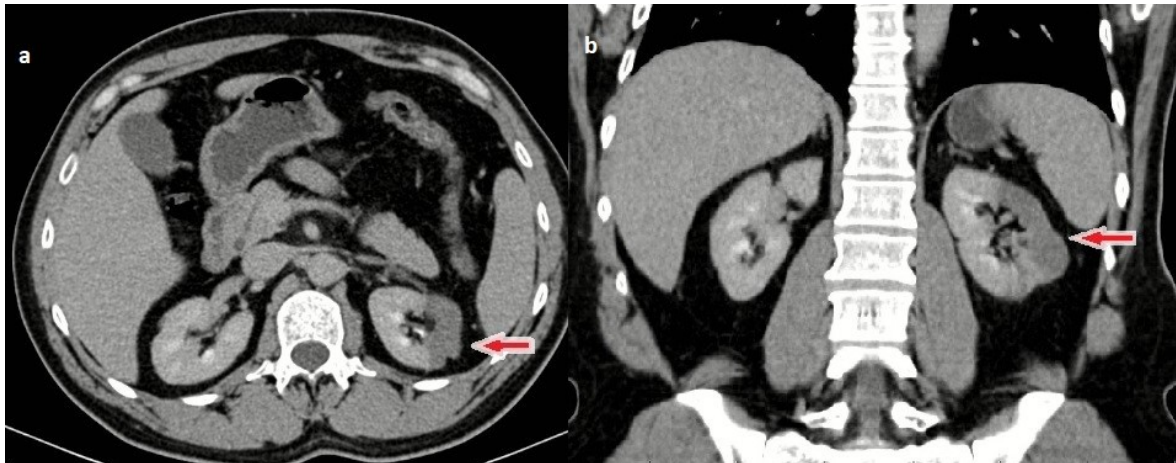
The patient was followed up in the clinic because of bilateral lung involvement and oxygen requirement. The patient who experienced a cytokine storm during hospitalization was discharged after clinical stabilization was achieved with treatment and Enoxaparin 6000 iu once daily was started. The patient, whose complaints did not regress with the symptomatic treatment administered in the outpatient center to which he applied for severe side pain 2 weeks after his discharge, was admitted to the emergency department of our hospital approximately 8 hours after the onset of his first complaint. In the initial evaluation in the emergency department, the patient was in

a moderate general condition, conscious, oriented and cooperative.

On physical examination, blood pressure was 140/90 mmHg, respiratory rate was 24/minute and temperature was 37 °C. There was no defense and rebound on abdominal examination. He only had pain under the left rib that was radiating to the left side. ECG revealed normal sinus rhythm with a heart rate of approximately 98 beats/min. Leucocytosis was present in the hemogram (WBC: 21.55 K/uL). Complete urinalysis was normal. In the initial blood biochemistry evaluation LDH was 941U/L (135-225), ALT; 198 IU/L, AST; IU/L, CRP; 48.6,

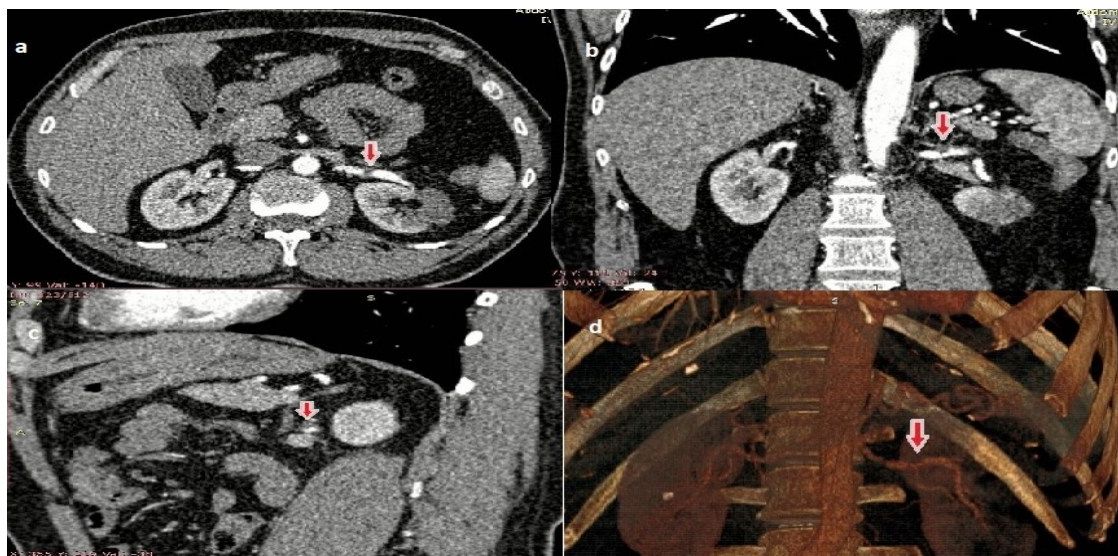
procalcitonin: 0.154 ng/ml (0.5-2), urea; 16 mg/dl, creatinine 1.25 mg/dl, Na 132 while 10-15 erythrocytes, 8-10 leukocytes, 3-5 epithelial cells were detected in the urinalysis microscopy. Hb was 14.1 g/dl, Hct 44.1%, and platelets 310000/mm<sup>3</sup>. Since the patient had a history of

covid, it was decided to perform contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) for the differential diagnosis of a possible thromboembolic event. CT scan revealed parenchymal non-contrast enhancing areas compatible with infarction in the left kidney (Figure 2).



**Figure 2:** Contrast-enhanced abdominal CT shows non-contrast enhanced areas (arrows) consistent with infarction in the left kidney on axial (a) and coronal reformat (b) sections.

The presence of a wall-related thrombus in the middle part of the left main renal artery allowing partial flow was detected in CT angiography (Figure 3).



**Figure 3:** Abdominal CT angiography revealed the presence of hypodense thrombus in the middle part of the left main renal artery in axial (a), coronal reformat (b) and sagittal reformat (c) sections (arrows). The thrombus is apparent in the 3D-VR (volume rendering) images obtained after CT angiography examination..

## DISCUSSION

COVID-19 (coronavirus disease-2019) is an infectious viral disease that primarily targets the lungs (7). The virus is transmitted by inhaling viral particles that are then settled in the respiratory tract. COVID-19 infection can cause mild respiratory symptoms, acute respiratory failure and even viral pneumonia leading to death. Common laboratory abnormalities include lymphopenia, thrombocytopenia, and inflammatory markers including elevated lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein, D-dimer, ferritin and interleukin-6 (8). In patients infected with COVID-19, both arterial and venous thrombotic complications, including events such as deep vein thrombosis, pulmonary embolism, acute coronary syndromes and infarction, have been reported due to hypercoagulability and systemic inflammation, especially during the first week of the disease (9-11).

Although the exact cause of renal artery thrombus in patients with COVID-19 is unknown, it has been associated with the direct cytopathic effects of SARS-CoV-2 on endothelial cells (12). As renal artery thrombus is rare and presents with non-specific clinical findings, the diagnosis is often delayed or missed (5). Early diagnosis plays an important role in preserving kidney function. The preferred methods of non-invasive examination are contrast-enhanced abdominal CT in the diagnosis of acute renal infarction and CT angiography in the diagnosis of renal artery thrombus (13,14). Early intervention with anticoagulants and thrombolytics and even endovascular interventional applications in eligible patients may minimize renal damage (11,15).

We present this case because of the rare occurrence of renal artery thrombus in a patient who is followed up after treatment for COVID-19 pneumonia. Since our patient received symptomatic treatment in a different center before being admitted to our center, the diagnosis was initially missed. Because the complaint of left flank pain present in our patient can be easily confused with more common pathologies such as pyelonephritis and especially nephrolithiasis. Therefore, renal artery thrombus should be considered in the differential diagnosis in case of unexplained abdominal pain even if renal function is not

impaired (5). In the literature, it has been reported that renal artery thrombus developed during periods when the infection was active in COVID-19 patients who had this condition (4,5,16-18). It was reported in a single-center study conducted by Fournier et al. that among 531 patients with COVID-19 who were followed up in hospital, 30 patients experienced thromboembolic events, out of which 7 were renal artery thrombi. (19) In contrast, renal artery thrombus and renal infarction developed in our case on the 14th day of discharge after treatment for COVID-19 pneumonia was completed and despite receiving prophylactic anticoagulant treatment. The etiology of renal artery thrombosis features risk factors such as trauma, valvular heart disease, vasculitis, renal vein occlusion, hypertension, neoplasm and aortic dissection (6). We did not establish any identified risk factors for renal artery thrombosis in our case.

## Conclusion

Acute thrombotic complications associated with COVID-19 have been reported in the literature, with the majority cases occurring during hospitalization. This case report highlights the ongoing risk of arterial thrombosis in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia even after discharge, and the importance of ongoing surveillance by clinicians for these complications.

## REFERENCES

1. Dane B, Smereka P, Wain R, Kim D, Katz D S. Hypercoagulability in COVID-19: identification of arterial and venous thromboembolism in the abdomen, pelvis, and lower extremities. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 29.
2. Shah A, Donovan K, McHugh A, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Critical care.* 2020; 24.1: 1-10.
3. Tan B. K, Mainbourg S, Friggeri A, Bertolotti L, Douplat M, Dargaud, Y, Lega, J. C. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021; 76(10), 970-979
4. El Shamy O, Munoz-Casablanca N, Coca S, Sharma S, Lookstein R, Uribarri J. Bilateral renal artery

- thrombosis in a patient with COVID-19. *Kidney Med.* 2021; 3:116-9.
5. Ergün R, Ergün D, Shalabi H S, Shalabi M Y, Kanat F, Tulek B, Yormaz B, Nayman A. COVID-19 and Renal Artery Thrombosis: A case report. *Respiratory Case Reports.* 2022; 11.1.
  6. RK Lessman, SF Johnson, JW Coburn, JJ Kaufman. Renal artery embolism: clinical features and long term follow up of 17 cases. *Ann Intern Med.* 1978; 477-482
  7. MN Lango. How did we get here? Short history of COVID-19 and other coronavirus-related epidemics. *Head & neck.* 2020; 42.7: 1535-1538.
  8. Gentili G, Pérez P L, Laplumé-Elizalde E, España S. Kidney infarction in patient with covid-19: clinical case. *Revista Mexicana de Urología.* 2022; 82(1), 1-8.
  9. Lodigiani C, Iapichin G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T. Kucher, N Studt, JD, Sacco C, Bertuzzi A et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research.* 2020; 191: 9-14.
  10. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 39, 213–218
  11. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID19. *Thrombosis research.* 2020; 191: 145-147.
  12. Jain A, Bector G, Jain D, Makkar V & Mehta S. Renal artery thrombosis with renal infarction secondary to COVID-19 infection: A rare presentation. *Indian Journal of Nephrology.* 2022; 32(2), 191.
  13. Y Yamanouchi, K Yamamoto, K Noda, K Tomori, T Kinoshita. Renal infarction in a patient with spontaneous dissection of segmental arteries: diffusion-weighted magnetic resonance imaging *Am J Kidney Dis.* 2008; pp. 788-791
  14. LA Miller, SE Mirvis, K Shanmuganathan, AS Ohson. CT diagnosis of splenic infarction in blunt trauma: imaging features, clinical significance and complications. *Clinical radiology.* 2004; 59.4: 342-348.
  15. K Ouriel, CH Andrus, JJ Ricotta, JA DeWeese, RM Green. Acute renal artery occlusion: when is revascularization justified? *Journal of vascular surgery.* 1987; 5.2: 348-355.
  16. Deshmukh SB, Upadhyay KM, Kulkarni A, Deshpande S, Purohit R, Kulkarni M. Renal Artery Thrombosis: A Post COVID-19 Sequel. *J Adv Res Med.* 2020; 7(2): 22-24.
  17. Acharya S, Anwar S, Siddiqui FS, Shabih S, Manchandani U & Dalezman S. Renal artery thrombosis in COVID-19. *ID Cases.* 2020; 22, e00968.
  18. Singh T, Chaudhari R, Gupta A. Renal artery thrombosis and mucormycosis in a COVID-19 patient. *Indian Journal of Urology: IJU. Journal of the Urological Society of India.* 2021; 37(3), 267.
  19. Fournier M, Faille D, Dossier A, Mageau A, Roland PN, Ajzenberg N, Sacré K. Arterial thrombotic events in adult inpatients with COVID-19. In *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier. 2021; Vol. 96, No. 2, 295-303.

# Melanositik Lezyonlarda Floresan İn-Situ Hibridizasyon (FISH) Yönteminin Kullanımı

USE OF FLUORESCENCE IN-SITU HYBRIDIZATION (FISH) IN MELANOCYTIC LESIONS

 Yasemin ÇAKIR<sup>1</sup>,  Banu LEBE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

Dermatopatoloji pratiğinin önemli bir bölümünü oluşturan melanositik proliferasyonlar banal nevüsten melanoma kadar değişen geniş bir lezyon grubunu kapsamaktadır. Bu lezyonların bir kısmında benign ve malign ayrımı histopatolojik bulgular ile kolayca yapılırken, bir grup lezyonda ise net histopatolojik tanı verilememektedir. Son zamanlarda, bu grubu oluşturan lezyonların ayırıcı tanısında ve klinik davranışının tahmininde yardımcı bir moleküler test olarak floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yönteminin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Özellikle geniş bir prob setini (6p25, 6q23, 8q24, 9p21, 11q13) içeren FISH testi kullanımının yüksek oranda duyarlılık ve özgüllük ile ayırıcı tanıya yardımcı olabileceği ve FISH testi sonuçlarının prognoz hakkında bilgi verebileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, yanlış negatif ve yanlış pozitif FISH sonuçları göz önünde bulundurularak sonuçların mutlaka histopatolojik bulgular eşliğinde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu derlemede, FISH yöntemini farklı melanositik lezyon alt gruplarında, farklı kriterler ile değerlendiren çalışmalar özetlenecektir.

**Anahtar kelimeler:** Floresan in-situ hibridizasyon, FISH, melanom, melanositik lezyonlar

## ABSTRACT

Melanocytic proliferations, including a spectrum of lesions ranging from melanocytic nevi to melanoma, are one of the major groups of daily dermatopathology practice.

## Yasemin ÇAKIR

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: pth.yasemincakir@gmail.com

 orcid.org/0000-0002-1394-6474

While a part of these lesions can be distinguished easily as benign or malign, a group of lesions cannot be diagnosed exactly with only histopathologic features. In recent years, much research has been done about using fluorescence in situ hybridization (FISH) for differential diagnosis and to predict the clinical behaviour of these ambiguous lesions.

The results have shown that using of FISH test with a probe set (6p25, 6q23, 8q24, 9p21, 11q13) can be an ancillary molecular test to diagnose with high sensitivity and specificity, and the FISH results can provide prognostic information. However, FISH results should be evaluated with histopathologic findings due to high rates of false negativity or false positivity of the test. In the current review, the research investigating FISH method in different melanocytic lesion subgroups with different evaluation criteria will be summarized.

**Keywords:** Fluorescence in-situ hybridization, FISH, melanoma, melanocytic lesions

Melanositik lezyonlar dermatopatoloji pratiğinde önemli bir yer tutmakta olup bazı olgularda doğru histopatolojik tanıyı vermek zorlayıcı olabilmektedir. Bu şekildeki zorlu melanositik lezyonlarda benign ve malign ayrımının yapılması hastanın tedavi ve takip süreçlerinin uygun olarak belirlenebilmesi için önem taşımaktadır. Melanositik lezyonların tanısında histopatolojik değerlendirme altın standart olarak kabul edilse de özellikle histolojik olarak belirsiz melanositik lezyonlarda bu ayırıcı tanının yapılmasında yardımcı moleküler testlere gerek duyulabilmektedir (1-2).

Melanom ve nevüslerde karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) ile 2000'li yılların başlarında yapılan genetik çalışmalarda, iki grup arasında kromozomal kopya sayısı değişiklikleri bakımından anlamlı farklar bulunmuştur (3-4). Bastian ve arkadaşları (3), formalinde fikse parafine gömülü (FFPE) dokuları kullanarak yaptıkları çalışmalarında, 32 melanom örneğinde 1, 6, 7, 9 ve 10. kromozomlar başta olmak üzere çok sayıda gende kayıp veya kazanım bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, melanomlarda %96 oranında kromozomal değişiklik saptanırken; nevüslerde Spitz nevüsler dışında kopya sayısı değişikliği saptanmamıştır. Spitz nevüslerde izlenen değişiklik *HRAS* (11p15) kazanımı olup, bu değişiklik melanom örneklerinde saptanmamıştır (4). Ancak, CGH yönteminin doku korelasyonunun olmaması, lezyona eşlik eden non-neoplastik hücrelerin (lenfositler veya benign

deri dokusu) örneğin saflığını etkilemesi, doğru değerlendirme için örneğin en az %30-50 oranında genomik değişikliğe sahip hücre içermesi gerekliliği gibi kısıtlayıcı yönleri mevcuttur (5). Bu nedenle, günlük pratikte çok daha kolay şekilde uygulanabilen floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak melanositik lezyonlardaki genomik değişiklikleri saptamaya yönelik çalışmalar, 2005 yılı sonrasında literatürde hızla yer almaya başlamıştır. FISH kullanılarak yapılan ilk çalışmalarda, 9p21 ve 6q kaybı ile 8q24 kazanımının melanom progresyonu yönünde kanıt oluşturduğu öne sürülmüştür (6-7).

2009 yılında Gerami ve arkadaşları (8), FISH yöntemi ile prob seti çalışmasının yüksek duyarlılık ve özgüllük ile benign ve malign melanositik lezyonları ayırt ettiğini, aynı zamanda belirsiz histolojiye sahip melanositik lezyonların klinik davranışı hakkında fikir verebileceğini gözlemleyen öncü bir çalışma yayınlamışlardır. İlerleyen yıllarda, aynı veya genişletilmiş bir prob setini kullanarak yapılan onlarca çalışmanın bir kısmında benzer duyarlılık ve özgüllük oranları rapor edilirken, özellikle histolojisi belirsiz lezyonları içeren çalışmalarda daha düşük duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmiştir (9-14).

Derlememizde, Gerami ve arkadaşlarının ilk çalışmasından bugüne dek, FISH yönteminin melanositik lezyonların hem ayırıcı tanısında ve hem de prognoz

taininde yardımcı bir test olarak kullanılmasına yönelik yapılan çalışmalar özetlenecektir.

#### Nevüs-Melanom Ayırımında FISH Yöntemi

Gerami ve arkadaşları tarafından yapılan (8), melanomlarda FISH yöntemi ile prob seti kullanılmasında öncülük eden ilk çalışmada, 4 kohort seti çalışmaya dahil edilmiştir. 97 melanom ve 95 nevüs içeren ilk kohort setinde, CGH yöntemi ile belirlenen 9 kromozoma ait 14 adet bölge hedeflenmiştir. 6p25 (*RREB1*), sentromer 6

(*CEP6*), 6q23 (*MYB*), 7q34 (*BRF*), 11q13 (*CCND1*), 17q25 (*TK1*) ve 20q13 (*ZNF217*) bölgelerini hedefleyen problemlerin iki grubun ayırımında önemli olduğu bulunmuştur. Daha sonra aynı kohort grubunda, bu problemler üçlü ve dördümlü setler halinde çalışılarak en yüksek tanısal doğruluğa sahip grup; 6p25, *CEP6*, 6q23 ve 11q13 olarak belirlenmiştir (Bu lokuslar ve ilişkili genler ile ilgili bilgiler Tablo 1’de özetlenmiştir.).

**Tablo 1.** Melanositik lezyonlarda FISH testinde kullanılan problemler \*

Lokus	Gen İsmi	Fonksiyon
6p25	<i>RREB1</i> (Ras responsive element binding protein 1)	RAS sorumlu elemanları (RRE) bağlayan transkripsiyon faktörünü kodlar. Bağlanma sonrası Ras/Raf ilişkili hücre farklılaşması uyarılır.
6q23	<i>MYB</i> (V-MYB avian myeloblastosis viral oncogene homolog)	DNA bağlayıcı bir proteini kodlar. Hücre proliferasyonunun kontrolünde görev alır.
8q24	<i>MYC</i> (V-MYC avian myelocytomatosis viral oncogene homolog)	Hücre döngüsü, apoptozis ve hücre transformasyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörünü kodlar.
9p21	<i>CDKN2A</i> (Cyclin-dependant kinase inhibitör 2A)	Siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) inhibitörlerini ve p16’yı kodlayan varyantları vardır. Hücre döngüsünün kontrolünde görev alır.
11q13	<i>CCND1</i> (Cyclin D1)	CDK4 ve CDK6 ile etkileşime giren bir proteini kodlar. Siklin D1/CDK4 kompleksi oluşturarak hücre döngüsünün ilerlemesinde görev alır.
CEP6	6. kromozom için sentromerik prob	
CEP9	9. kromozom için sentromerik prob	

\* 17 numaralı kaynak temel alınarak hazırlanmıştır.

51 melanom ve 58 nevüs içeren ikinci kohort grubunda ise, bu dördümlü prob seti için en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değerlendirme parametreleri ve eşik (cut-off) değerler saptanmıştır. Buna göre; 6p25 ile hücrelerin %29’undan fazlasında 2’den fazla sinyal varlığı,

11q13 ile hücrelerin %38’inden fazlasında 2’den fazla sinyal varlığı, 6p25 ile hücrelerin %55’inden fazlasında sentromer 6’dan daha fazla sinyal varlığı, 6q23 ile hücrelerin %40’ından fazlasında sentromer 6’dan daha az sinyal varlığı kriterler olarak belirlenmiş, bu koşullardan en az



birine sahip olgular FISH pozitif olarak kabul edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Literatürde melanositik lezyonlar için kullanılması önerilen FISH kriterleri

Önerilen Sınıflamalar		
Gerami Kriterleri (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>RREB1</i> sinyal sayısı <math>\geq 2</math></li> <li>• %38'den fazla hücrede <i>CCND1</i> sinyal sayısı <math>\geq 2</math></li> <li>• %55'den fazla hücrede <i>RREB1</i> sinyal sayısı &gt; CEP6 sinyal sayısı</li> <li>• %40'dan fazla hücrede <i>MYB</i> sinyal sayısı &lt; CEP6 sinyal sayısı</li> </ul>	
Gaiser veya Abbott Kriterleri (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• %63'den fazla hücrede anormal <i>RREB1</i> sinyali varlığı</li> <li>• Hücre başına ortalama <i>CCND1</i> sinyal sayısı <math>\geq 2.5</math></li> <li>• Hücre başına ortalama <i>MYB</i> sinyal sayısı <math>\geq 2.5</math></li> <li>• CEP6'ya göre <i>MYB</i> sinyal kaybı izlenen hücre <math>\geq 31</math></li> </ul>	
Neogenomics Kriterleri (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• %16'dan fazla hücrede <i>RREB1</i> sinyal sayısı <math>\geq 2</math></li> <li>• %19'dan fazla hücrede <i>CCND1</i> sinyal sayısı <math>\geq 2</math></li> <li>• %53'den fazla hücrede <i>RREB1</i> sinyal sayısı &gt; CEP6 sinyal sayısı</li> <li>• %42'den fazla hücrede <i>MYB</i> sinyal sayısı &lt; CEP6 sinyal sayısı</li> </ul>	
Genişletilmiş Prob Setinde Önerilen Sınıflamalar ve Gerekçeleri		
Gerami Kriterleri (2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>RREB1</i> sinyal sayısı &gt; 2</li> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>CCND1</i> sinyal sayısı &gt; 2</li> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>MYC</i> sinyal sayısı &gt; 2</li> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>CDKN2A</i> homozigot delesyonu varlığı</li> </ul>	<p><i>MYC</i> kazanımının kötü prognoz ile ilişkisi (28, 30) Artmış test duyarlılığı ve özgüllüğü (29, 30)</p>
Neogenomics Kriterleri (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>RREB1</i> sinyal sayısı &gt; 2</li> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>CCND1</i> sinyal sayısı &gt; 2</li> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>MYC</i> sinyal sayısı &gt; 2</li> <li>• %29'dan fazla hücrede <i>CDKN2A</i> homozigot delesyonu varlığı</li> <li>• Borderline pozitif grup; sinyal anormalliği saptanan hücre oranı; <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>RREB1</i> için %17-29</li> <li>- <i>CCND1</i> için %20-29</li> <li>- <i>MYC</i> için %11-29</li> <li>- <i>CDKN2A</i> %11-29</li> </ul> </li> </ul>	

\*Her bir kriterde, maddelerden birinin varlığında FISH testi sonucu pozitif kabul edilmektedir.

En fazla kopya sayısı değişikliği izlenen alanlar sinyal sayımı için seçilerek mümkünse en az 3 sahada rasgele

seçilmiş 10 adet nükleus 64x veya 100x objektif altında değerlendirilmiştir. Çalışmanın bir sonraki aşamasında

belirlenmiş olan dörtlü prob seti, histolojik olarak şüphe içermeyen 83 melanom ve 86 nevüs olgusunda çalışılmıştır. Yazarlar, melanomlarda 72/83 olguda pozitif, nevüslerde 82/86 olguda negatif FISH sonucu elde ederek, prob setinin özgüllüğünü %95,4, duyarlılığını %86,7 olarak rapor etmişlerdir. Pozitif FISH sonucu saptanan nevüslerden ikisinin Spitz nevüs, ikisinin displastik nevüs morfolojisine sahip olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, yazarlar, en yüksek ayırt ediciliği 11q13 probunda saptadıklarını bildirmişlerdir (8). Aynı grup araştırmacı, aynı prob seti ve kriterleri kullanarak melanom alt tipleri ve farklı problemler arasındaki tanı duyarlılığını karşılaştırdıkları çalışmalarında, en yüksek tanısal duyarlılığı akrallentiginöz melanomlarda (%100), en düşük tanısal duyarlılığı ise yüzeysel yayılan melanomlarda (%81,4) saptamışlardır. En yüksek duyarlılığa sahip kriter, 6p25 kazanımı (%74,8) olarak bulunmuştur. Ayrıca, yazarlar, problemler ile melanom örneğinin alındığı bölgenin güneş ışığı maruziyeti arasında ilişki saptamışlardır. Buna göre; 11q13 lokusu ile ilgili değişiklikler, kronik güneş ışığına maruz kalan bölgelerdeki melanomlarda daha sık olarak izlenmekteydi (15). Bu çalışmada akrallentiginöz melanom sayısının diğer alt tiplere göre oldukça az olması (3 olgu) istatistiksel karşılaştırmayı etkilemiş olabilir.

19 adet lentiginöz junctional melanom ve 17 adet benign lentiginöz nevüs içeren, aynı prob setini ve kriterleri kullanan diğer bir çalışmada ise; melanomların %84'ünde pozitif FISH sonucu, nevüslerin tamamında negatif FISH sonucu bildirilmiştir. Kromozomal kopya sayısı değişikliği saptanan olguların %94'ünde saptanan değişikliğin 6p25 kazanımı olduğu rapor edilmiştir (9). Morey ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada ise, 10 metastatik melanom, 10 primer melanom ve 20 benign nevüs olgusunda aynı prob setini ve kriterleri kullandıklarında nevüs melanom ayrımında %90 duyarlılık ve %95 özgüllük bildirmişlerdir. En sık saptadıkları anormallik, önceki çalışmalardan farklı olarak, olguların %70'inde görülen 11q kazanımı olarak bildirilmiştir (10).

Fang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14), 50 nevüs, 50 primer melanom, 15 metastatik melanom içeren serilerinde, Gerami kriterleri ile 6p25, 6q23, 11q13, CEP6 problemlerini çalışarak %82 duyarlılık ve %98 özgüllük saptanmıştır. Ayrıca FISH testi pozitif olan melanom

olgularından 25'inde sentinel lenf nodu durumu incelenmiştir. Metastaz saptanan 5 olgunun 3'ünde FISH testinin pozitif, 2'sinde negatif olduğu saptanmış olup, FISH testi ile sentinel lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Olguların takiplerinde ise, 9 adet FISH negatif primer melanom olgusundan 6'sında metastaz geliştiğini bildirmişlerdir. Yazarlar bu sonuçlardan yola çıkarak, melanositik lezyonlarda FISH kullanımında ciddi sınırlılıklar olduğunu ve mutlaka histopatolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (14). FISH testi sonuçları ile hastaların klinik takiplerinde metastaz gelişme durumunu karşılaştıran başka bir çalışmada ise, ortanca takip süresi 35 ay olan, 144 melanom olgusunda 6p25, 6q23, 11q13, CEP6 prob seti, Gerami kriterlerine göre değerlendirilmiştir (16). Araştırmacılar, metastatik olan ve olmayan gruplar arasında FISH testi pozitifliği bakımından anlamlı fark bulmuştur ( $p=0,02$ ). Melanoma bağlı ölüm izlenen olguların (27 olgu) ise %96,7'sinde FISH testi pozitif olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre, yazarlar FISH testi pozitifliğinin metastaz gelişme riski ve melanoma bağlı ölüm açısından anlamlı olduğunu saptayarak, çok değişkenli analizde FISH testi pozitifliğinin melanomlarda bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir ( $p=0,04$ ) (16).

Literatürde aynı prob seti için farklı değerlendirme kriterleri kullanan çalışma grupları bulunmaktadır. FISH sinyalleri için kullanılan eşik değerlerin deneysel olarak elde edilmesi, farklı laboratuvar koşulları ve değerlendiricinin deneyimi, kriterleri oluşturan maddeleri ve eşik değerleri etkilemektedir. Örneğin, literatürde Neogenomics kriterleri olarak geçen başka bir değerlendirme kriterini kullanan, 157 nevüs ve 167 melanom içeren çalışmada duyarlılık %83,8, özgüllük %98,1 bulunmuştur. Değerlendirmede kullanılan eşik değerler ise şu şekildedir; 6p25 ile hücrelerin %42'sinden fazlasında 2'den fazla sinyal varlığı, 11q13 ile hücrelerin %19'undan fazlasında 2'den fazla sinyal varlığı, 6p25 ile hücrelerin %53'ünden fazlasında CEP6'dan daha fazla sinyal varlığı, 6q23 ile hücrelerin %42'sinden fazlasında CEP6'dan daha az sinyal varlığı, (Tablo 2). Aynı olgu grubunda Gerami kriterleri uygulandığında ise duyarlılık %65, özgüllük %98,7 olarak saptanmıştır (12).

Farklı eşik değerlerine ve maddelere sahip üçüncü bir değerlendirme kriteri ise literatürde Gaiser veya Abbott kriterleri olarak isimlendirilmektedir. Bu kriter başlığı altında kullanılan maddeler şu şekildedir; %63'den fazla hücrede anormal 6p25 sinyali varlığı, hücre başına ortalama 11q13 sinyal sayısı  $\geq 2,5$ , hücre başına ortalama 6q23 sinyal sayısı  $\geq 2,5$ , %31'den fazla hücrede CEP6'ya göre 6q23 sinyal kaybı varlığı (Tablo 2). Bu kriterleri 6 adet Spitz nevüs ve 12 adet Spitzoid melanomda değerlendiren bir çalışmada, duyarlılık %87,5, özgüllük %100 bulunmuştur (17).

Literatürde, melanositik lezyonlarda kullanılan temel prob seti için farklı değerlendirme kriterleri ve bu kriterleri kullanan farklı çalışmalar bulunmasına rağmen aynı olgu serisinde farklı değerlendirme kriterlerinin özgüllük ve duyarlılık sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu çalışmalardan birinde; histolojik tanısı net olan 163 melanom olgusunda 6p25, 6q23, 11q13 ve CEP6'dan oluşan prob seti, hem Gerami ve Gaiser kriterlerine göre hem de bu kriterlerin kombinasyonuna göre değerlendirilmiştir. Buna göre sadece Gerami ve sadece Gaiser kriterleri kullanıldığında sırasıyla olguların %74,2'sinde ve %69,3'ünde FISH testi pozitif bulunmuştur. Kriterler kombine edildiğinde ise bu değer %82,2'ye yükselmiştir. Yazarlar, bu sonuçlardan yola çıkarak, kombine kriterleri kullanmanın yalancı negatif sonuçları azaltabileceği yorumunda bulunmuşlardır (18). Ancak, bu durum yanlış pozitiflik oranlarını da arttırabileceği gibi, olguların takip bilgilerinin çalışmaya dahil edilmesi daha net bir sonuç elde edilmesini sağlayabilirdi.

### **Belirsiz Histolojiye Sahip Melanositik Lezyonlarda FISH Yöntemi**

Kesin tanıya sahip nevüs ve melanom olgularını içeren çalışmalarda histopatoloji ile FISH sonuçları karşılaştırılarak elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerlerini hesaplamak histolojisi belirsiz lezyonlar söz konusu olduğunda çoğunlukla mümkün değildir. Öte yandan, günlük pratikte yardımcı bir moleküler teste ihtiyaç duyulan olgular ise genellikle bu grup melanositik lezyonlar olmaktadır. Bu nedenle, özellikle lezyonların metastaz geliştirme riski gibi prognostik verilerin tahmini

açısından FISH yönteminin bu grup lezyonlarda kullanımını araştıran pek çok çalışma yapılmıştır.

Gerami ve arkadaşlarının melanositik lezyonlarda FISH prob seti kullanımı konusunda öncü çalışmasında, 4. kohort grubunda 27 adet histolojisi belirsiz melanositik lezyon incelenmiştir. Bu olguların her biri için en az 5 yıllık takip süresince metastaz gelişip gelişmediği not edilmiştir. Buna göre, yazarlar, metastaz izlenen 6 olgunun tümünde FISH testinin pozitif olduğunu rapor ederek, hastalısız sağ kalım süresi ile FISH testi sonucu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır ( $p=0,003$ ) (8).

Başka bir grup araştırmacı, ortalama 65 ay takip süresine sahip, 12'si histolojisi belirsiz melanositik lezyon (olguların çoğunluğu Spitz nevüs ve Spitzoid melanom ayırıcı tanısında zorlanan olgulardan oluşmaktaydı.) olmak üzere 22 olgu içeren serilerinde 6p25, 6q23, 11q13 ve CEP6 prob setini, Gaiser kriterlerine göre değerlendirmişlerdir (11). Bu çalışma ayrıca, literatürde gözlemciler arası uyumu değerlendiren az sayıda çalışmadan biri olduğu için önem taşımaktadır. Gözlemciler arası uyum orta düzeyde (Kappa değeri: 0,4-0,6) bildirilmiştir. FISH testi sonuçları ve hastaların takiplerinde metastaz gelişip gelişmediği bilgileri karşılaştırıldığında, duyarlılık %50, özgüllük %60 olarak saptanmıştır (11).

Vergier ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada ise yarısını Spitzoid melanositik lezyonların oluşturduğu 90 melanositik lezyonda 6p25, 6q23, 11q13 ve CEP6 prob seti Gerami kriterlerini göre değerlendirilerek, olguların 5 yıllık takip süresince nüks ve metastaz verileri kaydedilmiştir. Buna göre; klinik gidişe göre karşılaştırıldığında, sadece histopatolojik inceleme ile %95 duyarlılık, %52 özgüllük, sadece FISH testi ile %43 duyarlılık, %80 özgüllük bildirilmiştir. FISH testi sonuçları, histopatolojik inceleme ile birlikte değerlendirildiğinde ise; duyarlılık %90'a, özgüllük %76'ya yükselmiştir. Bu çalışmada, FISH testi pozitif olan olguların hastalısız sağ kalım süreleri daha kısa saptanmakla birlikte bu fark, Gerami ve arkadaşlarının çalışmasının aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (8-13).

Belirsiz histolojiye sahip melanositik lezyonları içeren serilerinde dördü prob setini (6p25, 6q23, 11q13 ve

CEP6) Gerami kriterlerine göre değerlendiren diğer bir çalışmada, 9 adet tanı zorluğu yaratan melanositik lezyona (3 Spitz nevüs, 2 konjenital nevüs, 2 melanom, 1 displastik nevüs, 1 derin penetran nevüs) FISH testi uygulanmış ve 4 tanesinde (2 Spitz nevüs ve 2 konjenital nevüs) pozitiflik saptanmıştır. Spitz nevüs olgularında FISH sonucu sonrası yapılan değerlendirmede histopatolojik tanı değiştirilmezken, ilk tanısı konjenital nevüs olan olgular melanom tanısı almıştır (19). Gerami kriterlerini kullanarak North ve arkadaşlarının (20) yaptığı diğer bir çalışma ise yaklaşık yarısını Spitzoid tümörlerin oluşturduğu 754 adet belirsiz histolojiye sahip olguda, 124 olguda pozitif, 630 olguda negatif FISH sonucu saptanmıştır. Sonrasında yapılan histopatolojik inceleme ile pozitif FISH sonucuna sahip olguların %5'i nevüs tanısı alırken, negatif FISH sonucuna sahip olguların %7,9'u malign tanısı almıştır. Ek olarak, displastik nevüs-melanom ayrımı için incelenen olgularda en sık izlenen anormallik 6p25 kazanımı iken, Spitzoid tümörlerde en sık bulgu 6q23 kaybı imiş. Yazarlar, FISH testinin melanositik lezyonlar için özgüllüğünün kesin olmadığını ve sonuçların histopatolojik değerlendirme ile korele edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (20). Bu çalışma, literatürde en fazla olgu sayısına sahip çalışma olduğu için önem taşımaktadır.

Abásolo ve arkadaşlarının (21), 3'ü sitolojik dokundurma (imprint) materyali, 47'si FFPE doku örneği olmak üzere 50 melanositik lezyonda (31 melanom, 10 benign nevüs, 9 histolojik olarak belirsiz olgu) 6p25, 6q23, 11q13, CEP6 problemlerini kullandıkları çalışmalarında, Gaiser kriterlerine göre değerlendirme yapmışlardır. Buna göre, %100 duyarlılık ve %94,1 özgüllük bildirmişlerdir. 9 adet histoloji belirsiz lezyondan sadece birinde (intradermal nevüs- nevoid melanom ayrımı) FISH testi pozitifliği saptamışlar, bu olgunun da takibinde 14. yılda metastaz geliştiğini rapor etmişlerdir. Ancak araştırmacılar, tüm olgu serisinin takip süresi hakkında bilgi vermemişlerdir. Ayrıca, 3 adet melanom olgusunda, tümör yüzeyinden dokundurma ile elde ettikleri sitolojik materyalleri kullanmışlardır, ancak kullanılan mevcut protokolün sitolojik materyaller için kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (21).

Başka bir çalışmada, çoğunluğunu Spitzoid tümörler ve displastik nevüslerin oluşturduğu 140 olguyu

histopatolojik olarak; atipik nevüs (olasılıkla benign), borderline lezyonlar ve olasılıkla malign melanom şeklinde 3 gruba ayırdıktan sonra, 6p25, 6q23, 11q13, CEP6 prob seti Neogenomics kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Buna göre, histolojik olarak atipik nevüslerin tamamında negatif FISH sonucu, borderline olguların %30'unda ve olasılıkla malign melanom olarak gruplandırılan olguların %48'inde pozitif FISH sonucu elde edilmiştir. Histopatolojik değerlendirme ve FISH sonuçlarını kombine ettiklerinde, borderline grupta olan ve FISH testi pozitif olan 10 olguyu olasılıkla malign melanom şeklinde raporlamışlardır. Ayrıca yazarlar, literatür ile uyumlu olarak, Spitzoid tümörlerde ve displastik nevüslerde en sık görülen kromozomal değişikliğin farklı olduğunu; sırasıyla 6q23 kaybı ve 6p25 kazanımı, belirtmişlerdir (22).

Benzer şekilde, histolojik olarak belirsiz melanositik lezyonlarda, 6p25, 6q23, 11q13 ve CEP6 prob setini, Neogenomics kriterlerine göre değerlendirerek yapılan iki çalışmadan ilkinde %50 duyarlılık ve %87,5 özgüllük bildirilmiştir (23). Bu çalışmada, olgular histopatolojik incelemeye göre ön planda benign (24 olgu) ve ön planda malign (10 olgu) olmak üzere sınıflandırılmış olup FISH testi sonrasında yazarlar hiçbir olguda ilk tanılarının değişmediğini rapor ederek özellikle pozitif FISH testi sonuçlarının, klinik ve histopatolojik bulgular ile birlikte yorumlanması gerektiğini belirtmişlerdir (23). Diğer çalışmada ise, yazarlar, 21 olguluk serilerinde (5 melanom, 2 MelTUMPs, 10 atipik Spitzoid tümör, 4 Spitz Nevüs), tüm melanom olgularında ve 1 MelTUMPs olgusunda pozitif FISH sonucu, Spitzoid lezyonlarda ise negatif FISH sonucu elde etmişlerdir. FISH testi pozitif olan MelTUMPs olgusunun takibinde lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gelişmesi üzerine yazarlar, FISH testinin kötü klinik gidiş ile ilişkili olabileceği yorumunda bulunmuştur (24). Ancak çalışmada olgu sayısının az olması böyle bir çıkarımın güvenilirliğini zorlaştırmaktadır.

Bazı araştırmacılar ise Spitzoid neoplazilerde görülen genetik özelliklerin konvansiyonel melanomlardan daha farklı olduğunu ve bu nedenle genel olarak kullanılan temel prob setinin ayırt ediciliğinin bu grup lezyon için düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (25-26). Bu hipotez ile planlanan, atipik Spitzoid tümörleri içeren iki adet çalışmanın birinde, 38 atipik Spitzoid tümörden 6'sında

pozitif FISH testi sonucu elde edilmiştir. Bu 6 olgudan biri lenf nodu metastazı geliştirirken, lenf nodu metastazı saptanan 4 olgudan 3'ünde FISH testi ile kromozomal anormallik saptanmamıştır (25). Benzer bir diğer çalışmada ise, 8'i sentinel lenf nodu metastazına, 1'i uzak metastaza sahip 16 atipik Spitzoid tümörden hiçbirinde FISH testi pozitifliği saptanmamıştır (26). Bu iki çalışmada, yazarlar farklı değerlendirme kriterlerini kullanmakla birlikte, tümü FISH testi sonuçlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir.

Kesin histopatolojik tanıya sahip nevüs ve melanom serilerini içeren çalışmalar gibi, belirsiz histolojiye sahip lezyonlarda da temel dörtlü prob setinde (6p25, 6q23, 11q13, CEP6) farklı değerlendirme kriterlerini karşılaştıran çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların en güncel olanında; displastik nevüs ve erken evre melanomlarda FISH testinin faydasını araştırmak için 50 adet displastik nevüs ve 59 adet melanom (37 melanoma in situ) olgusu incelenerek, Gerami ve Gaiser kriterleri karşılaştırılmıştır. Gerami kriterlerine göre %94,9 duyarlılık ve %94 özgüllük saptanırken, Gaiser kriterleri uygulandığında %93,2 duyarlılık ve %90 özgüllük saptanmıştır. Ayrıca, yazarlar literatürde bildirilenin aksine en duyarlı değerlendirme kriteri maddesini 6p25 kazanımı değil 11q13 kazanımı (her iki değerlendirme kriteri için) olarak bulmuşlardır (27).

#### Genişletilmiş FISH Prob Seti Kullanan Çalışmalar

Melanositik lezyonlarda, FISH prob setinin kullanımı ile ilgili yayınlar birikmeye başladıkça özellikle histolojisi belirsiz olup kesin tanı verilemeyen olgular için testin ayırt ediciliğinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar artmıştır (11-13). Bunun üzerine, ilk prob setini ek lokuslar ile geliştirerek duyarlılık ve özgüllük oranlarının artırılması hedeflenmiştir. 8q24 (*MYC*) kazanımının melanositik lezyonlarda kötü prognoz ile ilişkilendiren ve 9p21 (*CDKN2A*) probunun temel sete eklenmesinin duyarlılığı arttırdığını (%70'ten %85'e) saptayan çalışmalar özellikle bu iki lokusun aday olarak incelenmesine yol açmıştır (28-29).

Sonrasında Gerami ve arkadaşları (30) ilk prob setini belirlediklerine benzer şekilde, 4 farklı kohort setini içeren bir çalışma dizayn etmişlerdir. Bu çalışmada ilk basamak olarak, 31 melanom ve 34 nevsten oluşan ilk

kohort setinde CGH çalışmalarının sonuçlarına dayanarak 18 prob çalışılarak iki grup arasında sinyal bakımından anlamlı fark sergileyen lokuslar belirlenmiştir. 49 melanom ve 51 nevüs içeren ikinci kohort setinde, problemleri gruplar halinde değerlendirdiklerinde, 6p25 (*RREB1*), 8q24 (*MYC*), 9p21 (*CDKN2A*), 11q13 (*CCND1*) prob setinin melanom ve nevüs olguları arasında daha yüksek ayırt ediciliğe sahip olduğunu saptamışlardır. Devamında ise 72 melanom ve 85 nevüs olgusunda en uygun eşik değerlerini şu şekilde belirlemişlerdir; %29'dan fazla hücrede 6p25 kazanımı, %29'dan fazla hücrede 11q13 kazanımı, %29'dan fazla hücrede 8q24 kazanımı, %29'dan fazla hücrede 9p21 homozigot delesyonu varlığı. Bu maddelerden birinin varlığında FISH testi sonucu pozitif olarak kabul edilmiştir (Tablo 2). Buna göre, 51 melanom ve 51 nevüs içeren son kohort setinde %94 duyarlılık ve %98 özgüllük elde etmişlerdir. Ki bu değerler ilk prob seti kullanıldığında (6p25, 6q23, 11q13, CEP6) sırasıyla %75 ve %96 imiş (30). Araştırmacılar, başka bir çalışmada, geliştirdikleri yeni prob setine ait sonuçları, FISH testinin düşük duyarlılığa sahip olduğu lezyon grubu olarak tanımlanan atipik Spitzoid tümörlerde, klinik izlem bilgileri ile karşılaştırmışlardır. Buna göre, 5 yıllık takip süresine sahip 75 atipik Spitz tümörü (11'inde sentinel lenf nodu metastazı veya uzak metastaz geliştirmiş) içeren çalışmalarında, 9p25 ve 11q13 kazanımı ve 9p21 kaybı daha kötü klinik davranış ile ilişkili saptanmıştır (31).

Bu yeni dörtlü prob seti yerine ilk prob setini 9p21 ve/veya 8q24 ile kombine ederek çalışan çalışmalar da mevcuttur (32-34). Kesin histopatolojik tanıya sahip, akral yerleşimli 44 melanom ve 36 nevüs olgusunda iki ayrı prob seti olarak 6p25, 6q23, 11q13, CEP6 ve 8q24 seti ile 9p21/CEP9 setini uygulayan bir çalışmada, ilk setin duyarlılığı %70,5, ikinci setin duyarlılığı %59,1 bulunurken her iki set kombine edildiğinde %88,6 duyarlılık elde edilmiştir (32). Her üç durum için ise özgüllük %100 olarak bulunmuştur. Duyarlılığı en yüksek anormallik ise 8q24 kazanımı olarak bulunmuştur. Araştırmacılar her prob için Gerami kriterlerini kullanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, her bir prob için FISH testi sonuçları kötü prognoz göstergesi olan histopatolojik parametreler ile karşılaştırılmış, 9p21 kaybı ve 8q24 kazanımı ile ülserasyon varlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yazarlar bu sonuçtan yola

çıkarak bu iki kriterin kötü prognoz ile ilişkilendirilebileceği yorumunu yapmışlardır (32).

Histopatolojik olarak net tanı verilemeyen belirsiz melanositik lezyonlarda ilk prob seti ile 9p21 probunu kombine eden bir diğer çalışmada, çoğunu atipik Spitzoid tümörlerin oluşturduğu 73 olgudan sadece birinde ilk prob seti negatifken 9p21 kaybı saptanmıştır. Yazarlar bu çalışmada 9p21 kaybını, hücrelerin %33'ünden fazlasında homozigot delesyon varlığında mevcut kabul etmişler, diğer problemler için Gerami kriterlerini uygulamışlardır (34).

Benzer şekilde, temel dördü prob setini 9p21 probu ile kombine eden güncel bir çalışmada, 24 Spitzoid melanositik lezyondan (8 melanom, 2 atipik Spitzoid tümör, 13 Spitz nevüs, 1 sellüler mavi nevüs), dokuzunda (8 melanom ve 1 atipik Spitzoid tümör) pozitif FISH sonucu saptamışlardır. Bu çalışmada ise, 9p21 probu için hücrelerden %30'undan fazlasında homozigot delesyon varlığı kayıp olarak kabul edilerek diğer problemler Gerami kriterlerine göre değerlendirilmiştir (33). İlk prob seti ile 9p21 lokusunu hedefleyen prob kombine eden başka bir çalışmada, çoğunluğunu Spitzoid lezyonların oluşturduğu 70 adet histolojisi belirsiz melanositik lezyonda, FISH testi duyarlılığı %62, özgüllüğü %100 bulunmuştur. Yazarlar, lezyon gruplarını ayrı ayrı değerlendirdiklerinde ise test duyarlılığı; Spitzoid tümörler için %60, nevoid lezyonlar için ise %63 olarak saptanmıştır (35). Bu çalışma hem olgu sayısının görece fazla olması hem de zorlayıcı olguların farklı alt grupları için ayrı ayrı duyarlılık oranı araştırıldığı için önem taşımaktadır.

İlk prob setinde olduğu gibi 9p21 ve 8q24 lokusunu içeren setlerde de farklı gruplar tarafından farklı değerlendirme kriterleri kullanılmıştır. Örneğin, Neogenomics laboratuvarları yeni dördü prob setinde, Gerami kriterlerine benzer şekilde, hücrelerin en az %29'unda kromozomal anormallik varlığı halinde, 6p25 kazanımı, 8q24 kazanımı, 6q23 kaybı ve 9p21 kaybı kabul etmelerine rağmen farklı olarak, her bir prob için "borderline pozitif" alt grubu oluşturmuşlardır. Buna göre; 6p25 kazanımı için %17-29 hücrede, 11q13 kazanımı için %20-29 hücrede, 8q24 kazanımı için %11-29 hücrede, 9p21 kaybı için %11-29 hücrede anormal sinyal varlığını borderline pozitif kategorisinde kabul etmişlerdir (36,37)

(Tablo 2). Bu prob setini ve kriterleri kullanarak yapılan ilk çalışmada, net histopatolojik tanı verilemeyen 37 melanositik lezyon öncelikle benign ve öncelikle malign olmak üzere iki grup halinde incelenmiştir. Borderline pozitif gruptaki olgular için de FISH testi sonucunu pozitif kabul edildiğinde, araştırmacılar %39 duyarlılık ve %84 özgüllük saptamışlardır. Yazarların olgulara verdikleri son histopatolojik tanı ile FISH sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Takiplerinde (ortanca takip süresi 20 ay) metastaz gelişen beş olgunun ise 3'ünün negatif, 2'sinin pozitif FISH testi sonucu olduğunu belirterek yapılan istatistiksel karşılaştırmada, FISH testi sonucu ile metastaz gelişme durumu arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (36). Aynı kriterleri kullanarak, Minca ve arkadaşlarının (37) yaptığı çalışmada, 39 kesin histopatolojik tanıya sahip ve 78 histolojik olarak belirsiz melanositik lezyonda, sırasıyla, testin duyarlılığı %93 ve %56; özgüllüğü ise %100 ve %83 bulunmuştur. Borderline pozitif FISH sonucuna sahip olgular pozitif gruba dahil edildiklerinde her iki grupta da testin duyarlılığında artış, özgüllüğünde azalma gözlenmiştir. Histolojik olarak net tanı verilemeyen olguların farklı grupları için FISH testi duyarlılığını ayrı ayrı hesaplandığında, atipik Spitzoid tümörler için %50, displastik nevüs- nevoid melanom ayrımı yapılamayan olgular için ise %62 duyarlılık bulmuşlardır. Yazarlar, ek bir bilgi olarak, kendi serilerinde yanlış negatif FISH sonucu saptanan bir olguda, mevcut prob setinde bulunmayan 6q23 lokusunda anormallik saptadıklarını belirtmişlerdir. Buradan yola çıkarak, 6q23 lokusunu içeren bir prob setinin ayırıcı tanıda daha faydalı olacağını vurgulamışlardır (37).

## SONUÇ

Son yıllarda, moleküler patoloji laboratuvarlarında yeni nesil dizileme (NGS) yönteminin yaygın kullanımı, hedeflenebilir mutasyonların saptanması gibi faydalar sağlamasına rağmen melanositik lezyonların ayırıcı tanısında FISH testi önemini korumaktadır. Bunun temel nedeni, melanom/nevüs ayrımında önemli bir belirteç olan kromozomal kopya sayısı değişikliklerinin saptanmasında FISH testinin daha uygun bir test olmasıdır.

Literatürde, benign ve malign melanositik lezyonların ayırımında FISH testi ile yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmiştir. Günlük pratikte daha sık olarak yardımcı bir teste ihtiyaç duyulan histolojik olarak belirsiz melanositik lezyon alt grubunda ise veriler hala tartışmalı olmakla birlikte umut vericidir. Daha güvenilir sonuçlar elde edilip FISH testinin bu amaçla kullanımının yaygınlaşması için daha geniş olgu serilerini ve daha uzun takip sürelerini içeren ileri çalışmalar gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Ensslin CJ, Hibler BP, Lee EH, Nehal KS, Busam KJ, Rossi AM. Atypical Melanocytic Proliferations: A Review of the Literature. *Dermatol Surg.* 2018 Feb;44(2):159–74.
2. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions From Routine Practice. *Front Oncol.* 2021;11:675296.
3. Bastian BC, LeBoit PE, Hamm H, Bröcker EB, Pinkel D. Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res.* 1998 May 15;58(10):2170–5.
4. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol.* 2003 Nov;163(5):1765–70.
5. Gerami P, Zembowicz A. Update on Fluorescence In Situ Hybridization in Melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:8.
6. Casorzo L, Luzzi C, Nardacchione A, Picciotto F, Pisacane A, Risio M. Fluorescence in situ hybridization (FISH) evaluation of chromosomes 6, 7, 9 and 10 throughout human melanocytic tumorigenesis: Melanoma Research. 2005 Jun;15(3):155–60.
7. Kraehn GM, Utikal J, Udart M, Greulich KM, Bezold G, Kaskel P, et al. Extra c-myc oncogene copies in high risk cutaneous malignant melanoma and melanoma metastases. *Br J Cancer.* 2001 Jan 5;84(1):72–9.
8. Gerami P, Jewell SS, Blondin B, Legator M, Charzan S, Lertsbarapa T, et al. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) as an Ancillary Diagnostic Tool in the Diagnosis of Melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(8):11.
9. Newman MD, Mirzabeigi M, Gerami P. Chromosomal copy number changes supporting the classification of lentiginous junctional melanoma of the elderly as a subtype of melanoma. *Mod Pathol.* 2009 Sep;22(9):1258–62.
10. Morey AL, Murali R, McCarthy SW, Mann GJ, Scolyer RA. Diagnosis of cutaneous melanocytic tumours by four-colour fluorescence in situ hybridisation. *Pathology.* 2009 Jun;41(4):383–7.
11. Gaiser T, Kutzner H, Palmedo G, Siegelin MD, Wiesner T, Bruckner T, et al. Classifying ambiguous melanocytic lesions with FISH and correlation with clinical long-term follow up. *Mod Pathol.* 2010 Mar;23(3):413–9.
12. Moore MW, Gasparini R. FISH as an effective diagnostic tool for the management of challenging melanocytic lesions. *Diagn Pathol.* 2011 Dec;6(1):76.
13. Vergier B, Prochazkova-Carlotti M, de la Fouchardière A, Cerroni L, Massi D, De Giorgi V, et al. Fluorescence in situ hybridization, a diagnostic aid in ambiguous melanocytic tumors: European study of 113 cases. *Mod Pathol.* 2011 May;24(5):613–23.
14. Fang Y, Dusza S, Jhanwar S, Busam KJ. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of melanocytic nevi and melanomas: sensitivity, specificity, and lack of association with sentinel node status. *Int J Surg Pathol.* 2012 Oct;20(5):434–40.
15. Gerami P, Mafee M, Lurtsbarapa T, Guitart J, Haghighat Z, Newman M. Sensitivity of Fluorescence In Situ Hybridization for Melanoma Diagnosis Using RREB1, MYB, Cep6, and 11q13 Probes in Melanoma Subtypes. *Arch Dermatol [Internet].* 2010 Mar 1 [cited 2022 Aug 3];146(3). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.386>
16. North JP, Vetto JT, Murali R, White KP, White CR, Bastian BC. Assessment of Copy Number Status of Chromosomes 6 and 11 by FISH Provides Independent Prognostic Information in Primary Melanoma. *American Journal of Surgical Pathology.* 2011 Aug;35(8):1146–50.

17. Requena C, Rubio L, Traves V, Sanmartín O, Nagore E, Llombart B, et al. Fluorescence in situ hybridization for the differential diagnosis between Spitz naevus and spitzoid melanoma: FISH in Spitz naevus versus spitzoid melanoma. *Histopathology*. 2012 Nov;61(5):899–909.
18. Kerl K, Palmedo G, Wiesner T, Mentzel T, Rütten A, Schärer L, et al. A Proposal for Improving Multicolor FISH Sensitivity in the Diagnosis of Malignant Melanoma Using New Combined Criteria. *The American Journal of Dermatopathology*. 2012 Aug;34(6):580–5.
19. Ferrara G, Misciali C, Brenn T, Cerroni L, Kazakov DW, Perasole A, et al. The Impact of Molecular Morphology Techniques on the Expert Diagnosis in Melanocytic Skin Neoplasms. *Int J Surg Pathol*. 2013 Oct;21(5):483–92.
20. North JP, Garrido MC, Kolaitis NA, LeBoit PE, McCalmont TH, Bastian BC. Fluorescence In Situ Hybridization as an Ancillary Tool in the Diagnosis of Ambiguous Melanocytic Neoplasms: A Review of 804 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2014 Jun;38(6):824–31.
21. Abásolo A, Vargas MT, Ríos-Martín JJ, Trigo I, Arjona A, González-Cámpora R. Application of fluorescence in situ hybridization as a diagnostic tool in melanocytic lesions, using paraffin wax-embedded tissues and imprint-cytology specimens: FISH as a diagnostic tool in melanocytic lesions. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2012 Dec;37(8):838–43.
22. Zembowicz A, Yang SE, Kafanas A, Lyle SR. Correlation Between Histologic Assessment and Fluorescence In Situ Hybridization Using MelanoSITE in Evaluation of Histologically Ambiguous Melanocytic Lesions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2012 Dec;136(12):1571–9.
23. Tetzlaff MT, Wang WL, Milless TL, Curry JL, Torres-Cabala CA, McLemore MS, et al. Ambiguous Melanocytic Tumors in a Tertiary Referral Center: The Contribution of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) to Conventional Histopathologic and Immunophenotypic Analyses. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013 Dec;37(12):1783–96.
24. DeMarchis EH, Swetter SM, Jennings CD, Kim J. Fluorescence In Situ Hybridization Analysis of Atypical Melanocytic Proliferations and Melanoma in Young Patients. *Pediatr Dermatol*. 2014 Sep;31(5):561–9.
25. Massi D, Cesinaro AM, Tomasini C, Paglierani M, Bettelli S, Dal Maso L, et al. Atypical Spitzoid melanocytic tumors: a morphological, mutational, and FISH analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May;64(5):919–35.
26. Raskin L, Ludgate M, Iyer RK, Ackley TE, Bradford CR, Johnson TM, et al. Copy number variations and clinical outcome in atypical spitz tumors. *Am J Surg Pathol*. 2011 Feb;35(2):243–52.
27. Lai Y, Wu Y, Liu R, Lu A, Zhou L, Jia L, et al. Four-color fluorescence in-situ hybridization is useful to assist to distinguish early stage acral and cutaneous melanomas from dysplastic junctional or compound nevus. *Diagn Pathol*. 2020 Dec;15(1):51.
28. Gerami P, Jewell SS, Pouryazdanparast P, Wayne JD, Haghghat Z, Busam KJ, et al. Copy number gains in 11q13 and 8q24 [corrected] are highly linked to prognosis in cutaneous malignant melanoma. *J Mol Diagn*. 2011 May;13(3):352–8.
29. Gammon B, Beilfuss B, Guitart J, Gerami P. Enhanced detection of spitzoid melanomas using fluorescence in situ hybridization with 9p21 as an adjunctive probe. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jan;36(1):81–8.
30. Gerami P, Li G, Pouryazdanparast P, Blondin B, Beilfuss B, Slenk C, et al. A Highly Specific and Discriminatory FISH Assay for Distinguishing Between Benign and Malignant Melanocytic Neoplasms. *American Journal of Surgical Pathology*. 2012 Jun;36(6):808–17.
31. Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. *Am J Surg Pathol*. 2013 May;37(5):676–84.
32. Su J, Yu W, Liu J, Zheng J, Huang S, Wang Y, et al. Fluorescence in situ hybridisation as an ancillary tool in the diagnosis of acral melanoma: a review of 44 cases. *Pathology*. 2017 Dec;49(7):740–9.
33. Redon S, Guibourg B, Talagas M, Marcorelles P, Uguen A. A Diagnostic Algorithm Combining



- Immunohistochemistry and Molecular Cytogenetics to Diagnose Challenging Melanocytic Tumors. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2018 Nov;26(10):714–20.
34. Muhlbauer A, Momtahan S, Mihm MC, Wang J, Magro CM. The correlation of the standard 5 probe FISH assay with melanocytic tumors of uncertain malignant potential. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2017 Jun;28:30–6.
  35. Reimann JDR, Salim S, Velazquez EF, Wang L, Williams KM, Flejter WL, et al. Comparison of melanoma gene expression score with histopathology, fluorescence in situ hybridization, and SNP array for the classification of melanocytic neoplasms. *Mod Pathol*. 2018 Nov;31(11):1733–43.
  36. Al-Rohil RN, Curry JL, Torres-Cabala CA, Nagarajan P, Ivan D, Aung PP, et al. Proliferation indices correlate with diagnosis and metastasis in diagnostically challenging melanocytic tumors. *Human Pathology*. 2016 Jul;53:73–81.
  37. Minca EC, Al-Rohil RN, Wang M, Harms PW, Ko JS, Collie AM, et al. Comparison between melanoma gene expression score and fluorescence in situ hybridization for the classification of melanocytic lesions. *Mod Pathol*. 2016 Aug;29(8):832–43.

## YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
  - a. Dil
  - b. Temel İlkeler
  - c. Makale türleri ve genel biçimleri
  - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

## KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

### **YAYIN HAKKI ve YAZARLIK**

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

### **ETİK KURALLAR**

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

## YAZININ HAZIRLANMASI

### Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

### Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) ulaşılabilir.

### Yazı Türleri

#### *Araştırma makalesi*

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

#### *Derleme makalesi*

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

#### *Olgu sunumları*

Olgu sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

*Editöre mektuplar*

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

*Dergiye başvuran makalelerin genel formatı*

	<b>Bölümler</b>	<b>Kelime Sayısı- Ana Metin *</b>	<b>Kelime Sayısı- Öz</b>	<b>Anahtar Sözcük Sayısı</b>
<b>Araştırma Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
<b>Derleme Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
<b>Olgu Sunumu</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
<b>Editöre Mektup</b>	yapılandırılmamış	1000	-	-

\*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

*Öz (Abstract)*

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

### *Anahtar sözcükler (Key words)*

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

### *Giriş*

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

### *Gereç ve Yöntem*

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

### *Bulgular*

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

### *Tablolar ve Tablo Başlıkları*

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶.

### *Şekiller ve Şekil Alt Yazıları*

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

**Örnek:** Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

### *Tartışma*

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

### *Teşekkür*

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

### *Kaynaklar*

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örnekler [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

### **Dergi Makaleleri**

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editoryal:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Kitaplar ve Diğer Monograflar**

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.



## **Elektronik Materyal**

- ***Sadece internet’de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Bir web sitesinin bir bölümü:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

## ***YAZININ GÖNDERİLMESİ***

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderiniz. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

**Makaleyi göndermeden önce;** lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

**Gönderimi tamamlamadan önce;** aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
  - Yazının başlığı ve kısa başlığı
  - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
  - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
  - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
  - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme
  - Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
  - Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

**Revizyon gerektiği durumlarda** yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir "Danışmanlara Yanıt" belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

### **KABUL SONRASI**

**Son kontrol (proof):** Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

**DOI numarası:** Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

**Basılan yazılar:** Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

**İletişim:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
(DEU Tıp Derg)

Yayın Koordinatörlüğü

35340 İnciraltı-Balçova/ İZMİR

E posta: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
  - a. Language
  - b. Basic Principals
  - c. Types of Articles and General Format
  - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

### *SCOPE and MAIN POLICIES*

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

## II

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

### ***COPYRIGHT and AUTHORSHIP***

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to “J DEU Med” by the “Copyright Transfer Form” (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

### ***ETHICAL GUIDELINES***

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with “*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*” (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with “*International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*” (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or “*Guide for the care and use of laboratory animals*” (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

## ***PREPARATION OF THE MANUSCRIPT***

### ***Language***

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

### ***Basic Principles***

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) .

## ***Types of articles accepted for submission***

### ***Research article***

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

### ***Review article***

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

### ***Case report***

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

### *Letter to the Editor*

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

### *General format and length of types of articles accepted for submission*

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

\* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

### *Manuscript Sections*

#### *Title (Başlık)*

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

#### *Abstract (Öz)*

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

#### *Keywords (Anahtar sözcükler)*

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

### ***Introduction***

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

### ***Materials and Methods***

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

### ***Results***

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

### ***Tables***

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

### ***Figures***

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files ( in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an



individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

**Example:** Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

### *Discussion*

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

### *Acknowledgements*

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

### *References*

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Please find below the examples for the most frequently used references:

### **Articles in Journals**

- **Standard journal article (with six or less authors):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Books and Other Monographs**

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.

- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

### **Electronic Material**

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

### *SUBMISSION of the MANUSCRIPT*

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

**Before submitting** the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and  $\leq 9$  should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

**Before ending the submission**, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
  - o The title and short title
  - o The name, affiliation and academic degree of each author
  - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
  - o The word count for the main text and the abstract
  - o Number of figures, tables and number of references
  - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
  - o Sources of support
  - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

**If a revision is required**, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

#### ***POST ACCEPTANCE***

***Proofs:*** Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

***DOI number:*** Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal’s webpage.

***Offprints:*** The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

#### **Correspondance:**

Dokuz Eylül University Medical Faculty

(J DEU Med) Editorial Office

35340 – IZMIR/TURKEY

E-mail: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

Phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>