

ISSN 1305 - 4953  
e-ISSN 2587 - 1579

# OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 46 Sayı/Issue 6 November/Kasım 2024

# OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

## OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

### Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

### Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

### Editör

Prof. Dr. Pınar YILDIZ

### Editör Yardımcıları

Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

### Dil Editörü

Prof.Dr.Bilgin

### KAYGISIZ Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

### Etik Editörü

Doç. Dr. Nilüfer DEMİRSOY

### Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Prof.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Prof.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Prof.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Doç.Dr. Evin KOCATÜRK

Doç.Dr.Ebru KARAKOÇ

Doç.Dr.İmran Gökçen YILMAZ

KARAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

# Danışma Kurulu

Prof.Dr.Armağan  
İNCESULU,Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr. Demet İLHAN  
ALGIN,Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Fatih YAŞAR,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Hilal KAYA  
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.İlknur AK  
SİVRİKOZ,Eskişehir,Türkiye  
Doç. Dr. Muhammed  
DURAL,Eskişehir,Türkiye  
Prof. Dr. Nurdan ACAR,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Selçuk  
DİŞİBEYAZ,Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Tufan ÖGE,  
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and  
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Prof.Dr.Bilgin  
KAYGISIZ,Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Cüneyt  
ÇALIŞIR,Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Didem  
ARSLANTAŞ,Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi.Emre  
ÖZKARA,Eskişehir,Türkiye  
Prof. Dr.Gülcan GÜLEÇ,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Hüseyin Haluk  
GÜRSOY,Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Merih ÖZGEN,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Nazife Şule Yaşar  
BİLGE,Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Nurettin  
ERBEN,Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Sevilhan  
ARTAN,Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi Tuba  
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ  
KİRAZ,Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

# Yazarları Bilgilendirme

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır.

Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf) ).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

## Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: ([http://uvvt.ulakbim.gov.tr/tip/icmj\\_08.pdf](http://uvvt.ulakbim.gov.tr/tip/icmj_08.pdf)).

(Sayfa 5-6, 8-9).

## Yazım Kuralları

Özgin makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

*Özgin Makaleler*; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

*Olgu bildirim*i; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

*Editöre mektup*, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanı ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

## Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

## Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

## Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır. Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

## Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

## Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka

belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütülme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

#### **Tablolar**

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

#### **Kaynaklar**

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

#### **Örnekler:**

*Tek yazarlı kitap:*

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.

Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

*Çok yazarlı kitap:*

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi. ...., 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar

28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

*Tek yazarlı makale:*

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfasın sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

*Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.*

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

#### **Bildiriler, Konferans Notları**

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15-17; Philadelphia, PA.

#### **İletişim**

*Editör Sekreteri:*

Yeşim ÇELİKKANAT

Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480

Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

#### **Dergi web sayfası:**

<http://dergipark.gov.tr/otd/>

#### **Basımevi**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik

Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com

# OSMANGAZI TIP DERGİSİ / OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE



ULAKBİM TR Dizin (<https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinlenen-dergi-listesi/>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu>)

DRJI (<http://olddrji.lbp.world>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degilistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net>)

**tarafından indekslenmektedir.**

# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

832-841

*Online Radyoterapi Bilgilendirme Aplikasyonu*

Melek Yakar , Durmuş Etiz , Deniz Kütri , Kerem Duruer , Özge Bozdoğan

842-851

*Reçete Yazımında Yapay Zekâ Kullanımı Konusunda Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Bilgi Düzeyleri ve Beklentilerinin Araştırılması*

Metin Deniz Karakoç , Hatice Durusoy , Eren Özdemir , Emine Bilek

852-860

*Yaşlı Bireylerde Hafif Kognitif Bozuklukta Albümin ve Globulin Etkisi*

Sultan Keskin Demircan , Zeynep Ece Aytar

861-868

*Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çevre Tutumlarının Belirlenmesi ve Çevre Davranışlarının Değerlendirilmesi*

Feyza Nehir Öznur Muz , Sevil Aydoğan Gedik , Ezgi Yücel , Didem Arslantaş , Alaettin Ünsal

869-877

*Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı, İntihar Düşüncesi, Mobbinge Maruziyet ve İş Doyumu: Bir İkinci Basamak Hastane Örnekleme*

Ali İnaltekin , İbrahim Yağcı

878-888

*The Role of Machine Learning Algorithms in Sepsis Diagnosis: A Retrospective Overview using Bibliometric Analysis*

Evrin Özmen , Büşra Emir

889-899

*40-70 Yaş Grubu Erkekler Arasında Prostat Kanseri Bilgi Düzeyi ve Benlik Saygısı Düzeyinin Değerlendirilmesi*

Bengisu Karagöz , Alaettin Ünsal , Didem Arslantaş , Selva Dilan Gölbaşı Koç , Mine Tepetaş

900-905

*Effect of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width On Postoperative Prognosis*

Resul Ekici , Dilek Çetinkaya , Ferda Yaman , Sadettin Dernek

906-911

*Evaluation of Surgical Treatment and Intraoperative Local Steroid Application Outcomes in*

Bartu Badak , Ahmet Murat Sendil , Arda Şakir Yılmaz , Mustafa Salıç

912-922

*Forensic Medical Evaluation of Non-Fatal Traumatic Head Bone Fractures*

Ümit Şimşek , Bahadır Saka , Tuğrul Kılıboz , Neslihan Polat , Ömer Seyda Köse , Kenan Karbeyaz

923-932

*The Prediction And Prevention Of Spinal Anaesthesia-Induced Hypotension With Perfusion Index And The Effect Of Crystalloid*

Erman Şen , Serdar Ekemen

933-944

*Esculin-Induced Apoptosis and Suppression of Leukemia Surface Markers in HL-60 and THP-1 Cells: A Potential Selective Anticancer Agent*

Neslihan Meriç , Cansu Özbayer

# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## Araştırma Makaleleri /Research Articles

945-954

*Doksorubusin Kaynaklı Kardiyotoksisite Modelinde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörünün (IGF-1) Etkisinin Araştırılması*

Erinç Yücel , Münevver Nazlıcan Zengin , Özlem Özmen , Osman Çiftçi

955-966

*The Relationship of Cyber Bullying and Victimization with Anxiety and Depression Risk in High School Students*

Sema Durna , Nazan Karaoğlu , Ayşe Demirtaş

967-971

*Comparison of Serum Nesfatin-1 and Visfatin Levels Between Patients with Rheumatoid Arthritis and Healthy Controls*

Sercan Gücenmez , Mustafa Özmen , Dilek Solmaz , Önay Gerçik , Ahmet Toygar Kalkan , Didem Kozacı , Servet Akar

972-980

*Anormal Uterin Kanamalı Adölesanların Multidisipliner Yaklaşım ile Yönetiminin Değerlendirilmesi*

Mehtap Ertekin , Ferda Evin , İlkay Ayrancı

*Olgu Sunumları/ Case Reports*

981-985

*A Case of Primary Breast Angiosarcoma in a Male Patient with Literature Review*

Yasemin Sağdıç Karateke , Bülent Yıldız , Nazlı Sena Seker

986-989

*Macro-TSH: A Diagnostic Dilemma*

Özben Özden Işıklar , İlkur Elifoğlu , Veynel Nijat Baş

990-995

*Bilişsel Fonksiyon Bozukluğuyla Başvuran Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu Olgusu*

Rıfat Bozkuş , Şeyma Sarışen

996-1001

*Primary Thyroid Diffuse Large B Cell Lymphoma: Case Report*

Sinan Demircioğlu , Melis Gülsar Çaycı , Hasan Furkan Çaycı , Fahriye Kılınc , Atakan Tekinalp

*Derleme/ Review*

1002-1014

*Akut Lenfoblastik Lösemili çocuk hastalarda Hedefe Yönelik Yaklaşımlar*

Zeynep Canan Özdemir , Yüksel Öztürk

*Editöre Mektup*

1015-1016

*5. Sınıf Öğrencilerine Anlatılan Toraks Anatomisi Dersi Kapsamında 3D Printer ile Basımı Yapılmış Mediasten Modelinin Lenf Nodu İstasyonlarını ve Zonlarını Öğrenmedeki Etkisi : İstatistiksel Yöntem Üzerine Değerlendirme*

İsmail Sivri



Online Radiotherapy Information Application

Online Radyoterapi Bilgilendirme Aplikasyonu

Melek Yakar, Durmuş Etiz, Deniz Kütri, Kerem Duruer, Özge Bozdoğan

Eskişehir Osmangazi University Department of Radiation Oncology, Eskişehir, Türkiye

**Abstract:** The aim of this study is to inform patients about the malfunction of the device on which radiotherapy is applied, the duration of treatment, the time of treatment, and to obtain disease-specific information. We provide real time information about the status of two external (linear accelerator), one internal (brachytherapy) RT devices and the computerized tomography (CT) simulator used for RT planning (operating/under maintenance/faulty), which we treat in our clinic. A 32-question survey regarding application satisfaction was conducted on 151 cases using the application, and the contribution of the application to the transportation time and cost and the patient's treatment compliance in patients receiving RT was investigated. 117 (77.5%) of 151 patients received curative RT and 34 (22.5%) received palliative RT. Median age is 55 (min:28, max:80). 102 (67.5%) patients stated that the application saved them time on the road and/or travel expenses. Among the questions asked, the highest scores were received by the questions "I am sufficiently informed about the use of the application", "I find the application sustainable" and "I recommend the application" with a mean of 4.58. Applications in radiation oncology are lacking in providing patient information in RT patients and sharing device information in order to prevent unnecessary transport, especially in cases where RT is applied. Instant information about RT devices and information specific to the patient's diagnosis are very important for patient treatment compliance, and applications need to be developed to improve it.

**Keywords:** Mobile Application, Radiotherapy, Device Malfunction, Instant Patient Information

**Özet:** Bu çalışmanın amacı, hastalara radyoterapi (RT) uygulanan cihazın arızası, tedavi süresi, tedavi zamanı hakkında ve hastalığa özgü bilgi vermektir. Kliniğimizde tedavi ettiğimiz iki eksternal (lineer hızlandırıcı), bir internal (brakiterapi) RT cihazı ve RT planlamasında kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) simülatörünün (çalışıyor/bakım altında/arızalı) durumu hakkında gerçek zamanlı bilgi sağlanmıştır. Uygulamayı kullanan 151 vakaya uygulama memnuniyetine ilişkin 32 soruluk bir anket uygulanmış ve RT alan hastalarda uygulamanın ulaşım süresine, maliyetine ve hastanın tedaviye uyumuna katkısı araştırılmıştır. 151 hastanın 117'si (%77,5) küratif RT ve 34'ü (%22,5) palyatif RT almıştır. Ortanca yaş 55'tir (min:28, maks:80). 102 (%67,5) hasta, uygulamanın kendilerine yolda ve/veya seyahat masraflarında zaman kazandırdığını belirtmiştir. Sorulan sorular arasında en yüksek puanları "Uygulamanın kullanımı hakkında yeterince bilgi sahibiyim", "Uygulamayı sürdürülebilir buluyorum" ve "Uygulamayı tavsiye ediyorum" soruları almış olup ortalama puan 4,58 (min:0 , maks: 5)'tür. Radyasyon onkolojisindeki uygulamalar, RT hastalarında özellikle gereksiz hasta transportunu önlemek için hasta bilgisi sağlama ve cihaz bilgisi paylaşma konusunda eksiktir. RT cihazları hakkında anında bilgi ve hastanın tanısına özgü bilgi, hastanın tedavi uyumu için çok önemlidir ve bunu iyileştirmek için uygulamalar geliştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mobil Uygulama, Radyoterapi, Cihaz Arızası, Anlık Hasta Bilgilendirmesi

**ORCID ID of the authors:** MY. [0000-0002-9042-9489](https://orcid.org/0000-0002-9042-9489), DE. [0000-0002-2225-0364](https://orcid.org/0000-0002-2225-0364), DK. [0000-0003-1450-0033](https://orcid.org/0000-0003-1450-0033), KD. [0000-0003-2303-4070](https://orcid.org/0000-0003-2303-4070), ÖB. [0000-0002-3721-725X](https://orcid.org/0000-0002-3721-725X)

Received 19.08.2024

Accepted 13 .09.2024

Online published 16.09.2024

**Correspondence:** Melek YAKAR– Eskişehir Osmangazi University Department of Radiation Oncology, Eskişehir, Türkiye

e-mail: [mcakcay@ogu.edu.tr](mailto:mcakcay@ogu.edu.tr)

## 1. Introduction

Technological developments in the 21st century have enabled us to have a better communication network, regardless of socioeconomic status, age group and population. Today, radiotherapy (RT) is an important component in the treatment of cancer patients. As it is known, one in every two cancer patients needs RT during their treatment. Mobile technologies can be used as a guiding tool for patients receiving RT, both to provide personalized information about the disease and to provide guidance on technical issues such as device availability, device malfunction, and appointment time reminders while receiving treatment. Although there are applications in oncology such as side effect monitoring and follow-up of cases receiving chemotherapy (CT), there is still no application to inform patients about the technical status of the RT device (1-3). RT services continue in certain centers due to both strict radiation safety and the cost of the devices. This situation causes patients to reach these centers from a certain distance (from neighboring provinces and districts). In the United States, the average distance of RT centers to the patient's home is 36 km (4). It is thought that notifying patients of a possible device malfunction in advance will reduce unnecessary transportation of cancer patients, labor costs, time and costs. In general, possible disruptions occur in these high-tech devices, not only due to malfunction but also not providing treatment if they do not reach the desired level at quality control points. The downtime rate in this radiation treatment varies between 5-15%. In cases where RT is ongoing, outpatient clinic check-ups are required at certain intervals (such as blood values monitoring, side effect evaluation, Chemotherapy plan and continuation). However, from time to time, some cases disrupt their control, and these disruptions can change the course of treatment, including oncological outcomes (treatment response, progression-free survival, overall survival).

Today, RT is an important component in the treatment of cancer patients. Toxicity monitoring during RT is very important to limit possible side effects. In addition, it is known that chemotherapy administered

simultaneously with RT as a radiosensitizer increases survival by 10% in some tumor types (5). Although patients are reminded of their outpatient clinic check-ups and their importance at the beginning and throughout the treatment, some patients forget their check-ups and even their chemotherapy days. These processes also affect oncological outcomes. Due to the cost of RT devices, RT centers are available in certain regions and patient transportation is required from neighboring provinces and districts. Considering that RT generally takes an average of 2 weeks in palliative patients and an average of 5-6 weeks (8 weeks in some cases) in curative patients, transportation for cases coming from out of town, days of device malfunction can lead to loss of time, financial loss and emotional trauma. In case of device malfunction, cases are called by the secretariat in the order of treatment hours, and some cases are on their way by the time they are called. Therefore, a more effective communication system is essential in this group. Applications are software that can run on web browsers, computers, mobile phones and other electronic devices that work as tablets. They are simple, independent programs that enable users to perform certain tasks in a simple and user-friendly manner (6). In recent years, thousands of applications have been developed from all fields of science, and such applications are increasing in oncology (7-10). There are many cancer-focused applications in the digital market, and while there were 166 applications before 2014, this number has increased rapidly after 2014 (11). When we look at the application contents, most of them lack patient information, treatment and side effects monitoring. Applications in oncology are lacking in providing patient information in RT patients and sharing device information in order to prevent unnecessary transport, especially in cases where RT is applied.

The aim of the study is to inform patients who applied to Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology about the disease, report device suitability / malfunction status, improve oncological

results, increase treatment comfort, treatment compliance and awareness level.

## 2. Materials and Methods

151 patients who started RT in the Radiation Oncology Department of Osmangazi University Faculty of Medicine downloaded the free "Radiotherapy Information" application from their smartphones via Play Store (Android, Google) and App Store (iOS, Apple) from the beginning of their treatment.

Then, data was obtained through a survey administered to the patients. Survey questions are available in Table-1a and Table-1b. The extent to which patients benefited from the application and in what cases it helped the treatment process was determined by a survey administered to the patients. The technical part of the application and its applicability to the treatment process were also examined in the survey. The survey form was filled out by the patients at the end of RT. There are 32 questions in total in the survey. 14 of these 32 questions consist of questions suitable for the Likert scale (strongly agree---strongly disagree). The remaining 6 consist of open-ended questions and the remaining 12 consist of questions with options. The survey consists of questions asking how patients are transported from home to the RT center, the distance between home and RT center, the amount of time and travel costs saved in case of device malfunction/maintenance thanks to the application, whether the training videos contribute to the patients, and the applicability of the application.

SPSS 22.0 (released 2013, IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used in the analyses. T-test was used in the analysis of the effectiveness of the application on patients. Data are summarized as mean  $\pm$ SD. Analysis of variance (ANOVA) was used to determine differences between group means, and Tukey's test was used in post hoc tests to determine differences. Chi-square test was used in the analysis of the created cross-tables.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Regarding the reliability of the survey, Cronbach's alpha statistical method was used.

Cronbach's alpha value is a value ranging from 0 to 1 and is a coefficient that measures the correlation between answers in a survey by analyzing the answers given by participants. As it approaches 1, the security of the indicators increases. The generally accepted lower limit is 0.7, but some studies have stated that 0.6 is also an acceptable value. The Cronbach Alpha Reliability classification is as follows: Very low ( $\alpha \leq 0.30$ ); Low ( $0.30 < \alpha \leq 0.60$ ); Moderate ( $0.60 < \alpha \leq 0.75$ ); High ( $0.75 < \alpha \leq 0.90$ ) and Very high ( $\alpha > 0.90$ ) (12).

Before the study, permission was obtained from Eskişehir Osmangazi University Ethics Committee.

This study was supported by Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Coordination Unit within the scope of project number TSA-2022- 2145.

## 3. Results

We asked a total of 151 cancer patients to whom we applied RT to download the application and answer the application evaluation survey at the end of the treatment. While 117 of the patients received curative RT, palliative RT was planned in 34 cases. The median age of the participants is 55 (min: 28, max: 80). 115 (76.2%) of the patients participating in the survey come from within the city and 36 (23.8%) come from outside the city. 92(60.9%) patients stated that the application did not save them financially, 28(18.5%) patients made a profit of 0-200 TL during RT, 18(11.9%) patients made a profit of 201-400 TL, 3(2%) patients stated that they made a profit of 401-600 TL and 10 (6.6%) patients stated that they made a profit of more than 600 TL.

However, there are 102 (67.5%) who stated that they saved time and/or travel expenses. 66.2% of the patients who came to RT stated that they came to treatment with their own cars. While 87 (57.6%) patients watched the educational videos in the application, 51 (33.8%) did not watch them, and 13 (8.6%) stated that they had no information about the video. 141 (93.4%) patients thought that the application guided them correctly. There are

14 questions in the survey that include the answers "strongly agree/agree/neutral/disagree/strongly disagree". The results regarding these questions are available in Table-2.

The average score given to the application by survey participants is 8.28 out of 10 (min: 3-max: 10). Cronbach's alpha statistical method was used regarding survey reliability. This coefficient > 0.80 indicates high reliability. In the survey in the current study, Cronbach's alpha coefficient was found to be 0.887. Pearson correlation test was used to test the

consistency between the score given to the application and the score given to the questions created in accordance with the Likert scale. A significant relationship was found between these two data ( $p < 0.001$ ). Among the questions asked, the lowest score was the question "I saved money and expenses thanks to the application" with a mean of 3.84, and the highest score was the question "I was sufficiently informed about the use of the application", "I find the application sustainable" and "I recommend the application" with a mean of 4.58. has received.

**Table-1a.** Survey Questions

<p>1- How far is your home from radiotherapy center ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 0-20 km</li> <li><input type="checkbox"/> 21-40 km</li> <li><input type="checkbox"/> 41-60 km</li> <li><input type="checkbox"/> 61-80 km</li> <li><input type="checkbox"/> &gt; 80 km</li> </ul>
<p>2- Is your house in Eskişehir City Center ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
<p>3- How do you get to the Radiotherapy center?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> With my own car</li> <li><input type="checkbox"/> By urban public transportation</li> <li><input type="checkbox"/> By intercity public transportation</li> <li><input type="checkbox"/> Health care services- By ambulance</li> <li><input type="checkbox"/> By walk</li> </ul>
<p>4-How many TL do you estimate that you saved ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> I've not saved any Money.</li> <li><input type="checkbox"/> 0-200 TL</li> <li><input type="checkbox"/> 201-400 TL</li> <li><input type="checkbox"/> 401-600 TL</li> <li><input type="checkbox"/> More than 600 TL</li> </ul>
<p>5- Have you watched the training videos ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> <li><input type="checkbox"/> I did not know there was a training video.</li> </ul>
<p>6-If you watched the training videos, did you find them useful ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> <li><input type="checkbox"/> I'm not sure.</li> </ul>

<p>7-Were there any points that you did not understand from the training videos you watched?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> I did not know there was a training video.</p>
<p>8-Were you able to ask your doctor about the issues that you did not understand in the training videos?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>
<p>9-How often do you use the application?</p>
<p>10-How many times do you login to the application in a day ?</p>
<p>11- Have you ever not wanted to use the application?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> I'm not sure.</p>
<p>12-If your answer is 'Yes' to the question above, why did you not want to use it?</p>
<p>13-Has the application ever misled you?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> I'm not sure.</p>
<p>14- If your answer is 'Yes' to the question above, how often did it happen ?</p>
<p>15-Which feature of the application did you benefit from the most? (You can tick more than one option)</p> <p><input type="checkbox"/> Notification of the device failure <input type="checkbox"/> Training videos <input type="checkbox"/> Tracking my treatment days <input type="checkbox"/> Other (.....) .....)</p>
<p>16-Is there a feature you would like to add to the application?</p>
<p>17- Is there a feature you would like to change in the application?</p>
<p>18- If you want to rate the application between 1-10, how many points would you give?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10</p>

**Table-1b.** Survey Questions

QUESTION	Absolutely I agree	I agree	I'm undecided	I do not agree	I strongly disagree
I had no problems downloading the application to my phone and/or registering.					
I was sufficiently informed about the use of online radiotherapy application.					
I had no difficulty in using the online radiotherapy application.					
After I started using the online radiotherapy application, I saved on travel time and/or travel expenses.					
I found the training given by the doctor / medical physicist / secretary regarding the use of the application useful.					
Thanks to the application, I was notified of device malfunctions in a timely manner.					
I find the practice sustainable.					
I would also like to receive other notifications about my treatment from the application (outpatient clinic control days, chemotherapy day reminders, things I should pay attention to during treatment, etc.).					
I recommend the application.					
Since using the application, I have been able to go to my outpatient clinic check-ups more regularly while receiving radiotherapy.					
I did not experience any technical problems while using the application during my treatment.					
I think that the information given by the secretaries and the application usage brochure are sufficient for the necessary assistance in using the application.					
Thanks to this application, my compliance with the treatment and my motivation increased.					
I find this application more useful when compared to other phone applications I use in daily life.					

**Table-2.** Likert Scale Questions

QUESTION	Absolutely I agree n(%)	I agree n(%)	I'm undecided n(%)	I do not agree n(%)	I strongly disagree n(%)
I had no problems downloading the application to my phone and/or registering.	99 (%65.6)	43 (%28.5)	0 (%0)	6 (%4)	3 (%2)

I was sufficiently informed about the use of online radiotherapy application.	94 (%62.4)	53 (%35.1)	2 (%1.3)	2 (%1.3)	0 (%0)
I had no difficulty in using the online radiotherapy application.	92 (%60.9)	48 (%31.8)	2 (%1.3)	7 (%4.6)	2 (%1.3)
After I started using the online radiotherapy application, I saved on travel time and/or travel expenses.	54 (%35.8)	48 (%31.8)	25 (%16.6)	19 (%12.6)	5 (%3.3)
I found the training given by the doctor / medical physicist / secretary regarding the use of the application useful.	84 (%55.6)	63 (%41.7)	4 (%2.6)	0 (%0)	0 (%0)
Thanks to the application, I was notified of device malfunctions in a timely manner.	89 (%58.9)	57 (%37.7)	4 (%2.6)	1 (%0.7)	0 (%0)
I find the practice sustainable.	93 (%61.6)	53 (%35.1)	5 (%3.3)	0 (%0)	0 (%0)
I would also like to receive other notifications about my treatment from the application (outpatient clinic control days, chemotherapy day reminders, things I should pay attention to during treatment, etc.).	87 (%57.6)	47 (%31.1)	10 (%6.6)	6 (%4)	1 (%0.7)
I recommend the application.	91 (%60.3)	57 (%37.7)	3 (%2)	0 (%0)	0 (%0)
Since using the application, I have been able to go to my outpatient clinic check-ups more regularly while receiving radiotherapy.	63 (%41.7)	47 (%31.1)	18 (%11.9)	21 (%13.9)	2 (%1.3)
I did not experience any technical problems while using the application during my treatment.	84 (%55.6)	59 (%39.1)	4 (%2.6)	4 (%2.6)	0 (%0)
I think that the information given by the secretaries and the application usage brochure are sufficient for the necessary assistance in using the application.	85 (%56.1)	60 (%39.7)	4 (%2.6)	1 (%0.7)	1 (%0.7)
Thanks to this application, my compliance with the treatment and my motivation increased.	65 (%43)	59 (%39.1)	24 (%15.9)	3 (%2)	0 (%0)
I find this application more useful when compared to other phone applications I use in daily life.	62 (%41.1)	55 (%36.4)	28 (%18.5)	5 (%3.3)	1 (%0.7)

#### 4. Discussion

Smartphones have revolutionized people's lives in medical information in recent years. In 2022, 78% of the world's population owned a smartphone, with usage rates increasing over the years. A wide variety of health apps are available for smartphones. While the first of the two categories of applications is healthy living/fitness and health management applications, other categories include medication reminders and electronic patient portal. The World Health Organization (WHO) classifies such tools under the label MHealth or eHealth and defines them as 'care and public health programs with mobile devices, such as mobile phones, patient monitoring devices, personal digital assistants and other wireless devices' (13).

Cancer is the leading cause of death worldwide. Accordingly, there are various

cancer-focused applications and the number of research articles examining the use of applications in the field of general/clinical oncology is increasing. According to Kessel et al., the majority of healthcare professionals are in favor of the use of oncological applications by patients (14). In addition, mobile applications for the surveillance and follow-up of cancer patients receiving RT are thought to be useful (15-16). Mobile applications have several advantages, including monitoring patient-reported outcomes and improving patient compliance, optimizing patient interaction with healthcare professionals, and educating patients. Additionally, these practices can have positive psychological effects by empowering patients to follow treatment, monitor side effects, or schedule follow-up appointments. Despite applications in the field of oncology in

general and echoes in the scientific literature, little is known about their specific effects and uses in the field of radiation oncology.

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, with more than 19.3 million newly diagnosed cases ( 17 ). RT has an important role in the treatment of cancer cases, and many patients require RT at some stage of their treatment. The rapid development of digital technologies has led to the use of a wide variety of mobile and Webb applications for screening, diagnosis, treatment and education in cancer care (18). In a study conducted by Denis et al., it was reported that early initiation of palliative care with the application improved survival (19). When we look at the literature, there are several applications for RT cases. In these applications, symptom and side effect monitoring was performed for patients during and after RT, and radiation dose calculation was performed for healthcare professionals (20-24).

It is very important that the patient reaches the RT center and receives treatment without any problems. In breast surgery, surgeons may choose mastectomy or lumpectomy depending on the distance of the patient's home to the RT center. Hypofractionation RT applications can be chosen to shorten the patient's treatment time. As in Covid-19 outbreaks, people's unnecessary use of transportation vehicles can increase contamination and health risks. The transportation cost of patients living in cities outside the RT center can exceed \$1500 (4, 25)

Although mobile apps have many benefits, for some applications there is not enough evidence to support their use. Lack of current information and insufficient scientific evidence prevent mobile applications from being a useful tool. Due to the diversity of existing applications and the lack of scientific studies, it is difficult to determine the most appropriate application and the most effective method of use for each patient. In our current pilot study, it was aimed to inform patients undergoing RT about device malfunctions online, to announce device maintenance in advance, and to provide information about RT

and cancer with videos. The main purpose of the first version of the planned application is to provide online real-time notifications to patients about malfunctions, reduce unnecessary travel expenses and time spent on the road, and increase patient compliance with treatment. In later versions, it is planned to add additional features such as reminding the patient of outpatient clinic checks and chemotherapy days, side effect monitoring and informing about side effects, and providing doctor-patient communication. The application is currently only available in Turkish. English and Arabic languages can also be added.

In the current study, 102 (67.5%) patients reported that time spent on the road and travel costs were reduced thanks to the mobile application. Due to the expense of RT devices and strict radiation safety measures, RT centers are generally located in big cities and centres. Patients living in the periphery lose both time and money in reaching RT services. Since RT devices are highly technological devices, malfunctions are generally unpredictable and repairs may take hours and sometimes even days if parts are needed from abroad. Additionally, these devices require frequent calibration. In case of device failure, patients have to return home before RT can be administered. RT is a long treatment process and may last up to 8-9 weeks in some patients. When we look at Türkiye in general, inpatient Radiation Oncology departments are quite few. In case of every malfunction/calibration, patients incur unnecessary time loss and travel expenses. In the current study, unnecessary time and travel expenses were saved. In addition, patients' compliance with the application is quite high, and 146 (96.6%) of the 151 patients surveyed found the application sustainable. Additionally, 148 (98%) patients reported that they recommended the application.

## 5. Conclusion

Mobile applications have become an important tool that facilitates access to information that can be used, developed and tested by expert healthcare personnel and patients, and facilitates patient safety and



communication. Such applications will have significant benefits in patient practice. It is thought that these applications will make life easier for patients receiving RT via mobile phones and may even improve oncological

outcomes by increasing patient compliance with the treatment. In light of all these requirements, it is recommended that such an application be used in all centers for patients undergoing RT.

## REFERENCES

1. Rades D, Zwaan I, Cacicedo J, Bruchhage KL, Hakim SG, Olbrich D, Schild SE, Tvilsted S, Janssen S. Impact of a mobile application (reminder app) on acute toxicity during radiotherapy of head-and-neck cancer - results of a randomized phase III trial (RAREST-02). *BMC Cancer*. 2022 Sep 17;22(1):989.
2. Park J, Yea JW, Oh SA, Park JW. Efficacy of an Integrated Mobile Application System for Patients with Radiation Therapy: A Pilot Study. *Healthcare (Basel)*. 2022 Sep 5;10(9):1696.
3. Rades D, Narvaez CA, Doemer C, Janssen S, Olbrich D, Tvilsted S, Conde-Moreno AJ, Cacicedo J. Radiotherapy-related skin toxicity (RAREST-02): A randomized trial testing the effect of a mobile application reminding head-and-neck cancer patients to perform skin care (reminder app) on radiation dermatitis. *Trials*. 2020 May 25;21(1):424.
4. Beckett M, Goethals L, Kraus RD, Denysenko K, Barone Mussalem Gentiles MF, Pynda Y, Abdel-Wahab M. Proximity to Radiotherapy Center, Population, Average Income, and Health Insurance Status as Predictors of Cancer Mortality at the County Level in the United States. *JCO Glob Oncol*. 2023 Sep;9:e2300130.
5. El-Sayed, N Nelson: Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomised trials. *J Clin Oncol*. 14:838-847 1996.
6. Calero JJ, Oton LF, Oton CA. Apps for Radiation Oncology. A Comprehensive Review. *Transl Oncol*. 2017 Feb;10(1):108-114.
7. <http://www.asco.org/mobile-applications>.
8. De Rosa A (2014). "10 Best Oncology Apps." *Canc Netw* [Web, URL <http://www.cancernetwork.com/blog/10-best-oncology-apps>].
9. Thompson MA (2012). "Oncology Smartphone Applications: Perspectives From a Researcher/Community-Based Hematologist/Oncologist and a Physician Reviewer of Medical Apps." *Canc Netw* [Web, URL <http://www.cancernetwork.com/practice-policy/oncology-smartphone-applications-perspectives-researchercommunity-based-hematologistoncologist-and>].
10. iPhone Apps for Oncologists. The Association of Cancer Physicians; 2010 [Updated 20 March 2012, Web, URL <http://www.cancerphysicians.org.uk/resources/6-computingand-it/57-iphone-apps-for-oncologists.html>].
11. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed-Sanchez A, et al. Smartphone applications for cancer patients; what we know about them? *Farm Hosp*. 2016;40:25-35.
12. Alexandre NMC, Gallasch CH, Lima MHM, Rodrigues RCM. Reliability in the development and evaluation of measurement instruments in the health field. *Rev Eletr Enferm*. 2013;15(3):802-9.
13. Janssen S, El Shafie RA, Ruder AM, Buergy D, Scafa D, Giordano FA, Nicolay NH, Vogel MME, Combs SE, Fahlbusch FB, Rades D, Käsmann L. Mobile applications in radiation oncology-current choices and future potentials. *Strahlenther Onkol*. 2023 Apr;199(4):337-349.
14. Kessel KA, Vogel MME, Schmidt-Graf F, Combs SE (2016) Mobile apps in oncology: A survey on health care professionals' attitude toward telemedicine, mhealth, and oncological apps. *J Med Internet Res* 18(11):e312.
15. Kessel KA, Vogel MM, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, Herschbach P, von Eisenhart-Rothe R, Meyer B, Kiechle M, Keller U, Peschel C, Schmid RM, Combs SE (2017) Mobile health in oncology: A patient survey about app-assisted cancer care. *JMIR Mhealth Uhealth* 5(6):e81-14.
16. El Shafie RA, Weber D, Bougatf N, Sprave T, Oetzel D, Huber PE, Debus J, Nicolay NH (2018) Supportive care in radiotherapy based on a mobile app: Prospective multicenter survey. *JMIR Mhealth Uhealth* 6(8):e10916-30.
17. Cannon C. Telehealth, Mobile Applications, and Wearable Devices are Expanding Cancer Care Beyond Walls. *Semin Oncol Nurs*. 2018 May;34(2):118-125.
18. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249.
19. Denis, F.; Viger, L.; Charron, A.; Voog, E.; Dupuis, O.; Pointreau, Y.; Letellier, C. Detection of lung cancer relapse using self-reported symptoms transmitted via an internet web-application: Pilot study of the sentinel follow-up. *Support. Care Cancer* 2014, 22, 1467–1473.
  20. Denis, F.; Yossi, S.; Septans, A.L.; Charron, A.; Voog, E.; Dupuis, O.; Ganem, G.; Pointreau, Y.; Letellier, C. Improving Survival in Patients Treated for a Lung Cancer Using Self-Evaluated Symptoms Reported Through a Web Application. *Am. J. Clin. Oncol.* 2017, 40, 464–469.
  21. El Shafie, R.A.; Bougatf, N.; Sprave, T.; Weber, D.; Oetzel, D.; Machmer, T.; Huber, P.E.; Debus, J.; Nicolay, N.H. Oncologic Therapy Support Via Means of a Dedicated Mobile App (OPTIMISE-1): Protocol for a Prospective Pilot Trial. *JMIR Res. Protoc.* 2018, 7, e70.
  22. Ataei, G.; Cham, S.; Niksirat, F.; Shabestani Monfared, A.; Ebrahimnejad, G.K. Developing a Mobile Phone Application for Common Radiotherapy Calculations. *J. Biomed Phys. Eng.* 2020, 10, 235–240.
  23. Rades, D.; Narvaez, C.A.; Doemer, C.; Janssen, S.; Olbrich, D.; Tvilsted, S.; Conde-Moreno, A.J.; Cacicedo, J. Radiotherapy-related skin toxicity (RAREST-02): A randomized trial testing the effect of a mobile application reminding head-and-neck cancer patients to perform skin care (reminder app) on radiation dermatitis. *Trials* 2020, 21, 424.
  24. Zini, E.M.; Lanzola, G.; Quaglioni, S.; Bossi, P.; Licitra, L.; Resteghini, C. A pilot study of a smartphone-based monitoring intervention on head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int. J. Med. Inform.* 2019, 129, 404–412.
  25. Sethukavalan P, Cheung P, Tang CI, et al: Patient costs associated with external beam radiotherapy treatment for localized prostate cancer: The benefits of hypofractionated over conventionallyfractionated radiotherapy. *Can J Urol* 19:6165-6169, 2012

#### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 19, Date: 26.04.2022).

**Informed Consent:** The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

**Authorship Contributions:** Medical Practices: MY, DE. Concept: MY,DE,DK,KD. Design: MY,DE,DK,KD. Data, Collection or Processing: MY,DE,DK,KD,ÖB. Analysis or Interpretation: MY,DE,DK,KD. Literature Search: MY,DE,DK,KD Writing: MY,DE,DK,KD

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The study was supported by Eskişehir Osmangazi University BAP Project number TSA-2022-2145.

**Acknowledgments:** We would like to thank Professor Doctor Cengiz Bal from Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, for his statistical evaluation support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Reçete Yazımında Yapay Zekâ Kullanımı Konusunda Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Bilgi Düzeyleri ve Beklentilerinin Araştırılması

Investigation of the Knowledge Levels and Expectations of Medical Faculty Students on the Use of Artificial Intelligence in Prescribing

<sup>1</sup>Metin Deniz Karakoç, <sup>2</sup>Hatice Durusoy, <sup>2</sup>Eren Özdemir, <sup>2</sup>Emine Bilek

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye  
<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Sınıf Öğrencisi, Denizli, Türkiye

**Abstract:** Artificial Intelligence (AI) is used in many areas of medicine and is currently the subject of intensive research in treatment planning. Our study aims to investigate the knowledge levels and expectations of medical students—the future doctors—regarding AI and its role in the prescription writing process. The research was conducted through a 15-question survey with the participation of 341 medical students. The study found that male students used AI more frequently than female students ( $p<0.0001$ ). Among the participants, 90.3% stated that they might prefer to use AI when writing prescriptions, and 87.7% indicated that AI would speed up and simplify the process. The majority (91.5%) expressed that AI could contribute to rational drug use by reducing prescription errors and costs. Additionally, 93.8% of the students mentioned that they might use AI for speed or ideas but would trust it only if they retained control. While 46.3% of the participants believed that AI use might harm the patient-doctor relationship, 90.6% thought that AI could not replace doctors. Furthermore, 81.5% of the students stated that AI could only be an important tool used by doctors, and 78% believed that medical schools should provide education on the use of AI in medicine. Our study concluded that students think AI could be an important tool for doctors in prescription management, but the final decision should still rest with the doctor. There is a need for regulatory measures and comprehensive education in medical schools on this topic.

**Keywords:** Artificial intelligence, drug prescription, rational drug use, medical education

**Özet:** Yapay Zekâ (YZ), tıbbın pek çok alanında kullanılmakta olup, günümüzde tedavi planlaması konusunda da yoğun olarak araştırılmaktadır. Çalışmamızda geleceğin hekimleri olan tıp fakültesi öğrencilerinin YZ ve reçete yazımı sürecinde üstleneceği rol konusundaki bilgi düzeyleri ve beklentilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırma, 15 soruluk bir anketle ve tıp fakültesinden 341 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada erkek öğrencilerin kızlardan daha fazla YZ'ya başvurduğu belirlenmiştir ( $p<0.0001$ ). Katılımcıların %90,3'ü reçete yazarken YZ kullanmayı tercih edebileceklerini, %87,7'si ise süreci hızlandırıp kolaylaştıracağını belirtmiştir. Çoğunluk (%91,5), YZ'nın reçete hatalarını ve maliyetlerini azaltarak akılcı ilaç kullanımına katkı sağlayacağını ifade etmiştir. Öğrencilerin %93,8'i YZ'yı hız veya fikir için kullanabileceğini, ancak kontrolü kendilerinde tutarak güvenebileceğini söylemiştir. Katılımcıların %46,3'ü YZ kullanımının hasta-hekim ilişkisine zarar vereceğini, %90,6'sı ise YZ'nın hekimlerin yerini alamayacağını düşünmektedir. Öğrencilerin %81,5'i YZ'nın sadece hekimin önemli bir yardımcısı olabileceğini belirtmiştir. %78'i ise tıp fakültelerinde YZ'nin tıpta kullanımıyla ilgili eğitim verilmesi gerektiğini düşünmektedir. Çalışmamızda, öğrencilerin YZ'nın reçete düzenlemede hekimler için önemli bir yardımcı enstrüman olacağı, ancak nihai kararı yine hekimin vermesi gerektiğini düşündükleri; bu konuda mevzuat düzenlemelerine ve tıp fakültelerinde kapsamlı eğitimler verilmesine ihtiyaç bulunduğu sonucu çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yapay zekâ, ilaç reçetesi, akılcı ilaç kullanımı, tıp eğitimi

**ORCID ID of the authors:** MDK. [0000-0003-3188-8738](https://orcid.org/0000-0003-3188-8738), HD. [0009-0000-1883-2313](https://orcid.org/0009-0000-1883-2313), EÖ. [0009-0006-1324-388X](https://orcid.org/0009-0006-1324-388X), EB. [0009-0004-0790-5694](https://orcid.org/0009-0004-0790-5694)

Received 17.05.2024

Accepted 13.09.2024

Online published 17.09.2024

**Correspondence:** Metin Deniz KARAKOÇ– Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye  
e-mail: [mdkarakoc@gmail.com](mailto:mdkarakoc@gmail.com)

Karakoc MD, Durusoy H, Ozdemir E, Bilek E, Investigation of the Knowledge Levels and Expectations of Medical Faculty Students on the Use of Artificial Intelligence in Prescribing, Osmangazi Journal of Medicine, 2024;46(6): 842-851

Doi: 10.20515/otd.1485535

## 1. Giriş

Reçete, hekim tarafından bir sağlık sorununun tedavisi ya da yönetimi için karar kılınan materyallerin ve/veya talimatların yazılı olduğu, hekimin seçkinliğini ve profesyonelliğini yansıtan, hukuksal anlamda geçerliliği bulunan resmi bir belgedir. Reçete yazabilme yetkisinin elde edilebilmesi için uzun ve meşakkatli bir eğitim sürecinden başarı ile geçilmiş olması gerekmektedir (1). Ancak insan faktörünün olduğu her alanda hata yapma olasılığı da bulunmaktadır. Nitekim reçete düzenlemesi sırasında doz, kullanım şekli, zamanı, farmasötik form gibi kriterler bakımından hatalarla sıklıkla karşılaşılmakta; kimi zaman birbiri ile önemli derecede etkileşim içerisinde olan, hatta birlikte kullanımları kontrendike olan ilaçların dahi aynı reçete içerisinde yer aldıkları görülebilmektedir (2). Gün geçtikçe artan hasta sayıları da hekimin muayene ve tedavi planlamasına ayırdığı zamanı kısıtlayıcı, yani hata olasılığını arttırıcı diğer bir etmendir (3). Son yıllarda çeşitli hastane otomasyon sistemleri sayesinde yukarıda belirtilen reçete hatalarının azaltılması ve zaman tasarrufu sağlanması konusunda önemli bir yol kat edilmiştir (4). Ancak, insanın hata yapmaya müsait doğası ve hataları tetikleyen diğer faktörler göz önüne alındığında, hekimlerin işlerini daha hızlı, kolay ve güvenilir bir şekilde tamamlamalarını sağlayacak yeni alternatiflerin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Yapay zekâ (YZ), bilgisayar sistemlerinin insan benzeri düşünme ve karar verme yetenekleri kazanmasını sağlayan bir teknoloji olup; veri analizi, öğrenme algoritmaları ve makine öğrenmesi gibi yöntemlerle bilgi işleme ve problem çözme yetenekleri sürekli geliştirilmektedir. Bu sayede karmaşık sorunların çözülmesi, prediktif analizler yapılması ve otomatik karar verme mümkün hale gelmektedir (5). YZ'nin tarihçesinin, Alan Turing'in 1950 yılında yayımlanan "Bilgisayarlar ve Zekâ" adlı makalesi ile başladığı kabul edilir (6). Ancak, gerçek atılım 20. yüzyılın sonlarına doğru bilgisayar teknolojilerinin hızla gelişmesi ve algoritmaların karmaşıklığının anlaşılmasıyla yaşanmış ve günümüzde YZ'nin pek çok alanda her geçen gün daha sık başvurulan bir teknoloji olmasına yol açan bir süreç

başlamıştır (7). Tıp, YZ uygulamalarının giderek yaygınlaştığı bir alandır. Günümüzde, teşhis, tedavi ve hasta yönetimi gibi birçok alanda sağlık profesyonelleri tarafından aktif olarak kullanılmaktadır. Özellikle teşhis sürecinde kullanılan görüntüleme teknikleri ve hastalık riskini değerlendirmeye yönelik algoritmalar, tıp alanında YZ'nin destekleyici bir rol üstlenmesini sağlamaktadır (8-10). Derin öğrenme ve yeni algoritmaların geliştirilmesiyle, YZ'nin yakın gelecekte muayene, tanı koyma, reçete yazma ve tedavi düzenlemesi gibi konularda daha yetkin hale geleceğine dair güçlü işaretler mevcuttur (11,12). Tıp alanında gün geçtikçe artan kullanım, bu yeni teknolojinin her zaman doğru kararlar verip vermediği ve sürecin getirdiği etik problemlere ait tartışmaları da beraberinde getirmiştir (13-15). Bu bağlamda, geleceğin hekimleri olan tıp fakültesi öğrencilerinin YZ'nin reçete yazma konusunda bilgi düzeyleri, bu teknolojiyi nasıl değerlendirdikleri ve ilaç güvenliği üzerindeki etkileri konusunda beklentilerinin araştırılması önem arz etmektedir. Yukarıda belirtilen sebeplerle çalışmamızda, YZ ve onun gelecekte reçete yazımı sürecindeki rolü konusunda tıp fakültesi öğrencilerinin bilgi ve tutumlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Araştırmamız, tanımlayıcı türde kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan alınan izin (29.01.2024-E.482845) ile başlandı. Tüm araştırma süresince Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyuldu. Araştırma 01.02.2024 – 01.03.2024 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın evrenini, yalnızca yukarıda anılan tıp fakültesinin öğrencileri oluşturmakta olup, öğretim üyesi, asistan, vb. personeller araştırmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup fakülte öğrencisi olan ve çalışmaya katılmayı tamamen gönüllülük esasına göre kabul eden bireylerin yazılı onamları alınmak suretiyle "Reçete Yazımında Yapay Zekâ Kullanımı Konusunda Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Bilgi Düzeyleri ve

Beklentilerinin Araştırılması Anketi” adlı 15 soruluk bir değerlendirme anketi uygulanarak veriler toplanmış ve toplam 341 kullanılabilir anket elde edilmiştir.

Ankette; katılımcıların yaş, cinsiyet ve kaçınıcı sınıf öğrencisi olduğu gibi sosyodemografik özellikler ve YZ konusundaki mevcut bilgi ve tecrübeleri ile ilgili olarak üçer soru yer almaktadır. Katılımcıların reçete yazımında YZ’yi gelecekte tercih edip etmeyecekleri, ilaç etkileşimleri, ilaç hataları, akılcı ilaç kullanımı, farmakoekonomi, reçete yazımında YZ kullanımının getireceği olası etik ve sosyal problemlere bakış açıları ve bu konuda herhangi bir eğitime ihtiyaç duyup duymadıkları gibi konularla ilgili olarak ise dokuz soru yer almaktadır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Statistical

Package for the Social Sciences 29.0 (SPSS 29.0) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için ortalama, frekans ve yüzde (%) gibi tanımlayıcı istatistikler ile ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. Bulgular

Çalışmaya, tıp fakültemizin her sınıfından toplam 341 öğrenci katıldı. Katılımcıların, yaş ortalamasının  $21,8 \pm 2,5$  yıl olduğu saptandı. Araştırmaya en fazla 3. sınıf öğrencilerinin (n= 100) en az ise 4. sınıf öğrencilerinin (n= 32) katıldığı belirlendi. Araştırmamıza katılan tıp fakültesi öğrencilerinin yaş, sınıf ve cinsiyet gibi sosyodemografik kriterlere göre dağılımı Tablo 1’de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Parametre	Toplam	
	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	212	62,2
Erkek	129	37,8
<b>Yaş aralığı</b>		
17-21	199	58,4
22-25	131	38,4
26-29	9	2,6
30+	2	0,6
<b>Sınıf</b>		
1.	47	13,8
2.	88	25,8
3.	100	29,3
4.	32	9,4
5.	40	11,7
6.	34	10,0
<b>Toplam</b>	<b>341</b>	<b>100</b>

Öğrencilerin tamamı YZ konusunda bir fikir sahibi olmakla birlikte yarıdan fazlasının (%52,2) bu konuda yalnızca medya araçlarından duydukları ile yetinmeyerek internet, kitap ve dergiler yoluyla araştırma yaptığı; aynı zamanda tüm katılımcıların %72,5’inin (n= 247) YZ’yi daha önce herhangi bir amaçla kullandığı saptanmıştır. Öğrencilerin en fazla ChatGPT ardından sırası ile Hugging Face Transformers ve IBM

Watson Assistant YZ modellerini kullanmayı tercih ettikleri belirlenmiştir. Öğrencinin okuduğu sınıf kriterine göre incelendiğinde YZ konusunda araştırma yapanların oranının 4, 5 ve 6. sınıf gibi klinik pratik ve stajların ağırlıkta olduğu sınıflarda ilk 3 sınıfta okuyan öğrencilere göre anlamlı derecede fazla olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,0001$ ). Çalışmaya katılan erkek öğrencilerin %87,5’inin (n= 113), kız öğrencilerin ise %63,2’sinin (n= 134)

YZ'yı daha önce herhangi bir amaçla kullandığı belirlenmiştir ( $p < 0,0001$ ). Diğer taraftan hekim adaylarının %63'ü ( $n = 215$ ) YZ'nin halihazırda tıpta tanı amacıyla kullanıldığından haberdar olmadığını beyan etmiştir. Kız ve erkek öğrenciler arasında bu konuda anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).

Araştırmamıza katılan bireylerin %90,3'ü ( $n = 308$ ;  $p < 0,0001$ ) reçete yazarken YZ kullanmayı tercih edebileceklerini belirtirken; %87,7'si ( $n = 299$ ) YZ kullanımının reçete yazma sürecinde işlerini hızlandıracağını ve kolaylaştıracağını düşündüklerini ifade etmiştir. Reçete yazımında YZ'yı tercih etme konusunda kız ve erkek öğrenciler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ). Benzer şekilde YZ konusunu daha önce

araştıran öğrencilerle yalnızca medyadan duyan öğrenciler arasında YZ'nin reçete yazım sürecine olumlu katkısı olup olmaması bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir ( $p > 0,05$ ). YZ'nin hekimin reçete yazımındaki iş yükünü azaltacağı görüşünün ise kız öğrencilerde erkek öğrencilere kıyasla önemli oranda fazla olduğu belirlenmiştir ( $p = 0,039$ ).

Tıp fakültelerinde tıpta YZ kullanımını eğitimi verilmesi gerektiğini düşünen öğrenciler arasında kız öğrencilerin oranı erkek öğrencilere kıyasla anlamlı derecede fazladır ( $p < 0,0001$ ). Öğrencilerin okudukları sınıf değişkenine göre YZ konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği anket sorularına verdikleri cevaplar Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Öğrencilerin sınıf kıstasına göre YZ ve tıpta kullanımı konusundaki bilgi ve tutumlarının dağılımı

Parametre	Öğrencinin sınıfı				Total	p	$\chi^2$
	Pre-klinik (1.-2.-3. sınıf)		Klinik (4.-5.-6. sınıf)				
	n	%	n	%			
<b>YZ konusunda bir fikriniz var mı?</b>							
Evet, daha önce duydum ve araştırdım	129	37,8	49	14,4	178	52,2	
Evet, medyadan duymuştum	106	36	57	16,7	163	47,8	0,407 2,903
<b>Daha önce YZ'yi hiç kullandınız mı?</b>							
Hayır/hiç	57	16,7	37	10,9	94	27,6	
Evet/birkaç defa	128	37,5	53	15,5	181	53,1	0,104 4,527
Evet/pek çok defa	50	14,7	16	4,7	66	19,4	
<b>YZ'nin halihazırda tanı amaçlı kullanıldığından haberdar mısınız?</b>							
Hayır	144	42,2	71	20,8	215	63	
Evet	91	26,7	35	10,3	126	37	0,380 0,769
<b>Reçete yazarken YZ kullanmayı tercih eder misiniz?</b>							
Hayır, asla	24	7	9	2,7	33	9,7	
Evet, bazen	197	54,9	72	21,1	269	78,9	0,389 1,890
Evet, her zaman	24	7	15	4,4	39	11,4	
<b>YZ gelecekte reçete yazım süreçlerini nasıl etkiler?</b>							
Hızlandırır/kolaylaştırır	205	60,1	94	27,6	299	87,7	
Etkisi olmaz	18	5,4	7	2,1	25	7,3	0,729 0,633
Yavaşlatır/zorlaştırır	12	3,6	5	1,5	17	5,0	
<b>Tıp Fakültelerinde YZ konusunda eğitim verilmeli mi?</b>							
Hayır	13	3,9	10	3	23	6,7	
Evet	189	55,4	77	22,5	266	78	0,359 2,050
Kararsızım	33	9,6	31	5,6	52	15,2	

\*YZ: Yapay zekâ;  $\chi^2$ : ki kare değeri

Katılımcıların %91,5'i ( $n = 312$ ) YZ kullanımının reçete düzenlemesi sırasında ortaya çıkabilecek (doz, farmasötik form,

kullanım şekli, ilaç-ilaç etkileşimleri, vb.) hataları azaltabileceğini belirtmiştir. Bu açıdan, cinsiyet ve sınıf düzeyi grupları

arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (her iki kriter için de  $p > 0,05$ ).

Katılımcıların %56,9'u (n= 194) YZ'nin reçete ortalama maliyetlerini azaltacağı şeklinde görüş belirtmiştir. Bu şekilde düşünen kız ve erkek öğrenciler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (sırası ile %57,1 ve %56,6;  $p > 0,05$ ).

Öğrencilerin %58,9'u (n= 201) YZ kullanımının hastanelerde akılcı ilaç kullanımına katkı sağlayacağını belirtmiştir. Diğer yandan kız öğrenciler arasında bu yöndeki görüş erkek öğrencilere göre anlamlı oranda daha fazladır ( $p < 0,0001$ ).

Katılımcıların %46,3'ü (n= 158) YZ kullanımının hasta-hekim ilişkisine zarar vereceğini düşündüğü belirtmiştir. YZ'nin hasta-hekim ilişkisine zarar vereceği görüşünün kız öğrencilerde erkek öğrencilere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,019$ ).

Araştırmamızda yer alan hekim adaylarının %87,7'si (n= 299) YZ'nin reçete yazarken

işlerini hızlandıracağını ve kolaylaştıracağını düşündükleri için kullanmayı tercih edebileceklerini bildirmişlerdir. Öğrencilerin %2,6'sı (n= 9) YZ'ya reçete yazarken ilaç seçiminde tamamen güvenebileceğini, %93,8'i (n= 320) ise daha hızlı olmak ya da bir fikir vermesi amacıyla başvurabileceğini ve kendi kontrolünü yapmak kaydıyla güvenebileceğini belirtmiştir. Bu yaygın düşüncenin kız öğrenciler arasında erkeklere kıyasla önemli oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,0001$ ).

YZ'nin, gelecekte hekimin yerini alıp alamayacağı sorusuna katılımcıların %90,6'sı (n= 309) alamayacağı yönünde yanıt vermiştir. Çalışmamıza katılan öğrencilerin %81,55'i (n= 252), yapay zekanın (YZ) yalnızca hekimler tarafından kullanılan önemli bir yardımcı enstrüman olabileceğini belirtmiştir. Bu görüşe katılanların oranının kız öğrenciler arasında erkek öğrencilere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (%93,9'a karşı %85,3;  $p < 0,05$ ). Tıp fakültesi öğrencilerinin reçete yazma sürecinde YZ kullanımı konusundaki bazı görüş ve beklentileri Tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** Katılımcıların cinsiyet kriteri açısından reçete yazımında yapay zekâ kullanımı neticesinde çeşitli parametreler konusundaki beklentileri

Parametreler	n	%	p	$\chi^2$
<b>Reçete hatalarını azaltır mı?</b>				
Kesinlikle azaltır.	312	91,5		
Bir faydası olmaz.	10	2,9	0,122	4,20
Artışa neden olur.	19	5,6		
<b>Akılcı ilaç kullanımına katkı sağlar mı?</b>				
Hayır	27	7,9		
Evet	201	58,9	<0,001	21,38
Kararsızım	113	33,1		
<b>Reçete başına ortalama ilaç maliyetleri nasıl etkiler?</b>				
Azaltacaktır.	194	56,9		
Etkisi olmayacaktır.	87	25,5	<0,001	16,84
Arttıracaktır.	60	17,6		
<b>Hasta-Hekim ilişkisine zarar verir mi?</b>				
Hayır	78	22,9		
Evet	158	46,3	0,019	7,94
Kararsızım	105	30,8		
<b>İlaç seçimlerinizde YZ'ya ne kadar güvenirsiniz?</b>				
Tamamen güvenirim.	9	2,6		
Güvenirim ama yalnızca hızlı olmak ve bir fikir vermesi için kullanırım.	320	93,8	<0,001	35,54
Güvenmem	12	3,5		
<b>Size gelecekte hekimlerin yerini alması olası mı?</b>				
Hayır, kesinlikle alamaz.	57	16,7		
Hayır, alamaz. Ancak önemli bir yardımcı enstrüman olabilir.	252	73,9	<0,001	23,55
Evet, önemli oranda hekimlerin yerini alabilir.	26	7,6		
Evet, gelecekte tamamen hekimlerin yerini alabilir.	6	1,8		

$\chi^2$ : ki kare değeri

#### 4. Tartışma

YZ, iş süreçlerinin insan zekasını temel alan algoritmalar kullanılarak doğru ve verimli bir şekilde tamamlanmasına olanak tanıdığı için sağlık hizmetleri sunumunda bir devrim yaratmıştır (8). Genel kanı, YZ'nin kullanım alanının gün geçtikçe genişleyeceği ve tıbbın geleceği üzerinde büyük bir etkisi olacağı yönündedir (15). Ancak, sağladığı yararlar ve pratiklik doğal olarak YZ'nin ileride hekimin sıklıkla başvurduğu bir yardımcı enstrüman mı olacağını ya da tamamen onların yerini mi alacağı tartışmalarını da beraberinde getirmiştir. Diğer taraftan yurtdışında yapılan bir araştırmada tıp öğrencilerinin YZ'nin sağlık alanındaki olası etkileri konusunda farkındalığa sahip olduğu ve medyada yer bulan anekdotların aksine YZ'nin hekimlerin yerini alacağından endişe etmedikleri bildirilmiştir (16). Günümüzde, tıbbi görüntüleme, laboratuvar hizmetleri ve hastane otomasyonu gibi alanlarda oldukça yoğun olarak kullanılan YZ'nin tıptaki geniş kullanım yelpazesi içerisinde muayene, tanı koyma ve reçete yazma gibi tedavi basamakları üzerinde de denenmekte olduğu bilinmektedir (17,18). Reçete yazma konusunda gerekli altyapı tamamlandığında ise avantaj ve dezavantajları ile hastalar, hekimler ve sağlık faturalarını ödemekle mükellef kuruluşlarla bunların birbirleri ile olan ilişkileri yönünden farklı yansımaları olacaktır. Bu nedenle muayene ve tanı koyma işlem basamaklarının bir sonuç çıktısı olan reçete yazma kısmında hekimleri bekleyen değişikliklerin yalnız işlem hızı ve doğruluğu açısından değil; akılcı ilaç kullanımı, etik ve sosyal yönlerden de ele alınması gerekmektedir.

Çalışmamıza katılan öğrencilerin tamamı YZ konusunda bilgi sahibi olmakla birlikte yaklaşık dörtte üçünün herhangi bir nedenle daha önce kullandığını beyan etmesi YZ'nin günlük hayatımıza önemli ölçüde entegre olduğunu göstermektedir. Ülkemizde ve yurtdışında gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda da araştırmamızla benzer bir sonuç elde edilmiştir (19-21). Öğrencilerin sınıfları arttıkça YZ hakkında araştırma yapma oranında da anlamlı artış olması YZ'den faydalanma ihtiyacının tıbbi pratiklerin artış gösterdiği üst sınıflarda daha

yoğun hissedildiği şekilde yorumlanabilir. Araştırmamızdaki hekim adaylarının çoğunluğu, YZ'nin reçete yazma sürecini hızlandırıp kolaylaştıracağına inandıkları için bu teknolojiyi kullanmayı tercih edebileceklerini; YZ'nin reçete ortalama maliyetini düşüreceğini ve reçetelerde meydana gelebilecek doz, farmasötik form, kullanım şekli, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi hataları önleyerek akılcı ilaç kullanımına katkı sağlayacağını düşünmektedir. Yurt içi ve yurt dışında tıp öğrencileri arasında yapılan benzer araştırmalarda da katılımcıların çoğunlukla muayene ve reçete yazma süreçlerine pratiklik getireceğini düşündükleri için YZ'yı tercih edecekleri bildirilmiştir. Bu anlamda çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan araştırmalarla uygunluk göstermektedir (16, 20, 22). Öte yandan, katılımcıların büyük bir çoğunluğu (%91,5; n= 312), yapay zekanın reçete düzenlemesi sırasında ortaya çıkabilecek (doz, farmasötik form, kullanım şekli, ilaç-ilaç etkileşimleri, vb.) hataları azaltabileceğini belirtmiştir. Bu bulgu, yapay zekanın ilaç etkileşimleri, doz ve farmasötik form hataları gibi kriterlerde olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermekte olup, tıp öğrencileri arasında bu konuda daha fazla araştırmanın yapılmasının yararlı olacağını düşündürmektedir. Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada tıp öğrencileri arasında YZ konusunda bilgi düzeyi arttıkça tıp alanında meydana gelen hata oranlarını azaltacağı ve maliyetlerde düşüşe katkı sağlayacağı şeklinde bir görüş bulunduğu kaydedilmiştir (20). Yurt dışında yapılan bir çalışmada çoğu hekimin YZ destekli bir reçetelemenin işlerini kolaylaştıracağını düşündüğü; ancak, bazı hekimlerin doğrulanmış ve başarılı örneklerin eksikliği, etik problemler, klinik becerileri kaybetme korkusu, kullanım zorluğu ve iş verimliliğindeki engellerle ilgili endişelerden dolayı YZ kullanımına soğuk baktıkları bildirilmiştir (23). Ancak başka bir araştırmada tüm hekimler kullanıcı dostu bir ara yüzün, iş akışıyla entegrasyonun, çıktıların şeffaflığının, yol gösterici bir tıbbi-yasal çerçeve ve eğitim desteğinin, YZ destekli bir reçeteleme sisteminin benimsenmesini artıracığı konusunda hemfikir oldukları bildirilmiştir (12).



Araştırmamızda katılımcıların %94'ü, YZ'yı reçete yazarken hız kazanmak ve fikir edinmek amacıyla kullanacağını, ancak nihai kararı kendisinin vereceğini belirtmiştir. Ayrıca, erkek hekim adaylarının, kadınlara göre YZ konusunda daha fazla bilgi sahibi olduğu, daha sık araştırma yaptığı ve daha sık kullandığı saptanmıştır. Yurdumuzda tıp fakültesi öğrencileri ile gerçekleştirilen benzer bir çalışmada da erkek öğrencilerin kıyaslara kıyasla YZ konusunda daha fazla bilgi sahibi olduğu ve herhangi bir amaç için daha sık kullandığı bildirilmiştir (20). Diğer yandan, YZ'yi gelecekte reçete yazma konusunda kullanma, reçete hatalarını azaltma, etkileşen ilaçların yönetimi, akılcı ilaç kullanımı, reçete başına ortalama maliyetlerin düşürülmesi ve hekim üzerindeki iş yükünün azaltılması konularında kadın hekim adaylarının erkeklere kıyasla hem çok daha olumlu hem de beklentilerinin fazla olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan çalışmaya katılan öğrencilerin %46,3'ü YZ kullanımının hasta ve hekim arasındaki pozitif ilişkiye zarar vereceği şeklinde düşünmektedir. İlginç olarak YZ kullanımına daha sıcak yaklaşan kız öğrenciler arasında bu yöndeki inanış erkeklere oranla daha yaygındır.

YZ, hastanın tıbbi geçmişi, genetik özellikleri, mevcut durumu ve diğer ilaçlarla etkileşimleri gibi verileri hızla analiz ederek doğru tedavi seçenekleri önerebilmektedir (24). Bu durum, hekimlerin daha güvenilir ve kişiye özel tedavi planları oluşturmalarına imkân tanımaktadır. Ayrıca, ilaç dozajını ve kullanım sıklığını da hastanın kişisel özelliklerine göre optimize ederek tedavinin etkinliğini artırma ve yan etki insidansında azalmaya katkı sağlama potansiyeline sahiptir. Reçetelerdeki farmasötik form, uygulama yolu gibi hataların azaltılması ve potansiyel ilaç etkileşimlerinin önlenmesi ile farmakovijilans ve hasta güvenliği açısından büyük avantajlar sağlanması mümkündür (25). YZ'nin kulak-burun-boğaz (KBB) hastalıkları konusunda yetkinliğinin KBB uzmanı hekimlerle karşılaştırıldığı 20 farklı vaka üzerindeki bir çalışmada, doğru teşhis ve tedavi planlaması gibi kriterler bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. YZ'nin bu alanda önemli faydalar sağlayabileceği belirtilse de,

yanıtlardaki istikrarsızlık ve belirli klinik unsurların tanınmaması, hala ana sınırlamalar olarak öne çıkmaktadır (26). Çevrimiçi (online) hasta sorularına bir YZ modelinin (ChatGPT) ve hekimlerin verdiği yanıtların başka hekimlerden oluşan bir komisyon tarafından değerlendirildiği bir çalışmada YZ uygulamasının hastalara hekimlerden yaklaşık dört kat daha uzun cevaplar (sırası ile ortalama 211 kelimeye karşılık 52 kelime) verdiği; anlamlı derecede daha fazla doğru teşhis koyduğu ve daha çok empatik yanıt ürettiği bildirilmiştir (14). Yüz ayrı vakaya ait dermaskopik görüntülerin değerlendirildiği bir çalışmada YZ'nin dermatologlara kıyasla daha yüksek bir doğrulukla melanom teşhisi koydukları bildirilmiştir (27). Radyolojik görüntülerden yola çıkılarak el bileği kırıklıklarının teşhisine yönelik yapılan bir başka çalışmada da YZ'nin radyologlara göre daha iyi performans gösterdikleri belirtilmiştir (28). On yedi ayrı uzmanlık dalından çoğu akademisyen otuz üç hekim tarafından toplam 284 soru sorulan YZ'nin bu soruların önemli bir kısmına doğru yanıtlar verdiği; ancak yaptığı bazı önemli yanlışları düzeltmek ve veri doğrulaması için daha fazla araştırma ve model geliştirmeye ihtiyaç bulunduğu kaydedilmiştir (29).

Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda tanı ve tedavi konusunda YZ uygulamalarının bazı konularda hekimler kadar iyi performans gösterebildikleri anlaşılmaktadır. Diğer taraftan araştırmaların gün yüzüne çıkardığı bir diğer gerçek ise YZ'nin da hatalar yapabildiği ve bazı konularda hala eksikleri bulunduğudır. YZ'ya gerçek bir hastayı muayene etme, tanı koyma ve tedavisini düzenleme imkânı yasal zemine oturtularak sağlandığında hastaların bu durumu nasıl karşılayacakları, gizliliklerinin nasıl sağlanacağı ve en önemlisi meydana gelen olası bir hatanın tıbbi ve hukuki muhatabının kim olacağı soruları cevaplanmayı beklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir anket çalışmasına göre, halkın ve hekimlerin büyük çoğunluğu (sırası ile %57,3 ve %63) YZ kaynaklı bir tıbbi hatada hekimin sorumlu tutulması gerektiğini düşünmektedir (28). Bu sonuç tıbbi işlemlerin herhangi bir basamağında YZ'nin bağımsız olarak değil,

her türlü üstün özelliklerine ve avantajlarına rağmen yine de hekim denetiminde ve son kararı verenin hekim olması kaydıyla sıcak bakıldığına işaret etmesi açısından önemlidir. Nitekim çalışmamızda yer alan hekim adaylarının %90 gibi önemli bir çoğunluğu da YZ'nın hekimin yerini almasının mümkün olmadığını, ancak hekimin kullandığı önemli bir yardımcı enstrüman olabileceğini beyan etmişlerdir. Diğer yandan ülkemizde gerçekleştirilen yeni tarihli bir araştırmada öğrencilerin %48'inin öngörülebilir bir gelecekte YZ'nın insan hekimlerin yerine geçebileceklerine inandıkları bildirilmiştir (20). Japonya'da anket yoluyla gerçekleştirilen bir başka çalışmada da hekimlerin ve halkın tıpta YZ kullanımı konusunda çoğunlukla iyimser ve istekli oldukları kaydedilmiştir. Ayrıca ilginç şekilde tıpta YZ'ya ilişkin iyimserliğin, halka kıyasla hekimler arasında daha fazla olduğu saptanmış olup; halkın önemli bir kesiminde ise mevzuat ve hesap verilebilirlik konularında ciddi kaygılar bulunduğu bildirilmiştir (31).

Birçok ülkede hekimler, sağlık otoriteleri ve halk üçgeninde tüm paydaşların muayene ve reçete yazımı süreçlerinde YZ kullanımı ile ilgili olarak temel kaygılarının ortak olduğu görülmektedir (15). Kanuni düzenlemelerin eksikliği, etik problemler, denetleme mekanizmalarının işlevselliğine dair tereddütler ve nihai sorumlu olarak görülen hekimlere bu konuda ayrıca bir eğitim verilmemesi ana başlıklar olarak sıralanmaktadır (31-33). Araştırmamızla

uyumlu olarak ülkemizde daha önce gerçekleştirilen benzer çalışmalarda da öğrencilerde YZ konusunda tıp fakültelerinde eğitim verilmesi yönünde bir istek bulunduğu bildirilmiştir (20, 21). Bu bağlamda çalışmamıza katılan geleceğin hekimlerinin taşıdıkları kaygıların ülkemizde ve dünyanın farklı bölgelerindeki meslektaşları ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda geleceğin hekimleri olan tıp fakültesi öğrencilerinin reçete yazma süreçlerinde YZ'nin kendilerine verecekleri katkılar, tedirginlikleri ve gerek otoriteden gerekse YZ sistemi sağlayıcılarından beklentileri konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Ancak çalışmanın tek merkezli ve belirli sayıda bir katılımcı grubu ile yapılmış olması araştırmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak yukarıda irdelenen yayınlar ve çalışmamızdan elde edilen sonuçlar yakın bir gelecekte, YZ'nın bazı teşhis ve tedavi destek süreçlerindeki rolünün artacağına işaret etmektedir. Ancak, hekimlerin deneyimi, empati gücü ve karmaşıklığı yönetme yeteneği gibi özelliklerinin önemi her zaman ağır basacak gibi görünmektedir. Global ölçekte halkta, hekimlerde ve hekim adaylarındaki genel istek, YZ'nın hangi sürecin içerisinde hangi işlem basamağında kullanılırsa kullanılsın son kontrolü yapan ve son kararı verenin yine bir hekim olması gerektiği yönündedir. Ancak ivedi olarak mevzuat düzenlemelerine ve daha da önemlisi tıp fakültelerinde bu konuda kapsamlı eğitimler verilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Karakoç MD, Özer Ö. Bir tıbbi onkoloji kliniğindeki parenteral ilaç uygulama hatalarının incelenmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2022;15(4):720-727.
2. Osmani F, Arab-Zozani M, Shahali Z, Lotfi F. Evaluation of the effectiveness of electronic prescription in reducing medical and medical errors (systematic review study). *Ann Pharm Fr*. 2023;81(3):433-45.
3. Baysari MT, Raban MZ. The safety of computerised prescribing in hospitals. *Aust Prescr*. 2019;42(4):136-8.
4. Gates PJ, Hardie RA, Raban MZ, Li L, Westbrook JJ. How effective are electronic medication systems in reducing medication error rates and associated harm among hospital inpatients? A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Inform Assoc*. 2021;28(1):167-76.
5. Merzbacher C, Oyarzún DA. Applications of artificial intelligence and machine learning in dynamic pathway engineering. *Biochem Soc Trans*. 2023;51(5):1871-9.
6. Li L, Zheng NN, Wang FY. On the crossroad of artificial intelligence: A revisit to Alan Turing and Norbert Wiener. *IEEE Trans Cybern*. 2019;49(10):3618-26.

7. Muthukrishnan N, Maleki F, Ovens K, Reinhold C, Forghani B, Forghani R. Brief history of artificial intelligence. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020;30(4):393-9.
8. Shortliffe EH. Artificial intelligence in medicine: Weighing the accomplishments, hype, and promise. *Yearb Med Inform*. 2019;28(1):257-62.
9. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(2):73-81.
10. Chong JH, Abdulkareem M, Petersen SE, Khanji MY. Artificial intelligence and cardiovascular magnetic resonance imaging in myocardial infarction patients. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101330.
11. Amin D, Garzón-Orjuela N, Garcia Pereira A, Parveen S, Vornhagen H, Vellinga A. Artificial Intelligence to Improve Antibiotic Prescribing: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(8):1293. Published 2023 Aug 6. doi:10.3390/antibiotics12081293
12. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.
13. Huang Z, George MM, Tan YR, Natarajan K, Devasagayam E, Tay E, Manesh A, Varghese GM, Abraham OC, Zachariah A, Yap P, Lall D, Chow A. Are physicians ready for precision antibiotic prescribing? A qualitative analysis of the acceptance of artificial intelligence-enabled clinical decision support systems in India and Singapore. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;35:76-85.
14. Ayers JW, Poliak A, Dredze M, Leas EC, Zhu Z, Kelley JB, Faix DJ, Goodman AM, Longhurst CA, Hogarth M, Smith DM. Comparing physician and artificial intelligence chatbot responses to patient questions posted to a public social media forum. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):589-596.
15. Savulescu J, Giubilini A, Vandersluis R, Mishra A. Ethics of artificial intelligence in medicine. *Singapore Med J*. 2024;65(3):150-158.
16. Pinto Dos Santos D, Giese D, Brodehl S, Chon SH, Staab W, Kleinert R, Maintz D, Baeßler B. Medical students' attitude towards artificial intelligence: a multicentre survey. *Eur Radiol*. 2019;29(4):1640-1646.
17. Kumar Y, Koul A, Singla R, Ijaz MF. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda. *J Ambient Intell Humaniz Comput*. 2023;14(7):8459-8486.
18. Ruksakulpiwat S, Kumar A, Ajibade A. Using ChatGPT in medical research: current status and future directions. *J Multidiscip Healthc*. 2023;16:1513-1520.
19. Driessack S, Rücker F, Dietze-Jergus N, Bondarenko A, Pletz MW, Viehweger A. A practice-based approach to teaching antimicrobial therapy using artificial intelligence and gamified learning. *JAC Antimicrob Resist*. 2024;6(4):dlae099.
20. Eker A, Çalışkan AA, Zorali A, Kaynak B, Derin ME. Medical Students' Knowledge and Attitudes about Artificial Intelligence: A Cross-Sectional Survey. *TED*. 2023;22(68):41-5.
21. Öcal EE, Atay E, Önsüz MF, Algın F, Çokyigit FK, Kılınç S, Köse ÖS, Yiğit FN. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tıpta Yapay Zeka ile İlgili Düşünceleri. *TÖAD*. 2020;2(1):9-16.
22. Hathaway QA, Hogg JP, Lakhani DA. Need for medical student education in emerging technologies and artificial intelligence: fostering enthusiasm, rather than flight, from specialties most affected by emerging technologies. *Acad Radiol*. 2023;30(8):1770-1771.
23. Fujimori R, Liu K, Soeno S, Naraba H, Ogura K, Hara K, Sonoo T, Ogura T, Nakamura K, Goto T. Acceptance, barriers, and facilitators to implementing artificial intelligence-based decision support systems in emergency departments: quantitative and qualitative evaluation. *JMIR Form Res*. 2022;6(6):e36501.
24. Basile AO, Yahi A, Tatonetti NP. Artificial intelligence for drug toxicity and safety. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(9):624-635.
25. Salas M, Petracek J, Yalamanchili P, et al. The use of artificial intelligence in pharmacovigilance: a systematic review of the literature. *Pharmaceut Med*. 2022;36(5):295-306.
26. Dallari V, Sacchetto A, Saetti R, Calabrese L, Vittadello F, Gazzini L. Is artificial intelligence ready to replace specialist doctors entirely? ENT specialists vs ChatGPT: 1-0, ball at the center. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(2):995-1023.
27. Anderson JM, Tejani I, Jarmain T, Kellett L, Moy RL. Artificial intelligence vs medical providers in the dermoscopic diagnosis of melanoma. *Cutis*. 2023;111(5):254-258.
28. Cohen M, Puntonet J, Sanchez J, Kierszbaum E, Crema M, Soyer P, Dion E. Artificial intelligence vs. radiologist: accuracy of wrist fracture detection on radiographs. *Eur Radiol*. 2023;33(6):3974-3983.
29. Goodman RS, Patrinely JR, Stone CA Jr, Zimmerman E, Donald RR, Chang SS, Berkowitz ST, Finn AP, Jahangir E, Scoville EA, Reese TS, Friedman DL, Bastarache JA, van der Heijden YF, Wright JJ, Ye F, Carter N, Alexander MR, Choe JH, Chastain CA, et al. Accuracy and reliability of chatbot responses to physician questions. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2336483.
30. Khullar D, Casalino LP, Qian Y, Lu Y, Chang E, Aneja S. Public vs physician views of liability for artificial intelligence in health

- care. *J Am Med Inform Assoc.* 2021;28(7):1574-1577.
31. Tamori H, Yamashina H, Mukai M, Morii Y, Suzuki T, Ogasawara K. Acceptance of the use of artificial intelligence in medicine among Japan's doctors and the public: a questionnaire survey. *JMIR Hum Factors.* 2022;9(1):e24680.
32. Jeyaraman M, Balaji S, Jeyaraman N, Yadav S. Unraveling the ethical enigma: artificial intelligence in healthcare. *Cureus.* 2023;15(8):e43262.
33. Schukow C, Smith SC, Landgrebe E, Parasuraman S, Folaranmi OO, Paner GP, Amin MB. Application of ChatGPT in routine diagnostic pathology: promises, pitfalls, and potential future directions. *Adv Anat Pathol.* 2024;31(1):15-21.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2 Onay Tarihi:23.01.2024).

**Onam:** Yazarlar çalışma için katılımcılardan Bilgilendirilmiş Gönüllü Formu aldıklarını beyan etmişlerdir

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar Katkı Oranları:** Fikir/kavram: MDK, Tasarım: MDK, Veri Toplama: HD, EÖ, EB, Veri İşleme: MDK, HD, EÖ, EB, Analiz/Yorum: MDK, HD, EÖ, EB, Literatür taraması: MDK, HD, EÖ, EB, Yazma: MDK, Nihai Sonuç: MDK, HD, EÖ, EB

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkısı:** 1. MDK:%55, 2.HD:%15, 3. EÖ: %15, 4.EB: %15

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Yaşlı Bireylerde Hafif Kognitif Bozuklukta Albümin ve Globulin Etkisi  
Effect of Albumin and Globulin on Mild Cognitive Impairment in Older Adults

Sultan Keskin Demircan, Zeynep Ece Aytar

Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Bölümü, Kastamonu, Türkiye

**Abstract:** It is important to identify and detect modifiable factors at the onset of mild cognitive impairment to prevent dementia, which has limited treatment options. Given the known relationship between inflammation and dementia, our study aimed to demonstrate the effect of albumin (A) and globulin (G) levels on mild cognitive impairment. Patients aged 60 and above who presented to the geriatric outpatient clinic with complaints of forgetfulness but were not diagnosed with dementia were included in the study. Those who scored between 24-27 on the Mini-Mental State Examination (MMSE) and had a Clinical Dementia Rating (CDR) score of 0.5 were classified as having mild cognitive impairment, while those who scored between 28-30 on the MMSE and had a CDR score of 0 were classified as the control group. Depression was assessed using the Yesavage Geriatric Depression Scale, and the risk of malnutrition was determined using the Geriatric Nutritional Index. The average age of the patients was 69.15±5.59 years, and 63.6% were women. Mild cognitive impairment was found in 59.9% of the patients, 77.9% were uneducated, and 55.9% were obese. The prevalence of women, obesity, and lack of education was significantly higher in the mild cognitive impairment group (p=0.004, p=0.016, p<0.001). In multivariate analyses, no association was found between albumin, globulin, A/G ratio, and mild cognitive impairment. In univariate analyses, age, being female, obesity, lack of education, and GFR increased the risk of mild cognitive impairment (OR: 0.95, OR: 1.78, OR: 1.77, OR: 4.62, OR: 1.02, respectively). Mild cognitive impairment is affected by factors such as obesity and uneducated, aside from inflammatory processes. Due to other pathological conditions affecting albumin, globulin, and A/G levels, their use as markers for cognitive dysfunction is not appropriate.

**Keywords:** Mild Cognitive Impairment, Albumin, Globulin, Albumin-Globulin Ratio, Educational Duration, Obesity

**Özet:** Hafif kognitif bozukluğun başladığı dönemdeki değiştirilebilir faktörlerin bilinmesi ve erken fark edilmesi, tedavisi kısıtlı olan demansın önlenmesi için önemlidir. İnflamasyon ve demans arasındaki ilişki bilindiğinden, çalışmamızda albümin (A) ve globulin (G) düzeylerinin hafif kognitif bozukluğa etkisini göstermeyi amaçladık. Çalışmaya geriatri polikliniğine unutkanlık şikâyeti ile başvuran 60 yaş ve üstü hastalardan demans tanısı almayan hastalar alındı. Malignite, romatolojik hastalıklar ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Mini Mental Durum Değerlendirmesinden (MMSE) 24-27 arası almış ve klinik demans skoru (CDR) skoru 0.5 olan hastalar hafif kognitif bozukluk, 28-30 arası alan ve CDR skoru 0 olanlar kontrol grubunu oluşturdu. Yesavage geriyatrik depresyon skalası ile depresyon varlığına, geriyatrik nutrisyon indeksi ile malnutrisyon riskine karar verildi. Hastaların yaş ortalaması 69.15±5.59 ve % 63.6 si kadın hastaydı. Hastaların 59.9 % unda hafif kognitif bozukluk, %77.9 u eğitimsiz ve % 55.9'u obezdi. Hafif kognitif bozukluk olan grupta anlamlı olarak kadın prevalansı, obezite ve eğitimsizlik daha fazlaydı (p=0.004, p=0.016, p<0.001). Hafif kognitif bozukluk olan grup ile sağlam grup arasında albümin, globulin, A/G, ürik asit, vitamin B12, vitamin 25(OH)D3 vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamsızdı (p=0.687, p=0.517, p=0.542, p=0.472, p=0.914, p=0.703). Çok yönlü analizlerde de albümin, globulin, A/G ile hafif kognitif bozukluk arasında ilişkili bulunamadı. Tek yönlü analizlerde kadın olmak, obez olmak, eğitimsiz olmak ve GFR, hafif kognitif bozukluk riskini artırmaktaydı (OR:1.78, OR:1.77, OR: 4.62, OR:1.02; p=0.040, p= <0.001, p=0.017, p=0.036, sırasıyla). Hafif kognitif bozukluk, inflamatuvar süreç dışında obezite ve eğitimsiz olmak gibi sebeplerden de etkilenmektedir. Albümin, globulin ve A/G düzeylerini etkileyen başka patolojik durumlar da olduğundan hafif kognitif bozukluk için kullanımı uygun değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Hafif Kognitif Bozukluk, Albümin, Globulin, Albümin-Globulin Oranı, Eğitim Süresi, Obezite

ORCID ID of the authors: SKD. [0000-0002-1373-4359](https://orcid.org/0000-0002-1373-4359), ZEA. [0009-0001-4137-1452](https://orcid.org/0009-0001-4137-1452)

Received 24.07.2024

Accepted 13.09.2024

Online published 16.09.2024

Correspondence: Sultan KESKİN DEMİRCAN– Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Bölümü, Kastamonu, Türkiye  
e-mail: [sultandemircan@windowslive.com](mailto:sultandemircan@windowslive.com)

## 1. Giriş

Dünyanın nüfusu giderek yaşlanmakta ve bu durum bilişsel fonksiyonlarda azalmaları da beraberinde getirmektedir. Özellikle düşük gelirli ülkelerde bilişsel fonksiyonlardaki azalma, sağlık harcamalarında artış, bakıcı yükü, depresyon, iş gücü kaybı gibi ciddi sosyal sorunlara yol açmaktadır. Hafif kognitif bozukluğun sonraki dönemlerde demans için risk oluşturduğu bilinmektedir. Günümüzde maalesef demansın etkin bir tedavisi yoktur. Bu nedenle, demans için risk faktörlerini erken aşamada belirlemek ve azaltmak, koruyucu faktörler geliştirmek demansın tedavisinde en etkili yaklaşım gibi görünmektedir. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, eşlik eden kronik hastalıklar, çevre, depresyon ve obezite gibi hafif kognitif bozukluk için bilinen prognostik faktörlerin yanı sıra, son zamanlarda inflamasyon ve bağışıklığın da etkili olabileceği vurgulanmaktadır (1).

Yaşla birlikte azalan kazanılmış bağışıklık, yaşlıların enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale gelmelerine, düşük dereceli ve kalıcı inflamasyona maruz kalmalarına neden olur. Merkezi sinir sistemi (MSS) hücreleri bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonuna duyarlı olduklarından inflamasyondan çabuk etkilenirler. MSS' deki inflamatuvar süreç hafif kognitif bozukluğa ve hatta demansa yol açabilir (2). Plazmada en yaygın bulunan protein olan albümin, sistemik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir ve hipoalbüminemi inflamasyon için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (3). Albümin plazmada bulunan  $\beta$ -amiloid proteininin ( $A\beta$ ) yaklaşık 90%'ını bağlayarak, beyinde biriken  $A\beta$  miktarını azaltma görevi görmektedir (4). Bu bağlamda, bazı kaynaklarca hipoalbüminemi hafif kognitif bozukluk ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için kötü prognostik faktör kabul edilmektedir (5). Uzun süreli inflamasyonun bir göstergesi olan ve karaciğerde üretilen bir protein olan globulin düzeylerinin kronik hepatit, romatoid artrit, bazı kanser türleri, inme ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda prognostik olduğunu gösterilmiştir (6–10). Serum albümin-globulin (A/G) oranının, inflamatuvar yanıt ve bağışıklığın daha geniş değerlendirmesini sağladığı, düşük A/G oranının sadece kalp yetmezliği, kanser ve enfeksiyonlarla ilişkili

olmadığı, aynı zamanda bilişsel işlevlerle de ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır (11,12).

Yaşla artan demansın yarattığı sonuçlar ve demans kliniği yerleştikten sonra sınırlı tedavi seçeneklerimizin olduğunu göze alırsak, hafif kognitif bozukluğun başladığı dönemin tespit edilmesi ve olmaması için önleyici tedbirler almak kritik öneme sahiptir. A/G oranının hafif kognitif bozukluk üzerindeki etkisi ile yapılan çalışma çok azdır. Bu nedenle, biz de çalışmamızda, albümin ve globulin gibi kolayca erişilebilen inflamatuvar parametreleri ile hafif kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## 2. Gereç ve Yöntem

### 2.1. Çalışma dizaynı, hasta seçimi

Çalışmamız Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi geriatri polikliniğine unutkanlık şikâyeti ile başvuran, 60 yaş ve üstü, ayrıntılı geriatrik değerlendirmeyi kabul eden bireylerde Ocak 2024- Temmuz 2024 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmanın dışlama kriterleri demans, şizofreni, deliryum, epilepsi, Parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalık varlığı, paraproteinemiler, aktif enfeksiyon varlığı, protein kaybettiren nefropati tanısı almak, tiroit hormonlarının anormal fonksiyon göstermesi, solid organ tümörleri ve hematolojik maligniteler, romatolojik hastalıkların varlığı ve 60 yaş altında olmaktı. Hastaların demans tanısı DSM-V'e göre koyuldu (13) ve klinik demans evrelemesi (CDR) hesaplandı (14). Demans tanısı esnasında gereklilik halinde görüntüleme yöntemlerine başvuruldu. CDR skoru 1 ve üzeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamız kesitsel olarak yapıldı ve etik kurul onam formu, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alındı (KA EK-2023-164). Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'ne sadık kalındı ve çalışmaya katılan hastalardan onam formu alındı.

## 2.2. Çalışmanın değişkenleri

Hastaların sosyodemografik bilgileri kayıt altına alındı. Beden kitle indeksleri (BKI) hesaplandı. BKI'nin 30 ve üzerinde olması obezite varlığı olarak kabul edildi. Bilişsel durum Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) eğitilmiş ve eğitimsiz ölçekleri ile değerlendirildi (15,16). MMSE değeri 24 ve üzeri olanlar çalışmaya dâhil edildi. MMSE değeri 24-28 arası olan ve aynı zamanda CDR skoru 0.5 olan hastalar 'hafif kognitif bozukluk', MMSE değeri 28 ve üzeri olan ve aynı zamanda CDR skoru 0 olanlar 'sağlam' olarak kabul edildi ve sağlamlar kontrol grubunu oluşturdu (17). Hastaların eğitim yılı beş yılın üzeri olanlar eğitilmiş kabul edildi. Hastaların depresyon değerlendirilmesi, Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası (YGDS) (18) ile yapıldı. Beş ve üzeri depresyon olarak kabul edildi. Günlük ve enstrümantal yaşam aktiviteleri Katz (19) ve Lawton Brody ölçeklerine göre değerlendirildi (20). Hastaların malnütrisyon yönünden değerlendirilmesi Geriatrik Nütrisyonel İndeks (GNRI) ile yapıldı. GNRI:  $(1.489 \times \text{Albümin [g/L]}) + (41.7 \times (\text{Mevcut Ağırlık} / \text{İdeal Ağırlık}))$  formülü kullanıldı. GNRI <82 olanlar malnütrisyon riski var kabul edildi (21). Hastalardan rutin biyokimya tetkik kapsamı içinde üre, kreatin, GFR, AST, ALT, lipit paneli, albümin, total protein, ürik asit, hemogram ve son 6 ay içerisinde bakılmamışsa 25 (OH) D3 vitamini, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri istendi. Komorbid hastalıklarından, Diyabet (DM), hipertansiyonu (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı çalışmada değerlendirildi.

## 2.3. İstatistik

İstatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Hafif kognitif bozukluğu olan ve sağlam bireylerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip

değerler ortalama  $\pm$  standart sapma ve normal olmayan değerler dağılım ortanca (min. ve mak.) olarak verildi. Basit korelasyon için Spearman veya Pearson kullanıldı. Hafif kognitif bozukluk ile albümin, globulin ve A/G ilişkisini öngörmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile yaş, cinsiyet, YGDS, obezite, malnütrisyon riski, eğitim durumu, GFR, DM, HT, KOA ve KAH düzeyine göre ayarlanmış modellemeler yapıldı. Yaş, cinsiyet, obezite, eğitim durumu, GFR, ile hafif kognitif bozukluk arasındaki ilişki için tek değişkenli analizler yapıldı. Testlerin uyumluluğuna omnibus testi ile karar verildi.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 3. Bulgular

Çalışmaya toplamda ayrıntılı geriatrik değerlendirilmeye uygun 512 hasta alındı. Aktif enfeksiyonu olan hastalara rutinde ayrıntılı geriatrik değerlendirmesi enfeksiyonun sonlanmasından sonra yapıldığından çalışmaya alınmadı. 297 Hasta çalışmamızın dâhil edilme kriterlerini karşılıyordu (Figür 1). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $69.15 \pm 5.5$  idi ve %63.63'ü kadın hastaydı. Hastaların % 59.59 'unda hafif kognitif bozukluk varken, %34.34 ü depresyondaydı. Hastaların sadece %12.12'si 5 yılın üzerinde eğitim almıştı. %67,2'sinin DM, %68.7' inin HT, %22.5'inin KAH tanısı vardı. Hastaların %54.97'si obezken, %78.15'i malnütrisyon riskine sahipti.

Hafif kognitif bozukluk kadınlarda anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p=0.04$ ). Obezite ve eğitimsizlik sıklığı anlamlı olarak hafif kognitif bozukluğu olan grupta daha fazlaydı ( $p=0.016$ ,  $p < 0.001$ , sırasıyla). Hafif kognitif bozukluğu olan grupta anlamlı olarak enstrümantal yaşam aktivitesi daha düşüktü ( $p= 0.002$ ). Hafif kognitif bozukluk ile bilişsel olarak sağlam grup arasında albümin, globulin, A/G, ürik asit, Hb vitamin B 12, vitamin 25(OH) D3 vitamini ve folik asit düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.687$ ,  $p=0.517$ ,  $p=0.542$ ,  $p=0.472$ ,  $p=0.160$ ,  $p=0.914$ ,  $p=0.703$ ,  $p=0.197$ , sırasıyla). Tablo 1'de hafif kognitif bozukluğu olan hastalar ile bilişsel olarak sağlam kabul edilen hastalar arasındaki sosyodemografik

özellikler, geriatrik değerlendirme sonuçları, kronik hastalıklar ve laboratuvar sonuçlarına göre farklar gösterilmiştir.

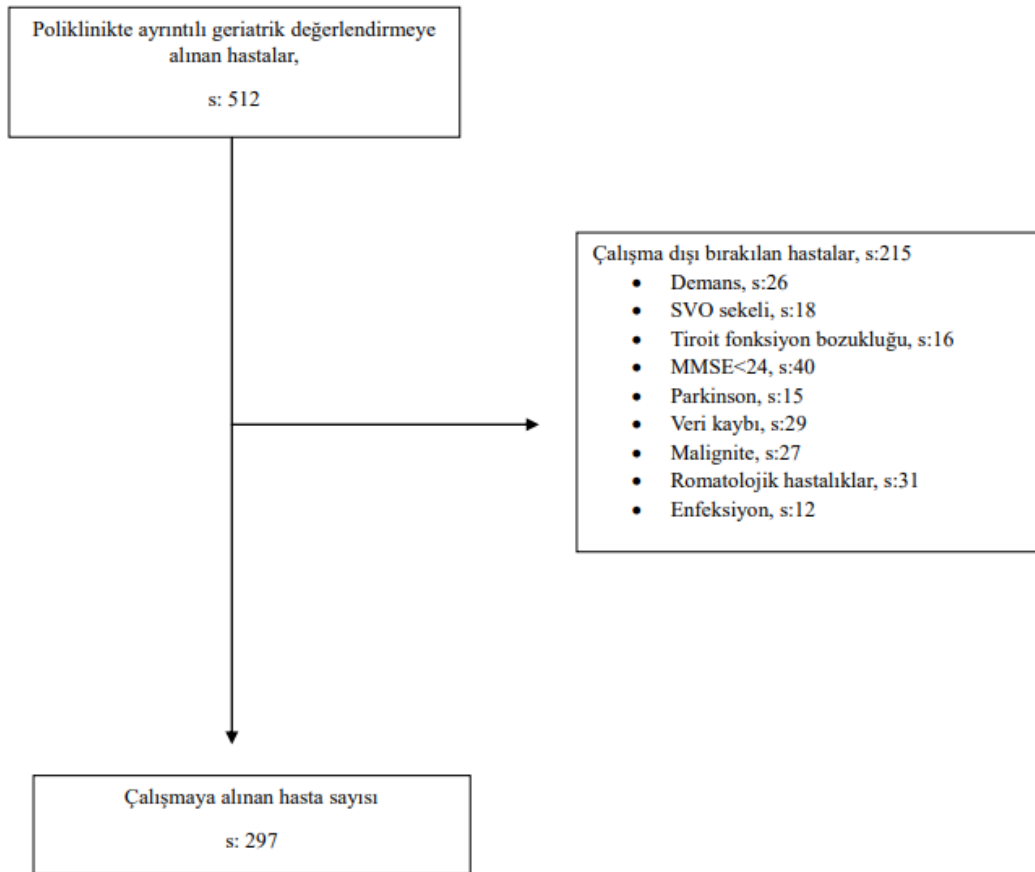
MMSE skorları ile, albümin, globulin, A/G, hemogram, vitamin B12, vitamin 25 (OH) D3, ürik asit düzeyleri arasında ilişkili bulamadık (r:0.035, p:0.555; r:0.003, p:0.963; r:0.011, p=0.859; r:0.053 p:0.366; r:-0.063 p:0.287; r:0.013 p:0.827; r:0.104 p:0.083; r:0.052 p=0.378) (Tablo 2).

Albümin, globulin ve A/G ile hafif kognitif bozukluk arasındaki ilişkiye çok değişkenli lojistik analizler yapılarak bakıldı. Model 1

(yaş, cinsiyet), Model 2 (yaş, cinsiyet, YGDS, obezite, eğitimsiz, GFR), Model 3 (yaş cinsiyet, YGDS, obezite, eğitimsiz, GFR, DM, KAH, HT, KOAH) olacak şekilde yapılan modellemelerin hiçbirinde albümin, globulin, A/G ile hafif kognitif bozukluk arasında ilişki tespit edilemedi (Tablo 3).

Yapılan tek yönlü lojistik analizlerde, yaş, kadın olmak, obez olmak, eğitimsiz olmak ve GFR düzeyi hafif kognitif bozukluk ile ilişkili bulundu (OR:0.95, CI:0.91-0.99; OR:1.65, CI:1.02-2.67; OR:1.77 CI: 1.11-2.83; OR:4.62, CI: 2.13-9.99; OR: 1.02 CI: 1.01-1.03, sırasıyla) (Tablo 4).

Figür 1. Hasta seçimi akış şeması



Kısaltmalar: SVO: Serebro Vasküler Okluzyon, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirmesi



**Tablo 1.** Sosyodemografik ve klinik bulguların karşılaştırılması

	<b>Toplam n: 297</b>	<b>Hafif kognitif bozukluk n:177</b>	<b>Sağlam n:120</b>	<b>P</b>
Yaş	69.15±5.59	69.71±5.51	68.32±5.64	<b>0.036</b>
Cinsiyet (K) (%)	189 (63.6)	121 (68.4)	68 (56.7)	<b>0.040</b>
Medeni (Evli) (%)	219 (85.5)	129 (86.0)	90 (80.9)	0.296
Eğitim (yıl)	4.95±2.87	4.26±2.18	5.97±3.43	<b>&lt;0.001</b>
Eğitilmiş >5yıl, (%)	36 (12.1)	10 (5.6)	26 (21.7)	<b>&lt;0.001</b>
BKI mean ±SD	31,93±6,25	32.49±6.32	31.09±6.08	0.050
Obezite (%)	166 (55.9)	109 (61,6)	57 (47,5)	<b>0.016</b>
Malnütrisyon (var) (%)	229 (78.2)	130 (75.1)	99 (82.5)	0.134
EYA, medyan (min-mak)	7,27±1,09	7.12±1.18	7.49±0.91	<b>0.002</b>
GYA, medyan (min-mak)	5,36±0,58	5.31±0.59	5.43±0.56	0.066
MMSE	26,92±1,82	25.67±1.11	28.76±0.76	<b>&lt;0.001</b>
YGDS	3.86±2.67	4.11±2.71	3.49±2.59	0.052
Depresyon (var) (%)	102 (34.3)	66 (37.3)	36 (30.0)	0.194
DM (var) (%)	220 (74.1)	133 (75.1)	87 (72.5)	0.610
HT (var) (%)	206 (69.4)	118 (67.1)	89 (73.5)	0.248
KAH (var) (%)	77 (25.9)	51 (28.8)	26 (21.7)	0.168
KOAH (var) (%)	46 (15.5)	33 (18.6)	13 (10.8)	0.068
Albümin	4.23±0.26	4.23±0.25	4.23±2.27	0.687
Globulin	2.97±0.39	2.96±0.39	2.99±0.38	0.517
A/G, medyan (min-mak)	1.42 (0. 94- 2.61)	1.42 (1.0-2.62)	1.42 (0.94-2.05)	0.542
Ürik asit	5,33±1,60	5.27±1.67	5.41±1.49	0.472
Hemoglobin	13,36±1,46	13.26±1.53	13.50±1.35	0.160
Vitamin B12, medyan (min-mak)	241(40-1500)	234(40-1500)	249(59-1500)	0.914
25 (OH) D3, medyan (min-mak)	20,30±11,35	20.52±12.36	19.98±9.73	0.703
Folik asit	9.20±3.95	8.94±3.95	9.57±3.92	0.197
HDL	53.44±12.82	54.25±12.33	52.25±13.47	0.194
LDL	129.04±34.89	128.98±33.96	129.11±36.33	0.975
Trigliserit, medyan (min-max)	129.5 (21-644)	128(40-400)	130.5(21-644)	0.919
GFR mL/dk/1,73m <sup>2</sup>	78.01±17,45	76.24±17.98	80.60±16.36	<b>0.035</b>

**Kısaltmalar:** BKI; Beden kitle indeksi. EYA; Enstrümantal yaşam aktivitesi. GYA; Günlük yaşam aktivitesi. MMSE; Mini Mental Durum Değerlendirilmesi. YGDS; Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası. DM; Diyabet, HT; hipertansiyon, KAH; koroner arter hastalığı, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, A/G; Albümin/globulin, GFR; Glomerüler Filtrasyon hızı.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edilmektedir.

**Tablo 2.** Parametrelerin MMSE ile korelasyonu

	Albumin	Globulin	A/G	Hb	Vit B12	Vit 25 (OH) D3	Folik asit	ÜA
MMSE	r:0.035 p:0.555	r:0.003 p:0.963	r:0.011 p=0.859	r:0.053 p:0.366	r: -0.063 p:0.287	r:0.013 p:0.827	r:0.104 p:0.083	r:0.052 p=0.378

$P < 0.05$  anlamlı kabul edilmektedir. A/G: Albümin/Globulin, Hb: Hemoglobin, Vit: vitamin, ÜA: Ürik Asit,

**Tablo 3.** Parametrelerin hafif kognitif bozukluk ile çok değişkenli ilişkisi

	MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3
Albümin	OR:0.75 (0.91-0.99) p=0.53	OR:0.72(0.27-1.86) p =0.494	OR:0.64(0.24-1.76) p=0.396
Globulin	OR:1.95 (0.64-2.21) p=0.57	OR: 1.31(0.68-2.51) p=0.422	OR:1.36 (0.69-2.68) p=0.374
A/G	OR:0.59 (0.20-1.71) p=0.32	OR:0.49 (0.15-1.54) p=0.226	OR:0.45(0.14-1.48) p=0.190

**Model 1:** yaş cinsiyet, **Model 2:** yaş cinsiyet, YGDS, obezite, eğitimsiz, GFR; **Model 3:** yaş cinsiyet, YGDS, obezite, eğitimsiz, GFR, DM, KAH, HT, KOAH  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmektedir.

**Tablo 4.** Parametrelerin hafif kognitif bozukluk ile tek değişkenli ilişkisi

	OR (CI)	P
Yaş	<b>0.95(0.91-0.99)</b>	<b>0.038</b>
Cinsiyet (Kadın)	<b>1.65 (1,02-2.67)</b>	<b>0.040</b>
Eğitimsiz olmak	<b>4.62 (2.13-9.99)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Obezite (var)	<b>1.77 (1.11-2.83)</b>	<b>0.017</b>
Depresyon (var)	1.38 (0.84-2.27)	0.195
Malnütrisyon (var)	1.55 (0.87-2.79)	0.136
GFR mL/dk/1.73m <sup>2</sup>	<b>1.02(1.01-1.03)</b>	<b>0.036</b>

$P < 0.05$  anlamlı kabul edilmektedir.

#### 4. Tartışma ve sonuç

Çalışmamızda unutkanlık şikâyeti ile başvuran poliklinik hastalarından, demans tanısı dışlandığında, yaklaşık %60'ında hafif kognitif bozukluk olduğunu tespit ettik. Hafif kognitif bozukluk prevalansı, toplumun yaş

ortalaması, cinsiyet, sosyoekonomik durumu, sahip olduğu kronik hastalıklara göre değişmekte olup toplumda yaşayan bireylerde yapılan çalışmalarda sıklığı %5.56-25.7 değişmektedir (22). Çalışmamızın yapıldığı

toplumun sosyokültürel seviyesinin düşük olması, eğitim düzeyinin düşüklüğü, kronik hastalık ve obezitenin fazla görülmesi çalışmamızdaki hafif kognitif bozukluk prevalansının yüksekliğini açıklayabilir.

Çalışmamızda hafif kognitif bozukluk ile albümin, globulin ve A/G arasında ilişki bulamadık. Albümin, kan plazmasındaki en yüksek miktarda bulunan proteindir ve intravasküler osmotik basıncın sağlanmasının yanı sıra yağ ve safra asitleri, kolesterol, metal iyonları, steroid hormonlar ile bazı ilaçların plazma konsantrasyonları ve transportundan sorumludur. Albümin, negatif akut faz reaktanı olarak enfeksiyon durumlarında takipte kullanılmaktadır. Malnütrisyon ve birçok inflamatuvar hastalık için de prognostik belirteç olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çok az çalışmada albümin düşüklüğünün bilişsel fonksiyonlarda bozulmayı gösterdiği tespit edilmiş (5), etyolojisini de albüminin plazmada bulunan  $\beta$ -amiloid proteininin yaklaşık %90'ını bağlayarak beyinde biriken A $\beta$  miktarını azaltmasına, anti inflamatuvar ve antioksidan özelliğinin olmasına bağlamışlardır (4,5). Ancak albümin düşüklüğünün kalp yetmezliği, protein kaçağına sebep olan nefropatiler, gastro-intestinal hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve hormonlar gibi farklı sebepleri de vardır. Bu nedenle tek başına albümin düşüklüğünü hafif kognitif bozukluk ile ilişkilendirmek doğru olamayacaktır.

Globulin, karaciğerden sentezlenen bir protein olup uzun süreli inflamatuvar süreci göstermektedir. Yapılan bir çalışmada globulin seviyesinin beyin bazı bölgelerinin hacmiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (23). Öte yandan başka bir çalışma, globulin seviyesi ile bilişsel bozulma arasındaki ilişkinin lineer olmadığını ve bazı bilişsel alanlarla ilişkisiz olduğunu göstermiştir (1). Biz çalışmamızda globulin seviyesi ile hafif kognitif bozukluk arasında anlamlı ilişki bulamadık. Benzer şekilde, az sayıda yapılan çalışmadan farklı olarak A/G ile hafif kognitif bozukluk arasında ilişki bulamadık.

Beklenen aksine (24,25) çalışmamızda hafif kognitif bozukluğu olanlar ile kognitif olarak sağlam olan bireyler arasında folik asit, vitamin B12 ve vitamin 25(OH)D3 düzeyleri

arasında anlamlı fark bulamadık. Vitamin B12 ve folik asit düzeyi her iki grupta da normal düzeydeydi. Bu durum unutkanlık şikâyeti olan bireylerin toplumda yaratılan farkındalığa bağlı olarak kendi kararları ile vitamin B12 ve folik asit takviyesi alabileceğini ya da doktor farkındalığının yüksek olduğunu düşündürdü. Diğer taraftan Kore'de Soh Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, çalışmamızla tutarlı şekilde vitamin B 12 eksikliğinin hafif kognitif bozukluk için risk faktörü olmadığını göstermiştir (26).

Çalışma sonucunda beklenenin aksine (27,28) hafif kognitif bozukluğu olan grup ile sağlam grup arasında ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark yoktu. Ürik asidin metabolik hastalıklarda yükseldiği ve vasküler demansa yol açabileceği, inme sonrası bilişsel bozulma için ön gördürücü olduğu çalışmalar çalışmamızın sonucunu desteklemektedir (29,30). Yine yapılan derlemelerde ürik asit ve kognitif bozukluk arasındaki ilişkinin çelişkili ve cinsiyete göre değiştiği tespitine varılmıştır (29).

Uzun yıllardır obezitenin vasküler bilişsel bozulma ve Alzheimer tipi demans için risk faktörü olduğu bilinmekte ve çalışmalarla desteklenmektedir (31,32). Tutarlı şekilde biz de çalışmamızda obezitenin hafif kognitif bozukluk riskini 1.7 kat artırdığını tespit ettik. Eğitim süresi ve demans arasındaki çalışmalar çelişkili olmakla beraber, çalışmaların çoğunluğu eğitim yılının bireylerde bilişsel kapasiteyi artırdığı yönündedir (33). Biz de çalışmamızda eğitimsiz bireylerde hafif kognitif bozukluk gelişme riskinin 4.6 kat arttığını bulduk.

Çalışmamızın kesitsel olması, küçük bir örnekleme alması kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ancak demans gelişmeden önceki hafif kognitif bozukluk dönemini araştıran nadir çalışmalardan olduğu için önemlidir. Çalışmamızda romatolojik hastalıklar, aktif enfeksiyon, malignite gibi diğer albümin düzeyini etkileyecek ek hastalığı olan bireyleri dışladığımız için örnekleminizin diğer faktörlerden etkilenmesi önlenmiştir. Prospektif ve daha geniş ölçekli çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Biz çalışmamızda demans henüz gelişmeden, hafif kognitif bozukluğun olduğu dönemde, inflamasyon göstergesi olan ve son dönemde üzerinde yoğunlaşılın albümin, globulin ve A/G oranının hafif kognitif bozukluk üzerine etkisini göstermeyi amaçladık. Sonuçlarımız albümin, globulin, A/G' nin hafif kognitif bozukluk ile ilişkili olmadığını, hafif kognitif

bozukluğun inflamatuvar süreç dışında obezite ve eğitimsiz olmak gibi farklı sebeplerden kaynaklanabildiğini, etyopatogenezinin multifaktöriyel olduğunu, ayrıca albümin, globulin ve A/G düzeylerini etkileyen başka patolojik durumlar da olduğundan tek başlarına güvenilir parametreler olmadığını gösterdi.

## KAYNAKLAR

1. Yang H, Liao Z, Zhou Y, Gao Z, Mao Y. Non-linear relationship of serum albumin-to-globulin ratio and cognitive function in American older people: a cross-sectional national health and nutrition examination survey 2011–2014 (NHANES) study. *Front Public Health*. 2024 Apr 26;12.
2. Finneran DJ, Nash KR. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec 11;16(1):30.
3. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: Prospective Study. *Am J Med*. 2020 Jun;133(6):713-722.e7.
4. Biere AL, Ostaszewski B, Stimson ER, Hyman BT, Maggio JE, Selkoe DJ. Amyloid  $\beta$ -Peptide Is Transported on Lipoproteins and Albumin in Human Plasma. *Journal of Biological Chemistry*. 1996 Dec;271(51):32916–22.
5. Shojai S, Haeri Rohani SA, Moosavi-Movahedi AA, Habibi-Rezaei M. Human serum albumin in neurodegeneration. *Rev Neurosci*. 2022 Oct 26;33(7):803–17.
6. Piazza M. Sexual Transmission of the Hepatitis C Virus and Efficacy of Prophylaxis With Intramuscular Immune Serum Globulin. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 28;157(14):1537.
7. Shiraishi K, Furukawa S, Yagi S, Mori K, Ninomiya T, Kawasaki K, et al. Serum Globulin Is Associated with Endoscopic Findings and Mucosal Healing in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan 4;67(1):233–40.
8. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Vasc Med*. 2021 Dec 6;2021:1–12.
9. Zhong LT, Wang H, Liang HQ, Su MR, Liu CD, Wu DH. [An elevated pretreatment serum globulin level predicts a poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2016 Feb;36(2):151–6.
10. Zhou Q, Cao H, Xu Z, Lan R, Chen X, Wang D, et al. Baseline serum globulin as a predictor of the recurrence of lone atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Anatol J Cardiol*. 2017 May;17(5):381–5.
11. Koyama T, Kuriyama N, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Miyatani F, et al. Serum albumin to globulin ratio is related to cognitive decline via reflection of homeostasis: a nested case-control study. *BMC Neurol*. 2016 Dec 8;16(1):253.
12. Maeda S, Takeya Y, Oguro R, Akasaka H, Ryuno H, Kabayama M, et al. Serum albumin/globulin ratio is associated with cognitive function in community-dwelling older people: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Oct 28;19(10):967–71.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
14. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR). *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412.
15. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4):273-281. 2002.
16. Babacan-Yıldız G. Türk Psikiyatri Dergisi 2016;27(1):41-6 Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Testin (MMSE-E) Türk Toplumunda Alzheimer Hastalığı Tanısında Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması 2. 2014.
17. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr*. 2018 Dec 6;18(1):264.
18. Ertan T, Eker E, Şar V. *Archives of Neuropsychiatry (Turkey) Geriatrik Depresyon Ölçeğinin Türk Yaşlı Nüfusunda Geçerlilik Ve Güvenilirliği*. 1997.
19. Arik G, Varan HD, Yavuz BB, Karabulut E, Kara O, Kilic MK, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015 Nov;61(3):344–50.
20. Yardımcı E. İstanbul'da yaşayan yaşlı öğretmenlerin sağlık sorunlarının günlük

- yaşam aktiviteleri ve aletli günlük yaşam aktiviteleri ile ilişkisi. 1995 [cited 2024 Jul 23]; Available from: <http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/29375.pdf>
21. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):777–83.
  22. Song W xin, Wu W wei, Zhao Y yuan, Xu H lun, Chen G cheng, Jin S yu, et al. Evidence from a meta-analysis and systematic review reveals the global prevalence of mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 2023 Oct 27;15.
  23. Chen J, Liu S, Wang C, Zhang C, Cai H, Zhang M, et al. Associations of Serum Liver Function Markers With Brain Structure, Function, and Perfusion in Healthy Young Adults. *Front Neurol.* 2021 Feb 25;12.
  24. Ma F, Wu T, Zhao J, Song A, Liu H, Xu W, et al. Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI. *Sci Rep.* 2016 Nov 23;6(1):37486.
  25. O'Connor DMA, Scarlett S, De Looze C, O'Halloran AM, Laird E, Molloy AM, et al. Low folate predicts accelerated cognitive decline: 8-year follow-up of 3140 older adults in Ireland. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Jul 13;76(7):950–7.
  26. Soh Y, Lee DH, Won CW. Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. *Medicine.* 2020 Jul 24;99(30):e21371.
  27. Liu M, Wang J, Zeng J, He Y. Relationship between serum uric acid level and mild cognitive impairment in Chinese community elderly. *BMC Neurol.* 2017 Dec 1;17(1):146.
  28. Jiang L, Hu X, Jin J, Wang W, Yu B, Chen G, et al. Inflammatory Risk Status Shapes the Association Between Uric Acid and Cognitive Function in Non-Hyperuricemia Middle Aged and Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2024 Jan 2;97(1):249–57.
  29. Liu Q, Peng M, Yang T, Si G. Uric acid levels and risk of cognitive impairment: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2023 Nov 2;18(11):e0293832.
  30. Sun J, Lv X, Gao X, Chen Z, Wei D, Ling Y, et al. The association between serum uric acid level and the risk of cognitive impairment after ischemic stroke. *Neurosci Lett.* 2020 Aug;734:135098.
  31. Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 2672–2713, 2011. 2011;
  32. Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 2008 May;585(1):119–29.
  33. Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2012 Mar;196(1):90–5.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Etik kurul onam formu, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alındı (KAEK-2023-164). Tarih: 20.12.2023  
**Onam:** Hastalardan çalışmaya katılmak istediklerini belirten onam formu alınmıştır.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar katkısı:** Konsept: Sultan K. Demircan, veri toplama ve işleme: Sultan K. Demircan, Zeynep Ece Aytar, analiz ve yorum: Sultan K. Demircan, yazma: Sultan K. Demircan, Zeynep Ece Aytar

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Teşekkür:** Hasta ve veri toplama esnasında yardımlarını esirgemeyen Eda Önal'a teşekkür ederiz.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çevre Tutumlarının Belirlenmesi ve Çevre Davranışlarının Değerlendirilmesi

Determining the Environmental Attitudes of Medical Faculty Students and Evaluating Their Environmental Behavior

<sup>1</sup>FeYZa Nehir Öznur Muz, <sup>2</sup>Sevil Aydoğan Gedik, <sup>3</sup>Ezgi Yücel, <sup>3</sup>Didem Arslantaş, <sup>3</sup>Alaettin Ünsal

<sup>1</sup> Balıkesir Bigadiç Health Directorate, Public Health Specialist, Balıkesir, Türkiye

<sup>2</sup> Eskisehir Health Directorate, Public Health Specialist, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup> Department of Public Health, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye

**Abstract:** Raising awareness and informing society about environmental health in order to improve environmental behavior; It is one of the first steps that must be taken to raise environmentally conscious generations and to increase more conscious and responsible individuals. The aim of the study was to determine the attitudes of medical faculty students of a university towards the environment and to evaluate their environmental behaviors. The research is a cross-sectional study and the study group consisted of 874 (55.21%) students studying at the Faculty of Medicine of a university. The survey form included some sociodemographic characteristics, the Environmental Behavior Scale and some questions about the environment prepared by the researchers. Surveys were completed online by students. Mann-Whitney U, Kruskal Wallis and Spearman correlation tests were used for analyses. 37.5% (n=328) of the participants were preclinical classes, and 62.5% (n=546) were clinical classes. In the study, those who are 21 years of age and under, female gender, preclinical classes, those who define themselves as environmentally friendly, those who have attended any meeting or received training on environmental awareness and environmental health, those who separate their household waste into groups such as organic/glass/plastic, those who waste waste that may be harmful to the environment. Those who isolated themselves, did not drive for short distance trips, and avoided the use of disposable materials had higher Environmental Behavior Scale scores. A moderate positive correlation was found between the score obtained from the scale and the items related to environmental attitudes (r=0.616; p<0.001). In our study, it is expected that the environmental behavior and attitudes of those who set an example for the society, such as medical faculty students, will be more positive. In order to make environmental behavior more positive, it may be recommended to support recycling projects, add environmental awareness curricula to the education curriculum, and conduct new research in the field of environmental health.

**Keywords:** Environmental Health, Environmental Behavior, Medical Faculty Students

**Özet:** Çevre davranışlarının geliştirilmesi için toplumda çevre sağlığı konusunda farkındalık oluşturularak bilgilendirilme yapılması; çevre bilincini benimsemiş nesillerin yetişmesi ve daha bilinçli, daha sorumlu bireylerin artması için atılması gereken adımların başında gelmektedir. Çalışmada bir üniversitenin tıp fakültesi öğrencilerinin çevreye yönelik tutumlarının belirlenmesi ve çevresel davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma kesitsel bir çalışma olup çalışma grubunu bir üniversitenin Tıp Fakültesinde öğrenim gören 874 (%55,21) öğrenci oluşturmuştur. Anket formunda bazı sosyodemografik özellikler, Çevresel Davranış Ölçeği ve araştırmacılar tarafından hazırlanan çevreye yönelik bazı sorular yer aldı. Anketler öğrenciler tarafından çevrim içi olarak dolduruldu. Analizler için Mann-Whitney U, Kruskal Wallis ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Katılımcıların %37,5'ini (n=328) prelinik sınıflar, %62,5'ini (n=546) ise klinik sınıflar oluşturdu. Çalışmada 21 yaş ve altında olanlar, kadın cinsiyet, prelinik sınıflar, kendini çevre dostu olarak tanımlayanlar, çevre bilinci ve çevre sağlığı konusunda herhangi bir toplantıya katılmış ya da eğitim almış olanlar, evsel atıklarını organik/cam/plastik gibi gruplara ayıranlar, çevreye zararlı olabilecek atıkları izole edenler, kısa mesafeli seyahatler için araba kullanmayanlar ve tek kullanımlık malzeme kullanımından kaçınanların Çevresel Davranış Ölçeği puanları daha yüksek idi. Ölçekten alınan puan ile çevresel tutumlara ilişkin maddeler arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0.616; p<0.001). Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencileri gibi topluma örnek teşkil eden kesimden çevre davranışı ve tutumlarının daha olumlu olması beklenmektedir. Çevre davranışının daha olumlu hale getirilmesi için geri dönüşüm projelerinin desteklenmesi, öğrenim müfredatlarına çevre bilincine yönelik ders programlarının eklenmesi ve çevre sağlığı alanında yeni araştırmaların yapılması önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çevre Sağlığı, Çevre Davranışları Tıp Fakültesi Öğrencileri

**ORCID ID of the authors:** FNÖM. [0000-0001-8747-9867](https://orcid.org/0000-0001-8747-9867), SAG. [0000-0002-7314-5900](https://orcid.org/0000-0002-7314-5900), EY. [0000-0001-9359-3877](https://orcid.org/0000-0001-9359-3877), DA. [0000-0002-5263-3710](https://orcid.org/0000-0002-5263-3710), AÜ. [0000-0001-8353-1605](https://orcid.org/0000-0001-8353-1605)

Received 28.03.2024

Accepted 16.09.2024

Online published . 08.10.2024

**Correspondence:** FeYZa Nehir Öznur MUZ– Balıkesir Bigadiç Health Directorate, Public Health Specialist, Balıkesir, Türkiye  
e-mail: [feyzanehir@yahoo.com](mailto:feyzanehir@yahoo.com)

## 1. Giriş

Çevre; hava, su, toprak gibi cansız unsurlar ile insan, hayvan gibi canlılar arasındaki etkileşimi içeren bir kavramdır (1). İnsanoğlu yaşamını sürdürebilmek için çevre ve öğeleri ile etkileşim halinde olmuş ancak toplumsal yaşamla birlikte sosyalleşme, adaptasyon ve diğer etkileşimler sırasında çevreyi tahrip etmeye başlamıştır (2).

Günümüz ihtiyaçlarını karşılamak için kaynakların gerektiği kadarının kullanılması, kaynakları kullanırken sonraki nesillerin de ihtiyaçlarının düşünülmesi ve buna göre planlar yapılması çevresel sürdürülebilirliğin de temelini oluşturmaktadır (4). İnsanların doğayla barışık ve doğal dengeyi bozmayacak şekilde hayatlarını idame ettirmesi, çevrenin daha yaşanılabilir olması ve yaşamın sürdürülebilir olmasına destek sağlayacaktır (3). Giderek artan ve kontrolsüz kaynak kullanımı, kentleşme, sanayileşme, nükleer santraller, sıra dışı teknolojik gelişmeler gibi nedenlerle ortaya çıkan çevre kirliliği, çok ciddi hastalıklara ve ölümlere neden olabilmektedir (5,6). Bu yükün giderek büyümesi çevre sorunları hakkında insanları bilinçlendirme ihtiyacını doğurmuştur (7).

Yirmi birinci yüzyılın sonlarına doğru çevre kirliliğindeki önlenemez artış ve olumsuz sağlık sonuçları, çevre sağlığı ve duyarlılığı konusunu gündeme getirmiştir. Bireylerin çevre konusunda bilinçli olması ve üzerine düşen görevleri yerine getirebilmesi çevre duyarlılığı olarak tanımlanmaktadır (8). Çevresel duyarlılık, tutum ve davranış üçlüsü pek çok çalışmada araştırılmış (9,10) ve çevresel duyarlılık ve tutum değişiklikleriyle davranışların yaklaşık %30 kadarının değiştirilebildiği gösterilmiştir (11).

Çevre davranışlarının geliştirilmesi için toplumda çevre sağlığı konusunda farkındalık oluşturularak bilgilendirilme yapılması; çevre bilincini benimsemiş nesillerin yetişmesi ve daha bilinçli, daha sorumlu bireylerin artması için atılması gereken adımların başında gelmektedir (9). İleride hekim olarak olumsuz çevre koşulları sebebiyle oluşabilecek sağlık sorunlarıyla başa çıkmak zorunda kalacak ve topluma örnek teşkil edecek olan tıp fakültesi öğrencilerinin, çevreye yönelik tutumlarının

belirlenmesi ve çevresel davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışma kesitsel bir araştırma olup, evrenini Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2021-2022 eğitim öğretim döneminde öğrenim görmekte olan 1579 öğrenci oluşturdu. Araştırmanın örneklemini, evreni bilinen örneklem formülü (%95 güven aralığı, %5 hata payı, %50 görülme sıklığı) kullanılarak ulaşılabilecek gereken öğrenci sayısı minimum 310 kişi olarak hesaplandı. Çalışma için idari ve etik kurul izinleri alındı.

Çalışmanın amacına uygun olarak literatürden de faydalanılarak 3 bölümden oluşan bir anket form hazırlandı. Anket formunun ilk kısmında çalışma hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra, çalışmaya katılmayı kabul edenlerin formu doldurmaları istendi. Anket formunun birinci bölümünde çalışmaya katılan bireylerin bazı sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, dönemi, aile öğrenim durumu) sorgulandı. İkinci bölümünde 20 soruluk 'Çevre Davranış Ölçeği' (ÇDÖ) kullanıldı. Bu ölçek, 2006 yılında Goldman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup Türkçe geçerlilik güvenilirliği 2013 yılında Timur ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (12,13). Ölçeğin puanlaması her bir madde için 1-5 arasındadır (1:Hiçbir zaman, 5:Her zaman). Ölçekten alınabilecek toplam puan minimum 20 maksimum 100'dür ve alınan puan arttıkça çevre davranışı olumlu yönde artmaktadır (13). Anketin üçüncü bölümünde ise çevreye karşı tutumlarının belirlenmesi için araştırmacılar tarafından 7 adet soru hazırlandı. Soruların yanıtları evet için '1' ve hayır için '0' olarak değerlendirildi. Alınan puan arttıkça çevreye karşı tutumun olumlu yönde değiştiği kabul edildi. Anketler çevrim içi olarak katılımcıların kendileri tarafından dolduruldu. Bu işlem yaklaşık 7 dakika sürdü.

Elde edilen veriler gerekli istatistik paket programında değerlendirildi. Kolmogorov-Smirnov testi ve grafikler ile verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Analizlerde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

### 3. Bulgular

Çalışma grubundaki 874 kişinin yaşları 17 ile 35 arasında değişmekte olup ortalama  $21,6 \pm 2,1$  yıl idi. Çalışma grubunu oluşturanların %58'i (n=507) kadın, %42'si (n=367) erkekti. Çalışmaya katılanların %37,5'si (n=328) 1-2-3. (preklinik) sınıflardan, %62,5'ü (n=546) 4-5-6. (klinik) sınıflardan oluşmaktaydı.

Çalışma grubundaki kişilerin ÇDÖ'den aldıkları puanlar 24-100 arasında değişmekte olup ortalaması  $62,2 \pm 13,3$  puan, ortancası 63,0 puan idi. Çalışmada kadınların, preklinik sınıfların, kendini çevreci olarak tanımlayanların ÇDÖ'den aldıkları puanlar daha yüksek bulundu. Çalışma grubunda Çevre Davranış Ölçeğinden alınan puanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışma grubundaki bireylerin Çevre Davranış Ölçeği'nden aldıkları puanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Sosyodemografik özellikler	n(%)	Çevre Davranış Ölçeği Ortanca(min-max)	İstatistiksel Analiz z/KW; p
<b>Yaş (Yıl)</b>			
≤ 21	375 (42,9)	65 (24-100)	3,525; <0.001
> 22	499 (57,1)	61 (24-95)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	507 (58)	66 (24-100)	6,779; <0.001
Erkek	367 (42)	58 (24-96)	
<b>Sınıf</b>			
1-2-3. sınıf	328 (37,5)	65 (24-100)	3,472; <0.001
4-5-6. sınıf	546 (62,5)	61 (26-95)	
<b>Anne Öğrenim Durumu</b>			
Ortaokul ve altı	298 (34,1)	63,5 (24-96)	0,439; 0.803
Lise	247 (28,3)	62 (27-100)	
Üniversite ve üzeri	329 (37,6)	63 (26-95)	
<b>Baba Öğrenim Durumu</b>			
Ortaokul ve altı	163 (18,7)	66 (24-96)	2,516; 0.284
Lise	230 (26,3)	61 (26-100)	
Üniversite ve üzeri	481 (55)	63 (24-95)	
<b>Toplam</b>	874 (100,0)	63 (24-100)	

Çevreye karşı tutumların sorgulandığı 7 maddenin Cronbach alfa değeri 0,62 hesaplandı. Çalışmaya katılanların %70,7'si (n=618) kendini çevreci bir birey olarak görmekteydi. Katılımcıların %39,4'ü çevre bilinci ve duyarlılığıyla ilgili en az bir toplantıya katılırken, %31,4'ü çevre sağlığı, atıklar ve geri dönüşüm konularında daha önceden bir eğitim aldıklarını belirtti. Kendini çevreci bir birey olarak görenlerin, konuyla

ilgili herhangi bir toplantı ya da eğitime katılmış olanların ÇDÖ'den aldıkları puanlar, diğerlerine göre daha yüksek bulundu. Ayrıca ev içi atıkları cam/organik/plastik gibi gruplara ayırıştırırlar ve tek kullanımlık malzeme kullanımından kaçınanların da ÇDÖ puanları daha yüksek idi. Çalışma grubundaki bireylerin Çevre Davranış Ölçeğinden aldıkları puanların çevreye karşı tutumlarına göre dağılımı Tablo 2'de verildi.

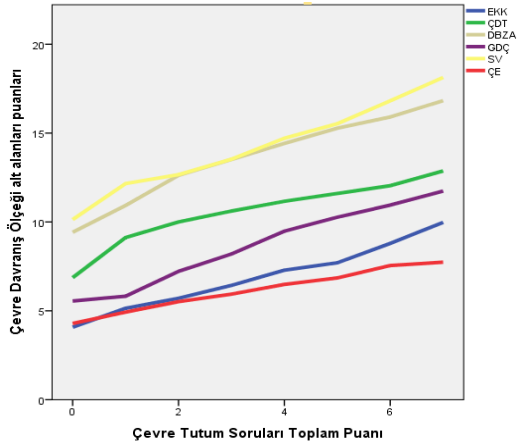


**Tablo 2.** Çalışma grubundaki bireylerin çevreye karşı tutumlarına göre Çevre Davranış Ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

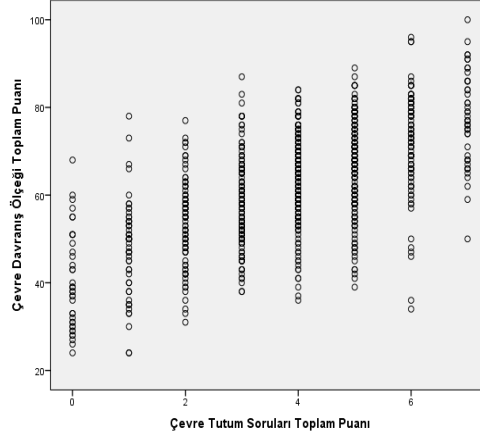
	n(%)	Çevre Davranış Ölçeği Ortanca (min-max)	İstatistiksel Analiz z/KW; p
<b>Kendinizi çevreye karşı duyarlı biri olarak görüyor musunuz?</b>			
Evet	618 (70,7)	67 (34-100)	13.413; <0.001
Hayır	256 (29,3)	53 (24-85)	
<b>Hayatınızda hiç çevre duyarlılığı, çevre bilinci ve/veya çevre sağlığı ile ilgili bir toplantıya katıldınız mı?</b>			
Evet	344 (39,4)	69 (34-100)	10.541; <0.001
Hayır	530 (60,6)	59 (24-96)	
<b>Çevre sağlığı/atıklar/geri dönüşüm gibi konularda herhangi bir eğitim aldınız mı?</b>			
Evet	274 (31,4)	68 (36-100)	7.862; <0.001
Hayır	600 (68,6)	60 (24-96)	
<b>Evde atıklarınızı organik atık, cam atık, kâğıt atıklar vb. olarak ayırır mısınız?</b>			
Evet	268 (30,7)	69 (34-100)	9.688; <0.001
Hayır	606 (69,3)	59 (24-87)	
<b>Evde çevreye zararı olabilecek (patlamış ampul, kullanılmış kızartma yağları vb.) atıkların ayrımını yapar mısınız?</b>			
Evet	582 (66,6)	67 (31-100)	10.846; <0.001
Hayır	292 (33,4)	55 (24-89)	
<b>Kısa mesafede özel araç kullanmak yerine toplu taşıma, yürüme, bisiklet kullanma gibi yöntemler kullanmaya özen gösterir misiniz?</b>			
Evet	712 (81,5)	65 (24-100)	8.872; <0.001
Hayır	162 (18,5)	53 (24-87)	
<b>Tek kullanımlık alışveriş poşeti, plastik tabak, bardak, çatal, şişe gibi malzemeleri kullanmaktan kaçınır mısınız?</b>			
Evet	597 (68,3)	66 (30-100)	9.838; <0.001
Hayır	277 (31,7)	56 (24-86)	
<b>Toplam</b>	874 (100,0)	63 (24-100)	

Çalışma grubundakilerin çevreye karşı tutumlarına göre aldıkları puanlar ile Çevre Davranış Ölçeğinden aldıkları puanlar arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki saptandı ( $r=0,616$ ;  $p<0,001$ ). Ayrıca çevre tutumları puanları ile Çevre Davranış Ölçeğinin alt alanları olan ekonomik kaynakları koruma ( $r=0,540$ ), çevreye duyarlı tüketici olma ( $r=0,419$ ), doğayla ilgili boş zaman aktiviteleri ( $r=0,544$ ), geri dönüşüm

çabaları ( $r=0,518$ ), sorumlu vatandaşlık ( $r=0,495$ ) ve çevre eylemciliği ( $r=0,418$ ) ile de yine pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu ( $p<0,001$ ). Çalışma grubundakilerin Çevre Davranış Ölçeği ile tutum sorularından aldıkları puanların dağılımı Grafik 1’de, Çevre Davranış Ölçeği Alt Alanları ile Çevre tutum sorularından aldıkları puanların dağılımı Grafik 2’de verilmiştir.



Grafik 1A



Grafik 1B

EKK: ekonomik kaynakları koruma, ÇDT: çevreye duyarlı tüketici olma, DBZA: doğayla ilgili boş zaman aktiviteleri, GDÇ: geri dönüşüm çabaları, SV: sorumlu vatandaşlık, ÇE: çevre eylemciliği

**Grafik 1A.** Çalışma grubundakilerin Çevre Davranış Ölçeği ile Çevre Tutum Sorularından aldıkları puanların dağılımı **Grafik 1B.** Çalışma grubundakilerin Çevre Davranış Ölçeği alt alanları ile Çevre Tutum Sorularından aldıkları puanların dağılımı

#### 4. Tartışma

Çevresel sorunların artması ve çözüm yöntemlerinin zorluklarının anlaşılması üzerine çevre duyarlılığı ve bilincinin önemi farkedilmiş ve çevre eğitiminin rolü daha çok ağırlık kazanmıştır (14). Geleceğimize yön verecek olan üniversite öğrencilerinde, çevre farkındalıklarının belirlenmesi ve davranışlarına olan yansımalarının değerlendirilmesi alınacak önlemler ve yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici olabilir. Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin çevre davranışlarının orta-iyi düzeyde olduğu ve davranışların çevreye karşı tutumları ile korele olduğu görüldü.

Çalışmamızda kadın katılımcıların çevre davranışları erkeklere göre daha olumlu idi. Geri dönüşüm alışkanlıklarını inceleyen bir çalışmada kadınların erkeklere göre daha başarılı oldukları ve daha dikkatli davrandıkları rapor edilmiştir (15). Yetişkinlerin çevresel davranışlarını etkileyen değişkenlerin incelendiği bir çalışmada da kadınların daha olumlu çevre davranışı sergiledikleri bildirilmiştir (16). Benzer sonuçlar toplumların kadın-erkek cinsiyetlerine farklı roller yüklemesi, kadınların geleceğe yönelik daha fazla endişeli olmaları ve sorunları çözmede daha özverili davranmalarından kaynaklı olabilir.

Çalışmada genç katılımcıların çevre duyarlılığı daha yüksek saptandı. Ayrıca yaşla paralel olarak yapılan sınıf gruplamasında prelinik sınıfların, klinik sınıflara göre çevre davranış ölçeğinden aldıkları puanların daha yüksek olduğu görüldü. Chen ve arkadaşları gençlerin çevreye ilgili pek çok konuda daha duyarlı davrandıklarını bildirirken (17), farklı kuşakların çevre davranış düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, yaş ilerledikçe bireylerin daha olumlu tutum sergiledikleri ve daha duyarlı davrandıkları raporlanmıştır (18). Farklı kuşakları yine bir arada inceleyen Torgler ve arkadaşları ise ailelerin örgün eğitim düzeyi arttıkça insanların bakış açılarının ve politik görüşlerinin değiştiği, çevresel konu ve sorunları hakkında daha çok ilgilenerken çevre kirliliğini önlemeye çalıştıklarını öne sürmüştür (19). Çalışmamızda ise ailelerin öğrenim düzeyleri ile çevre davranışı arasında bir ilişki bulunamadı. Çalışmaların değişik sosyokültürel özelliklerdeki toplumlarda yapılması ve farklı ölçme yöntemlerinin kullanılması bu farklı sonuçları doğurmuş olabilir. Ayrıca hızla sanayileşen dünyada çevre bilincinin gençlerde daha yüksek olması; iklim sorunlarına daha erken yaşta maruz kalınması ve bu sorunların giderek

ciddi boyut kazanmasının genç bireylerde gelecek için daha fazla kaygı oluşturmaya dayandırılabilir.

Çevre eğitimi, bireyin doğadaki problemlerin farkına varması ve ilerleyen dönemde oluşabilecek çevresel tahribatın önlenmesinde üzerine düşen rolü üstlenerek, bu problemin düzeltilmesine katkı sağlaması açısından önemli bir yer tutmaktadır. Çalışmamızda herhangi bir eğitim alan/toplantıya katılan öğrencilerin çevreye karşı daha olumlu davranış sergiledikleri gözlemlendi. Literatürde de çevreyle ilgili herhangi bir konuda eğitim almış olan bireylerin çevreye karşı daha olumlu tutum sergiledikleri bildirilmiştir (20,21). Lozano, üniversitelerin daha çok kaynakların hızla tükenmesi konusuna odaklanmak yerine, genç nesilleri daha geniş kapsamlı 'sürdürülebilirlik' konusuna yönlendirilmesi gerektiğini savunarak bu konuya dikkat çekmek istemiştir (22). Verilecek eğitimin okullardaki eğitim-öğretim programlarına dahil edilmesi, daha küçük sınıflarda ders olarak anlatılması bireyin günlük yaşantısına yansıtılmasını kolaylaştırabilir. Nitekim ilk ve orta öğretim öğrencilerinin çevre bilgisi ve çevre tutumlarının incelendiği bir çalışmada daha küçük sınıf öğrencilerinin çevreyle ilgili konularda daha istekli olduklarını, hem çevre bilgisinin hem de olumlu çevre tutum davranışlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir (23). Bu durum çevre eğitiminin başarılı olabilmesi ve çevre sorunlarıyla başa çıkabilme amacıyla daha yenilikçi yaklaşımların gerekli olduğunu düşündürmüştür.

Tüketim toplumu, tüketime toplumsal bir şekilde alıştırmış ve fazladan atık üretmiş toplumdur. Atık yönetimi sadece atıkların azaltılmasını değil aynı zamanda atıkların geri dönüşümünü de sağlamaktadır (24). Çalışmamızda katılımcıların %30,9'u evde atıkları organik, cam, kâğıt vb. olarak ayırdıklarını, %66,6'sı da patlamış ampul, kullanılmış kızartma yağları vb. gibi çevreye zararlı olan atıkları ayırdıklarını beyan etti. Yapılan çalışmalarda Avrupa Birliği ülkelerinde en fazla atık üreten ülkelerden biri olan Almanya'da evsel atık geri dönüşümü %17 iken, bu konuda en başarılı ülkeler

arasında Belçika ve Slovenya geldiği bildirilmiştir (25,26). Türkiye'de evsel atık ayrıştırma oranı sadece %9,5 olarak raporlanmıştır (25).

Çalışmamızda özel araçlar yerine toplu taşıma, yürüme, bisiklet gibi araçlar kullanma durumu %78.8 olarak saptandı. Toplu ulaşım kullanılmakta olan motorlu araç sayısını minimuma indirilmesi ile insan sağlığını olumsuz etkileyen zararlı gaz salınımı da azaltılabilmektedir. Ayrıca toplu taşıma araçlarının, bireysel otomobillere göre çok daha çevreci özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir (27). Yapılan çalışmalarda İzmit kent merkezinde yolculukların sadece %21.47'si ise toplu taşıma araçlarıyla gerçekleşirken (28), Ankara'da yaşayan halkın yaklaşık %61'i toplu taşıma araçlarını aktif olarak kullandıkları raporlanmıştır (27). Öte yandan pek çok ülke bireyleri toplu taşımaya yönlendirme amacıyla farklı politik yöntemler denemekte ve projeler geliştirmektedir. Lüksemburg'da 2020 yılı itibarıyla toplu taşıma hizmeti ücretsiz olarak sağlanmaktadır (29). Halbuki ev içi atıkları ayrıştırmak, geri dönüşüm açısından daha duyarlı davranmak, toplu taşıma yöntemlerini kullanmak ve tek kullanımlık plastik araç gereç kullanımından sakınmak gibi davranışlar toplumsal açıdan sorumlu bir birey olma davranışı ve vatandaşlık görevi olarak algılanmalıdır. Çalışmamızda çevre davranış ölçeğinin tüm alt alanlarında ekonomik kaynakları koruma amacı güdüldükçe, geri dönüşüm için çaba gösterildikçe ve çevreye karşı duyarlılık arttıkça bireylerin çevreye karşı tutumları da buna paralel olarak artmakta idi. Bu durum çevresel duyarlılık, olumlu tutum ve davranış üçlüsünün, çevre sağlığı mekanizmasının ayrılmaz parçaları olduğunu kanıtlar niteliktedir.

## 5. Sonuç ve öneriler

Çalışmamızda kadınların, preklirik sınıfların, kendini çevreci olarak tanımlayanların, herhangi bir toplantı ya da eğitime katılmış olan bireylerin, ev içi atıkları ayrıştıranlar ve tek kullanımlık malzeme kullanımından kaçınanların çevreye karşı daha duyarlı oldukları bulundu. Daha temiz ve sağlıklı bir çevreye sahip olmak ve bunu talep edebilmek

için önce gençlerin farkındalığının artırılması gerektiği düşünülmektedir. Bu davranış bilincinin oluşturulması uygun modeller, olumlu yönlendirme ve yeterli bilgi donanımı ile sağlanabilir.

Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencileri gibi topluma örnek teşkil eden kesimden çevre

davranışı ve tutumlarının daha olumlu olması beklenmektedir. Çevre davranışının daha olumlu hale getirilmesi için geri dönüşüm projelerinin desteklenmesi, öğretim müfredatlarına çevre bilincine yönelik ders programlarının eklenmesi ve çevre sağlığı alanında yeni araştırmaların yapılması önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Szostek K, Czech K, Cienkosz-Stepańczak B. Strontium isotopes as an indicator of human migration: Easy questions, difficult answers. *Anthropological Review*. 2015;78(2).
2. Warner K, Van Der Geest K, Huq S, Harmeling S, Kusters K, De Sherbinin A, et al. Evidence from the frontlines of climate change: Loss and damage to communities despite coping and adaptation. 2012.
3. Menteşe S. Çevresel Sürdürülebilirlik Açısından Toprak, Su Ve Hava Kirliliği: Teorik Bir İnceleme. *Journal Of International Social Research*. 2017;(53).
4. Miller GT, Spoolman S. *Living in the environment: principles, connections, and solutions*. Cengage Learning; 2011.
5. Agudelo-Vera CM, Mels AR, Keesman KJ, Rijnaarts HHM. Resource management as a key factor for sustainable urban planning. *J Environ Manage*. 2011;92(10):2295–303.
6. Kennish MJ. Environmental threats and environmental future of estuaries. *Environ Conserv*. 2002;29(1):78–107.
7. Deniz D. Sustainable thinking and environmental awareness through design education. *Procedia Environ Sci*. 2016;34:70–9.
8. Yeşil M, Turan Y. Çevresel Duyarlılık üzerine bir ölçek geliştirme çalışması. *Ordu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*. 2020;10(2):418–35.
9. Arshad H, Saleem K, Shafi S, Ahmad T, Kanwal S. Environmental awareness, concern, attitude and behavior of university students: A comparison across academic disciplines. *Pol J Environ Stud*. 2020;30(1):561–70.
10. Bala R, Singh S, Sharma KK. Relationship between environmental knowledge, environmental sensitivity, environmental attitude and environmental behavioural intention-a segmented mediation approach. *An International Journal*. 2023;34(1):119–36.
11. Yılmaz V, Yıldız Z, Arslan T. Üniversite Öğrencilerinin Çevresel Duyarlılıkları İle Çevresel Davranışlarının Yapısal Eşitlik Modeliyle Araştırılması. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2015;(30):271–8.
12. Goldman D, Yavetz B, Pe'er S. Environmental literacy in teacher training in Israel: Environmental behavior of new students. *J Environ Educ*. 2006;38(1):3–22.
13. Timur S, Yılmaz M. Çevre davranış ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2013;33:317–33.
14. Oğuz D, Çakıcı I, Kavas S. Yükseköğretimde öğrencilerin çevre bilinci. *Süleyman Demirel Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*. 2011;12(1):34–9.
15. İkişik H, Alpaslan ARI, Çakır M, İleri Y, Aslan E, Sabreden BE, et al. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geri Dönüşüm Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi. *Abant Tıp Dergisi*. 2020;9(3):108–15.
16. Levy A, Orion N, Leshem Y. Variables that influence the environmental behavior of adults. *Environ Educ Res*. 2018;24(3):307–25.
17. Chen TB, Chai LT. Attitude towards the environment and green products: consumers' perspective. *Management science and engineering*. 2010;4(2).
18. Gıncır B, Oruç I, Özatlı NS. X, Y, Z Kuşaklarının Çevre Davranış Düzeylerinin Farklı Değişkenlere Göre İncelenmesi: Balıkesir Örneği. *Eğitim ve Toplum Araştırmaları Dergisi*. 2020;7(2):491-516.
19. Torgler B, García-Valiñas MA. The determinants of individuals' attitudes towards preventing environmental damage. *Ecol Econ*. 2007;63(2–3):536–52.
20. Gül S. Üniversite Öğrencilerinin Çevre Bilinçlerinin İncelenmesi: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Örneği. *Gazi J Educ Sci*. 2018;4(3):13–28.
21. Şenyurt A, Temel AB, Özkahraman Ş. Üniversite öğrencilerinin çevresel konulara duyarlılıklarının incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2011;2:8–15.
22. Lozano R. Incorporation and institutionalization of SD into universities: breaking through barriers to change. *J Clean Prod*. 2006;14(9–11):787–96.

23. Sağır ŞU, Aslan O, Cansaran A. İlköğretim Öğrencilerinin Çevre Bilgisi ve Çevre Tutumlarının Farklı Değişkenler Açısından İncelenmesi. İlköğretim Online. 2008;7(2):496-511.
24. Aygül HH, Yıldız D. Kentsel katı atık yönetimi kapsamında "Çevreci komşu kart uygulaması." Mediterr J Humanit. 2018;8(2):79-100.
25. Recycling rate for various household waste types in Germany in 2020. statistica 2023. <https://www.statista.com/statistics/1333820/recycling-rate-household-waste-germany/> [Erişim 10.05.2024].
26. Recycling rate of all waste excluding major mineral waste. eurostat 2018. <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/vie> w/cei\_wm010/default/bar?lang=en [Erişim 10.05.2024].
27. Akman G, Alkan A. İzmit kent içi ulaşımda alternatif toplu taşıma sistemlerinin aksiyomlarla tasarım yöntemi ile değerlendirilmesi. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi. 2016;22(1):54-63.
28. Cırt F. Sürdürülebilir Kentiçi Ulaşım Politikaları ve Toplu Taşıma Sistemlerinin Karşılaştırılması. 2016.
29. The world's richest country made public transport free: Here's what happened next. euronews.green 2023 <https://www.euronews.com/embed/2230282> [Erişim 10.05.2024].

#### **Etik Bilgiler**

**Etik Kurul Onayı:** Etik kurul onam formu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Karar no: 05 Tarih: 14.12.2021

**Onam:** Çalışmaya katılmak isteyenlerden onam formu alınmıştır.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar katkısı:** Konsept: FNÖM, DA. Tasarım: FNÖM, DA, AÜ. Veri Toplama veya İşleme: FNÖM, SAG, EY. Analiz veya Yorum: FNÖM, EY. Literatür Taraması: FNÖM, DA, EY. Yazma: FNÖM

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Bulunmamaktadır.

Research Article / Araştırma Makalesi

Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı, İntihar Düşüncesi, Mobbinge Maruziyet ve İş Doyumu: Bir İkinci Basamak Hastane Örnekleme

Mental Health, Suicidal Ideation, Exposure to Mobbing and Job Satisfaction of Healthcare Workers: A Secondary Healthcare Hospital Sample

<sup>1</sup>Ali İnaltekin, <sup>2</sup>İbrahim Yağcı

<sup>1</sup> Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Kastamonu, Türkiye  
<sup>2</sup> Kars Harakani Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kars, Türkiye

**Abstract:** Mobbing is one of the most important problem encountered in the workplace and has started to gain importance in recent years. Mobbing can cause physical and mental health problems. Distress, anxiety, depression, suicidal ideation, and decreased job satisfaction may occur as a result of mobbing. This study aimed to compare the mobbing exposure levels of doctors, nurses, and medical secretaries working in the health sector. The study included 44 physicians, 78 nurses, and 62 medical secretaries. The Mobbing Scale, General Health Questionnaire-12 (GHA-12), Suicidal Ideation Scale, and Minnesota Job Satisfaction Scale were applied to the participants in the study. While the total level of mobbing exposure was higher in female physicians than in female nurses and medical secretaries, it was higher in male physicians than in male nurses. In the psychological distress examination performed with the GHA-12, the presence of psychological distress was found in 81.8% of physicians, 58.1% of medical secretaries, and 59% of nurses, and the presence of psychological distress was significantly higher in physicians. There was a positive relationship between mobbing exposure and psychological distress and suicidal ideation and a negative relationship between mobbing exposure and job satisfaction. Mobbing exposure is higher in physicians. In healthcare workers, mobbing exposure is generally associated with high psychological distress, low job satisfaction, and suicidal ideation.

**Keywords:** Health Care Worker, Mobbing, Psychopathology, Suicide

**Özet:** İşyerinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri olan mobbing, son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Mobbing, fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarına neden olabilir. Mobbing sonucu sıkıntı, kaygı, depresyon, intihar düşüncesi ve iş doyumunda azalma ortaya çıkabilir. Bu çalışmanın amacı mobbing maruziyeti açısından sağlık sektöründe çalışan hekim, hemşire ve tıbbi sekreterlerdeki mobbing maruziyeti düzeylerini karşılaştırmaktır. Araştırmaya 44 hekim, 78 hemşire, 62 tıbbi sekreter katıldı. Araştırmada katılımcılara Mobbing Ölçeği, Genel Sağlık Anketi-12 (GSA-12), İntihar Düşünce Ölçeği ve Minnesota İş Doyumu Ölçeği uygulandı. Toplam mobbing maruziyeti düzeyi kadın hekimlerde kadın hemşire ve kadın tıbbi sekreterlere göre fazla bulunurken, erkek hekimlerde erkek hemşirelere göre fazla bulundu. GSA-12 ile yapılan psikolojik sıkıntı incelemesinde, hekimlerde %81,8, tıbbi sekreterlerde %58,1, hemşirelerde %59 oranında psikolojik sıkıntı varlığı görüldü. Hekimlerde psikolojik sıkıntı varlığı anlamlı olarak daha fazlaydı. Mobbing maruziyeti ile psikolojik sıkıntı ve suisid düşüncesi arasında pozitif ilişki, mobbing maruziyeti ile iş doyumunda negatif ilişki vardı. Mobbing maruziyeti hekimlerde fazladır. Sağlık çalışanlarında mobbing maruziyeti genel olarak yüksek psikolojik sıkıntı, düşük iş doyumunda ve suisid düşüncesi ile ilişkili görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İntihar, Mobbing, Psikopatoloji, Sağlık Çalışanı

ORCID ID of the authors: Aİ. [0000-0003-0933-0308](https://orcid.org/0000-0003-0933-0308), İY. [0000-0003-0755-2695](https://orcid.org/0000-0003-0755-2695)

Received 20.03.2024

Accepted 13.09.2024

Online published 17.09.2024

Correspondence: Ali İNALTEKİN– Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Kastamonu, Türkiye  
e-mail: [inaltekin@hotmail.com](mailto:inaltekin@hotmail.com)

## 1. Giriş

Günümüzde insan yaşamının önemli bir bölümü iş yerinde geçmektedir. Çalışma ortamında, çalışanların değerli hissetmesini sağlayan ve onları destekleyen koşulların varlığı önemlidir. İşyerinde karşılaşılan sorunlardan biri olan mobbing son yıllarda önem kazanmıştır. Mobbing kavramı, Leymann tarafından, sistematik olarak gerçekleştirilen haksız davranışların çalışanlara yol açtığı adaletsizlik vurgulanarak “psikolojik taciz” olarak tanımlanmıştır (1). Mobbing, genel olarak bir çalışanın veya bir grubun duygusal olarak taciz edilmesi, hakarete uğraması ve bunun sonucunda iş arkadaşları, astları veya üstleri tarafından işlevsiz hale getirilmesi olarak tanımlanabilir. Mobbing, maruz kalan çalışanları sinirlendirir, bastırır ve onları savunmasız ve çaresiz bir duruma sokar (1). Mobbing, fiziksel veya ruhsal sağlık sorunlarına neden olabilir. İşyerinde mobbinge maruz kalan kişilerin sıklıkla bildirdiği fiziksel sorunlar arasında fibromiyalji, uyku bozuklukları, baş ağrıları ve boyun ağrısı yer almaktadır (2). Mobbinge ilişkili ruhsal sağlık sorunları arasında ise sıkıntı, kaygı, depresyon ve intihar düşüncesi yer almaktadır (3).

İş doyumunu, çalışanlar arasındaki etkileşime, çalışanların kişisel özelliklerine, çalışanların işyerinden beklentilerine bağlı olarak gelişen etkili bir duygu olarak tanımlanmaktadır (4). İş doyumunu, çalışanın mevcut işiyle ilgili duyguları veya memnuniyeti ile birlikte başarı ve sorumluluk gibi genel işle ilgili boyutları içerir. Sağlık çalışanlarında mobbing maruziyetinin artmasıyla iş doyumunun düştüğü gösterilmiştir (5). Düşük iş doyumunu, çalışanın fiziksel, duygusal ve sosyal sağlığını olumsuz etkilemekte, yapılan işin kalitesini düşürmekte ve çalışanın işten uzaklaşmasına neden olmaktadır (6).

Hubert ve Veldhoven tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada, farklı sektörlerde çalışan kişilerle görüşülerek mobbing açısından riskli sektörler belirlenmiş ve sağlık sektörünün de en riskli sektörler arasında yer aldığı belirtilmiştir (7). Ülkemizde hemşirelerde mobbing maruziyet sıklığı %21-86 arasında olduğu saptanmıştır (8,9). Yine ülkemizde asistan hekimlerle yapılan bir

çalışmada ise belirgin düzeyde tükenmişlik olduğu, mobbing maruziyetinin düşük olduğu tespit edilmiştir (10). Sağlık çalışanlarının mesleki yaşamda mobbinge maruz kalması psikolojik sıkıntıların ortaya çıkmasına neden olmakta, bu durum bireyin yaşam kalitesini olumsuz değerlendirmesine yol açmaktadır (11). Bunun sonucunda bireyin iş doyumunda azalma, düşük performans ve işe karşı isteksizlik ortaya çıkmaktadır. Eş zamanlı olarak, mobbing maruziyetine eşlik eden yüksek stres seviyeleri ve psikolojik sıkıntı, uyku bozukluklarına, odaklanma güçlüğüne ve özgüven kaybına neden olabilir ve bu da işyerinde kaza ve tıbbi hata oranlarında artışa yol açabilir (12). Bu durum sağlık çalışanlarının yanı sıra hastaların sağlık ve güvenliği için de önemlidir. Yoğun ve stresli çalışma koşullarına sıklıkla maruz kalan meslek gruplarında intihar riskinin arttığı bilinmektedir (13,14). Sağlık çalışanları, sağlık çalışanlarına yönelik şiddet, mobbing ve tükenmişlik gibi risk faktörlerinin yanı sıra mesleki stresörler nedeniyle intiharlara yatkın olabilmektedir (13,14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada intihar eden 138 sağlık çalışanı değerlendirilmiş ve en fazla intihar eden grubun 68 kişi ile hekimler olduğu belirlenmiştir (13). Yine ülkemizde tıp öğrencileri ve hekimlerde intihar girişimini değerlendiren bir çalışmada 2011-2021 yılları arasında 61 intihar bildirilmiştir ve bu intiharların %9,8’inin mobbing kaynaklı olduğu tahmin edilmiştir (15).

Bununla birlikte sağlık sektöründe mobbing maruziyeti, uygulanmakta olan sağlık hizmeti sistemi ile ilişkili bir şekilde dönemsel olarak değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle zaman zaman sağlık kurumlarında mobbingin etkisi ve ilişkili faktörlerinin değerlendirilmesinde fayda vardır. Bu araştırmada bir devlet hastanesinde çalışan hekim, hemşire ve tıbbi sekreterlerdeki mobbing maruziyeti düzeylerini karşılaştırmak ve iş doyumunu, psikolojik sıkıntı, intihar düşüncesiyle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Araştırmanın veri toplama işlemi 01.08.2022-30.09.2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

## 2.1. Örneklem

Bu çalışmada sağlık çalışanları hekim, hemşire, tıbbi sekreter olarak tanımlanmıştır. Araştırmanın yapıldığı tarihte Kars Harakani Devlet Hastanesi'nde çalışan 94 hekim, 271 hemşire, 93 tıbbi sekreter olduğu öğrenilmiş, böylece araştırma evrenini 458 çalışan oluşturmuştur. Araştırmada, araştırma evreninin tamamına ulaşılmak amaçlanarak Kars Harakani Devlet Hastanesi'nde görev yapan bütün sağlık çalışanlarına veri ölçüm aracı sunulmuştur. Sağlık çalışanlarından 44 hekim (%47), 78 hemşire (%29), 62 tıbbi sekreter (%67) veri ölçüm araçlarını kağıt kalem usulü ile yanıtlamış ve araştırma analizleri bu yanıtlara göre yapılmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

## 2.2. Veri Toplama Araçları

Mobbing (Psikoşiddet) Ölçeği (MÖ): 23 maddeden oluşan, aşağılanma, ayrımcılık, cinsel taciz ve iletişim engelleri alt ölçeklerini içeren bir ölçektir. Yaman tarafından geliştirilen ölçek beşli likert tipindedir (16). Asla (1), Nadiren (2), Ara Sıra (3), Sıklıkla (4), Her Zaman (5) olarak puanlanır. Ters puanlanan maddesi bulunmayan ölçekten alınabilecek en düşük puan 23, en yüksek puan ise 115'tir. Alınan puanlar yükseldikçe iş görenin yüksek düzeyde mobbing maruziyetine sahip olduğu söylenebilir.

Genel Sağlık Anketi-12 (GSA-12): GSA-12, 12 sorudan oluşur ve 4'lü likert tipi ile hazırlanmış bir ölçektir. Sorulara verilen yanıtlardan ilk iki yanıt "0", son iki yanıt "1" puan verilmekte ve 0-12 arasında puan alınmaktadır. Kılıç tarafından Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (15). Bireylerde genel olarak psikolojik sorun olup olmadığıyla ilgili bilgi verir. Psikotik ve manik hastalarda kullanılması önerilmemektedir, psikotik özellikli olmayan depresyon ve anksiyetenin tespitinde kullanılabilceği belirtilir. Güvenirlilik çalışmasında, GSA-12 için uygun kesme noktası 1-2 arası olarak belirtilmiştir (17). Çalışmamızda kesme noktası 2 olarak kullanıldı.

İntihar Düşünce Ölçeği (İDÖ): İntihar düşüncesinin derecesini belirlemek amacıyla

geliştirilmiştir. 17 sorudan oluşan ölçekte sorular "evet", "hayır" şeklinde cevaplanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 17'dir. Alınan puan arttıkça intihar düşüncesi derecesinin arttığını gösterir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (18).

Minnesota İş Doyumu Ölçeği (MİDÖ): Beşli likert tipi bu ölçekte, puanlama yapılırken, hiç memnun değilim; 1 puan, memnun değil; 2 puan, kararsızım; 3 puan, memnunum; 4 puan, çok memnunum; 5 puan olarak değerlendirilir. Ölçek, içsel doyum, dışsal doyum ve genel doyum puanlarını verir. İçsel doyum, başarı, takdir edilme, işin sorumluluğu, terfi gibi işin içsel özelliklerine bağlıdır. Dışsal doyum, işletmenin yönetimi, denetimi, yönetici ve astlarla ilişkiler, çalışma koşulları, ücret gibi işin dışsal özelliklerine bağlıdır. Genel doyum her ikisini de içerir. Araştırmamızda mobbing davranış şekilleri ayrı ayrı ele alınmayıp genel olarak düzeyi değerlendirildiği için, iş doyumunu için genel doyum puanı kullanıldı. Genel doyum puanı toplam puanın 20'ye bölünmesiyle elde edildi. Türkçe uyarlaması Baycan tarafından yapılmıştır (19).

## 2.3. İstatistiksel analiz

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 26. sürüm paket programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışmamızda kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri, sürekli değişkenler için ise ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin hesaplanmasında tanımlayıcı istatistiklerden yararlanıldı. Normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Çalışmamızda bağımsız gruplarda kategorik değişkenler için çok gözlü ki-kare testi, ileri analiz için ikili karşılaştırma kullanıldı. İleri karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Bağımsız iki grupta sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup içeren istatistiksel analizlerde Kruskal-wallis testi ve post-hoc Dunnett's T3 testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edildi.



## 2.4. Etik Onam

Araştırma Kars Harakani Devlet Hastanesi'nde yürütülmüş olup çalışmaya başlamadan önce Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.06.2022 tarih ve 06 numaralı oturumda onay alındı. Araştırma için Kars İl Sağlık Müdürlüğü'nden araştırma izni alındı.

## 3. Bulgular

Katılımcıların 44'ü hekim, 78'i hemşire, 62'si tıbbi sekreter olarak çalışmaktaydı. Araştırma evreninin %34'üne ulaşıldı. Meslek grupları arasında yaş ve medeni durum açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,012$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda hekimlerin erkek sayısının oranı hem hemşire hem de tıbbi sekreter grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla  $p=0,010$ ,  $p=0,008$ ). GSA-12 kesme değerine göre psikolojik sıkıntı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,019$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda hekimlerde psikolojik sıkıntı varlığı hem hemşire hem de tıbbi sekreter grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ( $p=0,010$ ). (Tablo 1.)

Katılımcılar cinsiyete göre gruplandırıldığında MÖ toplam ve alt ölçeklerinden ayrımcılık ve iletişim engelleri puanı erkeklerde anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla  $p=0,010$ ,  $p=0,043$ ,  $p=0,023$ ). Diğer MÖ alt ölçekleri ve İDÖ, GSA-12, MİDÖ puanı açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). (Tablo 2.)

Meslek grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark olduğu için ölçek puanları erkek ve kadın katılımcılarda ayrı ayrı değerlendirildi. Kadın katılımcılarda meslek grupları arasında iş doyumunu açısından anlamlı

fark yoktu ( $p>0,05$ ). MÖ toplam ve alt ölçek puanları, GSA-12, İDÖ puanı açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda MÖ toplam, aşağılanma, ayrımcılık, cinsel taciz, iletişim engelleri, GSA-12, İDÖ puanı hekimlerde hemşirelere göre anlamlı olarak fazlaydı (GSA-12 puanı için  $p=0,019$ , diğerleri  $p<0,001$ ). MÖ toplam, aşağılanma, iletişim engelleri puanı hekimlerde tıbbi sekreterlere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,041$ ,  $p=0,042$ ). Aşağılanma, ayrımcılık, iletişim engelleri, genel GSA-12, İDÖ puanı tıbbi sekreterlerde hemşirelere göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,014$ ,  $p<0,001$ ). (Tablo 3.)

Erkek katılımcılarda meslek grupları arasında MÖ alt ölçekleri ayrımcılık ve cinsel taciz açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). MÖ toplam ve aşağılanma, iletişim engelleri alt ölçek, GSA-12 puanı, İDÖ, MİDÖ açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda MÖ toplam, aşağılanma, iletişim engelleri, GSA-12, hekimlerde hemşirelere göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla  $p=0,046$ ,  $p=0,040$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,004$ ). İletişim engelleri, GSA, İDÖ puanı hekimlerde tıbbi sekreterlere göre anlamlı olarak daha fazlaydı, MİDÖ puanı ise daha az idi. (sırasıyla  $p=0,019$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ). MİDÖ puanı tıbbi sekreterlerde hemşirelere göre anlamlı olarak fazlaydı ( $p=0,003$ ). (Tablo 4.)

MÖ toplam puanının, GSA-12 puanı, İDÖ, MİDÖ puanı ile ilişkisi değerlendirildiğinde, MİDÖ puanı ile negatif anlamlı ilişki varken ( $r=-0,173$ ,  $p=0,019$ ), GSA-12 ve İDÖ puanı ile pozitif anlamlı ilişki vardı ( $r=0,403$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,533$ ,  $p<0,001$ ). (Tablo 5.)

**Tablo 1.** Meslek gruplarının sosyodemografik özellikler ve psikolojik sıkıntı açısından karşılaştırılması

	Hekim (n:44)	Hemşire (n:78)	T.sekreter (n:62)	p	p1 <sup>2</sup>	p2 <sup>2</sup>	p3 <sup>2</sup>
Yaş Ortalama±SS/Median (Min-Mak)	31,91±5,13 32 (24-46)	31,27±7,27 29 (23-56)	33,30±7,28 33 (20-56)	0,061*			
Cinsiyet Kadın (n, %) Erkek(n, %)	20 (45,5) 24 (54,5)	54 (69,2) 24 (30,8)	44 (71) 18 (29)	0,012**	0,01 0**	0,00 8**	0,82 4**
Medeni durum Evli (n, %) Bekar (n, %)	32 (72,7) 12 (27,3)	46 (59) 32 (41)	38 (61,3) 24 (38,7)	0,300**			
Psikopatolojik sıkıntı (GSA-12, kesme puan:2) Var Yok	36 (81,8) 8 (18,2)	46 (59) 32 (41)	36 (58,1) 26 (41,9)	0,019**	0,01 0**	0,01 0**	0,91 4**

GSA-12: Genel Sağlık Anketi-12, Mak: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma, T. sekreter: Tıbbi sekreter, p1:Hekim-Hemşire, p2:Hekim-T. Sekreter, p3:Hemşire-T. Sekreter, p<sup>2</sup>: İkili Karşılaştırma, \*: Mann Whitney U testi, \*\*: Ki-kare testi, p<0.05

**Tablo 2.** Cinsiyete göre grupların Mobbing Ölçeği, Genel Sağlık Anketi-12, İntihar Düşüncesi Ölçeği ve Minnesota İş Doyumu Ölçeği puanları açısından karşılaştırılması

	Kadın (n:66) Ortalama±SS/Ortanca (Min-Mak)	Erkek (n:118) Ortalama±SS/Ortanca (Min-Mak)	P
MÖ toplam	32,00±9,70 / 30 (23-76)	34,79±9,17 / 35 (23-56)	0,010*
Aşağılanma	16,20±5,86 / 14 (11-38)	17,39±5,50 / 16 (10-28)	0,073*
Ayrımcılık	5,56±2,21 / 5 (4-16)	6,24±2,41 / 6 (4-13)	0,043*
Cinsel taciz	3,22±0,81 / 3 (3-8)	3,24±0,90 / 3 (3-8)	0,716*
İletişim engelleri	7,42±3,09 / 7 (5-21)	7,82±2,23 / 8 (5/14)	0,023*
GSA-12	3,49±3,22 / 3 (0-12)	2,73±2,57 / 2 (0-9)	0,178*
İDÖ	3,15±3,54 / 2 (0-14)	2,97±2,71 / 3 (0-10)	0,664*
MİDÖ	2,79±0,49 / 2,8 (1,6-3,9)	2,92±0,62 / 2,9 (1,4-4,7)	0,178*

GSA-12: Genel Sağlık Anketi-12, İDÖ: İntihar Düşüncesi Ölçeği, MİDÖ: Minnesota İş Doyumu Ölçeği, MÖ: Mobbing Ölçeği, \*: Mann Whitney U testi, Mak: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma, p<0,05

**Tablo 3.** Kadın katılımcıların meslek gruplarına göre Mobbing Ölçeği, Genel Sağlık Anketi-12, İntihar Düşüncesi Ölçeği ve Minnesota İş Doyumu Ölçeği puanları açısından karşılaştırılması

	Hekim(n:20) Ortalama±SS/Ortanca (Min-Mak)	Hemşire (n:54) Ortalama±SS/ortanca (Min-Mak)	T.sekreter(n:44) Ortalama±SS/Ortanca (Min-Mak)	KW	p	p1 <sup>2</sup>	p2 <sup>2</sup>	p3 <sup>2</sup>
MÖ toplam	40,10±8,66 / 42,5 (23-52)	26,96±4,53 / 25(23-36)	34,50±11,34 / 32 (23-76)	35,4 3	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,101
Aşağılanma	21,30±5,35 / 22 (11-30)	13,48±2,81 / 12 (11-20)	17,23±6,97 / 15 (11-38)	26,5 5	<0,00 1	<0,00 1	0,041	0,004
Ayrımcılık	6,80±2,46 / 6,5 (4-13)	4,63±1,20 / 4 (4-8)	6,14±2,59 / 5,5 (4-16)	26,4 3	<0,00 1	0,003	0,696	0,002
Cinsel taciz	3,70±1,03 / 3 (3-6)	3,00±0,00 / 3 (3-3)	3,27±0,06 / 3 (3-8)	24,9 0	<0,00 1	0,020	0,351	0,259
İletişim engelleri	10,70±4,49 / 11 (5-21)	5,85±1,31 / 5 (5-9)	7,86±2,59 / 7 (5-15)	34,3 4	<0,00 1	<0,00 1	0,042	<0,00 1
GSA-12	3,10±2,45 / 3 (0-8)	2,70±3,01 / 2 (0-12)	4,64±3,48 / 5,5 (0-12)	7,97	0,019	0,916	0,136	0,014
İDÖ	3,90±2,84 / 3,5 (0-10)	1,70±2,54 / 1 (0-12)	4,59±4,18 / 3 (0-14)	19,2 3	<0,00 1	0,014	0,825	<0,00 1
MİDÖ	2,87±0,33 / 2,9 (2,2-3,3)	2,87±0,53 / 2,8 (1,8-3,9)	2,65±0,48 / 2,6 (1,6-3,8)	5,31	0,070	1,000	0,125	0,106

GSA-12: Genel Sağlık Anketi-12, İDÖ: İntihar Düşüncesi Ölçeği, KW: Kruskal-Wallis değeri, MİDÖ: Minnesota İş Doyumu Ölçeği, MÖ: Mobbing Ölçeği, Mak: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma, p1:Hekim-Hemşire, p2:Hekim-T. Sekreter, p3:Hemşire-T. Sekreter, p<sup>2</sup>: İkili Karşılaştırma, p<0,05

**Tablo 4.** Erkek katılımcıların meslek gruplarına göre Mobbing Ölçeği, Genel Sağlık Anketi-12, İntihar Düşüncesi Ölçeği ve Minnesota İş Doyumu Ölçeği puanları açısından karşılaştırılması

	Hekim (n:24) Ortalama±SS/Median (Min-Max)	Hemşire (n:24) Ortalama±SS/Median (Min-Max)	T. sekreter (n:18) Ortalama±SS/Median (Min-Max)	KW	p	p1 <sup>2</sup>	p2 <sup>2</sup>	p3 <sup>2</sup>
MÖ toplam	38,42±8,30 / 39,5 (24-50)	32,17±10,37 / 28(23-56)	33,44±7,26 / 35 (23-45)	6,23	0,044	0,046	0,129	0,952
Aşağılanma	19,58±5,31 / 19,5 (11-20)	15,67±5,96 / 13,5 (10-28)	16,78±4,25 / 17 (11-22)	7,82	0,020	0,040	0,179	0,860
Ayrımcılık	7,808±2,45 / 7 (4-13)	5,83±2,46 / 4,5 (4-11)	5,67±2,06 / 5 (4-10)	5,69	0,058	0,229	0,137	0,993
Cinsel taciz	3,25±0,44 / 3 (3-4)	3,42±1,41 / 3 (3-8)	3,00±0,00 / 3 (3-3)	5,89	0,053	0,926	0,320	0,401
İletişim engelleri	9,00±2,54 / 9 (5-14)	7,17±1,76 / 6,5 (5-10)	7,11±1,71 / 7 (5-10)	8,22	0,016	0,017	0,019	0,999
GSA-12	4,42±2,30 / 4 (1-9)	2,25±2,09 / 2 (0-7)	1,11±2,46 / 0 (0-7)	22,69	<0,001	0,004	<0,001	0,273
İDÖ	3,67±2,06 / 4 (0-6)	3,33±3,57 / 2 (0-10)	1,56±1,46 / 1 (0-4)	7,89	0,019	0,970	0,001	0,099
MİDÖ	2,72±0,45 / 2,8 (1,7-3,3)	2,73±0,49 / 2,8 (2-3,7)	3,44±0,69 / 3,6 (2,4-4,8)	12,56	0,002	1,00	0,002	0,003

GSA-12: Genel Sağlık Anketi-12, İDÖ: İntihar Düşüncesi Ölçeği, KW: Kruskal-Wallis değeri, MİDÖ: Minnesota İş Doyumu Ölçeği, MÖ: Mobbing Ölçeği, Mak: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma, p1:Hekim-Hemşire, p2:Hekim-T. Sekreter, p3:Hemşire-T. Sekreter, p<sup>2</sup>: İkili Karşılaştırma, p<0,05

**Tablo 5.** Mobbing Ölçeği toplam puanının Genel Sağlık Anketi-12, İntihar Düşünce Ölçeği ve Minnesota İş Doyumu Ölçeği puanı ile ilişkisi

	r	P
GSA-12	0,403	<0,001*
İDÖ	0,533	<0,001*
MİDÖ	-0,173	0,019*

GSA-12: Genel Sağlık Anketi-12, İDÖ: İntihar Düşüncesi Ölçeği, MİDÖ: Minnesota İş Doyumu Ölçeği, \*: Spearman Korelasyon Analizi, p<0,05

#### 4. Tartışma

Bu çalışmada hekimlerin, hemşirelerin ve tıbbi sekreterlerin mobbing maruziyeti, intihar düşüncesi, psikolojik sıkıntı ve iş doyumunu düzeyi karşılaştırıldı ve bunlar arasındaki ilişkiler araştırıldı. Toplam mobbing maruziyeti düzeyi kadın hekimlerde kadın hemşire ve kadın tıbbi sekreterlere göre fazla bulunurken, erkek hekimlerde erkek hemşirelere göre fazla bulundu. GSA-12 ile yapılan psikolojik sıkıntı incelemesinde, hekimlerde psikolojik sıkıntı varlığı daha fazlaydı. Psikolojik sıkıntı düzeyi kıyaslandığında ise, psikolojik sıkıntı düzeyi erkek hekimlerde erkek hemşire ve erkek tıbbi sekreterlere göre fazlayken, kadın tıbbi sekreterlerde ise kadın hemşirelere göre fazlaydı. İntihar düşüncesi kadın hekimlerde kadın hemşire ve kadın tıbbi sekreterlere göre fazla bulunurken, erkek hekimlerde erkek tıbbi sekreterlere göre fazla bulundu. Mobbing

maruziyeti ile psikolojik sıkıntı ve intihar düşüncesi arasında pozitif anlamlı ilişki, iş doyumunu arasında negatif anlamlı ilişki vardı.

Sağlık çalışanlarında mobbingi araştıran çalışmalarda daha çok hemşire grubu araştırılmış ve karşılaştırmalı çalışmalarda ise çoğunlukla hekimlerle kıyaslama yapılmıştır. Karşılaştırmalı çalışmaların birçoğunda hemşirelerde mobbing maruziyeti düzeyi daha fazla bulunmuştur (20,21). Mobbinge maruz kalma açısından hekimler ve hemşireler arasında anlamlı farklılık olmadığını bulan çalışma da vardır (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çarpıcı bir sonuç olarak on hekimden neredeyse dokuzunun bir önceki yıl mobbing deneyimi yaşadığı belirtilmiştir (23). Tıbbi sekreterlerde mobbing varlığı, ilişkili demografik özellikleri araştıran çalışmalar olsa da diğer meslek gruplarıyla kıyaslayan

çalışma yoktur (24,25). Çalışmamızda MÖ toplam puanı dikkate alındığında, kadın hekimlerde kadın tıbbi sekreter ve kadın hemşirelerden, kadın tıbbi sekreterlerde ise kadın hemşirelerden daha fazla düzeyde mobbing maruziyeti vardı. Erkek hekimlerde ise erkek hemşirelerden daha fazla düzeyde mobbing vardı. Bu sonuç, hekimlerin daha fazla mobbinge maruz kaldığını ya da daha fazla mobbing algıladıklarını göstermektedir.

Cinsiyet farklılıklarına ilişkin mobbinge ilgili sonuçlar genellikle tutarsız ve belirsiz olmuştur (5). Kadınlarda erkeklere göre fazla olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (26,27), erkeklerde fazla olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (28). Cinsiyet açısından fark bulunmayan çalışmada vardır (29). Çalışmamızda erkeklerde anlamlı olarak mobbing maruziyeti düzeyi fazla bulunmuştur. Mobbingin cinsiyetle ilişkisinin kültürel özellikler ve ülkeye özgü olarak değişkenlik gösterebileceği savunulmaktadır (30)

Çalışmamızda GSA-12 kesme puanı uygulanınca hekimlerde %81,8, tıbbi sekreterlerde %58,1, hemşirelerde %59 oranında psikolojik sıkıntı olduğu, psikolojik sıkıntı varlığının hekimlerde diğer meslek gruplarına göre anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Psikolojik sıkıntı düzeyi erkek hekimlerde erkek hemşire ve erkek tıbbi sekreterlere göre fazlayken, kadın tıbbi sekreterlerde ise kadın hemşirelere göre fazlaydı. Ayrıca MÖ toplam puanı ile GSA-12 puanı arasında pozitif anlamlı ilişki vardı. Mevcut bulgular, mobbing maruziyetinin kötü ruh sağlığı ile ilişkisini değerlendiren diğer çalışmalarda uyumludur. Mobbinge maruz kalanların olası bir anksiyete veya depresif bozukluğa sahip olma olasılığının, mobbinge maruz kalmayanlara göre 1,5 ila 2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (31). Benzer şekilde, Einarsen ve Nielsen tarafından yürütülen bir araştırma, katılımcılardan mobbinge maruz kalan grubun 5 yıl sonra daha fazla kötü ruh sağlığı riski altında kaldığını ortaya koymuştur (3). Sağlık çalışanlarında yapılan çalışmalarda, hekim ve hemşirelerin dörtte biri, ciddi psikolojik sıkıntıya işaret eden yüksek GSA-12 puanları bildirilmiştir (32). Hekimlerin hemşirelerden

daha fazla psikolojik sıkıntı düzeyine sahip olduğu gösterilmiş (33,34) ve bu durum baskı altındaki çalışma koşullarının, yoğun iş yükünün ve yaşam ve ölümle ilgili günlük kritik kararların etkisine bağlanmıştır (34). Sağlık çalışanlarında var olan psikolojik sıkıntının hem mobbing maruziyeti hem de yoğun iş yükü ve stresi ile ilişkili olduğu muhtemeldir.

Sağlık çalışanlarında mobbing maruziyeti ve intihar düşüncesini değerlendiren bir çalışmada ciddi intihar düşüncesi genel olarak çalışma koşullarına nadiren bağlansa da, ambulans personeli orta düzeyde intihar düşüncesi bildirilmiştir (36). Ayrıca hemşirelerde yapılan çalışmalar hemşirelerin %10 civarında intiharı düşündüklerini ortaya koymuştur (8,37). Bizim çalışmamızda mobbing maruziyet düzeyi ile intihar düşüncesi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ayrıca mobbing düzeyi fazla olan kadın hekimlerde suisid düşüncesi anlamlı olarak kadın hemşirelerden, kadın tıbbi sekreterlerde kadın hemşirelerden fazlaydı.

Daha önce yapılan çok sayıda çalışmada, mobbing davranışına maruz kalma ile iş doyumunu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptamıştır (5,38,39). Bu açıdan çalışmamız literatürle tutarlıdır. Çalışmamızda da iş doyumunu ile mobbing düzeyi arasında negatif ilişki tespit edilmiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Uygulanan ölçekler öz bildirim ölçeğidir ve çalışmaya katılanlarla psikiyatrik görüşme yapılmamıştır. Çalışma kesitsel ve tek merkezli bir çalışmadır, bu nedenle mobbing ile ilişkili olarak bulunan değişkenlerin mobbingin nedeni ya da sonucudur şeklinde net bir çıkarım yapmak mümkün değildir. Ancak çok merkezli bir çalışma olmasa da çalışmamızın sonuçları, yakın dönemde sağlık çalışanlarındaki mobbing varlığının tespitinde, mobbing ve ilişkili faktörlerle ilgili sağlanacak desteğin belirlenmesinde önemli olacaktır. Ayrıca çalışmamızdaki değişkenleri birlikte ele alan çalışma olmaması çalışmamızı önemli kılmaktadır. Sonraki yapılacak çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalarda mobbing sebeplerinin ortaya

konması alınacak önlemlerin belirlenmesinde yol gösterici olabilir.

Çalışmamız araştırma örneklemindeki sağlık çalışanları arasında, hekimlerde mobbing maruziyet şiddetinin yüksek olduğunu, psikolojik sıkıntı sıklığının, intihar düşüncesinin fazla olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre mobbing maruziyeti ile psikolojik sıkıntı ve intihar düşüncesi arasında pozitif ilişki, iş doyumunda arasında negatif ilişki vardır.

## KAYNAKLAR

1. Leymann H. Mobbing and psychological terror at workplaces. *Violence Vict.* 1990;5(2):119-26.
2. Kääriä S, Laaksonen M, Rahkonen O, Lahelma E, Leino-Arjas P Risk factors of chronic neck pain: a prospective study among middle-aged employees. *Eur J Pain.* 2012;16(6):911-20.
3. Einarsen S, Nielsen MB. Workplace bullying as an antecedent of mental health problems: a five-year prospective and representative study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88:131-42.
4. Cumbey DA, Alexander JW. The relationship of jobs satisfaction with organizational variables in public health nursing. *J Nurs Adm.* 1998;28:39-46.
5. Karcioğlu F, Akbas S. İşyerinde psikolojik şiddet ve iş tatmini ilişkisi. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi.* 2010;24:139-61.
6. Bourbonnais R, Comeau M, Vezina M, Dion G. Job strain, psychological distress, and burnout in nurses. *Am J Ind Med.* 1998;34:20-8.
7. Hubert AB, Veldhoven M. Risk sectors for undesirable behavior and mobbing. *Eur J Work Organ Psychol.* 2010; 10(4):415-24.
8. Bardakçı E, Günüşen NP. Influence of Workplace Bullying on Turkish Nurses Psychological Distress and Nurses Reactions to Bullying. *J Transcult Nurs.* 2016;27:166-71.
9. Yıldırım A, Yıldırım D. Mobbing in the workplace by peers and managers: mobbing experienced by nurses working in healthcare facilities in Turkey and its effect on nurses. *J Clin Nurs.* 2007;16:1444-53.
10. Dikmetaş E, Top M, Ergin G. Asistan Hekimlerin Tükenmişlik ve Mobbing Düzeylerinin İncelenmesi. *Türk Psikiyatri Derg.* 2011;22:137-49.
11. Yavuzer Y, Civilidag A. (2014). "The Intermediary Role of Depression in the Relationship between Mobbing and Life Satisfaction of Healthcare Professionals". *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2014;27:115-25.
12. Samsudin EZ, Isahak M, Rampal S. The prevalence, risk factors and outcomes of workplace bullying among junior doctors: a systematic review. *Eur J Work Organ Psychol* 2018;27:700-18.
13. Yıldırım MŞ, Akçan R, Alemdar MZ. Rising health problem of Türkiye, healthcare professionals' suicides in media. *Health sciences quarterly.* 2023;3:27-33.
14. Kabir H, Chowdhury SR, Roy AK, Chowdhury SA, Islam MN, Chomon RJ, Akter M, Hossain A. Association of workplace bullying and burnout with nurses' suicidal ideation in Bangladesh. *Sci Rep.* 2023;13(1):14641.
15. Yıldız M, Batun KD, Şahinoğlu H, Eryılmaz MS, Özel B, Ataoğlu B, Hıdıroğlu SE. Suicide among doctors in Turkey: Differences across gender, medical specialty and the method of suicide. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(9):977-86.
16. Yaman E. Psiko şiddet (Mobbing) Ölçeği: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri.* 2009;9:967-88.
17. Kılıç, C. Genel Sağlık Anketi: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg.* 1996;7(1):3-11.
18. Dilbaz N, Holat H, Bayam G, Tüzer T. İntihar Düşüncesi Ölçeğinin Geçerlik ve Güvenirliği, 31. Ulusal Psikiyatri Kongresi; 1995 Sep 27-30; İstanbul.
19. Baycan FA. Farklı gruplarda çalışan kişilerde iş doyumunun bazı yönlerinin analizi. [Doktora tez çalışması]. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi; 1985.
20. Camerino D, Estryng-Behar M, Conway PM, van Der Heijden BL, Hasselhorn HM. Work-related factors and violence among nursing staff in the European NEXT Study: a longitudinal cohort

- study. Int J Nurs Study. 2008;45(1):35-50.
21. Hutchinson M, Wilkes L, Jackson D, Vickers MH. Integrating individual, organizational: Testing a multidimensional model of bullying in the nursing workplace. NursManag. 2010;18(2):173.
  22. Quine L. Workplace bullying in junior doctors: questionnaire survey. Br Med J. 2002;324:878-9.
  23. Sahin B, Cetin M, Cimen M. Assessment of Turkish junior male physicians' exposure to mobbing behavior. Croat Med J. 2012;53(4):357-66.
  24. Cakıroğlu E, Tengilimoğlu D. Mobbing (Yıldırma) Davranışların tıbbi sekreterlerin tükenmişliği üzerine etkisi. Ejevoc (electronicjournal of vocationalcolleges). 2014;4(3):167-88.
  25. Ilgun G, Polat OF, Sahin B. Factors Affecting the Mobbing Levels of Medical Secretaries. International Journal of Caring Sciences. 2021;14(2):1045-51.
  26. Bahceci GN, Sagkal T. Investigation of mobbing exposure of nurses working in Odemis. Maltepe University J Nurs Sci Art. 2011;4(1):53-62.
  27. Kok SB. İş yaşamında psiko-şiddet sarmalı olarak yıldırma olgusu ve nedenleri. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2006;16:433-48.
  28. Tutar H, Akbolat M. Sağlık Çalışanlarının Yönetici Cinsiyetleri Bakımından Mobbing Algıları. S.U. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2012;28:19-29.
  29. Carikci IH, Yavuz H. Çalışanlarda mobbing (Psikolojik şiddet) algısı: Sağlık sektörü çalışanları üzerine bir araştırma. Journal of Suleyman Demirel University Institute of Social Sciences. 2009;10:47-62.
  30. Alfano V, Ramaci T, Landolfi A, Lo Presti A, Barattucci M. Gender patterns in mobbing victims: differences in negative act perceptions, MMPI personality profile, perceived quality of life, and suicide risk. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(4):2192.
  31. Lahelma E, Lallukka T, Laaksonen M, Saastamoinen P, Rahkonen O. Workplace bullying and common mental disorders: a follow-up study. J Epidemiol Community Health. 2012;66(6):e3.
  32. Ramirez AJ, Graham J, Richards MA, Cull A, Gregory WM. Mental health of hospital consultants: the effects of stress and satisfaction at work. Lancet 1996;347:724-8.
  33. Chatziioannidis I, Bascialla FG, Chatzivalsama P, Vouzas F, Mitsiakos G. Prevalence, causes and mental health impact of workplace bullying in the Neonatal Intensive Care Unit environment. BMJ Open. 2018;8(2):e018766.
  34. Coomber S, Todd C, Park G, Baxter P, Firth-Cozens J, Shore S. Stress in UK intensive care unit doctors. Br J Anaesth. 2002;89(6):873-81.
  35. Weinberg A, Creed F. Stress and psychiatric disorder in healthcare professionals and hospital staff. Lancet 2000;355:533-7.
  36. Sterud T, Hem E, Lau B, Ekeberg O. Suicidal ideation and suicide attempts in a nationwide sample of operational Norwegian ambulance personnel. J Occup Health. 2008;50(5):406-14.
  37. Yıldırım D, Yıldırım A, Timucin A. Mobbing behavior encountered by nurse teaching staff. Nurs Ethics. 2007;14(4):447-63.
  38. Josipovic-Jelic Z, Stoini E, Celic-Bunikic S. The effect of mobbing on medical staff performance. Acta Clin Croat. 2005;44:347-52.
  39. Quine, L. Workplace bullying, psychological distress, and job satisfaction in junior doctors. Camb Q Healthc Ethics. 2003;12:91-101.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Kafkas Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Kara no: 06 Tarih: 28.06.2022

**Onam:** Hastalardan çalışmaya katılmak istediklerini belirten onam formu alınmıştır.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar katkısı:** A.İ.: Araştırma tasarımı, veri değerlendirmesi ve analizi, makale yazımı ve düzenleme. İ.Y.: Araştırma tasarımı, veri toplama, makale yazımı ve düzenleme

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

Research Article / Araştırma Makalesi

The Role of Machine Learning Algorithms in Sepsis Diagnosis: A Retrospective Overview using Bibliometric Analysis

Sepsis Teşhisinde Makine Öğrenmesi Algoritmalarının Rolü: Bibliyometrik Analiz Kullanarak Retrospektif Genel Bakış

<sup>1</sup>Evrım Özmen, <sup>2</sup>Büşra Emir

<sup>1</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Abstract:** Machine learning has great potential to extract meaningful information from large data sets and build powerful predictive models for disease diagnosis. The aim of this study is to conduct a comprehensive review of the role of machine learning algorithms in sepsis diagnosis. The research was conducted using the bibliometric analysis method. Within the scope of the research, an advanced search query was created in the Web of Science (WoS) Core Collection database and WoS index Science Citation Index Expanded (SCI-Exp), publication type article, publication language English, open access publications published between 2000 and 2024 were included. In the WoS database, 277 publications were accessed using an advanced search query created with the relevant keywords on 05.07.2024. After excluding 87 non-English publications that did not include sepsis and machine learning, 190 publications were analyzed. In the treemap obtained in bibliometric analysis, the first five keywords include sepsis, machine learning, intensive care units, mortality, and artificial intelligence, respectively. China led in publication count, whereas the USA boasted the most cited publications. "Frontiers in Medicine" featured the highest number of articles, while "Critical Care Medicine" contained the most cited ones. According to the analysis of articles published, the use of artificial intelligence and machine learning in sepsis diagnosis has significant potential, especially in intensive care units. These technologies show promise in early diagnosis, disease classification, and prognosis prediction. Expanding research collaborations and a growing publication focus on key themes suggest continued growth in this research area.

**Keywords:** Sepsis, Machine Learning, Intensive Care Units, Mortality, Artificial Intelligence, Bibliometric Analysis.

**Özet:** Makine öğrenmesi, büyük veri setlerinden anlamlı bilgiler çıkarma ve hastalık teşhisi için güçlü tahmin modelleri oluşturma konusunda büyük bir potansiyele sahiptir. Bu çalışmanın amacı, makine öğrenmesi algoritmalarının sepsis teşhisindeki rolüne ilişkin kapsamlı bir incelemesini gerçekleştirmektir. Araştırma bibliyometrik analiz yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında Web of Science (WoS) Core Collection veri tabanında gelişmiş arama sorgusu oluşturularak 2000-2024 yılları arasında yayınlanan WoS dizini Science Citation Index Expanded (SCI-Exp), yayın türü makale, yayın dili İngilizce, açık erişimli yayınlar dahil edildi. WoS veri tabanında 05.07.2024 tarihinde ilgili anahtar kelimelerle oluşturulan gelişmiş arama sorgusu kullanılarak 277 yayına ulaşıldı. Sepsis ve makine öğrenmesini içermeyen, İngilizce olmayan 87 yayın dışlanarak 190 yayının analizi yapıldı. Bibliyometrik analiz sonucunda elde edilen kelime haritasında ilk beş anahtar kelime sırasıyla sepsis, makine öğrenmesi, yoğun bakım üniteleri, mortalite ve yapay zekâ yer almaktadır. En çok yayına sahip olan ülke Çin, en çok atıf alan ülke Amerika iken, dergiler arasında en çok makaleye sahip olan "Frontiers in Medicine", en çok atıf alan yayının olduğu dergi "Critical Care Medicine" oldu. 2000-2024 yılları arasında yayınlanan makalelerin analizine göre, sepsis teşhisinde yapay zekâ ve makine öğrenmesi kullanımı, özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli bir potansiyele sahiptir. Bu teknolojilerin erken teşhis, hastalık sınıflandırması ve prognosis tahmininde etkili bir şekilde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Araştırma iş birliği ağlarının yoğunlaşması ve belirlenen anahtar kelimeler etrafında yoğunlaşan yayınların artması, bu alandaki araştırma eğilimlerinin gelecekte daha da büyüyeceğini işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, Makine Öğrenmesi, Yoğun Bakım Üniteleri, Mortalite, Yapay Zekâ, Bibliyometrik Analiz.

**ORCID ID of the authors:** EÖ. [0009-0007-7570-743X](https://orcid.org/0009-0007-7570-743X), BE. [0000-0003-4694-1319](https://orcid.org/0000-0003-4694-1319)

**Received** 12.08.2024

**Accepted** 16.09.2024

**Online published** 18.09.2024

**Correspondence:** Evrim ÖZMEN- İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
e-mail: [Y221253001@ogr.ikc.edu.tr](mailto:Y221253001@ogr.ikc.edu.tr)

## 1. Introduction

Sepsis is a serious condition set apart by an immune response in which the body harmfully attacks its own tissues (1). It has important effects on millions of people annually, thus making it a significant health issue; therefore, asserting its need for early detection. Diagnosis of sepsis is mainly based on symptoms at the clinical level and on laboratory tests; however, these techniques are not able to provide satisfactory accuracy (2).

Machine learning (ML) can significantly transform how problems are addressed in the medical profession (3), with the detection of sepsis being only one area that stands to benefit from this technology. ML algorithms make diagnosis faster and more accurate by their nature of being able to learn and build models from large datasets. Applying these developing technologies was considered one more substantial step forward in the fight against sepsis.

Recent studies have confirmed the feasibility of using ML algorithms to achieve an accurate diagnosis of sepsis. Nemati et al.'s (2018) study, a machine learning model outperformed all traditional methods in recognizing early sepsis in ICUs (4). Scicluna et al.'s (2017) study, in which they classified sepsis patients based on blood genomic endotypes, demonstrated how personalized medicine approaches can play a critical role in sepsis diagnosis and treatment (5). Desautels et al. proved that training a machine learning model on a large volume of data concerning patients could significantly increase the accuracy of predictions related to sepsis (6).

This study offers a bibliometric review focused on evaluating the current trends and research trajectories in the use of machine learning for sepsis diagnosis. A bibliometric analysis approach was adopted to systematically examine scientific publications regarding the application of machine learning in diagnosing sepsis, with an emphasis on both qualitative and quantitative aspects. The

study aims to highlight the potential of artificial intelligence and machine learning technologies in enabling the timely identification and management of sepsis.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Research mapping

The data were retrieved from the Web of Science database on July 5, 2024. The Web of Science Core Collection was selected for this study because of its extensive resources and comprehensive coverage in the field of health.

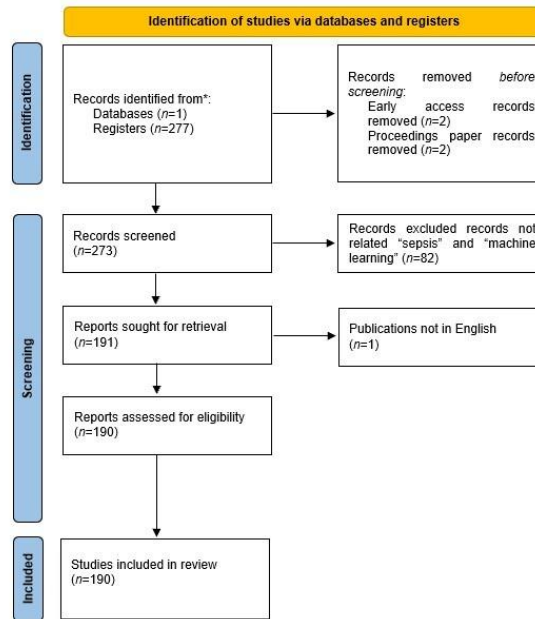
Publications were accessed using the following advanced search query on topic searches (TS).

TS=(“sepsis associated thrombocytopenia” OR “sepsis related thrombocytopenia” OR “thrombocytopenia” OR “sepsis” OR “septic shock”) AND (“machine learning” OR “artificial intelligence” OR “AI” OR “random forest” OR “artificial neural networks” OR “neural networks” OR “NN” OR “gradient boosting” OR “XGboost” OR “bayesian”) AND (“intensive care unit” OR “ICU” OR “critical care” OR “critical illness”) AND (“classification” OR “diagnosis” OR “recognition” OR “prognosis” OR “prediction”).

Web of Science Index: Science Citation Index Expanded, open access publications with document type “article” were included in the study.

Using the search query in the Web of Science database, a total of 277 publications were accessed. Publications that did not meet certain criteria were excluded from the study: (1) early access and proceedings papers, (2) publications not related to “sepsis” and “machine learning”, and (3) publications not in English. Out of the initial 277 publications, 87 were excluded, resulting in a final dataset of 190 publications for analysis (Figure 1).





**Figure 1.** A flow diagram for bibliometric analysis of publications on sepsis and machine learning algorithms in WoS database

## 2.2. Quantitative Analysis

The 190 publications were organized into two distinct files: a BibTeX file for the Bibliometrix package (version 4.3.0) of the RStudio (version 2024.04.2+764), R programming language (version 4.4.1) and a .txt file for the VOSviewer software (Manual for VOSviewer version 1.6.20) (7,8). Both files encompass comprehensive records and cited references pertaining to the publications. VOSviewer serves as a robust tool for visualizing the interrelationships between scientific publications. Conversely, Bibliometrix is a bibliometric analysis package in R, enabling detailed analyses when working with extensive datasets. By employing both software tools collaboratively, a multidimensional analysis of studies on sepsis and machine learning was conducted. Analyses focusing on authors, keywords, journals, and countries were executed using

Bibliometrix and VOSviewer, accompanied by the creation of data visualizations (7). Moreover, Google Trends data, which demonstrate numerical trends based on user searches on Google, were employed to illustrate the distribution of machine learning applications in disease diagnosis using Excel.

## 3. Results

### 3.1. Distribution of searches for machine learning for disease diagnosis

According to the Google trends popularity index graph, which is based on the searches made by users worldwide, the use of machine learning in disease diagnosis between 2004 and July 2024, while there were no searches in 2016 and before, searches started in 2017, and the number of searches has increased every year since 2022 (Figure 2).

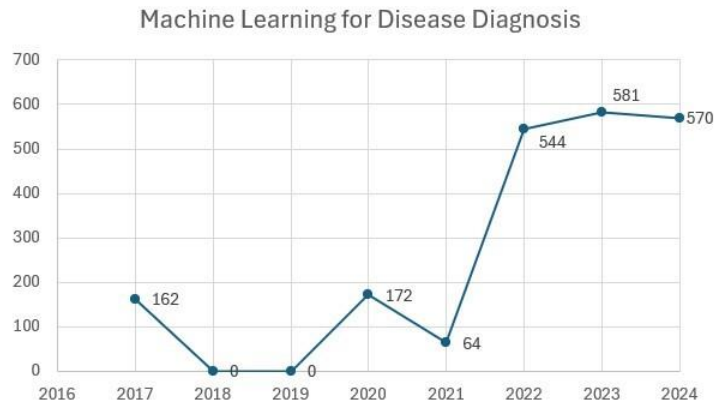


Figure 2. Google trends popularity index on the use of machine learning algorithms in disease diagnosis

### 3.2. Distribution of annual scientific production

The annual scientific production graph shows that 190 publications were published between 2005 and July 2024. Notably, there were only 16 publications before 2019, but there was a

significant increase in the number of publications, with 174 published between 2019 and July 2024 (Figure 3).

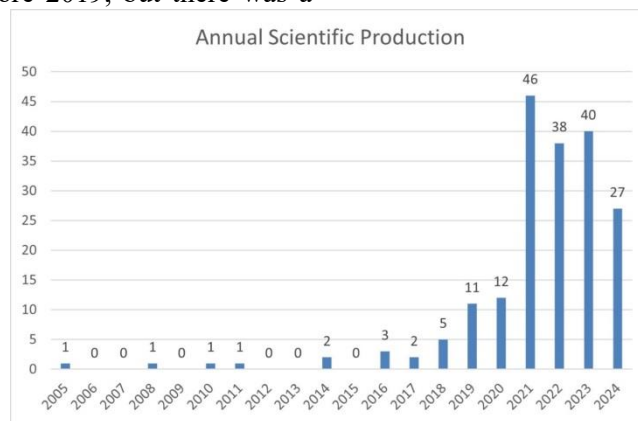


Figure 3. Annual scientific production graph for the use of machine learning algorithms in sepsis diagnosis

### 3.3. Distribution of Authors and Keywords

Using VOSviewer, 1054 authors with at least one publication and one citation were identified out of a total of 1243 authors. When creating the table of the most relevant authors with Bibliometrix, Chen et al. and Zhang et al. were found to have the most publications, each with 6 articles. The author with the most citations was Nemati S et al., with 500 citations (Table 1).

With VOSviewer, a total of 415 keywords that the authors used at least once were identified. The most frequently used keywords were

“sepsis” (90 times), “machine learning” (75 times), “intensive care units” (25 times), “mortality” (22 times), and “artificial intelligence” (18 times) (Figure 4). Figure 5 shows the first 40 keywords used by the authors, analyzed through multiple correspondence analysis and presented in a map as 2 clusters. In Figure 5, the first cluster covers 30.31% and the second cluster covers approximately 16.86%. Keywords that are more similar are represented closer together on the map (Figure 5).



\*Dim 1: Dimension 1, Dim 2: Dimension 2, icu: intensive care unit, MCA: Multiple Correspondence Analysis, mimic iii: The Medical Information Mart for Intensive Care III, sepsis 3: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, shap: Shapley Additive Explanations, XGboost: Extreme Gradient Boosting

### 3.4 Distribution of sources

The article by Nemati et al. (2018), titled “An Interpretable Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in the ICU”, published in Critical Care Medicine, was the most cited article with 394 citations (Table 2). Using VOSviewer, 79 journals with at least one document and one citation among the sources were identified. The journals with the

most publications are “Frontiers in Medicine” (16 publications), “Scientific Reports” (12 publications), “PLOS ONE” (11 publications), “International Journal of Medical Informatics” (6 publications), “BMC Medical Informatics and Decision Making” (5 publications), “BMC Infectious Diseases” (5 publications), “Critical Care” (5 publications), and “Frontiers in Immunology” (5 publications) (Table 3).

**Table 2.** Examining of the most cited scientific journals according to publications on machine learning algorithms in sepsis diagnosis

Rank	Author Surname-Name, Year, Journal Name	Title	Total Citations
1	Nemati S et al., 2018, Critical Care Medicine (4)	An Interpretable Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in the ICU	394
2	Scicluna BP et al., 2017, Lancet Respiratory Medicine (5)	Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study	308
3	Desautels T et al., 2016, JMIR Medical Informatics (6)	Prediction of Sepsis in the Intensive Care Unit with Minimal Electronic Health Record Data: A Machine Learning Approach	255
4	Mao Q et al., 2018, BMJ Open (9)	Multicenter validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU	180
5	Bihorac A et al., 2019, Annals of Surgery (10)	MySurgeryRisk: Development and Validation of a Machine-learning Risk Algorithm for Major Complications and Death After Surgery	166
6	Hou N et al., 2020, Journal of Translational Medicine (11)	Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: a machine learning approach using XGboost	151
7	Giannini HM et al., 2019, Critical Care Medicine (12)	A Machine Learning Algorithm to Predict Severe Sepsis and Septic Shock: Development, Implementation, and Impact on Clinical Practice	131
8	Sutherland A et al., 2011, Critical Care (13)	Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis	117
9	Mani S et al., 2014, Journal of the American Medical Informatics Association (14)	Medical decision support using machine learning for early detection of late-onset neonatal sepsis	109
10	Kaji DA et al., 2019, Plos One (15)	An attention based deep learning model of clinical events in the intensive care unit	94

\*ICU: Intensive Care Unit, MIMIC III: The Medical Information Mart for Intensive Care III, Sepsis-3: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, XGboost: Extreme Gradient Boosting

The journals with the most citations are “Critical Care Medicine” (540 citations), “Lancet Respiratory Medicine” (308 citations), “Critical Care” (284 citations), “JMIR Medical Informatics” (284 citations), and “PLOS ONE” (274 citations) (Table 3).

**Table 3.** Examining scientific journals that include publications investigating the role of machine learning algorithms in sepsis diagnosis according to the number of citations they received

Most cited journal name			Most relevant journal name		
Rank	Journal name	Total Citations	Rank	Journal name	Articles
1	Critical Care Medicine	540	1	Frontiers in Medicine	16
2	Lancet Respiratory Medicine	308	2	Scientific Reports	12
3	Critical Care	284	3	Plos One	11
4	JMIR Medical Informatics	284	4	International Journal of Medical Informatics	6
5	Plos One	274	5	BMC Infectious Diseases	5
6	Scientific Reports	196	6	BMC Medical Informatics and Decision Making	5
7	Frontiers in Medicine	191	7	Critical Care	5
8	BMJ Open	187	8	Frontiers in Immunology	5
9	Annals of Surgery	166			
10	Journal of Translational Medicine	162			

\*BMC: BioMed Central, BMJ: British Medical Journal, JMIR: Journal of Medical Internet Research, Plos: Public Library of Science

### 3.5. Distribution of Countries and Institutions

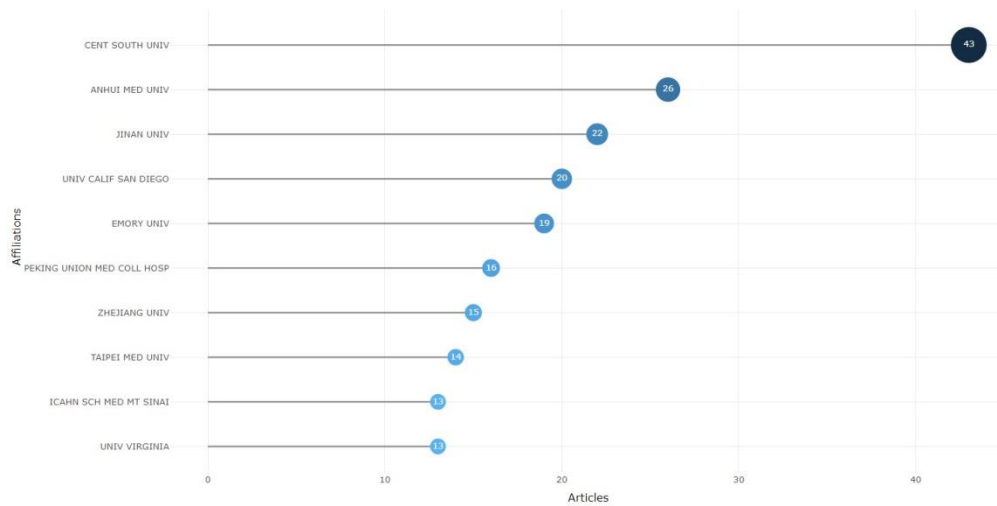
Among the countries, the ones with the most publications are China (84 publications), the USA (36 publications), and Germany, Italy, Korea, the Netherlands, and England (each with 6 publications) (Table 4). According to VOSviewer output, in terms of citations, the countries with the highest numbers are the USA (1,843 citations), China (870 citations), the Netherlands (357 citations), Australia (184 citations), and England (177 citations).

**Table 4.** Distribution of publications on machine learning algorithms in sepsis diagnosis according to authors' countries

Rank	Country	Articles
1	China	84
2	United States of America	36
3	Germany	6
4	Italy	6
5	Korea	6
6	Netherlands	6
7	United Kingdom	6
8	Canada	4
9	France	4

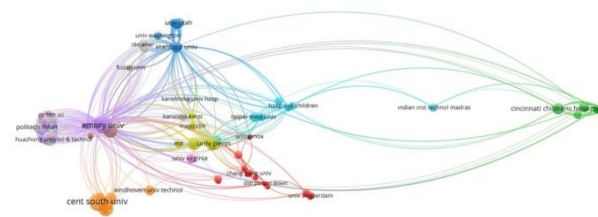
Using Bibliometrix, in institution analysis, the institutions with the highest number of publications were identified as Central South University (43 publications), Anhui Medical University (26 publications), Jinan University (22 publications), University of California San

Diego (20 publications), and Emory University (19 publications) (Figure 6). Figure 7 presents a network visualization of 397 institutions out of 465 institutions with at least one document and one citation in institution citation analysis.



**Figure 6.** Distribution of publications on machine learning algorithms in sepsis diagnosis by institutions

\* *CALIF: California, COLL: college, HOSP: hospital, MED: medical or medicine, MT: mount, SCH: school, UNIV: university*



**Figure 7.** Inter-institutional citation network for publications on machine learning algorithms in sepsis diagnosis

\* *hosp: hospital, med: medical or medicine, univ: university*

#### 4. Discussion

Sepsis diagnosis has undergone a significant transformation with the advent of ML technologies (16, 17, 18, 19). Current methods of diagnosing sepsis are usually based on clinical symptoms and laboratory tests. These do not adequately reflect the complex nature of the disease. Clinical symptoms such as procalcitonin and lactate are often elevated in infections other than sepsis, making early diagnosis difficult (20,22,23). Laboratory tests are used in the diagnosis of sepsis, but the results of these tests usually take time and may not be sufficient to make a definitive diagnosis due to low sensitivity and

specificity (21). Therefore, current methods cannot provide satisfactory accuracy in the early stages of sepsis, which can lead to delayed therapeutic intervention. The recent increase in publications on the use of machine learning in sepsis diagnosis shows that these challenges emphasize the need for advanced technologies such as machine learning that can provide faster and more accurate diagnosis. According to the results, China has the highest number of scientific publications, while the most cited publications belong to the USA. As China is a country that invests heavily in artificial intelligence technologies,

it conducts many scientific studies. However, in the field of medicine, the USA has been the country with the highest number of citations due to its strong academic structure and leading position.

This bibliometric analysis highlights key trends, influential studies, and emerging research themes that shape the current and future perspectives of this critical interdisciplinary field. Our analysis reveals a significant increase in the volume of publications on machine learning applications in sepsis diagnosis over the past three years. This increase reflects the broader trend of adopting artificial intelligence and data-driven methodologies to improve clinical decision-making in healthcare. Increasing dataset sizes and advances in computational power have enabled the development of sophisticated ML algorithms capable of discovering subtle patterns in large amounts of biomedical data. Considerable research has pioneered various ML techniques, such as random forests (RF), neural networks (NN), support vector machines (SVM), and XGboost as an ensemble method, each bringing unique strengths to the diagnostic process (24,25,26).

These methodologies have been developed to improve accuracy, early detection, and prognostic prediction in sepsis diagnosis, where timely intervention is crucial. The influential articles widely cited in our analysis often have descriptions of novel algorithmic approaches or the integration of ML with electronic health records (EHRs), which have been important in advancing practical applications.

Several emerging themes identified in the bibliometric analysis point to future research directions. The interpretability of ML models is a critical area for clinicians to trust and use effectively in clinical settings. Therefore, explainable artificial intelligence (XAI) methods are increasingly gaining traction. Furthermore, the integration of multimodal data including genomic, proteomic, and imaging data is expected to increase the

robustness of diagnostic algorithms. Collaborative research across disciplines such as computer science, medicine, and bioinformatics has accelerated innovation in this field. The interdisciplinary nature of this research is evident in the diversity of connections and the wide range of journals publishing related work. Another important trend is the emphasis on prospective validation and real-world application studies, which are increasingly prioritized to move from theoretical models to clinically applicable solutions.

This bibliometric study focused exclusively on Science Citation Index Expanded indexed open access articles in English from the Web of Science database. Limitations of the study include the relatively small number of publications on machine learning in sepsis diagnosis and the retrospective nature of many included publications.

## 5. Conclusion

This bibliometric analysis has allowed to provide an overview of the current literature on the use of machine learning in sepsis diagnosis and shows the status and potential of scientific studies in the fields of medicine and biostatistics related to the research topic.

Through the analyses conducted in this study, it has been observed that the application of machine learning in sepsis diagnosis has shown rapid growth in recent years, having been investigated in approximately 37 countries. This feature reveals that it is a vibrant and rapidly developing field that provides significant contributions from various disciplines. There are currently no studies indexed in SCI Expanded from Türkiye on this subject. In our future research, we plan to evaluate the performance of machine learning algorithms in the diagnosis of sepsis or sepsis associated thrombocytopenia using data obtained from two centers in Türkiye and contribute to the literature.

## REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8), 801-81.
2. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. *Jama*. 2016;315(8), 762-74.
3. Rajkomar A, Hardt M, Howell MD, Corrado G, Chin MH. Ensuring fairness in machine learning to advance health equity. *Annals of internal medicine*, 2018;169(12), 866-872.
4. Nemati S, Holder A, Razmi F, Stanley MD, Clifford GD, Buchman TG. An Interpretable Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(4):547–53.
5. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):816–26.
6. Desautels T, Calvert J, Hoffman J, Jay M, Kerem Y, Shieh L, et al. Prediction of sepsis in the intensive care unit with minimal electronic health record data: a machine learning approach. *JMIR medical informatics*, 2016;4(3), e5909.
7. Aria, M. & Cuccurullo, C. (2017) bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis, *Journal of Informetrics*, Elsevier, 11(4), pp 959-975.
8. Van Eck, N.J., & Waltman, L. (2023). *VOSviewer Manual (Version 1.6.20)*. Available: <https://www.vosviewer.com>.
9. Mao Q, Jay M, Hoffman JL, Calvert J, Barton C, Shimabukuro D, et al. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU. *BMJ Open*. 2018 Jan 1;8(1).
10. Bihorac A, Ozrazgat-Baslanti T, Ebadi A, Motaei A, Madkour M, Pardalos PM, et al. MySurgeryRisk: Development and Validation of a Machine-learning Risk Algorithm for Major Complications and Death After Surgery. *Ann Surg*. 2019 Apr 1;269(4):652–62.
11. Hou N, Li M, He L, Xie B, Wang L, Zhang R, et al. Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: a machine learning approach using XGboost. *J Transl Med*. 2020 Dec 1;18(1).
12. Giannini HM, Ginestra JC, Chivers C, Draugelis M, Hanish A, Schweickert WD, et al. A Machine Learning Algorithm to Predict Severe Sepsis and Septic Shock: Development, Implementation, and Impact on Clinical Practice. *Crit Care Med*. 2019 Nov 1;47(11):1485–92.
13. Sutherland A, Thomas M, Brandon RA, Brandon RB, Lipman J, Tang B, et al. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis. *Crit Care*. 2011 Jun 20;15(3).
14. Mani S, Ozdas A, Aliferis C, Varol HA, Chen Q, Carnevale R, et al. Medical decision support using machine learning for early detection of late-onset neonatal sepsis. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2014;21(2):326–36.
15. Kaji DA, Zech JR, Kim JS, Cho SK, Dangayach NS, Costa AB, et al. An attention based deep learning model of clinical events in the intensive care unit. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2).
16. Wang X, Wang Z, Weng J, Wen C, Chen H, Wang X. A new effective machine learning framework for sepsis diagnosis. *IEEE access*, 2018; 6, 48300-310.
17. Cheng YW, Kuo PC, Chen SH, Kuo YT, Liu TL, Chan WS, et al. Early prediction of mortality at sepsis diagnosis time in critically ill patients by using interpretable machine learning. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 2024;38(2), 271-279.
18. Giacobbe DR, Signori A, Del Puente F, Mora S, Carmisciano L, Briano F, et al. Early detection of sepsis with machine learning techniques: a brief clinical perspective. *Frontiers in medicine*, 2021;8, 617486.
19. Arriaga-Pizano LA, Gonzalez-Olvera MA, Ferat-Osorio EA, Escobar J, Hernandez-Perez AL, Revilla-Monsalve C, et al. Accurate diagnosis of sepsis using a neural network: Pilot study using routine clinical variables. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2021; 210, 106366.
20. Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., et al. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810.
21. Seymour, C.W., Liu, V., Iwashyna, T.J., et al. (2016). Assessment of clinical criteria for



- sepsis. JAMA, 315(8), 762-774.
22. Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F.M., & Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 13(5), 426-435.
  23. Shapiro, N.I., Howell, M.D., Talmor, D., et al. (2005). Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine*, 45(5), 524-528.
  24. Tang CH, Middleton PM, Savkin AV, Chan GS, Bishop S, Lovell NH. Non-invasive classification of severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome using a nonlinear support vector machine: a preliminary study. *Physiological measurement*, 2010; 31(6), 775.
  25. Zhang L, Huang T, Xu F, Li S, Zheng S, Lyu J, Yin, H. Prediction of prognosis in elderly patients with sepsis based on machine learning (random survival forest). *BMC emergency medicine*, 2022;22(1), 26.
  26. Zhuang J, Huang H, Jiang S, Liang J, Liu Y, Yu, X. A generalizable and interpretable model for mortality risk stratification of sepsis patients in intensive care unit. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2023; 23(1), 185.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** This study was conducted on electronic bibliometric data obtained from the WoS database and did not include any patient data, an ethics committee or institutional review approval was not required.

**Informed Consent:** This study did not require informed consent.

**Authorship Contributions:** Concept: EO, BE. Design: EO, BE. Supervision: BE. Resources: EO, BE. Materials: EO, BE. Data Collection and/or Processing: EO, BE. Analysis and/or Interpretation: EO, BE. Literature Search: EO, BE. Writing Manuscript: EO, BE. Critical Review: BE.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Acknowledgement:** This study has been supported by the grant of Izmir Katip Celebi University Scientific Research Projects Coordination Unit, Project No: 2024-TYL-SABE-0011.

A brief excerpt from this study was presented as an oral presentation at the 1st International Data Analytics Congress on July 30, 2024, in Izmir, Türkiye.

Research Article / Araştırma Makalesi

40-70 Yaş Grubu Erkekler Arasında Prostat Kanseri Bilgi Düzeyi ve Benlik Saygısı Düzeyinin Değerlendirilmesi

*Evaluation of Prostate Cancer Knowledge and Self-Esteem Levels Among Men Aged 40-70 Years*

Bengisu Karagöz, Alaettin Ünsal, Didem Arslantaş, Mine Tepetaş, Selva Dilan Gölbaşı Koç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Abstract:** According to the Global Cancer Statistics 2018 Report, prostate cancer is the 2nd most common type of cancer among men in the world. One of the important factors affecting participation in examinations for early diagnosis of this disease, which can be cured with early diagnosis and effective treatment, is the level of knowledge of individuals about prostate cancer. Self-esteem level has an important place among the factors thought to be related to the level of knowledge about prostate cancer. The study is a cross-sectional study conducted in men aged 40-70 years who applied to Eskişehir Osmangazi University Health Practice and Research Hospital between 01.09.2023- 31.10.2023. The study group consisted of 495 patients. 'Prostate Cancer Screening Information Scale' was used to evaluate the level of prostate cancer knowledge and 'Rosenberg Self-Esteem Scale (RBSÖ)' was used to determine the level of self-esteem. Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test and Spearman Correlation analysis were used for analyses. A significance value of  $p \leq 0.05$  was accepted. The ages of the patients ranged between 40-70 years with a mean of  $53.9 \pm 8.5$  years. The scores obtained from the Prostate Cancer Screening Information Scale ranged between 3 and 11, with a mean score of  $6.6 \pm 1.8$  (median: 7.0). It was found that the scores obtained from the scale were higher in those who were in the age group of 60 and over, who had previously had a prostate examination, who had previously had information about prostate cancer, who had previously heard about the PSA test, and who had previously been examined for prostate cancer. It was found that there was no relationship between the scores obtained from the Prostate Cancer Screening Information Scale and the scores obtained from the Self-esteem Scale ( $r=0.073$ ;  $p=0.106$ ). It can be said that the patients' knowledge about prostate cancer is at a moderate level. No correlation was found between the level of prostate cancer knowledge and the level of self-esteem. It may be useful to carry out informative studies to increase the level of prostate cancer knowledge.

**Keywords:** Prostate cancer, Self-esteem, Prostate cancer knowledge

**Özet:** Prostat kanseri, Global Kanser İstatistikleri 2018 Raporuna göre dünyada erkekler arasında en sık görülen 2. kanser türüdür. Erken teşhis ve etkili tedavi ile iyileşme sağlanabilen bu hastalığın erken tanısı için yapılan muayenelere katılımı etkileyen önemli faktörlerden biri bireylerin prostat kanseri hakkındaki bilgi düzeyleridir. Prostat kanseri hakkında bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen faktörler arasında benlik saygısı düzeyinin önemli bir yeri vardır. Çalışma, 01.09.2023– 31.10.2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 40-70 yaş grubu erkeklerde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışma grubu 495 hastadan oluşmuştur. Prostat kanseri bilgi düzeyinin değerlendirilmesinde "Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği", benlik saygısı düzeyinin belirlenmesinde ise "Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ)" kullanılmıştır. Analizler için Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Kolmogrov-Smirnov analizi kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi. Hastaların yaşları 40-70 arasında değişmekte olup, ortalama  $53,9 \pm 8,5$  yıl idi. Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden alınan puanlar 3- 11 arasında değişmekte olup, ortalama  $6,6 \pm 1,8$  (ortanca: 7,0) puandır. Ölçekten alınan puanların 60 ve üzeri yaş grubunda olanlarda, daha önce prostat muayenesi yaptırılanlarda, önceden prostat kanseri hakkında bilgi sahibi olanlarda, daha önce PSA testini duyanlarda, önceden prostat kanseri ile ilgili muayene olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden alınan puanlar ile RBSÖ'nden alınan puanlar arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $r=0.073$ ;  $p=0.106$ ). Hastaların prostat kanseri hakkındaki bilgilerinin orta düzeyde olduğu söylenebilir. Prostat kanseri bilgi düzeylerinin artırılması için bilgilendirme çalışmalarının yapılması faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat Kanseri, Benlik Saygısı, Prostat Kanseri Bilgi Düzeyi

**ORCID ID of the authors:** BK. [0009-0007-2092-2044](https://orcid.org/0009-0007-2092-2044), AÜ. [0000-0001-8353-1605](https://orcid.org/0000-0001-8353-1605), DA. [0000-0002-5263-3710](https://orcid.org/0000-0002-5263-3710), SDGK. [0000-0002-9567-3544](https://orcid.org/0000-0002-9567-3544), MT. [0000-0003-4747-7220](https://orcid.org/0000-0003-4747-7220)

Received 31.05.2024

Accepted 20.09.2024

Online published 27.09.2024

**Correspondence:** Bengisu KARAGÖZ– Department of Public Health, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: [karagozbengisu@gmail.com](mailto:karagozbengisu@gmail.com)

## 1. Giriş

Prostat Kanseri (PCa); prostat hücrelerinin anormal ve kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucu meydana gelen kötü huylu tümöral oluşum olarak tanımlanmaktadır. Global Kanser İstatistikleri 2018 Raporuna göre tüm dünyada erkekler arasında akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türünün prostat kanseri olduğu bilinmektedir. Her yıl konulan yeni kanser tanılarının %7,1'ini oluşturmakta ve kansere bağlı ölümlerin %3,8'ine neden olmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre Türkiye'de bir yılda yeni tanı alan kanser vakalarının %13'ünü PCa'i oluşturmaktadır (2). Ülkemizde nedene bağlı ölümlerde iyi huylu ve kötü huylu tümörler %15,2 ile ikinci sırada yer almaktadır (3). Kırk yaşından küçük erkeklerde PCa gelişme ihtimali 1/10000 iken artan yaşla birlikte sıklık 1/8'lere kadar çıkabilmektedir (4). Yakın akrabalarında PCa tanısı olanlarda, beyaz ırka kıyasla, benzer şartlarda yaşayan siyahilerde PCa riski daha yüksektir (5). Ayrıca korunma yöntemlerinden vazektomiye tercih edenlerde; HIV, HPV, sifiliz ve gonoreden biriyle enfekte olanlarda riskin arttığı bilinmektedir (6,7). Çevresel kadmiyum maruziyeti ve sigara kullanımı da PCa nedenleri arasında sayılmaktadır (8). ABD'de 2020 yılında kanserlerin toplam maliyetinin 157.8 milyar dolara yaklaştığı, PCa'nın ise bu listede 4. sırada yer aldığı bilinmektedir (9).

Prostat kanseri ilk evrelerde asemptomatiktir ancak ilerleyen evrelerde üretrada tıkanmaya bağlı şikayetler ya da metastazlara bağlı ağrı ve anemi gibi semptomlar görülebilmektedir (10). Prostat kanseri erken tanısı için yapılan muayenelerle erken teşhisi ve etkili tedavi ile iyileşmesi sağlanabilen bir hastalıktır. Prostat kanseri erken tanısı için yapılan muayenelerde arasında serum prostat spesifik antijen (PSA) veya digital rektal muayene gibi yöntemler bulunmaktadır. Kesin tanı ise ultrason eşliğinde yapılan biyopsi ile konulmaktadır (11). Prostat kanseri hakkında bilgi düzeyi yükseldikçe erken tanısı için yapılan muayenelere katılımın, erken tanı ihtimali ve tedaviye uyumun arttığı bilinmektedir (12). Ülkemizde erkeklerin 1/4'ünün PCa erken tanısı için muayene yaptırdığı, 1/3'ünün ise

gelecekte PCa erken tanısı için muayene yaptırmayı düşündüğü raporlanmıştır (13). Bireylerin PCa erken tanısı için yapılan muayenelere katılımlarını etkileyen diğer faktörleri inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (14-16). Prostat kanseri erken tanısı için yapılan muayenelere katılımın artan yaşla, yüksek sağlık motivasyonu ve yarar algısı ile arttığı gösterilmiştir (14). Prostat kanseri erken tanısı için yapılan muayeneleri olmaktan kaçınmayı ise bilgi düzeyinin düşük olması, korku, utanma gibi faktörlerin etkilediği bildirilmiştir (13,17,18).

Prostat kanseri bilgi düzeyleri ile ilişkili faktörler arasında daha önce prostat sorunu yaşamış olmak, prostat muayenesi yaptırmış olmak, ailesinde PCa tanısı almış bireye sahip olmak ve PCa erken tanısı için yapılan muayeneleri yaptırmayı istemek gibi değişkenler olduğu bilinmektedir (19, 20). Bu değişkenlerden birisi de benlik saygısı düzeyidir. Benlik saygısı düzeyinin diğer kanserlerle ilgili bilgi düzeyini etkilediği gibi PCa ile ilgili bilgi düzeyini de etkilemesi beklenmektedir (21). Benlik saygısı, bireyin kendisine dair pozitif veya negatif değerlendirme ve tutumlarının hepsini, bireyin duygu ve düşüncelerinin tamamını kapsayacak şekilde tanımlanmaktadır. Bireyin kendini değerlendirmesiyle ulaştığı yargı benlik saygısı düzeyi üstünde belirleyicidir. Rosenberg'e göre yüksek benlik saygısı kendini değerli bulmayı ve kendine saygıyı içerirken düşük benlik saygısı ise kendini reddetmeyi ve kendini küçümsemeyi ifade eder (22). Benlik saygısı düşük olan bireylerin yaşam kalitelerinin de düşük olduğu ayrıca sağlık sorunlarını tanımada, sağlık hizmetlerine başvurmada ve tedaviye uyumda zorluklar yaşayabildikleri bilinmektedir (23,24). Bu nedenle benlik saygısı yüksek bireylerin sağlıkla ilgili konularda bilgi düzeylerinin daha yüksek olması beklenebilir.

Literatürde PCa bilgi düzeyi ile benlik saygısı arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran 40-70 yaş grubu erkek hastaların PCa

hakkındaki bilgi düzeylerinin saptanması, PCa bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin incelenmesi ve benlik saygısı düzeylerinin değerlendirmesi amacıyla yapılmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışma, 01.09.2023 – 31.10.2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 40-70 yaş grubu erkek hastalar üzerinde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.09.2023 tarih ve 36 sayılı izni alınmıştır. Veri toplanabilmesi için de hastane başhekimliğinden yazılı izin alınmıştır.

Çalışmamızda veri toplamak için literatürden de faydalanılarak hazırlanan bir anket form kullanılmıştır (25,26). Anket form hastaların bazı sosyodemografik özelliklerini (yaşı, medeni durumu, öğrenim durumu, aile gelir durumu, sigara içme durumu, alkol tüketme alışkanlığı, düzenli fiziksel egzersiz yapma durumu, hekim tanılı sürekli ilaç kullanımını gerektiren herhangi bir hastalık öyküsü), prostat kanseri bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenleri (daha önce prostat muayenesi öyküsü, daha önce herhangi bir prostat hastalığı tanısı alma öyküsü, ailede veya yakın çevrede prostat kanseri tanısı alan birey varlığı, ailede veya yakın çevrede prostat kanseri nedeniyle ölen birey varlığı, daha önce prostat kanseri hakkında bilgi edinme durumu, daha önce prostat kanserine yönelik bir etkinliğe katılma durumu, daha önce PSA testini duyma durumu, daha önce prostat kanseri erken tanısı için muayene yaptırma öyküsü ve yapılan testin adı, prostat kanseri erken tanısı için yapılan muayene yapılmama nedeni ve Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği ile Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ)'nin sorularını içermektedir.

Bu çalışmada ulaşılmaması gereken minimum hasta sayısı 471 olarak hesaplandı (prostat kanseri bilgisine sahip olma %50, hata payı %5 ve güven aralığı %97). Veri toplama sürecinde hastaneye herhangi bir nedenle

başvuran erkek hastalarla hastane poliklinik bekleme alanlarında görüşülerek çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerin sözlü onamları alındı. Daha sonra önceden hazırlanmış olan anket formlar yüz yüze görüşme yöntemiyle hastalar tarafından dolduruldu. Bu işlem yaklaşık olarak 10-15 dakika sürdü. Çalışmaya katılmayı kabul eden 495 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmamızda hastaların prostat kanseri ile ilgili bilgi düzeylerinin belirlenmesi için "Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği" kullanılmıştır. Bu ölçek Weinrich ve arkadaşları tarafından 2004 yılında geliştirilmiş olup, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2011 yılında Çapık ve Gözüm tarafından yapılmıştır (27,28). Ölçek, 12 bilgi sorusundan oluşmakta olup, sorulara verilen yanıtlar evet, hayır ve bilmiyorum şeklindedir. Sorulara verilen her bir doğru yanıt 1 puan olarak değerlendirilir. Ölçekte yer alan 3, 8, 9 ve 10. sorular ters puanlanır. Ölçekten alınabilecek puanlar 0- 12 arasında değişmekte olup, alınan puanların artması prostat kanseri bilgi düzeyinin arttığı anlamına gelir.

Hastaların benlik saygısı düzeyleri RBSÖ ile değerlendirilmiştir. Bu ölçek, 1963 yılında Rosenberg tarafından geliştirilmiş olup, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1986 yılında Çuhadaroğlu tarafından yapılmıştır (22,29). Ölçek, 4'lü Likert tipinde 10 sorudan oluşmaktadır. Sorulardan 5'i (3, 5, 8, 9 ve 10.) ters kodlanmaktadır. Sorulara verilen yanıtlar "Tamamen katılıyorum" 1 puan, "Katılıyorum" 2 puan, "Katılmıyorum" 3 puan ve "Hiç katılmıyorum" 4 puan şeklindedir. Ölçekten alınabilecek puanlar 10-40 arasında değişmekte olup alınan puanlar arttıkça benlik saygısı düzeyi azalmaktadır.

Ailenin gelir durumu hastaların kendi değerlendirmelerine göre iyi-orta-kötü olarak değerlendirilmiştir. Günde en az 1 sigara içenler sigara içiyor olarak, haftada en az 1 kez alkol tüketenler (30 g etanol) alkol içicisi olarak değerlendirilmiştir. Günde 1 saat tempolu yürüyüşe denk egzersiz yapanlar fiziksel egzersiz yapıyor olarak değerlendirilmiştir. Doktor tarafından tanısı

konulmuş ve ilaç kullanmayı gerektirecek herhangi bir kronik hastalığı olanlar kronik hastalığı var kabul edilmiştir.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (v15) İstatistik Paket Programında değerlendirildi. Ölçülebilir verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Analizler için Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

### 3. Bulgular

**Tablo 1.** Çalışma grubundakilerin Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden aldıkları puanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Bazı Sosyodemografik Özellikler	n	%	Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği Puanı Median (Min-Max)	Test değeri z / KW; p
<b>Yaş grubu</b>				
49 ve altı	160	32,3	6,0 (3,0-11,0)	<b>8,413; 0,015</b>
50-59	198	40,0	7,0 (3,0-10,0)	
60 ve üstü*	137	27,7	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Medeni durumu</b>				
Evli	432	87,3	7,0 (3,0-11,0)	1,663; 0,960
Evli değil	63	12,7	6,0 (3,0-10,0)	
<b>Öğrenim durumu</b>				
Ortaokul ve altı	168	33,9	7,0 (3,0-10,0)	2,921; 0,232
Lise	141	28,5	7,0 (3,0-11,0)	
Üniversite	186	37,6	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Aile gelir durumu</b>				
İyi	99	20,0	7,0 (3,0-10,0)	2,162; 0,339
Orta	346	69,9	7,0 (3,0-11,0)	
Kötü	50	10,1	6,0 (3,0-10,0)	
<b>Sigara içme durumu</b>				
İçiyor	206	41,6	7,0 (3,0-11,0)	0,279; 0,780
İçmiyor	289	58,4	7,0 (3,0-10,0)	
<b>Alkol tüketme alışkanlığı</b>				
Yok	401	81,0	7,0 (3,0-11,0)	0,912; 0,362
Var	94	19,0	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Düzenli fiziksel egzersiz yapma durumu</b>				
Yapmıyor	260	52,5	7,0 (3,0-11,0)	1,681; 0,093
Yapıyor	235	47,5	7,0 (3,0-10,0)	
<b>Sürekli ilaç kullanmayı gerektiren herhangi bir hastalık öyküsü</b>				
Var	253	51,1	7,0 (3,0-11,0)	0,186; 0,853
Yok	242	48,9	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Toplam</b>	<b>495</b>	<b>100,0</b>	<b>7,0 (3,0-11,0)</b>	

Katılımcılardan 138'i (%27,9) daha önce en az 1 kez prostat muayenesi olduğunu, 76'sı (%15,4) herhangi bir prostat hastalığı tanısı aldığını ve 107'si (%21,6) ailesi ya da yakın çevresinde prostat kanseri tanısı alan birinin olduğunu bildirdi. Hastalardan 319'u (%64,4) daha önce prostat kanseri hakkında bilgi aldığını, 154'ü (%31,1) PSA testini

Çalışma grubunu oluşturanların yaşları 40-70 arasında değişmekte olup, ortalama  $53,9 \pm 8,5$  yıl idi. Katılımcıların 432'si (%87,3) evli, 186'sı (%37,6) üniversite mezunudur. Aile gelir durumunun orta düzeyde olduğunu bildirenlerin sayısı 346 (%69,9) idi. Hastaların Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden aldıkları puanlar 3- 11 arasında değişmekte olup, ortalama  $6,6 \pm 1,8$  (ortanca: 7,0) puandır. Çalışma grubundakilerin Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden aldıkları puanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

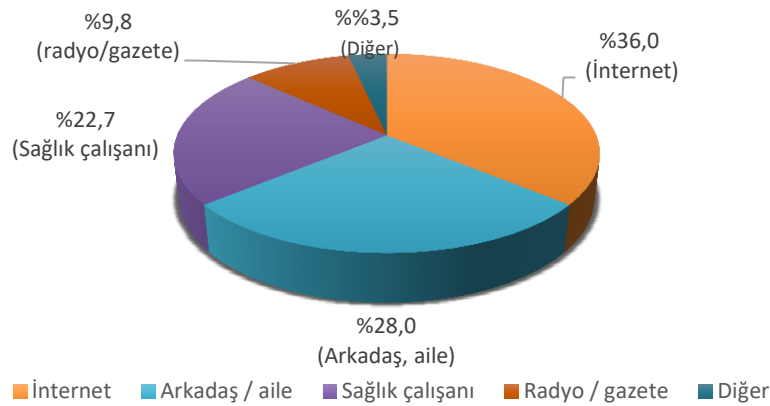
duyduğunu, 95'i (%19,2) daha önce prostat kanseri için herhangi bir erken tanı testi yaptırdığını beyan etti. Çalışma grubundakilerin Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden aldıkları puanların prostat kanseri bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Çalışma grubunu oluşturanların Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden aldıkları puanların prostat kanseri bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlere göre dağılımı

Prostat Kanseri Bilgi Düzeyi ile İlişkili Değişkenler	n	%	Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği Puanı Median (Min-Max)	Test değeri z / KW; p
<b>Daha önce prostat muayenesi öyküsü</b>				
Yok	357	72,1	7,0 (3,0-11,0)	<b>2,305; 0,021</b>
Var	138	27,9	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Daha önce herhangi bir prostat hastalığı tanısı alma öyküsü</b>				
Yok	419	84,6	7,0 (3,0-11,0)	0,514; 0,607
Var	76	15,4	7,0 (3,0-10,0)	
<b>Ailesi / yakın çevresinde prostat kanseri tanısı alan birey varlığı</b>				
Yok	388	78,4	7,0 (3,0-11,0)	1,104; 0,270
Var	107	21,6	7,0 (3,0-10,0)	
<b>Ailesi / yakın çevresinde prostat kanseri nedeniyle ölen birey varlığı</b>				
Yok	439	88,7	7,0 (3,0-11,0)	1,134; 0,257
Var	56	11,3	7,0 (3,0-10,0)	
<b>Daha önce prostat kanseri hakkında bilgi alma durumu</b>				
Almayan	176	35,6	7,0 (3,0-10,0)	<b>1,916; 0,050</b>
Alan	319	64,4	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Daha önce prostat kanserine yönelik herhangi bir etkinliğe katılma durumu</b>				
Katılmayan	487	98,4	7,0 (3,0-11,0)	0,081; 0,936
Katılan	8	1,6	7,0 (5,0-8,0)	
<b>Daha önce PSA testini duyma durumu</b>				
Duymayan	341	68,9	6,0 (3,0-11,0)	<b>3,704; 0,001</b>
Duyan	154	31,1	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Daha önce prostat kanseri için herhangi bir erken tanı testi yaptıрма öyküsü</b>				
Yok	400	80,8	6,5 (3,0-11,0)	<b>3,978; 0,001</b>
Var	95	19,2	7,0 (3,0-11,0)	
<b>Toplam</b>	<b>495</b>	<b>100,0</b>	<b>7,0 (3,0-11,0)</b>	

Çalışma grubundakilerden 176'sı (%35,6) prostat kanseri hakkında herhangi bir bilgisi olmadığını bildirdi. Prostat kanseri hakkında bilgisi olanların ise bilgi edinme kaynakları en çok sırasıyla; internet (%36,0), arkadaş / aile

(%28,0) ve sağlık çalışanları (%22,7) idi. Hastalardan prostat kanseri hakkında bilgisi olanların bilgi edinme kaynaklarının dağılımı Grafik 1'de verilmiştir.

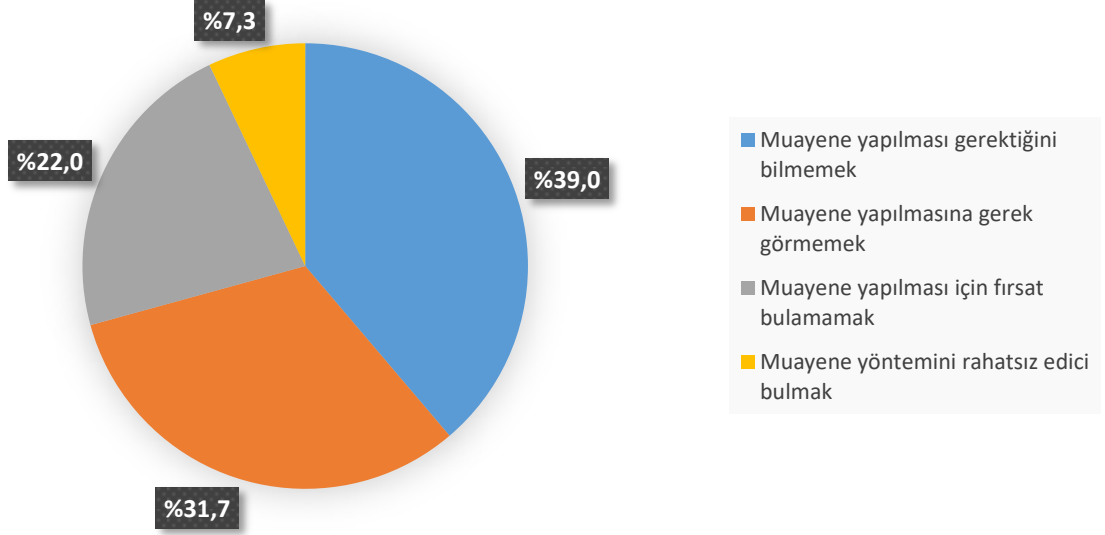


\*Sayılar verilen yanıtlar üzerinden değerlendirilmiştir.

**Grafik 1.** Çalışma grubundakilerden prostat kanseri hakkında bilgisi olanların bilgi edinme kaynaklarının dağılımı

Katılımcılardan 63'ü (%50,0) PSA testi, 33'ü (%26,2) ultrasonografi, 30'u (%23,8) ise rektal tuşe yöntemi ile prostat kanserine yönelik muayene yapıldığını bildirdi. Çalışma grubunda PCa tanısı için herhangi bir

muayene yaptırmadığını bildirenlerin sayısı 400 (%80,8) idi. Çalışma grubunda PCa tanısı için herhangi bir muayene yaptırmayanların muayene olmama nedenlerinin dağılımı Grafik 2'de verilmiştir.



\*Sayılar verilen yanıtlar üzerinden belirtilmiştir.

**Grafik 2.** Çalışma grubunda PCa tanısı için herhangi bir muayene yaptırmayanların muayene olmama nedenlerinin dağılımı

Hastaların Benlik Saygısı Ölçeği'nden aldıkları puanlar 11-40 arasında değişmekte olup, ortalama  $32,0 \pm 4,1$  (ortanca: 31,0) puan idi. Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği'nden alınan puanlar ile Benlik Saygısı Ölçeği'nden alınan puanlar arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $r=0,073$ ;  $p=0,106$ ).

İleri analizde prostat kanseri bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu saptanan değişkenlerden daha önce PSA testini duyma durumu ile daha önce

prostat kanseri için herhangi bir erken tanı testi yaptırmama öyküsünün yordayıcı olduğu saptanmıştır. Prostat kanseri bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu saptanan değişkenlerle (yaş grubu, daha önce prostat kanseri hakkında bilgi alma durumu, daha önce PSA testini duyma durumu, daha önce prostat kanseri için herhangi bir erken tanı testi yaptırmama öyküsü) oluşturulan çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Prostat kanseri bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu saptanan değişkenlerle oluşturulan çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Prostat Kanseri Taramaları Bilgi Ölçeği puanı			
	Std. $\beta$	Un-Std. $\beta$	95% CI*	p
Yaş grubu	0,067	0,158	-0,056-0,373	0,148
Daha önce prostat kanseri hakkında bilgi edinme durumu	0,034	0,130	-0,313-0,473	0,457
Daha önce PSA testini duyma durumu	0,116	0,456	0,079-0,833	<b>0,018</b>
Daha önce prostat kanseri için herhangi bir erken tanı testi yaptırmama öyküsü	0,100	0,463	0,006-0,920	<b>0,047</b>
R <sup>2</sup>	0,049			<b>0,001</b>
F	6,277			

#### 4. Tartışma

Prostat kanseri bilgi düzeyi yüksek olanlarda PCa erken teşhisi ve tedavisi ihtimalinin daha yüksek olması olasıdır. Benlik saygısı düzeyinin diğer kanserlerin taramalarına olduğu gibi PCa erken tanı muayenelerine de katılımı arttırdığı düşünülmektedir (30). Bu çalışmada erkeklerin prostat kanseri bilgi düzeylerini tespit edilmesi, ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin ve benlik saygısı düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın bulgularına göre çalışma grubunu oluşturan erkeklerin PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin orta olduğu söylenebilir. Hevey ve arkadaşlarının İrlanda'da ve Jemal ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları iki çalışmada erkeklerin PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin yüksek olduğu raporlanmıştır (31,32). Ceyhan ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan çalışmada ise PCa ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğu raporlanmıştır. Morrison ve arkadaşlarının Jamaika'da yaptıkları bir çalışmada Jamaikalı erkeklerin PCa ile ilgili bilgilerinin orta düzeyde olduğu raporlanmıştır (33). Çeşitli çalışmalarda bildirilen farklı sonuçların nedenleri arasında çalışmaların farklı sosyokültürel düzeylerdeki topluluklarda yapılmış olması olabilir.

İleri yaşlarda erkeklerde prostat hastalıkları görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (34). Bu durum bireylerin prostatla ilgili daha çok araştırma yapmaları ve duyarlılıklarının artması sonucu prostat hastalıkları ile ilgili bilgi düzeylerinin de artmasına yol açabilir. Bu çalışmada 60 yaş ve üzeri gruptaki erkekler arasında PCa ile ilgili bilgi düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. İleri analizde ise bu farkın anlamlılığını yitirdiği gösterildi. Yapılan bazı çalışmalarda da 60 yaş ve üzeri gruptaki erkekler arasında PCa ile ilgili bilgi düzeyinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (35,36). Agho ve Lewis'in yaptıkları bir çalışmada ise yaş ilerledikçe erkeklerin PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir (16). Çalışmalardaki farklı sonuçların sebeplerinden biri, çalışmaların farklı sosyoekonomik düzeylerdeki topluluklarda yapılmış olması olabilir.

Çalışmamızda erkeklerin medeni durumu ile PCa ile ilgili bilgi düzeyleri arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Yurtsever ve Gül'ün Türkiye'de 50 ve üzeri yaş grubu erkekler arasında yaptıkları çalışmada PCa ile ilgili bilgi düzeyi ile medeni durum arasında bir fark bulunamadığını bildirmişlerdir (37). Gana ve Pakistan'da yapılan çalışmalarda benzer sonuç rapor edilmiştir (38,39). Bekar bireylerin sağlıkla ilgili bazı konularda evlilere kıyasla bilgi düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir (40,41). Çalışmalardaki farklı sonuçların sebeplerinden biri prostat kanseri tanısı alma riskinin medeni duruma değişmiyor olması olabilir.

Herhangi bir nedenle prostat muayenesi olanların konuyla ilgili duyarlılıkları yüksek olacağı için PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin de daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Bu çalışmada daha önce prostat muayenesi olanların PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ceyhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer sonuç rapor edilmiştir (42). Çapık ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise daha önce prostat muayenesi olanlar ile olmayanlar arasında PCa ile ilgili bilgi düzeyi açısından fark bulunamadığı rapor edilmiştir (28). Yapılan çalışmalarda bildirilen farklı sonuçların nedenlerinden biri çalışmalarda kullanılan ölçüm araçlarının farklı olması olabilir.

Herhangi bir konu hakkında daha önceden bilgisi olanların o konuyla ilgili bilgi düzeylerinin daha yüksek olması olasıdır (43). Sağlıkla ilgili diğer konularda olduğu gibi PCa ile ilgili herhangi bir kaynaktan daha önce bilgi alanların ve daha önce PSA testini duyanların, PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin daha yüksek olması beklenebilir. Çalışmamızda PCa hakkında önceden bilgi sahibi olanların ve PSA testini duyduğunu belirtenlerin PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (her biri için;  $p < 0.05$ ). Yapılan ileri analizde ise PCa hakkında önceden bilgi sahibi olma durumunun anlamlılığını yitirdiği görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda da önceden PSA testini duyduğunu bildirenler arasında PCa ile



ilgili bilgi düzeylerinin daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (13,42).

Prostat kanseri hakkında bilgi düzeyi yüksek olanların erken tanı amacıyla PCa ile ilgili yapılacak muayenelere katılma isteklerinin daha fazla olması beklenen bir durumdur. Çalışma grubunda önceden PCa ile ilgili muayene olduğunu bildirenlerin PCa hakkındaki bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda da PCa bilgi düzeyi yüksek olanların PCa kanseri ile ilgili muayenelere katılımlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (16,38).

Çalışmamızda katılımcılardan PCa ile ilgili bilgi sahibi olanların bilgi edinme kaynakları en çok sırasıyla; internet, arkadaş/aile ve sağlık çalışanı olduğu bulunmuştur. Ceyhan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da PCa ile ilgili bilgi edinme kaynakları arasında ilk sırada internet olduğu bildirilmiştir (42). Waseem ve arkadaşlarının Pakistan'da yaptıkları bir çalışmada ise PCa ile ilgili bilgi edinme kaynakları arasında ilk sırada 'arkadaş/aile' seçeneğinin olduğu rapor edilmiştir (38). Çalışmalarda bildirilen farklı sonuçların nedenlerinden biri, çalışmaların yapıldığı toplumlarda internetin bilgi edinme kaynağı olarak görülmesi ve kullanılması ile ilgili alışkanlıkların farklı olması olabilir.

Prostat kanserine yönelik sık kullanılan muayene yöntemleri arasında PSA, rektal tuşe ve trans rektal ultrasonografik inceleme bulunmaktadır. Çalışmamızda hastalar PCa ile ilgili muayene için en sık tercih ettikleri yöntemler sırasıyla PSA, ultrasonografi, rektal tuşe idi. Yurtsever ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise katılımcıların yarısından fazlasının PCa ile ilgili muayene yöntemi olarak PSA testini tercih ettikleri raporlanmıştır (37). Nagler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hastaların PCa ile ilgili muayene yöntemi olarak en sık kullandıklarının PSA olduğu raporlanmıştır (44). Farklı toplumlardaki benzer sonuçların nedenlerinden biri, erken tanı amaçlı muayene yöntemi olarak PSA'yı kullanmanın hastalar için daha az zahmetli, uygulanabilir olması olabilir. Katılımcıların PCa ile ilgili muayene olmama nedenlerinin başında PCa muayenesi

yapılması gerektiğini bilmemeleri gelmektedir. Ceyhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise katılımcıların PCa ile ilgili muayene olmama nedenlerinin başında PCa ile ilgili muayeneye gerek görmemeleri olduğu raporlanmıştır (42). Nagler ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin PCa ile ilgili muayeneye katılmama nedenlerinin başında muayene yöntemini rahatsız edici bulmaları olduğu raporlanmıştır (44). Çalışmalarda bildirilen farklı sonuçların nedenleri arasında katılımcıların farklı sosyokültürel özelliklere sahip olması bağlamında prostat kanseri erken tanısı için kullanılan yöntemler hakkında yeterli bilgiye sahip olunmaması ve muayene yöntemlerinin rahatsız edici bulunması olabilir.

İnsanların kanser ile ilgili bilgi düzeylerini ve muayenelere katılımlarını etkileyen önemli faktörlerden birinin de bireylerin benlik saygısı düzeylerinin olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda benlik saygısı düzeyi yüksek olan erkeklerin PCa ile ilgili bilgi düzeylerinin de yüksek olması aşikardır (30). Ancak bu çalışmada erkeklerin, PCa hakkındaki bilgi düzeyleri ile benlik saygısı düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Benlik saygısının, bireylerin geleceğe yönelik sağlıklı yaşama motivasyonlarını arttırabilecek önemli bir bileşen olsa da çalışma grubu için prostat kanserine yönelik erken tanı için yapılan muayenelerle ilgili bilgi sahibi olmayı etkileyen temel faktörlerden biri olarak tespit edilemediği söylenebilir.

#### **Kısıtlılık**

Bu çalışmanın kesitsel tipte bir araştırma olması, çalışmanın sadece bir şehirde ve tek bir hastanede gerçekleştirilmesi sınırlılıkları arasında sayılabilir.

#### **5. Sonuç ve Öneriler**

Katılımcıların prostat kanseri ile ilgili bilgilerinin orta düzeyde olduğu söylenebilir. Çalışmada 49 yaş ve altında olanların, daha önce prostat muayenesi yaptırmayanların, daha önce prostat kanseri hakkında bilgi sahibi olmayanların, daha önce PSA testini duymayanların, daha önce prostat kanseri ile ilgili muayene olmayanların PCa bilgi düzeylerinin düşük olduğu saptandı. İleri

analizde ise prostat kanseri bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu saptanan değişkenlerden daha önce PSA testini duyma durumu ile daha önce prostat kanseri için herhangi bir erken tanı testi yaptıрма öyküsünün yordayıcı olduğu saptanmıştır. Hastaların prostat kanseri bilgi düzeyleri ile benlik saygısı düzeyleri arasında ilişki yoktur. Prostat kanseri bilgi düzeyinin

yükseltilmesi için PCa ile ilgili risk grubuna yönelik bilgilendirme çalışmalarının yapılması faydalı olabilir. İki değişken arasındaki bağlantıyı açıklamak amacıyla hazırlanmış fazla sayıda araştırma olmadığından bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration: Cancer Incidence in Five Continents Volume X. *Int J Cancer.* 2015;137(9):2060-71.
3. TÜİK Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679> Erişim:22.02.2024.
4. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin.* 1995;45(1):8-30.
5. Tao Z-Q, Shi A-M, Wang K-X, Zhang W-D. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(5):805-12.
6. Hayes R, Potters L, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson G, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(3):718-25.
7. Adami H-O, Kuper H, Andersson S-O, Bergström R, Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(9):872-5.
8. Brzóska MM, Mezynska M. Environmental exposure to cadmium: a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(4):3211-32.
9. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(5):409-36.
10. İlker G, Sümer B. Temel Üroloji. 4th ed. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 801-822
11. Fair W, Weiss RE. Prostat Hastalıkları ve Tedavisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1999. p. 24-36.
12. Oliver JS. Prostate Cancer Screening Patterns Among African American Men in the South. PhD Dissertation, Byrdine F. Lewis School of Nursing, Atlanta; 2007.
13. Deniz Doğan S, Köse Tosunöz İ. Erkeklerin Prostat Kanseri Taramalarına İlişkin Tutumları ve Bilgi Düzeyleri. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal.* 2022;5(3):651-63.
14. Demirbaş N, Onmaz M. Sağlık İnanç Modeli ile Erkeklerin Prostat Kanseri Taramalarına İlişkin İnanç ve Algı Düzeyleri ile Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Türk Aile Hekimliği Dergisi.* 2021;25(4):137-44.
15. Ekin RG, Zorlu F. Türkiye verilerine göre prostat kanseri taraması yapılmalı mı? *Üroonkoloji Bülteni.* 2013;12(2):71-5.
16. Agho AO, Lewis MA. Afro-Amerikalılar arasında prostat kanseri hakkında gerçek ve algılanan bilginin korelasyonları. *Kanser Hemşireliği Dergisi.* 2001;24(3):165-71.
17. Cunich M, Connell O, Salkeld D, Sitas G, Smith F, Weber DP. Geniş bir Avustralya çalışmasında, kendi bildirdiği mamogram, gaitada gizli kan testi ve prostat spesifik antijen testi kullanımının sosyodemografik ve sağlıkla ilgili belirleyicileri. *BMC Public Health.* 2013;13(1).
18. Fukushima W, Kondo K, Matsunaga I, Nakayama T, Ohfuji S, Tabuchi T. Prostat kanseri taramasına katılımın belirleyicileri. *Cancer Sci.* 2015;106(1):108-14.
19. Banks PJ, Bloom JR, Chang S, Oakley-Girvans I, Stewart SL. Aile öyküsü, algılanan risk ve Afro-Amerikalı erkeklerde prostat kanseri taraması. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention.* 2006;15(11):2167-73.
20. Jacobs LA. Kolorektal kanserli bireylerin birinci derece akrabalarının sağlık inançları ve sağlık bakımı ziyaretlerine katılımı:

- Nüfusa dayalı bir araştırma. *Cancer Nursing*. 2002;25(4):251.
21. Harputlu D. Kadın mahkumlarda benlik saygısı ve kendi kendine meme muayenesi ilişkisi Yüksek lisans tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ege Üniversitesi. 2005.
  22. Rosenberg M. Benlik saygısının ölçümü. *Toplum ve Ergenlerin Benlik İmajı*. Princeton, New Jersey, ABD: Princeton Üniversitesi Yayınları; 1965. s. 16–36.
  23. Büyüksirin M, Utkaner G, Yılmaz U ve diğerleri. Tüberküloz olgularında kaygı (anksiyete) ve depresyonun incelenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1997; 45:199-204.
  24. Hussein S, Ismail TAT, Razali SM. Şizofreni hastalarında algılanan damgalama ve öz saygı. *Uluslararası Tıp Dergisi*. 2010;17:255-60.
  25. Adibe MO, Aluh DO, Isah A, Anosike C. Knowledge, attitudes and perceptions of prostate cancer among male staff of the University of Nigeria. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(7):1961–6.
  26. Appleton L, Wyatt D, Perkins E, Parker C, Crane J, Jones A, et al. The impact of prostate cancer on men's everyday life: The impact of prostate cancer on men's everyday life. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24(1):71–84.
  27. Weinrich SP, Seger R, Miller BL, Davis C, Kim S, Wheeler C, et al. Knowledge of the limitations associated with prostate cancer screening among low-income men. *Cancer Nurs*. 2004;27(6):442–53.
  28. Çapık C, Gözüm S. Turkish adaptation of the knowledge about prostate cancer screening questionnaire. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2011;14:253–8.
  29. Çuhadaroğlu, F. (1986). Adölesanlarda Benlik Saygısı. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı.
  30. Çam O, Gümüş AB. Kadınların serviks kanseri için erken tanı tutumları ile benlik saygısı, beden algısı ve umutsuzluk düzeyleri arasındaki ilişkiler. *Nobel Med J*. 2011;7(3).
  31. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA*. 2015;314(19):2054.
  32. Hevey D, Pertl M, Thomas K, Maher L, Chuinneagáin SN, Craig A. The relationship between prostate cancer knowledge and beliefs and intentions to attend PSA screening among at-risk men. *Patient Educ Couns*. 2009;74(2):244–9.
  33. Morrison BF, Aiken WD, Mayhew R, Gordon Y, Odedina FT. Prostate cancer knowledge, prevention, and screening behaviors in Jamaican men. *J Cancer Educ*. 2017;32(2):352–6.
  34. Chance of getting prostate cancer by age U.S. 2017-2019. Statista. <https://www.statista.com/statistics/422269/chance-of-getting-prostate-cancer-us-by-age/>. Erişim: 02.02.2024.
  35. Al-Azri M, Al-Hinai AS, Al-Ghafri MH, Panchatcharam SM. Knowledge and awareness of prostate cancer among Omani men attending a teaching hospital. *J Cancer Educ*. 2020;35(5):1002–10.
  36. Morlando M, Pelullo CP, Di Giuseppe G. Prostate cancer screening: Knowledge, attitudes and practices in a sample of men in Italy. A survey. *PLoS One*. 2017;12(10):0186332.
  37. Gül A, Yurtsever E. Evaluating the relationship between knowledge and attitude of men above 50 years of age towards prostate cancer and healthy lifestyle behaviors. *Turk Klin J Nurs Sci*. 2021;13(2):196–203.
  38. Waseem Y, Jatoti NN, Khan BA, Butt SJ, Wasif KU, Mirza N. Knowledge and perception regarding prostate cancer among men in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(1):194–8.
  39. Yeboah-Asiamah B, Yirenya-Tawiah D, Baafi D, Ackumey MM. Perceptions and knowledge about prostate cancer and attitudes towards prostate cancer screening among male teachers in the Sunyani Municipality, Ghana. *Afr J Urol*. 2017;23(3):184–91.
  40. Duralı Ö. Yetişkin kadın bireylerde beslenme bilgi düzeyinin ve beslenme durumunun saptanması. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
  41. Yılmaz, B., & Çalışkan, D. (2015). Bir hastanede çalışan hemşirelerin çocuk ihmal ve istismarına yönelik bilgi ve yaklaşımlarının incelenmesi. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 4(2), 78-89.
  42. Ceyhan Ö, Görüş S, Demirtaş A, Kiliç Z. Knowledge levels of male patients about prostate cancer screening. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;20(2):184–91.
  43. Ünsal A, Tözün M. Lise Öğrencilerinin Hepatit B Bilgi Düzeyi-Eskişehir. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2012;11(5) 609-19.
  44. Nagler HM, Gerber EW, Homel P, Wagner JR, Norton J, Lebovitch S, et al. Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology*. 2005;65(6):1137–40.

**Etik Bilgiler**

**Etik İzni:** Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar no:36 Tarih: 27.09.2023)

**Onam:** Yazarlar sözlü onam aldıklarını beyan etmişlerdir.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar Katkı Oranları:** **Bengisu KARAGÖZ:** Hazırlık aşaması, Veri analizi, Rapor yazımı, Literatür taraması, Veri toplanması; **Alaettin ÜNSAL:** Hazırlık aşaması, Veri analizi, Rapor yazımı; **Didem ARSLANTAŞ:** Hazırlık aşaması, Veri analizi; **Mine TEPETAŞ:** Hazırlık aşaması, Veri analizi, Rapor yazımı; **Selva Dilan GÖLBAŞI KOÇ:** Hazırlık aşaması, Veri analizi, Rapor yazımı

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Effect of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width on Postoperative Prognosis

Preoperatif Nötrofil-Lenfosit Oranının ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin İzole Kalp Kapak Ameliyatlarında Postoperatif Prognoza Etkisi

<sup>1</sup>Resul Ekici, <sup>2</sup>Dilek Çetinkaya, <sup>3</sup>Ferda Yaman, <sup>4</sup>Sadettin Dernek

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir, Türkiye

<sup>4</sup>Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Eskişehir, Türkiye

**Abstract:** It has been stated that red blood cell distribution width (RDW) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) have prognostic value in cardiovascular surgery, as well as various clinical conditions. This study aimed to determine whether preoperative NLR and RDW values had an effect on postoperative mortality and morbidity in patients undergoing isolated heart valve surgery.

**Methods:** This study was retrospectively conducted by examining the medical records of patients who underwent isolated heart valve replacement surgery between 2016 and 2020. Preoperative RDW and NLR values, postoperative extubation, mechanical ventilation, intensive care unit stay, and hospital stay, presence of postoperative cerebrovascular disease (CVD) and new-onset atrial fibrillation (AF), and dialysis requirement were recorded. The data of 68 patients were evaluated. In all the patients, the mean preoperative NLR value was  $4.67 \pm 3.67$ , and the mean preoperative RDW value was  $15.06 \pm 2.19$ . The NLR and RDW values were determined as  $4.91$  ( $p=0.756$ ) and  $15.48$  ( $p=0.032$ ); respectively in the patients that developed postoperative AF,  $3.34$  and  $17.56$ , respectively in those that developed postoperative CVD, and  $9.26$  and  $14.93$ , respectively in those that required dialysis. Although preoperative the NLR and RDW values were high among the patients undergoing heart valve replacement surgery, it is not possible to state that these two markers have prognostic value for postoperative adverse events in this patient population.

**Keywords:** Heart Valve Surgery, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Red Blood Cell Distribution Width

**Özet:** Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) ve nötrofil-lenfosit oranının (NLR), çeşitli klinik durumlar yanında kardiyovasküler cerrahide prognostik değere sahip olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, izole kalp kapak ameliyatı geçiren hastalarda preoperatif NLR ve RDW değerinin postoperatif mortalite ve morbiditede etkisi olup olmadığını gözlemlemeyi amaçladık. Bu çalışma 2016-2020 tarihleri arasında izole kalp kapak replasman cerrahisi uygulanan hastaların tıbbi kayıtlarının geriye dönük incelenmesi ile oluşturulmuştur. Ameliyat öncesi RDW ve NLR değerleri, ameliyat sonrası ekstübasyon, mekanik ventilasyon, yoğun bakım kalış ve hastanede kalış süreleri, ameliyat sonrası serebrovasküler hastalık (SVH) ve yeni başlayan atriyal fibrilasyon (AF) varlığı ve diyaliz gereksinimi kaydedildi. Toplam 68 hastanın verileri değerlendirildi. Tüm hastaların ameliyat öncesi ortalama NLR değeri  $4,67 \pm 3,67$ , ameliyat öncesi ortalama RDW değeri ise  $15,06 \pm 2,19$  idi. NLR ve RDW değerleri postoperatif AF gelişen hastalarda sırasıyla  $4,91$  ( $p=0,756$ ) ve  $15,48$  ( $p=0,032$ ); postoperatif SVH gelişen hastalarda sırasıyla  $3,34$  ve  $17,56$ ; diyaliz gerektiren hastalarda sırasıyla  $9,26$  ve  $14,93$  olarak belirlendi. Kalp kapak replasman ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi NLR ve RDW değerleri yüksek olmasına rağmen bu iki belirtecin bu hasta popülasyonunda ameliyat sonrası istenmeyen olaylar açısından prognostik değere sahip olduğunu söylemek mümkün değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp Kapak Ameliyatı, Nötrofil-Lenfosit Oranı, Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği

**ORCID ID of the authors:** RE. [0000-0002-0061-9239](https://orcid.org/0000-0002-0061-9239), DÇ. [0000-0002-9320-7005](https://orcid.org/0000-0002-9320-7005), FY. [0000-0001-6847-1720](https://orcid.org/0000-0001-6847-1720), SD. [0000-0002-0865-7694](https://orcid.org/0000-0002-0865-7694)

Received 19.07.2024

Accepted 25..09.2024

Online published 27.09.2024

**Correspondence:** Dilek ÇETİNKAYA- Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir, Türkiye

e-mail: [drdceyhan@gmail.com](mailto:drdceyhan@gmail.com)

## **1. Introduction**

Inflammation and immune response are the essential components in the pathogenesis of many diseases. Red blood cell distribution width (RDW) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) are considered to have prognostic value in a variety of clinical situations, for example type 2 diabetes and acute kidney injury (1,2). RDW is a measure of changes in circulating red blood cell volume and traditionally used to differentiate causes of anemia. Increased RDW, which represents greater heterogeneity in circulating erythrocyte size (anisocytosis), has been reported to be strongly associated with adverse outcomes in patients with chronic heart disease (3). NLR, a marker of host inflammation calculated by dividing the number of neutrophils by lymphocytes, has also been suggested to have the potential to predict survival in various cancers (4).

During cardiac surgery, acute systemic inflammatory response develops due to cardiopulmonary bypass, cardiac arrest, and surgical trauma, and this increased response is known to increase the risk of postoperative complications (5). It has also been reported that NLR and RDW are prognostic in predicting 1 year mortality when used together with traditional factors in patients undergoing percutaneous coronary intervention (6). In light of this information, we planned the current study to determine whether preoperative NLR and RDW values had an effect on postoperative mortality and morbidity in patients undergoing isolated heart valve surgery.

## **2. Materials and Methods**

After obtaining approval from the local ethics committee (2020/43), this study was retrospectively conducted by examining the files of patients aged over 18 years, who underwent elective isolated heart valve surgery from January 1, 2016, through January 1, 2020. Patients with an ejection fraction (EF) below 20%, pulmonary artery pressure (PAP) above 50 mmHg, and diagnosis of atrial fibrillation (AF) or iron deficiency anemia were excluded from the study.

The patients' gender and age, body mass index (BMI), comorbidities [diabetes mellitus, hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-asthma], EF, cross-clamp time, extubation time, mechanical ventilation (MV) requirement, length of stay in the intensive care unit (ICU) and hospital, number of valves replaced, presence of postoperative cerebrovascular disease (CVD) and new-onset AF, and postoperative dialysis requirement were recorded from the patient files, anesthesia records, and perfusion charts, and the preoperative NLR and RDW values were calculated.

Statistics: All the statistical analyses were performed using IBM SPSS v. 25.0. Descriptive statistics in the analyses were expressed as frequency (f) and percentage (%) values. First, the phenotypic characteristics of the patients were examined. Then, the clinical findings of the patients were included in the evaluation. Finally, the relationship between the patients' clinical findings and quantitative variables was examined with the Pearson correlation analysis. The statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

## **3. Results**

A total of 68 patients who met the inclusion criteria were included in the study. The mean age of the patients was  $56.88 \pm 10.04$  years. Of all the patients, 40 (58.8%) were male and 28 (41.2%) were female. The mean BMI was  $28.21 \pm 2.09$ , the mean EF percentage was  $54.29 \pm 10.48$ , and the mean PAP was  $38.09 \pm 10.04$ . When the comorbidities were evaluated, 16 (23.5%) of the patients had diabetes mellitus, 40 (41.2%) had hypertension, and 15 (22.1%) had COPD-asthma (Table 1). The mean preoperative NLR value was  $4.67 \pm 3.67$ , and the mean preoperative RDW value was  $15.06 \pm 2.19$ .

The mean number of valves replaced was  $1.54 \pm 0.63$ . Mitral valve replacement was performed in 20 patients, aortic valve replacement in 16, aortic and mitral valve replacement in 27 and aortic and mitral valve replacement together with tricuspid valve intervention in five. The mean cross-clamp

time of the patients was  $117.31 \pm 34.59$  minutes, mean MV time was  $12.54 \pm 28.36$  hours, mean extubation time was  $11.25 \pm 11.87$  hours, mean length of ICU stay was  $75.49 \pm 36.51$  hours, and mean length of hospital stay was  $9.44 \pm 3.74$  days.

In the postoperative period, 18 (26.48%) patients developed new-onset AF, three (4.42%) patients developed CVD, three (4.42%) patients required dialysis, and 16 (23.53%) patients required MV support for longer than six hours. The preoperative NLR and RDW values of these patients are given in Table 2.

Of the patients who postoperatively developed new-onset AF, nine were female and nine were male. The RDW value of the patients with new-onset AF development was statistically higher compared to the remaining patients ( $15.48 \pm 3.21$ ,  $p = 0.032$ ). The NLR value was also higher in the patients with

new-onset AF development, but this was not statistically significant ( $4.91 \pm 4.06$ ,  $p = 0.756$ ). The mean age ( $63.5 \pm 9.54$ ,  $p = 0.013$ ) and PAP value ( $40.7 \pm 10.23$ ,  $p = 0.132$ ) of these patients were higher than the remaining patients. A strong correlation has been proven between increasing age and postoperative atrial fibrillation, which was also found in this study. PAP value was not statistically significant. However, the mean number of operated valves and the cross-clamp times were found to be statistically similar between the patients with and without new-onset AF (Table 3).

The length of ICU stay had a positive and moderately significant correlation with preoperative RDW ( $p < 0.05$ ) but was not significantly correlated with preoperative NLR ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant correlation between the preoperative NLR and RDW values and postoperative bleeding.

**Table 1.** Demographic and clinical data of the patients

n=68		Mean $\pm$ SD, n-%
Age (year)		56.88 $\pm$ 10.04
Gender	Male/Female	40 (58.8%)/28(41.2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		28.21 $\pm$ 2.09
Comorbidity	DM	16 (23.5%)
	HT	40 (58.8%)
	COPD-Asthma	15 (22.1%)
EF (%)		54.29 $\pm$ 10.48
PAP (mmhg)		38.09 $\pm$ 10.04
MV time (hours)		12.54 $\pm$ 28.36
Extubation time (hours)		11.25 $\pm$ 11.87
ICU stay time (hours)		75.49 $\pm$ 36.51
Hospital stays time (days)		9.44 $\pm$ 3.74

*SD: standard deviation, BMI: body mass index, DM: diabetes mellitus, HT: hypertension, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, EF: ejection fraction, PAP: pulmonary artery pressure, MV: mechanical ventilation, ICU: intensive care unit*

**Table 2.** Postoperative adverse complications

	Preoperative NLR Mean (min-max)	Preoperative RDW Mean (min-max)
New-onset AF (n = 18)	4.91 (1.67-16.6)	15.48 (12.7-20)
CVD (n = 3)	3.34 (2.6- 4.5)	17.56 (12.7- 20)
Dialysis requirement (n = 3)	9.26 (3.4-16.6)	14.93 (14.4 -15.3)
Prolonged ventilation requirement (longer than six hours) (n = 16)	4.62 (2- 14.1)	15.31 (13.4- 20.8)

*NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, RDW: red blood cell distribution width, AF: atrial fibrillation, CVD: cerebrovascular disease*

**Table 3.** Comparison of the patients with and without new-onset AF development

	Patients with new-onset AF (n = 18)	Patients without new-onset AF (n = 40)	P value
<b>RDW</b>	15.48 ± 3.21	14.91 ± 2.02	0.032
<b>NLR</b>	4.91 ± 4.06	4.59 ± 3.52	0.756
<b>Age (year)</b>	63.5 ± 9.54	52.42 ± 10.23	0.013
<b>EF</b>	54.5 ± 10.35	52.22 ± 11.09	0.580
<b>PAP</b>	40.7 ± 10.23	36.68 ± 11.02	0.132
<b>Cross-clamp time (min)</b>	110.27 ± 7.65	119 ± 8.35	0.149
<b>Number of valves replaced</b>	1.39 ± 0.71	1.58 ± 0.67	0.679

*RDW: red blood cell distribution width, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, EF: ejection fraction,*

#### 4. Discussion

Previous data have shown that a high leukocyte count is associated with a worse outcome in coronary heart disease (7), and more prognostic information can be obtained by evaluating the NLR values of patients (8). It has also been suggested that NLR values may reflect the long-term consequences of increased perioperative myocardial damage (7). However, a similar mechanism has not been demonstrated in patients undergoing heart valve replacement surgery. In a previous study investigating the predictive value of NLR in patients with calcific aortic stenosis in which inflammation and calcification are active, the incidence of major adverse cardiac events was reported to be higher among those with an NLR value of >2, and thus the authors concluded that NLR could be used in risk classification in these patients (9). Similarly, in the current study, the NLR value was above 2 in the patients who developed adverse events postoperatively. This value even reached 9.26 among those that required postoperative dialysis.

It has been suggested that RDW is an indicator of the patient's physiological reserve or the ability of cells to defend against strong hypoxia stress. An increased RDW value reflects a low physiological reserve (10). It is, therefore, not surprising that a low reserve increases the risk of complications in cardiac operations involving high stress. In a study evaluating the prognostic role of RDW in patients undergoing cardiac rehabilitation after myocardial revascularization and/or heart valve surgery, it was determined that the cardiovascular death rate increased at RDW values above 13.9% and even tripled at those

above 15 (11). Consistently, we determined that the RDW value was higher in the patients with postoperative adverse events.

In the current study, the rate of AF development after cardiac surgery was recorded as 48.8% after heart valve surgery. It is known that many factors (inflammation, previous cardiac status, age, gender, etc.) are effective in the pathogenesis of AF (12). Although postoperative AF often occurs in the first week after surgery, the highest incidence is seen on the second day. Therefore, it can be stated that the risk of postoperative AF development is high in patients with high preoperative inflammation and oxidative stress. RDW, an indicator of high oxidative stress and inflammation, can be considered as a predictor of postoperative AF (13). In the literature, studies investigating the relationship between high preoperative RDW values and postoperative AF have shown that a high RDW value is an independent factor of AF development (13-15). In our study, the preoperative RDW value was higher in the patients who postoperatively developed new-onset AF, but the mean age of these patients was also higher compared to the remaining cases. Since advanced age is a major risk factor for the development of postoperative AF, it does not seem possible to consider RDW alone as a predictor of postoperative AF in our patients.

There are publications reporting that patients with high RDW values have a higher incidence of stroke, and high RDW values have also been associated with a worse prognosis in patients with an acute stroke



(16,17). Although the exact pathogenesis remains unclear, it has been suggested that high RDW causes impaired microcirculation (18). Duchnowski et al. observed high RDW values in patients who had a stroke after elective heart valve surgery and concluded that a high RDW value was associated with perioperative stroke/transient ischemic attack and mortality (18). In another study investigating the relationship of the preoperative NLR value with 30-day mortality, it was found that patients with NLR > 3.23 had higher postoperative creatinine values, prolonged intubation time and ICU stay, and a higher rate of new-onset neurological conditions. Therefore, the authors stated that NLR might be useful for perioperative risk assessment in patients undergoing cardiac surgery (20). According to our evaluation, three patients had a new-onset stroke and three had kidney failure requiring dialysis. The mean NLR value of the patients that had a stroke was 3.34, which is higher

than reported by Haran et al (20). In addition, the mean RDW value of our patients with a stroke was 17.56. While the NLR value was found to be very high in the three patients with kidney failure requiring dialysis, the RDW values were above the cut-off value determined by Lazzeroni et al (11). Similarly, the length of ICU stay increased with high RDW values, but no such relationship was observed for high NLR.

Our study has certain limitations, including the single-center and retrospective design, small sample size, and the evaluation of only preoperative values.

In conclusion, we determined the preoperative NLR and RDW to be high in the patients that underwent heart valve replacement surgery. However, it is not possible to state that these two inflammatory markers have prognostic value for postoperative adverse events in this patient population.

## REFERENCES

1. Assulyn T, Khamisy-Farah R, Nseir W, Bashkin A, Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(7):e23259
2. Zhu J, Zeng C, Zhang L, Shu S, Liu Y, Chen G, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting adverse outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6:371-381
3. Yamada S, Yoshihisa A, Kaneshiro T, Amami K, Hijioka N, Oikawa M, et al. The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure. *J Arrhythm.* 2020;36:1076-1082
4. Arıman A, Merder E. The prognostic importance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in testicular cancer. *Urologia.* 2021;88:200-205
5. Weedle RC, Da Costa M, Veerasingam D, Soo AWS. The use of neutrophil lymphocyte ratio to predict complications postcardiac surgery. *Ann Transl Med.* 2019;7:778
6. Huo LK, Chen KY, Tse G, Liu T. Association of inflammatory markers based on routine blood with prognosis in patients underwent percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)* 2004;103(19):e38118.
7. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154:995-1002
8. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1638-1643
9. Cho KI, Cho SH, Her AY, Singh GB, Shin ES. Prognostic utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio n adverse clinical outcomes in patients with severe calcific aortic stenosis. *PLoS One.* 2016;11:e1061530
10. Hunziker S, A Cell L, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patient. *Crit Care.* 2012;16:89
11. Lazzeroni D, Moderato L, Marazzi PL, Pallegriano C, Musiari E, Castiglioni P, et al.

- Red blood cell distribution width as a novel prognostic marker after myocardial revascularization or cardiac valve surgery. *Sci Rep.* 2021;11:7889
12. Qureshi M, Ahmed A, Massie V, Marshall E, Harky A. Determinants of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22:329-341
  13. Xin L, Chenghao C, Shuwen H, Shenglin G, Chengxin Z. Association of red blood cell distribution width with post-operative new-onset atrial fibrillation following cardiac valve replacement surgery: a retrospective study. *Biomarkers.* 2022;27: 286-292
  14. Ertaş G, Aydın C, Sönmez O, Erdoğan E, Turfan M, Tasal A, et al. Red cell distribution width predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J.* 2013;47:132-135
  15. Kılıçgedik A, Naser A, Gurbuz AS, Kulahcioglu S, Bakal RB, Unkun T, et al. Red cell distribution width with CHADS2 and CHA2DS2-VASc score is associated with post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The Heart Surgery Forum.* 2018;21 :E170–E174
  16. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci.* 2009;277:103-108
  17. Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Tromb Haemost.* 2012;108:349-356
  18. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkind JM. Association of the red cell distribution width red blood cell deformability. *Adv Exp Biol.* 2013;765:211-216
  19. Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kusmierczyk M, Szymanski P. Red cell distribution width is a prognostic marker of perioperative stroke in patients undergoing cardiac valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25:925-929
  20. Haran C, Gimpel D, Clark H, McCormack DJ. Preoperative neutrophil and lymphocyte ratio as a predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery. *Heart Lung Circ.* 2021;30(3):414-418

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Ethics Committee (43/2020).

**Informed Consent:** This study did not require informed consent.

**Authorship Contributions:** Concept, Design, Data Collection or Processing, Analysis, Literature Search: RE, DÇ. Writing: DÇ. FY, Surgical and Medical Practices: SD

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of Surgical Treatment and Intraoperative Local Steroid Application Outcomes in Granulomatous Mastitis

Granüloamatöz Mastitte Cerrahi Tedavi ve İntrooperatif Lokal Steroid Uygulamasının Sonuçlarının Değerlendirilmesi

<sup>1</sup>Bartu Badak, <sup>1</sup>Ahmet Murat Şendil, <sup>1</sup>Arda Şakir Yılmaz, <sup>2</sup>Mustafa Salıs

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir City Hospital, Department of General Surgery, Eskişehir, Türkiye

**Abstract:** Granulomatous mastitis is a rare benign inflammatory disease of the breast. Although the etiology of granulomatous mastitis is not known exactly, it can be confused with breast cancer due to its findings and appearance. In addition, this disease, which is characterised by inflammation, causes recurrent infections and considerable tissue loss if left untreated. Therefore, diagnosis and early treatment are very important. In our study, we aimed to show the results of intraoperative local steroid administration after surgical resection in the treatment of patients with granulomatous mastitis. In our study, the hospital records and files of 39 patients diagnosed with granulomatous mastitis and treated with surgical treatment and intraoperative local steroid administration were retrospectively analysed. Age, gender, radiological and laboratory findings, surgical methods, postoperative recurrence rates and histopathological features were noted. Success rates were investigated and it was observed that intrathecal steroid treatment given after resection decreased recurrence. As a result, it was concluded that surgical wide or total excision and intraoperative local steroid administration would be the most appropriate treatment for the definitive treatment of granulomatous mastitis. Although abscess drainage and antibiotic treatment is effective in rare cases, surgical treatment should be preferred in chronic and complicated cases.

**Keywords:** Idiopathic, granulomatous mastitis, steroid

**Özet:** Granüloamatöz mastit, memenin nadir görülen benign inflamatuvar hastalıklarından biridir. Granüloamatöz mastit etyolojisi tam olarak bilinmese de bulgular ve görünüm nedeniyle meme kanseri ile karışabilmektedir. Bunun yanında inflamasyonla seyreden bu hastalık tedavi edilmez ise tekrarlayan enfeksiyonlara ve oldukça büyük doku kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle tanı konulması ve erken tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Biz de çalışmamızda granüloamatöz mastitli hastaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon sonrası intraoperatif lokal steroid uygulamasının sonuçlarını göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda granüloamatöz mastit tanısı almış ve cerrahi tedavi ile intraoperatif lokal steroid uygulanmış 39 olgunun hastane kayıtları ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların yaş, cinsiyet, radyolojik ve laboratuvar bulguları, cerrahi yöntemleri, cerrahi sonrası nüks oranları ve histopatolojik özellikleri not edildi. Başarı oranları araştırıldı ve rezeksiyon sonrasında verilen intratekal steroid tedavisinin nüksü azalttığı gözlemlendi. Bunun sonucunda granüloamatöz mastitlerin kesin tedavisi için cerrahi olarak geniş veya total eksizyon ile intraoperatif lokal steroid uygulaması en uygun tedavi olacağı kanaatine varılmıştır. Nadir olgularda apse drenajı ile antibiyotik tedavisi etkin olmakla beraber, kronikleşen ve komplike olmuş vakalarda cerrahi tedavi tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiopatik, granüloamatöz mastit, steroid

**ORCID ID of the authors:** BB. [0000-0003-3465-8719](https://orcid.org/0000-0003-3465-8719), AMS. [0000-0001-6307-5390](https://orcid.org/0000-0001-6307-5390), AŞY. [0000-0003-1269-0814](https://orcid.org/0000-0003-1269-0814), MS. [0000-0002-3085-0087](https://orcid.org/0000-0002-3085-0087)

Received 08.06..2024

Accepted 27.09.2024

Online published 30. 09.2024

**Correspondence:** Arda Şakir YILMAZ- Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: [dr.ardayilmaz@hotmail.com](mailto:dr.ardayilmaz@hotmail.com)

## **1. Introduction**

Granulomatous mastitis (GM) is a rare benign inflammatory disease of the breast, first described by Kessler and Wolloch (1). GM is classified into two types: idiopathic GM (IGM) and specific GM (SGM). Idiopathic GM is defined as GM with an undetermined etiology, while specific GM is a complication secondary to foreign body reactions, bacterial, parasitic, rheumatologic, vasculitic, and fungal diseases (2-4).

The initial clinical manifestation of GM is typically a tender and firm breast mass. As the disease progresses, it presents with local pain, tenderness, inflammation, skin ulcerations and indurations, galactorrhea, abscess formation, and fistulas. In most cases, there is a fixed mass to the skin and retraction of the nipple. This clinical presentation often mimics breast cancer, necessitating biopsy for early and accurate diagnosis (5-8).

IGM usually develops postpartum and has an unknown etiology. However, autoimmune diseases, an excessive immune response secondary to local trauma, oral contraceptive use, local infectious agents (viruses, mycotic, and parasitic infections), and hyperprolactinemia are hypothesized to be potential causes. Diagnosis is made histologically by identifying non-caseating granulomatous inflammation. IGM is unilateral in 75% of cases and rarely causes axillary lymphadenopathy (5-6). There are no pathognomonic findings in breast imaging. While a definitive treatment protocol has not been established, corticosteroid therapy, colchicine, methotrexate, azathioprine, and wide surgical excision are potential treatment options (9-11).

SGM can occur at any age, with sarcoidosis and tuberculosis being the most common causes. In sarcoidosis, histological examination reveals non-caseating granulomas and giant cells. The primary medical treatment is corticosteroids, alongside treatment for the underlying disease, with wide surgical excision necessary for complicated cases (2-4). Breast tuberculosis, although accounting for only 0.1% of all breast diseases, is a treatable condition.

Histologically, it presents with caseous necrosis, epithelioid histiocyte granulomas, and Langhans giant cells. Treatment includes 6-12 months of antituberculosis therapy and wide surgical excision (12-14).

This study aims to determine the efficacy of surgical treatment combined with intraoperative local steroid application in all cases of granulomatous mastitis.

## **2. Materials and Method**

In this study, 39 patients who underwent breast surgery with local steroid application and were histologically diagnosed with granulomatous mastitis at the Department of General Surgery, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hospital, between May 2014 and September 2022, were evaluated retrospectively. All records and files from the patients' initial presentations to their recurrence status within the first year were reviewed. The patients' age, gender, medical history, physical examination findings, radiological and laboratory data, type of surgery, and recurrence were evaluated.

## **3. Results**

The study group included 39 female patients with an average age of 34.49 years (range: 22-57 years) who were treated for granulomatous mastitis between May 2014 and September 2022. Among these, 37 patients had idiopathic granulomatous mastitis, and 2 had tuberculosis mastitis. Five patients were postmenopausal, 7 had never given birth, 25 had given birth within the last 6 years, and 2 were in the lactation period. 18 patients had a history of smoking and 11 patients had a history of alcohol use. Polycystic ovary syndrome was present in 2 patients, hypothyroidism in 6, Wegener's granulomatosis in 1, hyperprolactinemia in 1, hypertension in 8, and diabetes mellitus in 6 patients (Table 1).

The disease was detected in the right breast in 15 patients and in the left breast in 24 patients. At initial presentation, 16 patients had a mass

and purulent discharge, 7 had pain and swelling, and 16 had only a palpable mass.

Ultrasonography generally showed hypoechoic, heterogeneous lesions with unclear borders. There were areas of diffuse edematous and inflammatory changes with ductal ectasia. Mammograms revealed areolar and periareolar skin thickening, irregularly contoured asymmetric glandular opacities. Breast MRI, performed on a single patient, showed abscess formation.

Based on imaging results, six patients with lesions suspicious for malignancy had preoperative biopsy results indicating no malignancy.

Twenty patients underwent segmental mastectomy, 17 underwent excisional biopsy, 1 underwent total mastectomy, and 1

underwent abscess drainage, with all patients receiving intralesional local steroid application during the procedure. Intraoperative cultures were performed for all patients. Culture results showed coagulase-negative staphylococci in 6 patients, diphtheroid bacilli in 4, and *Staphylococcus hominis* in 2, with no growth in other cultures.

Histopathologically, 37 patients were confirmed to have idiopathic granulomatous mastitis, and 2 patients had tuberculosis mastitis.

Postoperatively, cellulitis developed in 3 patients, and negative pressure wound therapy (VAC) was used in 1 patient. Two patients experienced recurrence from the drain site within one year, requiring surgical re-excision. No recurrence was observed in the other patients.

**Table 1.** Demographic Features, Surgical Procedure and Comorbid Diseases.

Variables	n=39	%
<b>Ages (mean/median)</b>	34.49/35	
<b>Smoking history</b>	18	46.15
<b>History of alcohol use</b>	11	28.2
<b>Surgical procedure</b>		
Segmental mastectomy	20	51.28
Excisional biopsy	17	43.58
Abscess drainage	1	2.56
Total mastectomy	1	2.56
<b>Menstrual status</b>		
Pregnancy history	25	64.1
Nulliparous	7	17.94
Postmenopausal	5	12.82
Lactational Period	2	5.12
<b>Location</b>		
Left breast	24	61.53
Right breast	15	38.46
<b>Comorbid illness (n=26)</b>		
Hypertension	8	20.51
Hypothyroidism	6	15.38
Diyabetes	6	15.38
Polycystic ovary syndrome	2	5.12
Wegener's disease	1	2.56
Hyperprolactinemia	1	2.56

#### 4. Discussion

Granulomatous mastitis (GM) is a rare benign breast disease that can mimic breast cancer, first described by Kessler and Wolloch (1). The most extensive study in the literature was

conducted by Al-Khaffaf et al., involving 133 patients treated over 25 years (15). GM has two forms: idiopathic GM (IGM) and specific GM (SGM). SGM can develop secondary to

tuberculosis, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, syphilis, *Corynebacterium* infection, foreign body reaction, vasculitis, fungal, and parasitic infections (2-4).

The diagnosis of IGM is made by identifying non-caseating granulomatous inflammation histologically after excluding other causes of granulomatous mastitis. Although the exact etiology of IGM is unknown, factors such as granulomatous and autoimmune diseases, hyperprolactinemia, diabetes mellitus, alpha-1 antitrypsin deficiency, oral contraceptive use, immune response to local trauma, local irritants, and mycotic and parasitic infections are thought to contribute to the disease (5, 6). Although there is no established ethnic predisposition for IGM, cases are most frequently reported from Mediterranean countries like Turkey and Asian countries such as China, Malaysia, and Saudi Arabia (5,16,17). IGM is often seen in women in their 30s and 40s who have given birth (18). Lactation is considered one of the responsible factors, with 2 patients in our study being in the lactation period. Although the exact reason for the predominance of right breast involvement is not specified, it is reported more frequently in the literature (5). However, in our study, right breast involvement was observed in 38.46% of cases.

Erozgen et al. reported that the most common presenting complaint was a palpable mass, followed by pain (23). In our study, at initial presentation, 16 patients had a mass and purulent discharge, 7 had pain and swelling, and 16 had only a palpable mass. As the disease became chronic, abscess formation and fistulization were observed more frequently. It has been reported that up to 25% of cases can involve both breasts (1, 3, 5). In our series, all 39 patients had unilateral involvement.

There are no pathognomonic findings in imaging for IGM. Ultrasonography generally shows hypoechoic, heterogeneous lesions with unclear borders, diffuse edematous and inflammatory changes, ductal ectasia areas, and skin fistulization. Mammograms may reveal areolar and periareolar skin thickening, irregularly contoured asymmetric glandular opacities, and microcalcification foci.

Therefore, it can be confused with malignant masses. There are no pathognomonic findings reported in the literature for breast MRI in granulomatous mastitis (6-9).

Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is not recommended for diagnosis; instead, tru-cut biopsy or excisional biopsies are recommended for definitive diagnosis (32). In our study, all patients were definitively diagnosed through histopathological examination of excisional biopsy specimens obtained after surgery.

There is no established treatment protocol for the curative management of IGM. To prevent unnecessary treatments, excluding malignancy and other causes of granulomatous mastitis and obtaining a definitive histopathological diagnosis is crucial. The treatment protocol includes medical approaches such as steroids, colchicine, methotrexate, and azathioprine, along with wide surgical excision (8-10). Oral prednisolone at a dose of 0.8 mg/kg/day is preferred for corticosteroid therapy, with a treatment duration of 6 months. However, a recurrence rate of up to 50% has been reported after discontinuing steroid treatment (7). Aksoy et al. showed that in their study of 15 patients, those who underwent wide excision had no recurrence after 1 year of follow-up, whereas only 1 out of 4 patients treated with steroids achieved complete resolution of the disease (25). Asoğlu et al. suggested that mastectomy could be applied in chronic and recurrent cases (33). In our study, surgical resection and intraoperative local steroid application were performed in 37 cases of IGM. Recurrence was observed in 2 cases from the drain sites within one year, and surgical re-excision was performed, with no second recurrence observed.

Breast tuberculosis mastitis can be a primary focus or develop secondary to a lesion elsewhere in the body. It is generally believed that breast tuberculosis develops secondary to another focus in the body (14, 20, 34). Erosions on the breast skin and openings of the milk ducts in the nipple can be a source of primary tuberculosis infection. Eroğlu et al. reported that breast tuberculosis could develop through direct spread from the ribs (35). In our study, tuberculosis mastitis was

detected in 2 out of 39 cases, with no other focus found in either case. While breast tuberculosis is generally observed in women, cases of male tuberculosis mastitis have also been reported (36). Clinically, breast tuberculosis presents with a palpable hard breast mass, axillary lymphadenopathy, and breast pain, but systemic symptoms such as fever, weight loss, and night sweats are rarely observed (12-14). Tuberculosis mastitis can also be confused with malignant masses. Pain and palpable tenderness are more common in tuberculosis masses than in malignant breast masses. Involvement of the nipple and areola complex is more common in breast tuberculosis than in malignant masses (12-14, 37). Therefore, histopathological examination during surgery is crucial to exclude

malignancy and confirm the diagnosis of breast tuberculosis.

## 5. Conclusion

Oral corticosteroids alone, empirical antibiotic therapy, and drainage of breast lesions are not sufficient for the definitive treatment of IGM. In our study, it was observed that the recurrence rate decreased after complete excision of the lesion and intraoperative steroid application. Therefore, local steroid application can also be used as a treatment method. In patients with tuberculosis mastitis, abscess drainage and antituberculous treatment may be sufficient in some cases, but wide surgical excision should be preferred in the presence of recurrent disease.

## REFERENCES

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972;58:642–6.
2. Diesing D, Axt-Flidner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;269:233–6.
3. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, et al. Granulomatous mastitis: A clinicopathological review of 26 cases. *Pathology.* 2004;36:254–7.
4. Panzacchi R, Gallo C, Fois F, et al. Primary sarcoidosis of the breast: case description and review of the literature. *Pathologica.* 2010;102:104–7.
5. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: Time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J.* 2004;10:318–22.
6. Heer R, Shrimankar J, Griffith CDM. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological or cytological examination: a cautionary tale. *Breast.* 2003;12:283–6.
7. Çakır B, Tunçbilek N, Karakaş HM, Ünlü E, Özyılmaz F. Granulomatous mastitis mimicing breast carcinoma. *Breast J.* 2002;8:251–2.
8. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 274-247. doi.org/10.1093/jjco/27.4.274
9. Hur SM, Cho DH, Lee SK, et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. *J Korean Surg Soc.* 2013;85:1–6.
10. Pistolese CA, Di Trapano R, Girardi V, Costanzo E, Di Poce I, Simonetti G. An unusual case of bilateral granulomatous mastitis. *Case Rep Radiol.* 2013;2013 694697.
11. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg.* 2003;73:247–9.
12. Pandhi D, Verna P, Sharma S, Dhawan AK. Borderline-lepromatous leprosy manifesting as granulomatous mastitis. *Lepr Rev.* 2012;83:202–4.
13. Ditmyer H, Craig L. Mycotic mastitis in three dogs due to *Blastomyces dermatitidis*. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011;47:356–8.
14. Akçay MN, Sağlam L, Polat P, Erdoğan F, Albayrak Y, Povoski SP. Mammary tuberculosis-importance of recognition and differentiation from that of a breast malignancy: report of three cases and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2007;5:67.
15. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: A 25 year experience. *J Am Coll Surg.* 2008;206:267–73.
16. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, et al. Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management. *Breast J* 2010; 16: 176-182.
17. Han BK, Choe YH, Park JM. Granulomatous mastitis: mamographic and sonographic appearances. *Am J Radiol* 1999; 57: 1001-1006.
18. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical

- presentation. *World J Surg.* 2007; 31: 1677-1681. doi.org/10.1007/s00268-007-9116-1
19. Erhan Y, Veral A, Kara E, et al. A clinicopathologic study of a rare entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast* 2000; 9: 52-56. doi.org/10.1054/brst.1999.0072
  20. Hee RNS, Kuk YN, Hyun EY, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer.* 2012;15:111-8.
  21. Peyvandi LB, Klpfel N, Grant E, Lyengar G. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis, and treatment. *AJR.* 2009;193:574-81.
  22. Kok KY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: Presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon.* 2010;8:197-201.
  23. Erözgen F, Ersoy YE, Akaydn M, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2010;123:447-52.
  24. Akyıldız EÜ, Aydoğan F, İlvan Ş, Calay Z. İdiopathic granulomatous mastitis. *J Breast Health.* 2010;6:5-8.
  25. Aksoy Ş, Aren A, Karagöz B, et al. Granülatöz mastit ve cerrahi tedavi. *İstanbul Tıp Dergisi.* 2010;11:164-7.
  26. Gürleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagülle H, Sağlam A. Surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis. *J Breast Cancer.* 2012;15:119-23.
  27. Bellavia M, Damiano G, Palumbo VD, et al. Granulomatous mastitis during chronic antidepressant therapy: Is it possible a conservative therapeutic approach? *J Breast Cancer.* 2012;15:371-2.
  28. Lin CH, Hsu CW, Tsou T, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagn Pathol.* 2012;7:2.
  29. Csemi G, Szajiki K. Granulomatous lobular mastitis following drug-induced galactorrhea and blunt trauma. *Breast J.* 1999;5:398-400.
  30. Garcia-Rodriguez JA, Pattullo A. Idiopathic granulomatous mastitis: a mimicking disease in a pregnant woman: a case report. *BMC Research Notes.* 2013;6:95.
  31. Tuli R, O'hara BJ, Hines J, Rosenberg AL. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol.* 2007;4:21.
  32. Al-Jarrah A, Taranikanti V, Lakhtakia R, Al-Jahri A, Sawhney S. Idiopathic granulomatous mastitis. Diagnostic strategy and therapeutic implications in Omani patients. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13:241-7.
  33. Asoğlu O, Özmen V, Karanlık H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11:108-14.
  34. Cuervo SI, Bonilla DA, Murcia MI, et al. Tuberculosis of the breast. *Biomedica.* 2013;33:36-41.
  35. Eroğlu A, Kürkçüoğlu C, Karaoğlanoğlu N, Kaynar H. Breast mass caused by rib tuberculosis abscess. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:324-6.
  36. Rajagopala S, Agarwal R. Tuberculous mastitis in men: case report and systematic review. *Am J Med.* 2008;121:539-44.
  37. Khanna R, Prasanna GV, Gupta P, Kumar M, Khanna S, Khanna AK. Mammary tuberculosis: report on 52 cases. *Postgraduate Med J.* 2002;78:422-4.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 36, Date: 16.01.2024). (2023/245)

**Informed Consent:** This study did not require informed consent.

**Authorship Contributions:** Surgical and Medical Applications: AŞY, BB, AMŞ. Concept: BB. Design: MS. Data Collection or Processing: AMŞ. Analysis or Interpretation: AŞY, AMŞ, MS. Literature Review: ASY, MS. Writing: ASY.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Disclosure:** There is no conflict of interest among the authors.

**Sources of Funding:** There is no funding/sponsorship for this study.



Research Article / Araştırma Makalesi

Forensic Medical Evaluation of Non-Fatal Traumatic Head Bone Fractures  
Ölümlle Sonuçlanmayan Travmatik Kafa Kemik Kırıklarının Adli Tıbbi Değerlendirilmesi

<sup>1</sup>Ümit Şimşek, <sup>1</sup>Bahadır Saka, <sup>1</sup>Tuğrul Kılıboz, <sup>1</sup>Neslihan Polat, <sup>2</sup>Ömer Seyda Köse, <sup>1</sup>Kenan Karbeyaz

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine, Eskişehir, Türkiye  
<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine, Çanakkale, Türkiye

**Abstract:** Head bone fractures are encountered in forensic medicine practice due to their origin. In the present study, we aimed to evaluate the demographic data, injury characteristics, clinical findings accompanying bone fractures and forensic reports of cases with skull fractures and to share them with the literature. In this study, cases with non-fatal traumatic skull fractures that did not result in death admitted to our department during the 10-year period between 01.01.2014 and 31.12.2023 were included in the study. Hospital documents and investigation documents of the cases were retrospectively analyzed. It was determined that 75.6% of the cases were male and the mean age was 37±9.6 years. It was determined that 56.2% of the skull fractures occurred as a result of traffic accidents, the most common fracture was the frontal bone (n=206, 53.4%) and 54.1% of the cases were linear fractures. In our study, it was determined that skull fractures were most common in males, in the young adult age group, most commonly due to traffic accidents, and in the form of linear fractures in the frontal bone. The findings were consistent with the literature. When preparing a forensic report on skull fractures, the location of the fracture, the type of fracture and the number of fractures are important in terms of determining the life threat and the effect of the fracture on life functions.

**Keywords:** head bone fracture, forensic report, traffic accident, forensic medicine

**Özet:** Kafa kemik kırıkları, orijinleri gereği, adli tıp pratiğinde karşılaşılabilen olgulardır. Sunulan çalışmada, kafa kemik kırıklı olgulara ait demografik verilerin, yaralanma özelliklerinin, kemik kırığına eşlik eden klinik bulguların ve olguların adli raporlarının değerlendirilmesi ve literatürle paylaşılması amaçlanmıştır. Çalışmada, 01.01. 2014- 31.12.2023 tarihleri arasındaki 10 senelik zaman diliminde, Anabilim Dalımıza başvuran ölümlle sonuçlanmayan travmatik kafa kemik kırıklı olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait, hastane evrakları, soruşturma evrakları retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların, % 75,6'sının erkek olduğu, yaş ortalamasının 37±9,6 olduğu belirlenmiştir. Kafa kemik kırıklarının % 56,2'sinin trafik kazası sonucu meydana geldiği, en sık frontal kemiğin kırıldığı (n=206, % 53,4), olguların % 54,1'inin lineer kırık şeklinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda, kafa kemik kırıklarının en sık erkeklerde, genç erişkin yaş grubunda, en sık trafik kazası nedeniyle, frontal kemikte lineer kırık şeklinde olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur. Kafa kemik kırıkları ile ilgili adli rapor düzenlenirken, yaşamsal tehlike ve kırığın hayat fonksiyonlarına etkisi ile ilgili belirleyici olması bakımından, kırığın yeri, ne tür bir kırık olduğu, kırığın sayısı önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** kafa kemik kırığı, adli rapor, trafik kazası, adli tıp

**ORCID ID of the authors:** ÜŞ. [0000-0002-3544-8871](https://orcid.org/0000-0002-3544-8871), BS. [0009-0008-8447-8349](https://orcid.org/0009-0008-8447-8349), TK. [0000-0003-3164-2316](https://orcid.org/0000-0003-3164-2316), NP. [0009-0004-9469-4898](https://orcid.org/0009-0004-9469-4898), ÖSK. [0000-0001-9312-6857](https://orcid.org/0000-0001-9312-6857), KK. [0000-0001-6009-0739](https://orcid.org/0000-0001-6009-0739)

Received 08.09.2024

Accepted 07.10.2024

Online published 07.10.2024

**Correspondence:** Ümit ŞİMŞEK- Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: [umitsimsek\\_26@hotmail.com](mailto:umitsimsek_26@hotmail.com)

## 1. Introduction

Head trauma is an important cause of mortality and morbidity worldwide (1-5). Head traumas are more fatal than traumas involving other body parts (6). The rate of fatal injury due to head trauma has been reported to be 150-400 per 100.000 in the United States of America and the United Kingdom, and the rate of death due to head trauma has been reported to be 9-32 per 100.000 in the same countries (7). Fractures occur in the skull bones in 80% of fatal head traumas (1,7). In studies related with head traumas, it has been reported that the occurrence of skull bone fracture due to head trauma affects the morbidity, treatment modality and hospitalization time of the patient (8). In our country, there are not enough academic studies presenting data on the incidence and epidemiology of head trauma.

Head trauma and fractures in the skull bones may occur as a result of traffic accidents, effective actions such as fights and beatings, injuries caused by impact with a blunt object or falling from a height, and gunshot wounds (1-3,9,10). In a study conducted by Tsai et al. with 5,430 head trauma patients, it was reported that 52.4% of head bone fractures were caused by traffic accidents (11).

Due to their origin, skull bone fractures can be encountered in forensic medicine practice (10). In a study conducted in Eskişehir and including 306 cases in which all forensic bone fractures were evaluated, it was reported that 57.8% of the cases had skull fractures (12). Article 87 of the Turkish Penal Code (TPC) states that *“if intentional injury causes bone fracture or dislocation in the body, the penalty determined according to the above article is increased by up to half according to the effect of the fracture or dislocation on life functions”* (13,14). In practice, the effect of the fracture on life functions should be defined when preparing a forensic report on patients with skull fractures. In the guideline on the evaluation of injury crimes in terms of forensic medicine in the Turkish Penal Code, the grades of bone fractures and their life-threatening status are included in detail. It is defined as “life-threatening” when the inner

and outer plates of the skull bones are fractured together (15). It has been reported that all forms of fractures involving only the outer tabula in regions of the skull with inner and outer tabula are not life-threatening and the effect on life functions is 1 (mild) degree. It was reported that each of the linear bone fracture lines in the skull (even if they cross more than one bone) has a grade 3 (moderate) impact on life functions. It is recorded that the effect of collapse fracture and pedestal fracture in the skull on life functions is 5 (severe) degrees (15). In the same guideline, it is recorded that a deficit of 5-25 cm<sup>2</sup> in the skull bones should be considered as weakness of function, and losses of more than 25 cm<sup>2</sup> should be considered as loss of function (15).

As in all forensic cases, hospital notes are very important when preparing the forensic report in cases with skull fractures. The relevant clinicians and radiologists must accurately describe the location, size, type and number of the skull fracture. If these data are not recorded regularly in the hospital file, the forensic report cannot be prepared correctly.

In the present study, we aimed to evaluate the demographic data, injury characteristics, clinical findings accompanying bone fracture, forensic reports of the cases admitted to our department and to share them with the literature.

## 2. Materials and Methods

In this study, the cases of non-fatal traumatic skull fractures that did not result in death who were admitted to our department between 01.01.2014 and 31.12.2023 were included in the study. Hospital documents, radiographs, CT scans, MR images and investigation documents of the cases were retrospectively analyzed. Age, gender, type of event, origin of the event, fractured bone, other accompanying findings and forensic report contents were analyzed. The data were uploaded to a package statistical program, chi-square and percentage analyses were performed and  $p < 0.05$  was accepted as significant.

The study was approved by the local ethics committee.

**3. Results**

In the 10-year period covered by the study, 386 cases of non-fatal skull fractures were evaluated in our department.

It was determined that 294 (75.6%) of the cases were male and 92 (24.4%) were female, the youngest case was 2 years old and the

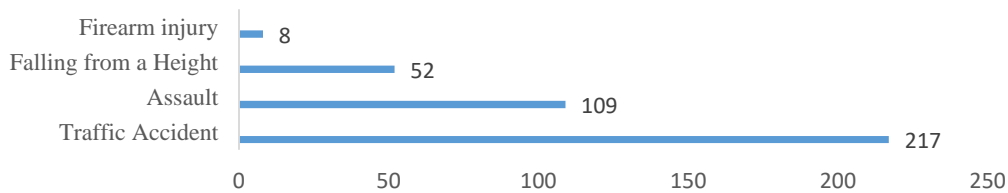
oldest case was 78 years old, the mean age of the cases was 37±9.6 years and 78 cases (20.2%) were younger than 18 years. The distribution of pediatric and adult cases according to gender and origin of the incident is presented in Table 1. A significant relationship was found between gender and age group (P<0.001). While 24.1% of the male cases were younger than 18 years of age, only 7.6% of the female cases were younger than 18 years of age.

**Table 1.** Distribution of cases according to age group and gender

		Gender				T <sup>2</sup>	p
		Male		Female			
		n	%	n	%		
<b>Age Group</b>	< 18	71	24,1	7	7,6	11,890	<0,001
	18 and over	223	75,9	85	92,4		
<b>Total</b>		294	100,0	92	100,0		

Of the cases, 269 (69.7%) were accidents and 117 (30.3%) were the result of effective actions such as fights, beatings and gunshot wounds. The most common cause of skull fractures was traffic accidents (n=217, 56.2%). 52 cases (13.5%) were injured as a result of accidental fall from a height, 109 cases (28.2%) were injured as a result of assault involving contact with a hard object or

ground, and 8 cases (2.1%) were gunshot wounds (Graph 1). All of the firearm cases were assault with a firearm and no suicide attempt or accidental incident was encountered. A significant relationship was found between origin and gender (P<0.001). 29% of male and 15.2% of female patients were injured as a result of effective action.



**Graph 1.** Distribution of cases according to the way the events occurred

**Table 2.** Distribution of the origin of the cases according to gender

Origin of the incident		Gender				T <sup>2</sup>	p
		Male		Female			
		n	%	n	%		
<b>Origin of the incident</b>	Accident (Traffic accident=217, Fall from Height=52)	191	71,0	78	84,8	13,027	<0,001
	Effective action (Assault=109, Firearm injury=8)	103	29,0	14	15,2		

<b>Total</b>	294	100,0	92	100,0
--------------	-----	-------	----	-------

The most common fracture was the frontal bone (n=206, 53.4%). In 112 cases (29.0%), the frontal bone was fractured in isolation, in 76 cases (19.7%) the frontal and parietal bones were fractured together, in 18 cases (4.7%) the temporal and frontal bones were fractured together, and in 27 cases (7.0%) the temporal and parietal bones were fractured together. In 94 cases (24.4%) parietal bone, in 45 cases (11.6%) temporal bone and in 14 cases (3.6%) occipital bone were fractured in isolation. The distribution of fractured skull bones according to event types is presented in Table 3. It was determined that there was no significant correlation between the fractured bones and event types ( $P>0.05$ ).

**Table 3.** Distribution of broken bones according to event types

Fractured Bone	Event Type								Total
	Traffic Accident		Falling		Assault		Firearm injury		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Frontal	60	27,6	17	32,7	31	28,4	4	50,0	112
Parietal	51	23,5	13	25,0	28	25,7	2	25,0	94
Frontoparietal	51	23,5	7	13,5	18	16,5	0	0	76
Temporal	26	12,0	6	11,5	11	10,1	2	25,0	45
Temporoparietal	14	6,5	4	7,7	9	8,3	0	0	27
Frontotemporal	8	3,7	3	5,7	7	6,4	0	0	18
Oksipital	7	3,2	2	3,9	5	4,6	0	0	14
<b>Total</b>	217	100,0	52	100,0	109	100,0	8	100,0	386

$$\chi^2 = 38,276, \quad P > 0,05$$

It was determined that 209 (54.1%) of the cases had linear fractures, 174 (45.1%) had comminuted and/or collapse fractures, and 3 (0.8%) had only external tabular fractures. The distribution of fractured skull bones according to fracture types is presented in Table 4. It was determined that there was no significant relationship between the fractured bone and fracture types ( $P>0.05$ ). When it was evaluated whether the inner and outer

tabula were fractured together in bones with tabula, it was determined that the outer tabula of the frontal bone was fractured isolated in only 3 cases (0.8%). It was reported that these 3 cases did not cause life-threatening injuries, but caused injuries that could not be treated with simple medical intervention. In all other cases (n=383, 99.3%), it was reported as life-threatening and could not be treated with simple medical intervention.

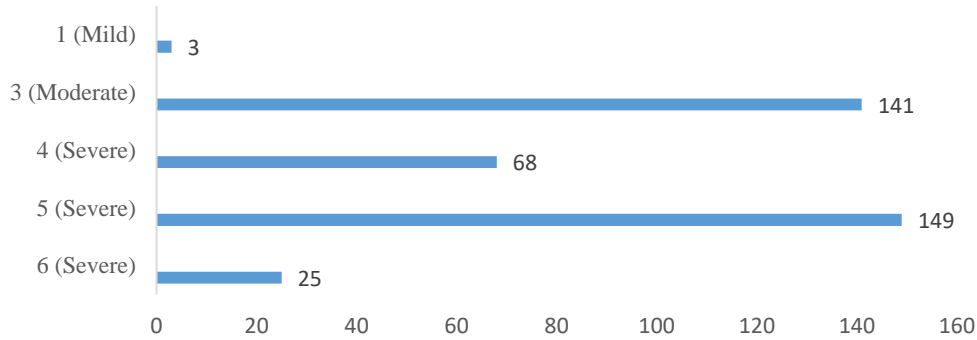
**Table 4.** Distribution of fractured bones according to fracture types

Fractured Bone	Fracture Type						Total
	Linear Fracture		Fragmented / Collapse		Fracture of the outer tabula		
	n	%	n	%	n	%	
Frontal	61	29,2	48	27,6	3	100,0	112
Parietal	44	21,1	50	28,7	0	0	94
Frontoparietal	43	20,6	33	19,0	0	0	76
Temporal	33	15,7	12	6,9	0	0	45
Temporoparietal	11	5,3	16	9,2	0	0	27
Frontotemporal	9	4,3	9	5,2	0	0	18
Occipital	8	3,8	6	3,4	0	0	14
<b>Total</b>	209	100,0	174	100,0	3	100,0	386

$T2 = 20,850$   $P > 0,05$

The evaluation of skull bone fractures according to the grades of bone fractures in the guideline for forensic evaluation of injury crimes in the Turkish Penal Code is presented in graph 2. In 3 cases (0.8%) where only the outer tabula was fractured, the effect of the bone fracture on life functions was evaluated as 1 (Mild), in 141 cases (36.5%) as 3 (Moderate), in 68 cases (17.6%) as 4 (Severe),

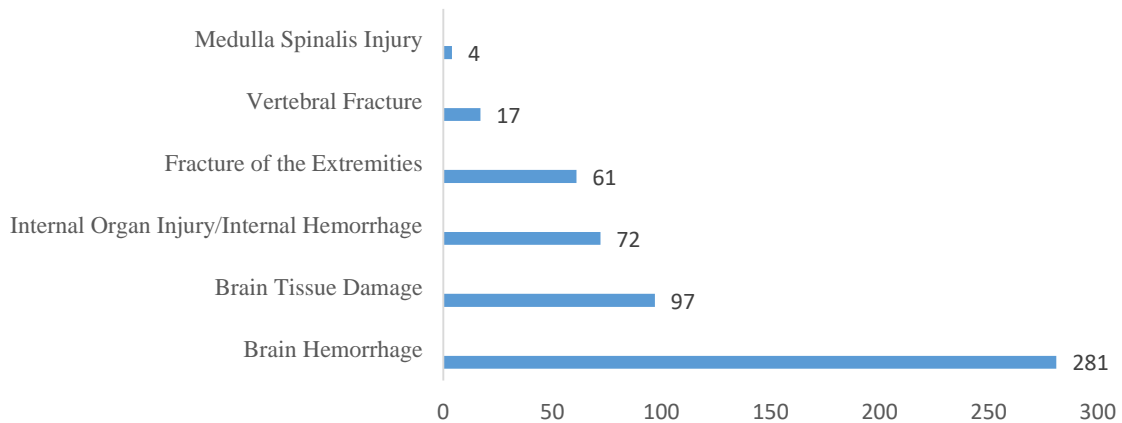
in 149 cases (38.6%) as 5 (Severe), in 25 cases (6.5%) as 6 (Severe). Only skull fractures were evaluated during grading. Other accompanying bone fractures were excluded except for skull fractures. 6 cases (1.6%) were reported to have impaired function due to a 5-25 cm<sup>2</sup> defect after skull fracture. No patient with loss of function due to skull fracture was found.



**Graph 2.** Distribution of the effects of head bone fractures on life functions

In 105 cases (27.2%), the injury was an isolated skull fracture. In 281 cases (72.8%), cerebral hemorrhage accompanied the skull fracture. In 97 cases (25.1%), brain tissue was damaged in addition to cerebral hemorrhage. In 72 cases (18.7%) internal organ injury and internal bleeding, in 61 cases (15.8%)

fractures of the extremities, in 17 cases (4.4%) vertebral fractures, and in 4 cases (1.0%) damage to the medulla spinalis were seen in addition to skull fractures (Graph 3). In 224 cases (58%), bone fractures were surgically intervened. In 162 cases (42%), non-surgical treatments were applied.



**Graph 3.** Findings Accompanying Head Bone Fracture

Of the cases, 269 (69.7%) were accidents and 117 (30.3%) were the result of effective actions such as fights, beatings and gunshot

wounds. The most common cause of skull fractures was traffic accidents (n=217, 56.2%). 52 cases (13.5%) were injured as a

result of accidental fall from a height, 109 cases (28.2%) were injured as a result of assault involving contact with a hard object or ground, and 8 cases (2.1%) were gunshot wounds (Graph 1). All of the firearm cases were assault with a firearm and no suicide attempt or accidental incident was encountered. A significant relationship was found between origin and gender ( $P < 0.001$ ). 29% of male and 15.2% of female patients were injured as a result of effective action.

The most common fracture was the frontal bone ( $n=206$ , 53.4%). In 112 cases (29.0%), the frontal bone was fractured in isolation, in 76 cases (19.7%) the frontal and parietal bones were fractured together, in 18 cases (4.7%) the temporal and frontal bones were fractured together, and in 27 cases (7.0%) the temporal and parietal bones were fractured together. In 94 cases (24.4%) parietal bone, in 45 cases (11.6%) temporal bone and in 14 cases (3.6%) occipital bone were fractured in isolation. The distribution of fractured skull bones according to event types is presented in Table 3. It was determined that there was no significant correlation between the fractured bones and event types ( $P > 0.05$ ).

It was determined that 209 (54.1%) of the cases had linear fractures, 174 (45.1%) had comminuted and/or collapse fractures, and 3 (0.8%) had only external tabular fractures. The distribution of fractured skull bones according to fracture types is presented in Table 4. It was determined that there was no significant relationship between the fractured bone and fracture types ( $P > 0.05$ ). When it was evaluated whether the inner and outer tabula were fractured together in bones with tabula, it was determined that the outer tabula of the frontal bone was fractured isolated in only 3 cases (0.8%). It was reported that these 3 cases did not cause life-threatening injuries, but caused injuries that could not be treated with simple medical intervention. In all other cases ( $n=383$ , 99.3%), it was reported as life-threatening and could not be treated with simple medical intervention.

The evaluation of skull bone fractures according to the grades of bone fractures in the guideline for forensic evaluation of injury crimes in the Turkish Penal Code is presented

in graph 2. In 3 cases (0.8%) where only the outer tabula was fractured, the effect of the bone fracture on life functions was evaluated as 1 (Mild), in 141 cases (36.5%) as 3 (Moderate), in 68 cases (17.6%) as 4 (Severe), in 149 cases (38.6%) as 5 (Severe), in 25 cases (6.5%) as 6 (Severe). Only skull fractures were evaluated during grading. Other accompanying bone fractures were excluded except for skull fractures. 6 cases (1.6%) were reported to have impaired function due to a 5-25 cm<sup>2</sup> defect after skull fracture. No patient with loss of function due to skull fracture was found.

In 105 cases (27.2%), the injury was an isolated skull fracture. In 281 cases (72.8%), cerebral hemorrhage accompanied the skull fracture. In 97 cases (25.1%), brain tissue was damaged in addition to cerebral hemorrhage. In 72 cases (18.7%) internal organ injury and internal bleeding, in 61 cases (15.8%) fractures of the extremities, in 17 cases (4.4%) vertebral fractures, and in 4 cases (1.0%) damage to the medulla spinalis were seen in addition to skull fractures (Graph 3). In 224 cases (58%), bone fractures were surgically intervened. In 162 cases (42%), non-surgical treatments were applied.

#### **4. Discussion**

It is known that forensic injuries are mostly seen in males and in the young age group (16-19). Two different studies conducted in Çanakkale and Erzurum showed that boys were more frequently exposed to forensic injuries in childhood (20,21). In a study conducted in Sakarya in which 6,412 forensic cases were evaluated, it was reported that 72% of the cases were male and the mean age of the cases was 31.9 years (22). In a study conducted in Edirne, it was found that 78% of the forensic cases admitted to the emergency department were male and the mean age of the cases was 30.5 years (23). In a study by Adeleye et al. on head traumas, it was reported that males were exposed to head trauma three times more than females (24). Çırak et al. reported that 70% of the patients hospitalized in the Neurosurgery Clinic due to head trauma were male (25). In a study conducted in Taiwan, it was reported that 60% of patients with traumatic head bone fractures

were male (11). Akgül et al. reported that 75.5% of head trauma patients admitted to the emergency department were male and the mean age was 34 years (26). In the present study, in accordance with the literature, 294 (75.6%) of the cases were male and 92 (24.4%) were female and the mean age of the cases was  $37\pm 9.6$  years. A significant relationship was found between gender and age group ( $P<0.001$ ). While 24.1% of the male cases were under 18 years of age, only 7.6% of the female cases were under 18 years of age. It is thought that the reason for this is that boys are more involved in social life and are exposed to forensic injuries more than girls in our society.

In general, it is known that traffic accidents are the most common type of injury in forensic injuries involving all systems and body parts (6-18). It has also been reported that traffic accidents are one of the most common causes of head traumas (3,9,27-30). In a study conducted by Jha et al. in Nepal, it was reported that head trauma was the cause of death in 77 (62.1%) of 124 patients who died due to traffic accidents (31). In a study conducted in Ankara, it was found that the fatal injury was in the head region in 80.9% of the patients who died due to traffic accidents (32). In a study conducted in Eskişehir, it was reported that 72.4% of the patients who died due to traffic accidents had head trauma (33). In a study conducted by Işık et al. in Samsun, it was reported that 75% of the patients with head trauma evaluated in the Neurosurgery Clinic were admitted due to traffic accidents (9). In the present study, the most common cause of skull fractures was determined to be traffic accidents in accordance with the literature. In our study, 56.2% ( $n=217$ ) of the patients had skull fractures as a result of traffic accidents. While 269 (69.7%) of the cases were accidents, 117 (30.3%) were the result of effective actions such as fights, beatings and gunshot wounds. 52 cases (13.5%) were injured as a result of a fall from a height, 109 cases (28.2%) were injured as a result of a beating involving contact with a hard object or floor, and 8 cases (2.1%) had gunshot wounds. A significant relationship was found between origin and gender ( $P<0.001$ ). 29 % of the male and 15.2 % of

the female cases were injured as a result of effective action. Injuries of males as a result of fight and effective action were found to be compatible with the forensic literature (13,14,16-18).

Assault has an important place in injuries related to forensic traumatology (16-19,34). In a study by Keleş et al. it was reported that 64% of 1280 patients who presented to the emergency department due to assault had head trauma (35). Injury may occur with many different mechanisms during assault. Fatal injuries may occur by hitting with a hard object or hitting a hard surface (34,36). Fractures in the skull bones, cerebral hemorrhage and brain tissue destruction may occur by hitting the head with a hard object or hitting the head with a hard object with kinetic energy (37). In the present study, 109 cases (28.2%) were found to have been injured as a result of beating involving contact with a hard object or the ground. In our study, a significant correlation was found between origin and gender ( $P<0.001$ ). 29% of the male and 15.2% of the female patients were injured as a result of effective action. In a study in Kırıkkale in which emergency department admissions due to head trauma were evaluated, it was reported that 11% of male and 3.2% of female patients with head trauma presented due to assault (26). As in other forensic cases, assault injuries are more common in males.

One of the common causes of head trauma and skull fractures is falls (25,26,38). Factors such as the height of the fall, age of the person and body structure determine the damage to occur due to the fall (3). In a study conducted in Kahramanmaraş in which cases of death due to falling from a tree were evaluated, it was found that 76% of the cases had signs of head trauma and 57.1% had fractures in the skull bones (39). In a meta-analysis study conducted by Ongel et al. on falls, it was reported that the head region was injured most frequently (45.1%) due to falls (40). In a study conducted in Van, 44% of the patients admitted to the Neurosurgery Clinic because of head trauma were injured due to falls (25). In a study conducted in Minnesota in which head bone fractures were evaluated, it was reported that 36% of the cases were injured

due to falls (41). In the present study, it was found that 52 cases (13.5%) were injured as a result of falling from a height, fractures occurred in the skull bones and the origin of all fall cases was accidental.

Gunshot wounds to the head are usually fatal (42,43). In a study in which 21 cases of firearm injuries affecting the head region were evaluated, it was reported that 5 of the cases died, 5 remained bedridden and 11 recovered (44). In a study conducted in Erzurum in which gunshot wounds resulting in death were evaluated, it was reported that the most common injury occurred in the head region (45). In a study conducted in Şanlıurfa, it was reported that the fatal injury was in the head region in 48.2% of the patients who died due to firearm injuries (46). Bullets cause skull fracture, brain destruction and cerebral hemorrhage together (47). Since these injuries usually result in death, only 8 cases (2.1%) were found to have gunshot wounds in the present study. In the present study, fatal cases could not be included. These 8 cases had skull fractures due to gunshot wounds and recovered afterwards.

In the forensic report, it should be written in detail whether the injury causes life-threatening danger, whether it can be eliminated by simple medical intervention, the degree of bone fracture and its effect on life functions, whether it causes weakness or loss of function (48). These matters are important in terms of constituting the basis for the penalty to be imposed on the person who caused the injury. All these issues are included in the guideline for the evaluation of injury crimes in terms of forensic medicine in the Turkish Penal Code (15). In the present study, isolated fracture of the outer table of the frontal bone was found in 3 cases (0.8%). It was reported that these 3 cases were not life-threatening and caused injuries that could not be treated with simple medical intervention. In all other cases (n=383, 99.3%), it was reported that the injury was life-threatening and could not be treated with simple medical intervention. In 3 cases (0.8%) the effect of bone fracture on life functions was evaluated as 1 (Mild), in 141 cases (36.5%) as 3 (Moderate), in 68 cases

(17.6%) as 4 (Severe), in 149 cases (38.6%) as 5 (Severe), in 25 cases (6.5%) as 6 (Severe). 6 cases (1.6%) were reported to have impaired function due to a 5-25 cm<sup>2</sup> defect after skull fracture. No patient with loss of function due to skull fracture was found.

In studies on skull bone fractures, it has been reported that linear fractures are the most common fracture type in skull bone fractures because they require lower kinetic energy (3,41,49). In a study conducted in Minnesota in which 1097 cases with skull fracture were evaluated, it was reported that 585 (53%) of the cases had linear fractures (41). In a study conducted by Şimşek et al. with 152 patients with skull bone fractures, it was reported that 99 (65.1%) of the cases had linear fractures (3). In the present study, 54.1% (n=209) of the cases had linear fractures in accordance with the literature. There was no significant correlation between fractured bone and fracture types (P>0.05).

It was determined that the frontal bone was fractured most frequently (n=206, 53.4%). In 112 cases (29.0%), the frontal bone was fractured in isolation, in 76 cases (19.7%) the frontal and parietal bones were fractured together, and in 18 cases (4.7%) the temporal and frontal bones were fractured together. In a study by Şimşek et al. on head traumas, it was reported that the frontal bone was fractured most frequently (3). In a study by Dumitru et al. on frontal bone fractures, it was emphasized that frontal bones were more frequently affected by high-energy traumas such as traffic accidents (37). In the present study, 53.6% (60/112) of isolated frontal bone fractures occurred due to traffic accidents.

In our study, it was determined that skull bone fractures occurred most frequently in males, in the young adult age group, most frequently due to traffic accidents and in the form of linear fractures in the frontal bone. The findings were consistent with the literature. When preparing a forensic report on skull fractures, the location of the fracture, the type of fracture and the number of fractures are important in terms of determining the risk to life and the effect of the fracture on life functions. It is important for the relevant clinicians and radiologists to keep detailed



hospital notes in terms of forensic investigation. In forensic cases, it is important to perform a detailed examination, to perform the necessary examinations and to write an understandable forensic report in accordance with the guidelines as a result of the findings obtained, in terms of the rapid and correct

functioning of the justice system. In life-threatening forensic cases such as skull fractures, the rapid and accurate preparation of forensic reports is an important part of a fair trial, which is the most fundamental right of individuals.

## REFERENCES

1. Pakiř I, Sav AM. The importance of pathological findings after head trauma in forensic medicine I. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 2004;10(1-2), 27-30.
2. Egemen E, Börcek AÖ. Approach to Head Trauma. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2013;11(1), 1-12.
3. Şimşek M, Kaya M, Hiçdönmez T, Süslü TH, Gergin YE. Research of Epidemological and Prognostic Factors on Cranial Fractures Depends Trauma. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2013;23(1): 12-7.
4. Levi L, Guilburg JN, Linn S, Feinsod M: The association between skull fracture, intracranial pathology and outcome in pediatric head injury. *Br J Neurosurg* 5:617-625,1991.
5. Şimşek O, Hiçdönmez T, Hamamcıoğlu MK, Kılınçer C, Parsak T, Tiryaki M, Kurt I, Çobanođlu S. Pediatric head injuries: a retrospective analysis of 280 patients. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 11:310-317, 2005
6. Baiden F, Anto-Ocrah M, Adjei G, Gyaase S, Abebrese J, Punguyire D, Moresky RT. Head injury prevalence in a population of injured patients seeking care in Ghana, West Africa. *Frontiers in neurology*, 2022;13, 917294.
7. Davis RL, Robertson DM. Cerebrospinal trauma. Chapter 19. In: *Textbook of Neuropathology*. Third ed Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1997; 1179-1232.
8. Lemole M, Behbahani M. Retrospective Study of Skull Base Fracture: A Study of Incidents, Complications, Management, and Outcome Overview from Trauma-One-Level Institute over 5 Years. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, 2013;74(S 01), A239.
9. Işık HS, Bostancı U, Yıldız Ö, Özdemir C, Gökıar A: Retrospective analysis of 954 adult patients with head injury: an epidemiological study. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 2011;17:46-50.
10. Adeleye AO, Ogun MI. (2017). Clinical epidemiology of head injury from road-traffic trauma in a developing country in the current era. *Frontiers in neurology*, 2017;8, 695.
11. Tsai YC, Rau CS, Huang JF, Chang YM, Chia KJ, Hsieh TM, Hsieh, C. H. The association between skull bone fractures and the mortality outcomes of patients with traumatic brain injury. *Emergency Medicine International*, 2022;(1): 1296590.
12. Karbeyaz K, Gündüz T, Balcı Y. Forensic medicine approach to bone fractures in the framework of the new Turkish penal code. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 2010;16 (5):453-458.
13. Çelik C, Ata U. About Medicolegal Evaluation of the Effects of Bone Fracture/Dislocation on Life Functions. *The Bulletin of Legal Medicine*, 2022;27(1):93-101
14. Çeliksöz AH, Emiral E, Doğan B, Şimşek Ü, Karbeyaz K. Evaluation of bone fractures in forensic qualified cases. *Journal of Forensic Medicine*, 2020;34(3):134-140
15. 15. Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi <https://www.atk.gov.tr/tckyaralama-24-06-19.pdf> Erişim 30.07.2024
16. Bilgin NG, Dokgöz H, Kar H. Comparison of Judicial Reports Prepared According to the Old and New Turkish Penal Code. *The Bulletin of Legal Medicine*, 2006;11:64-70.
17. Altun G, Azmak D, Yılmaz A, Yılmaz G. Characteristics of forensic cases applied to the Emergency Department of Trakya University Faculty of Medicine. *The Bulletin of Legal Medicine*, 1997;2:62-6.
18. Koylu S, Karbeyaz, K. The Evaluation of the Relationship Between Alcohol and Forensic Cases Admitted to Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of

- Forensic Medicine. Osmangazi Journal of Medicine , 2018;41, 216-225.
19. Seviner M, Kozacı N, Ay M, Açıklım Akpınar A, Çökük A, Gülen M, Acehan S, Karanlık Genç M, Satar S. Analysis of Judicial Cases at Emergency Department. Cukurova Medical Journal, 2013;38;250 - 260.
  20. Yıldırım A. Trauma Profile and Characteristics of Intentional Injuries in Pediatric Forensic Cases Who Admitted to Emergency Service: A Retrospective Analysis. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 2016;8(3), 34-39.
  21. Kılınç BB, Kök AN, Şener MT. Causes and Consequences of Childhood Physical Traumas: Retrospective Analysis of Forensic Cases. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2023;32(2):75-82.
  22. Küçük E, Günel C. Demographic Characteristics of Forensic Investigation in Emergency Service 2016;Sakarya Medical Journal, 6(2):100-5
  23. Altun G, Azmak AD, Yılmaz A, Yılmaz G. The characteristics of the cases which admitted to Emergency Department of Trakya University Medical Faculty. Bulletin of Forensic Medicine, 1997;2(2), 62-66.
  24. Adeleye AO, Ogun MI. Clinical epidemiology of head injury from road-traffic trauma in a developing country in the current era. Frontiers in neurology, 2017;8, 695.
  25. Çırak B, Berker M, Özcan OE, Özgen T. An Epidemiological Study of Head Trauma: Results of Treatment. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery 1999; 5(2): 90-92
  26. Akgül M, Burulday V. Evaluation Results of the Cases Applied to the Emergency Unit with Cause of Head Trauma. The Journal of Kırıkkale University Faculty of Medicine 2016; 18(3), 134-138.
  27. Carson HJ. Brain trauma in head injuries presenting with and without concurrent skull fractures. Journal of Forensic and Legal medicine 2009;16:115-120.
  28. Yagmur F, Celik S, Yener Z, Koral F, Yaman T, Sezer Y, Kandemir E. Head Trauma-Related Deaths Among Preschool Children in Istanbul, Turkey. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, 2016;37(1), 35-39.
  29. Lee KS. Estimation of the incidence of head injury in Korea: an approximation based on national traffic accident statistics. Journal of Korean medical science, 2001;16(3), 342-346.
  30. Bekman MZ. Head Traumas. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007;3(5), 35-43.
  31. Jha S, Yadav BN, Karn A, Aggrawal A, Gautam, A. P. Epidemiological study of fatal head injury in road traffic accident cases: a study from BPKIHS, Dharan. Health renaissance, 2010;8(2), 97-101.
  32. Değirmenci B, Akar T, Demirel B. Evaluation of Mortal Traffic Accidents in Terms of Forensic Medicine Gazi Medical Journal, 2015;26(4):143-47.
  33. Karbeyaz K, Balcı Y, Çolak E, Gündüz T. Characteristics of Traffic Accidents in Eskişehir Between 2002 and 2007. Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences, 2009;6(2), 65-73.
  34. Svider PF, Johnson AP, Folbe AJ, Carron MA, Eloy JA, Zuliani G. Assault by battery: battery-related injury in the head and neck. The Laryngoscope, 2014;124(10), 2257-2261.
  35. Keleş A, Alkaş GB, Kadı G, Aslaner MA, Bildik F, Kılıçaslan İ, Demircan A. The Characteristics of Assaulted Victims Presented to A University Emergency Department: Can Head Trauma In Male Patients Be Considered A Clue For Assaults? Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery, 2022;28(12):1690-5.
  36. Fornari MJ, Badolato GM, Rao K, Goyal MK, McCarter R, Donnelly KA. Violent injury as a predictor of subsequent assault-related emergency department visits among adolescents. Journal of Adolescent Health, 2023;72(6), 972-976.
  37. Dumitru M, Vranceanu D, Banica B, Cergan R, Taciuc IA, Manole F, Popa-Cherecheanu M. Management of aesthetic and functional deficits in frontal bone trauma. Medicina, 2022;58(12): 1756.
  38. Çökük A, Kozacı N, Ay MO, Açıklım A, Seviner M, Satar S. Evaluation of Head Trauma Cases in the Emergency Department. Cukurova Medical Journal, 2013;38(1), 63-71.
  39. Avşar A, Okdemir E, Keten A, Karanfil R. Tree falling related death. Dicle Medical Journal, 2015,42(3), 331-334.
  40. Ongel K, Katırcı E, Uludağ H, Mergen H, Uzun E, Kışioğlu AN. Examination of the cases of falling from height according to the publications Tıp Araştırmaları Dergisi: 2008;6 (3) :175 -180.
  41. Nelson EL, Melton LJ 3rd, Annegers JF, Laws ER, Offord KP: Incidence of

- skull fractures in Olmsted Country, Minnesota. *Neurosurgery* 15:318-324, 1984
42. Doctor VS, Farwell DG. Gunshot wounds to the head and neck. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2007;15(4), 213-218.
  43. Menezes JM, Batra K, Zhitny VP. A Nationwide analysis of gunshot wounds of the head and neck: morbidity, mortality, and cost. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2023,34(6), 1655-1660.
  44. Çırak B, Güven M B, Kıymaz N, Işık S. Cranial Gunshot Injuries and Treatment Approaches. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2000; 6(4): 241-243.
  45. Kır MZ, Ketenci HÇ, Başbulut AZ, Özsoy S. Evaluation of Deaths Due to Gunshot Injuries in Erzurum. *Journal of Forensic Medicine*.2012;26(1):27-37.
  46. Dündar AS, Altın İ. Cases Under the Age of 18 who Are Determined to Have Died due to Firearm Injury at Şanlıurfa Forensic Medicine Branch Directorate Examination. *Phoenix Medical Journal*, 2023;5(3), 206-210.
  47. Yaman O, Dağlı AT, Güvercin AR, Kuzeyli K. Gunshot Wound to Head. *Journal of Nervous System Surgery*, 2014;4(2), 69-73.
  48. Karbeyaz K, Gündüz T, Akkaya H, Urazel B, Kökçüoğlu MA. Watch out for judicial reports; Eskisehir experience. *Sted/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2012;21(5), 292-296.
  49. Yoganandan N, Pintar FA. Biomechanics of temporo-parietal skull fracture. *Clinical Biomechanics*, 2004;19(3), 225-239.

#### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 53, Date: 02.05.2024).

**Informed Consent:** This study did not require informed consent.

**Authorship Contributions:**

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Disclosure:** There is no conflict of interest among the authors.

**Sources of Funding:** There is no funding/sponsorship for this study.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Prediction and Prevention of Spinal Anaesthesia-Induced Hypotension with Perfusion Index and The Effect of Crystalloid

Perfüzyon İndeksi Ölçümü ile Spinal Bloğa Bağlı Gelişen Hipotansiyonun Öngörülmesi-Önlenmesi ve Buna Kristaloid Preloadunun Etkisi

<sup>1</sup>Erman Şen, <sup>2</sup>Serdar Ekemen

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology and Reanimation, M.D., Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Education and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Department of Anaesthesiology and Reanimation, Ass. Prof., Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, Türkiye

**Abstract:** Hypotension is a dangerous and common problem for patients under spinal anesthesia. Spinal anesthesia-induced hypotension(SIH) is often arisen from heart rate decrease and venous blood pooling under the spinal block level because of sympathetic blockage. Prediction and prevention of hypotension will be beneficial for the patients' health under spinal blockage. For prediction, many parameters like perfusion index(PI) have been using. This study aims to research the correlation between the patients' hemodynamic parameters, perfusion indices before spinal block and SIH, and the effectiveness of crystalloid preload before spinal block to the usage of ephedrine. Records from 101 patients between 18-100 years age, who underwent surgery with spinal anesthesia were studied. We enroll patients demographical characteristics, ASA-score, sensory-blockage level, operation period, the patients' position for spinal block, local anesthetic form-dosage, blockage level, patients' hemodynamic and PI parameters in the surgery, hypotension time, efedrin first usage time and dosage from records. These results analyzed with t-test, Pearson-Chi-Square, Wilcoxon-signed-rank and Mann-Whitney-U test. SIH were seen in 25,7% of patients. The incidence of hypotension increases with age and block level. Any corelation between SIH and PI degrees before spinal block was not found, but MAP degrees before spinal block were significantly different in hypotension group. 10ml/kg cristaloid-preload was used 37,6% of patients. SIH was not prevented by cristaloid-preload and cristaloid-preload didn't affect efedrine dosage-timing. Cristaloid-preload changed significantly patients heart rate and PI. In this study, we found that PI was not predictive factor for the development of SIH. Besides cristaloid-preload don't avoid development of SIH.

**Keywords:** Perfusion index, cristaloid preload, spinal block induced hypotension

**Özet:** Hipotansiyon, spinal anestezi altındaki hastalar için tehlikeli ve yaygın bir sorundur. Spinal anestezi kaynaklı hipotansiyon (SIH), genellikle sempatik blokaj nedeniyle kalp hızının azalması ve spinal blok seviyesinin altında venöz kan birikmesinden kaynaklanır. Hipotansiyonun tahmini ve önlenmesi, spinal blokaj altındaki hastaların sağlığı için faydalı olacaktır. Hipotansiyon tahmini için perfüzyon indeksi (PI) gibi birçok parametre kullanılmaktadır. Bu çalışmada, spinal blok uygulanan hastalarda blok öncesi perfüzyon indeksi ile spinal blok sonrası gelişebilecek hipotansiyon arasındaki ilişki ve spinal blok öncesi iv sıvı verilmesinin spinal blok sonrası gelişebilecek hipotansiyonu önlemede ve operasyon sırasında hipotansiyon tedavisinde kullanılan efedrinin kullanımına olan etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Spinal anestezi ile opere olan 18-100 yaş arasındaki 101 hastanın kayıtları incelendi. Hastaların demografik özellikleri, ASA skoru, duyuşal blokaj seviyesi, operasyon süresi, spinal blok sırasında hastanın pozisyonu, lokal anestezi formu-dozu, blokaj seviyesi, operasyon sırasında hastanın hemodinamik ve PI parametreleri, hipotansiyon süresi, efedrinin ilk kullanım süresi ve dozu kayıtlardan edinildi. Bu sonuçlar t-testi, Pearson-Chi-Square, Wilcoxon-signed-rank ve Mann-Whitney-U testi ile analiz edildi. Hastaların %25,7'sinde SIH görüldü. Hipotansiyon insidansı yaş ve blok seviyesiyle birlikte artmaktadır. Spinal blok öncesi SIH ile PI değerleri arasında korelasyon bulunmadı, ancak spinal blok öncesi MAP değerleri hipotansiyon grubunda anlamlı olarak farklıydı. Hastaların %37,6'sında 10 ml/kg kristaloid preload uygulaması yapılmıştır. Kristaloid preload SIH' i önlemedi ve efedrin doz zamanlamasını etkilemedi. Kristaloid preload hastaların kalp hızını ve PI' sini önemli ölçüde değiştirdi. Bu çalışmada, PI' nin SIH gelişimi için öngörücü bir faktör olmadığını görüldü. Ayrıca kristaloid preloadunun SIH gelişimini engellemediği gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Perfüzyon indeksi, kristaloid preload, spinal blok kaynaklı hipotansiyon

**ORCID ID of the authors:** EŞ. [0000-0001-8849-0603](https://orcid.org/0000-0001-8849-0603) İ SE. [0000-0002-9145-2891](https://orcid.org/0000-0002-9145-2891)

*Received* 20.09.2024

*Accepted* 07.10.2024

*Online published* 09.10.2024

**Correspondence:** Erman ŞEN- Department of Anaesthesiology and Reanimation, M.D., Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Education and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

e-mail: [drdrem@windowslive.com](mailto:drdrem@windowslive.com)

## 1. Introduction

Two important problems for patients in spinal anaesthesia that occur due to sympathetic blockade are decreased cardiac output and hypotension (1). Spinal anaesthesia-induced hypotension (SIH) degree is determined by peripheral vasomotor tone, baseline volume status and sympathetic activity.

The parameters like perfusion index (PI), pleth variability index (PVI), heart rate (HR), heart rate variability (HRV) which is used for prediction of hypotension during spinal anaesthesia (2), help preventing hypotension and treating it rapidly and efficient. Moreover; pharmacological processes like crystalloid preload, vasopressor usage (3), selection of different local anesthetic drugs and non-pharmacological processes like selection of patient position during induction of spinal anaesthesia; are used for preventing SIH.

Sympathetic blockage during spinal anaesthesia is due to  $\alpha$ -1 receptor (arterial vasoconstriction) plus  $\beta$  receptor (increase of heart rate and contractility) blockage. Therefore; vasopressor adrenergic pharmacological drugs is used for treatment of SIH. Ephedrine which is one of these drugs, is effective for treating hypotension during spinal and general anaesthesia.

Aim of our retrospective study is to research the prediction of SIH with using perfusion index measured by pulse oximetry which reflects vasomotor tone and calculates from the rate of pulsating arterial flow to non-pulsating blood in the peripheral tissues. Also we research the effect of crystalloid preload on the ephedrine usage during spinal anaesthesia.

## 2. Materials And Methods

After approval of the study by xxx Medical Faculty Ethics Committee; we search patients folders ve anaesthesia forms which has elective surgical procedures with spinal anaesthesia at the dates between 05.08.2015 and 05.08.2016 in the Eskişehir Osmangazi Medical Faculty Hospital. We conducted the study in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The patients whom took general anaesthesia during spinal blockage for various reasons, were excluded. We recorded patients parturient characteristics (age, gender, weight, height), The American Society of Anesthesiologists physical status classification (ASA) score, sensory blockage level, vital signs, operation period, the position of patient during spinal induction, local anesthetic drug which used for spinal anaesthesia and its dosage, the amount and first usage time of ephedrine (if used), first monitored hypotension time (if there is hypotension) from the patients folders and anaesthesia forms.

In this study the patients HR, PI, systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAB), mean arterial pressure (MAP) and peripheral oxygen saturations (SpO<sub>2</sub>) values recorded before and after (0., 1., 3., 5., 10., 20., 30., 60. minute) spinal anaesthesia from their folders and anaesthesia forms.

Hypotension is defined as non-invasive SAP under 90 mm/Hg, MAP under 60 mm/Hg or a SAP <70% of the baseline SAP. Degree of decrease in SAP ((baseline SAP-least SAP)/ baseline SAP) and degree of decrease in MAP ((baseline MAP-least MAP)/ baseline MAP) are calculated. The patients were mainly separated groups as Group Hypotension Positive (HP) (if there is hypotension) and Group Hypotension Negative (HN) (if there isn't hypotension). We compared all differences and similarities of the patients parturient characteristics, ASA scores, sensory blockage levels, vital signs, operation periods, the position of patient during spinal induction, local anesthetic drug which used for spinal anaesthesia and its dosage, the amount and first usage time of ephedrine (if used), first monitored hypotension time (if there is hypotension) between Group HP and Group HN.

Also the patients were secondarily classified as Group Preload Positive (PP) (if there is any iv crystalloid preload before spinal anaesthesia) and Group Preload Negative (PN) (if there is no iv crystalloid preload before spinal anaesthesia). Similarly, we

compared all recorded data about the patients between group PP and group PN, just as we compared between group HP and group HN.

### 2.1. Statistical Analysis

All statistical analysis was performed with SPSS ver. 21.0. Data are presented as means  $\pm$  SDs. Between two independent groups; if dependent variable is normally distributed

independent t test is used, if not The Mann-Whitney U test is used. The comparison between two dependent and one independent variable analysed by Paired-samples t-test if variables are parametric, Wilcoxon signed-rank test if variables are non-parametric. For categorical variables, the chi-square test is used. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Cut-points are calculated from ROC curves.

### 2.2. Figures, Tables

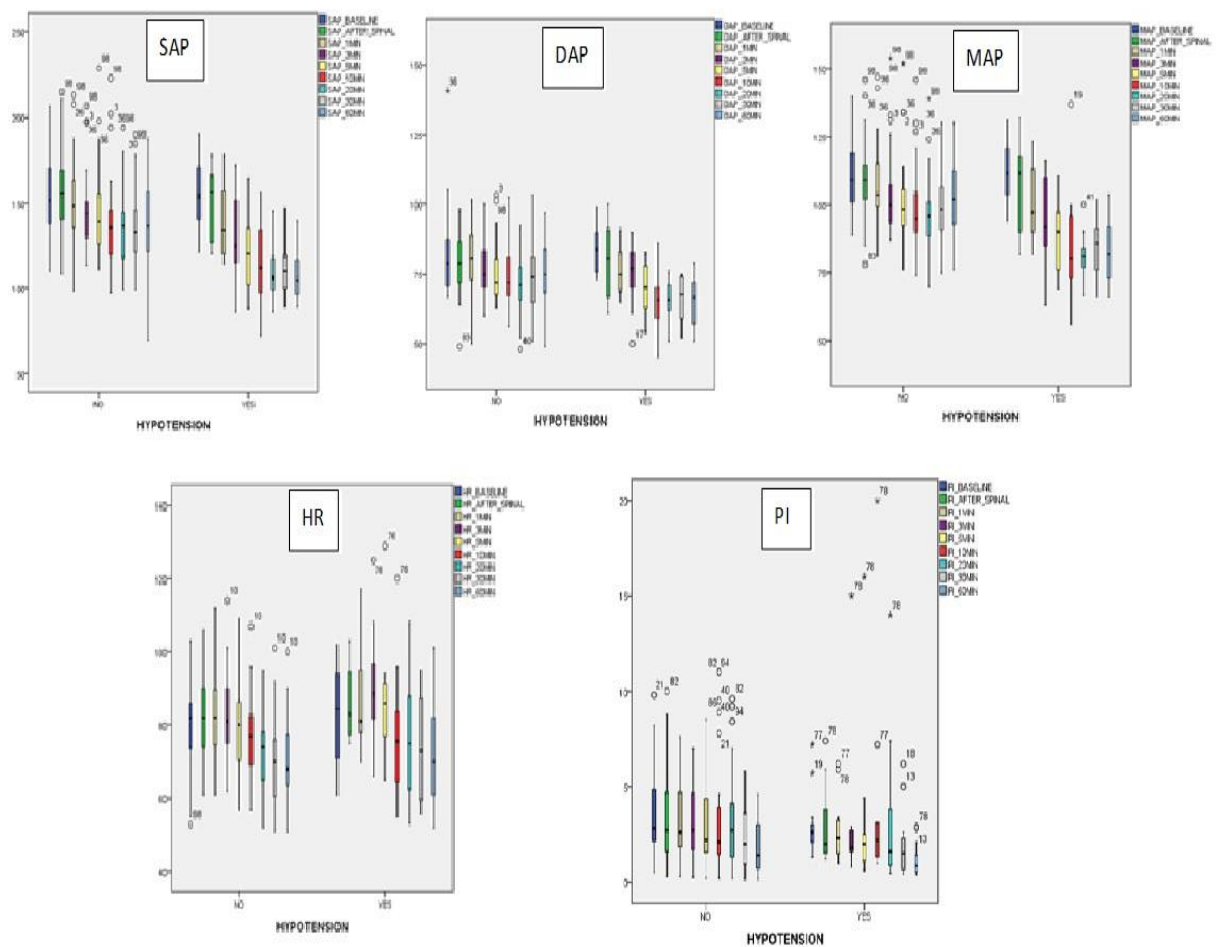


Figure 1. Hemodynamic parameter changes during surgery

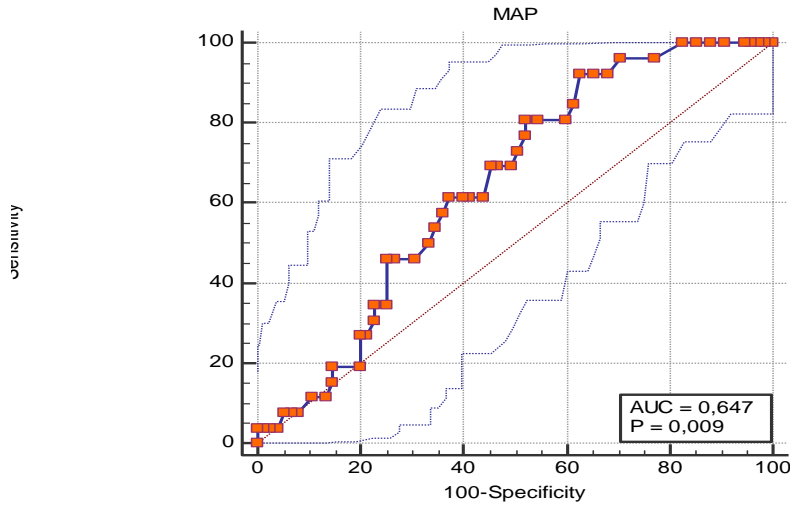


Figure 2. MAP baseline values – ROC curve

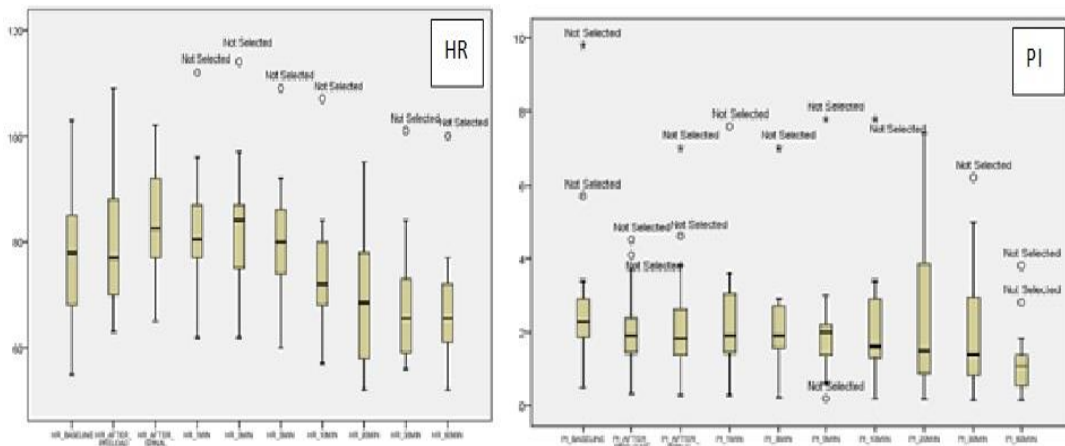


Figure 3. HR and PI changes in Group PP

Table 1. Patients surgery periods, local anaesthetic drug dosages, first efedrine usage times, first hypotension times, baseline and after preload hemodynamic parameters

PARAMETERS	Number of patients (n)	Minimum	Maximum	Avarage	Standart derivation
Operation Period (min)	101	8,00	120,00	50,9901	27,18032
Local Anaesthetic Drug Dosage (ml)	101	1,60	3,00	2,0460	,19665
First Efedrine Usage Time (min)	14	3,00	40,00	15,2143	11,35564
First Hypotension Times (min)	26	1,00	40,00	14,2308	10,43190
SAP Baseline (mmHg)	101	91,00	209,00	152,7228	24,87694
SAP After Preload (mmHg)	38	96,00	211,00	148,1579	28,19002

DAP Baseline (mmHg)	101	54,00	141,00	81,7200	14,03177
DAP After Preload (mmHg)	38	48,00	115,00	79,2368	14,79853
MAP Baseline (mmHg)	101	69,00	149,00	109,3762	15,86496
MAP After Preload (mmHg)	38	71,00	150,00	107,0000	19,07595
HR Baseline (bpm)	101	52,00	123,00	79,7624	13,75947
HR After Preload (bpm)	38	49,00	129,00	80,5000	16,37194
PI Baseline	101	,49	11,00	3,7703	2,43200
PI After Preload	38	,33	12,00	2,6841	2,15969

Table 2. Patients demographic and hemodynamic datas of Group HN and Group HP

Characteristics	Group HN(n:75 )	Group HP(n:26)	p
Age (year)	61,04±15,32	67,57±8,69	<b>0,009</b> †
Weight (kg)	76,70±13,12	78,23±14,35	0,839
Height (cm)	170,98±6,89	170,07±5,20	0,325
Gender W/M (n)	69/6	25/1	0,472
Operation period (min)	47,53	60,96	0,12
ASA (I/II/III)	31/30/14	8/15/3	0,316
Position (right/left/sitting)	12/62/1	7/17/2	0,087
Local Anaesthetic Drug Dosage (ml)	2,04	2,05	0,947
Sensory block level (T6/T7/T8/T10/T11)	7/0/33/35/0	6/1/11/7/1	<b>0,021</b> †
Efedrine usage yes/no(n)	0/75	14/12	<b>&lt;0,05</b> †
Preload yes/no(n)	28/47	10/16	>0,05

Table 3. Hemodynamic parameters and perfusion indicis of Group HN and Group HP

	Group HN(n:75 )	Group HP(n:26 )	p
SAP baseline (mmHg)	150,08±25,55	160,34±21,47	0,223
DAP baseline (mmHg)	80,72	84,53	0,095
MAP baseline (mmHg)	107,41	115,03	<b>0,026</b> †
SpO <sub>2</sub> baseline (mmHg)	95,92	95,53	0,554
HR baseline (bpm)	79,16±14,40	81,50±11,79	0,369
PI baseline	4,01	3,06	0,126



**Table 4.**Patients demographic and hemodynamic datas of Group PN and Group PP

Characteristics	Group PP(n:38 )	Grup PN(n:63)	p
Age (year)	66	64	0,366
Weight (kg)	75	78	0,413
Height (cm)	170	170	0,639
Gender W/M (n)	34/4	60/3	0,421
Operation period (min)	47,5	45	0,218
ASA (I/II/III)	12/17/9	27/28/8	0,295
Position (right/left/sitting)	5/32/1	14/47/2	0,634
Local Anaesthetic Drug Dosage (ml)	2	2	<b>0,03 †</b>
Sensory block level (T6/T7/T8/T10/T11)	8/1/15/13/1	5/0/29/29/0	0,072
Efedrine usage yes/no(n)	5/33	9/54	0,874
Hypotension yes/no(n)	10/28	16/47	0,918
Efedrine first usage time (min)	5	15	0,81
Hypotension first time (min)	7,5	15	0,241

**Table 5.** Hemodynamic parameters before and after in Group PP

Parameters	Group PP (n:75 )	p
SAP baseline (mmHg)	152,39±24,40	0,14
SAP after preload (mmHg)	148,15±28,19	
DAP baseline (mmHg)	82,10±14,95	0,224
DAP after preload (mmHg)	79,23±14,79	
MAP baseline (mmHg)	108,10±14,94	0,319
MAP after preload (mmHg)	107,00±19,07	
HR baseline (bpm)	77,81±14,93	<b>0,013†</b>
HR after preload (bpm)	80,50±16,37	
PI baseline	3,31±2,48	<b>&lt;0,001†</b>
PI after preload	2,59±2,12	

### 3. Results

7 female , 94 male totally 101 patients were included the study whose folders we can get correctly and exactly. Spinal anaesthesia was

performed with 25 Gauge (G) Quincke type needle and 0.5% hyperbaric bupivacaine was used for all patients. The mean value of the

patients age is  $62,72 \pm 14,17$  year, weight is  $77,09 \pm 13,39$  kg, height is  $170,75 \pm 6,48$  cm. 92 of the patients surgery was urogenital surgery (91.1%), 2 of them was ortopedical (2%), 6 of them was general surgery (5.9%) and one of them was cardiovascular surgery (1%). The patients were classified with the ASA score I-IV and 39 ASA I (38.6%), 45 ASA II(44.6%), 17 ASA III(16.8%) patient were included in the study. Spinal block was performed in right lateral position to 19 patients (18.8%), in left lateral position to 79 patients(78.2) and in sitting position to 3 patients (2.97%). The spinal anaesthesia sensory block level which controlled with pinprick test were T6 in 13 patients (12.9%), T7 in 1 patient (0.99%), T8 in 44 patients (43.6%), T10 in 42 patients (43.6%) and T11 in 1 patient (0.99).

The surgery periods, dosage of local anesthetic which used for spinal anaesthesia, first efedrine usage times, first hypotension times, baseline and after preload (if it is used) SAP, DAP, MAP, HR, PI values are presented in Table 1.

Patients (36 patients, 37.6% ) received cristalloid 10 ml/kg before spinal anaesthesia (preload) (Group PP) and rest of the 63 patients (62.4%) didn't receive any preload (Group PN). 26 patients (25.7%) whom hypotension developed during spinal anaesthesia is defined as Group HP and efedrine was used 14 of those patients. Group HN is defined as 75 patients whom hypotension didn't developed during spinal anaesthesia.

Age ( $p=0.009$ ) and sensory block level ( $p=0.021$ ) are significantly different between Group HN and Group HP (Table 2). Increasing age and upper sensory block levels are associated with hypotension. There are no significant differences in baseline SAP, DAP, HR and PI values among the Group HN and Group HP but MAP baseline values are significantly different between the groups ( $p=0.026$ ) (Table 3; Figure 1). The baseline MAP cut-off point that predicted hypotension as determined by the ROC analyses was 98 with a sensitivity of 92.31% [95% confidence

intervals (CI) 74.9-99.1%], a specificity of 37.33% (95% CI 26.4-49.3%) (Figure 2).

Age is not corralated with hypotension first seen time ( $p=0.180$ ,  $r=0.380$ ) and efedrin first usage time ( $p=0.312$ ,  $r=0.278$ ). Also MAP baseline values aren't corralated with hypotension first seen time ( $p=0.389$ ,  $r=0.125$ ) and efedrin first usage time ( $p=0.256$ ,  $r=0.378$ ). A significant positive corelation is between age and MAP baseline values ( $p<0,001$ ,  $r=0,314$ ). The percent decrease in SAP from baseline is correlated with age ( $p=0,002$ ,  $r=0,306$ ), SAP baseline ( $p<0,001$ ,  $r=0,437$ ), DAP baseline ( $p<0,001$ ,  $r=0,399$ ) and MAP baseline values( $p<0,001$ ,  $r=0,461$ ). Similarly the percent decrease in MAP from baseline is correlated with age ( $p=0,029$ ,  $r=0,217$ ), surgery periods ( $p=0,026$ ,  $r=0,222$ ), SAP baseline ( $p<0,001$ ,  $r=0,343$ ), DAP baseline ( $p<0,001$ ,  $r=0,395$ ) and MAP baseline values ( $p<0,001$ ,  $r=0,497$ ). PI baseline values are corralated with nor the percent decrease in SAP from baseline neither the percent decrease in MAP from baseline ( $p=0,796$ ,  $r=0,026$ ;  $p=0,886$ ,  $r=-0,014$ ).

Comprasion of the patients demographic characteristics, surgery and spinal anaesthesia characteristics between Group PP and Group PN are presented in Table 4. Only significant difference is in local anaesthetic drugs dosage which used for spinal blockage ( $p=0,03$ ). In Group PP; HR and PI is significantly different before and after 10 ml/kg cristalloid preload ( $p=0,013$ ;  $p<0,001$ ).(Table 5; Figure 3)

#### 4. Discussion and Conclusion

Less complication is seen under the central neuroaxial anaesthesia; especially spinal anaesthesia which is the most favorite in surgery, than general anaesthesia. Nevertheless spinal anaesthesia has certain side effects and complications. Most known of these is hypotension (4). Therefore prediction, diagnosis and treatment of hypotension is very important in anaesthesia practice.

Hypotension is important cause of mortality ve morbidity (5) in patients receiving spinal anaesthesia. The ratio of spinal anaesthesia induced hypotension in elderly people is

found 49%-69% (6,7). We found it less than the other studies [25% (26/101)]. This would be because of our patients less age average, lower dosage of local anaesthetic drugs for spinal block and no usage of sedation drugs during surgery. (8,9,10).

Additional co-morbid diseases would be increased and systemic vascular resistance would be decreased in older ages. This would be reason of our hypotension and patient age correlation result (11,12). Carpenter, R.L. et al. have reported that increasing age ( $\geq 40$  yaş) and upper sensory block levels are risk factors of SIH (4). Also Ullah Khan, M. et al. found that SIH incidence would be risen when sensory block levels had increased like our study (13). The reason for this is reducing compensatory reply to sympathetic blockage when spinal block level. Arterial vasodilatation which is result of sympathetic blockage, will be reduced by compensatory vasoconstriction. At high sympathetic block level, this vasoconstriction reply would be precluded and also sympathetic cardiac neurofibers which go out from T<sub>1-4</sub> vertebra levels, would be blocked. Changing direction and tilt of spinal needles and injection speed of local anaesthetic drugs according to the anaesthetist can alter spinal block level and so hypotension risk.

The patients spinal anaesthesia position is also an effective parameter for developing of hypotension. There is no significant differences between positions for developing hypotension in our study but rareness of sitting position would be cause to this result. Different studies show different position study results for caesarean section surgeries spinal anaesthesia that hypotension was much more in lateral or sitting position. (14,15) SIH is seen much more in higher ASA scores (16). This could be result of increasing comorbid diseases in higher ASA scores. We didn't find any significant correlation between ASA scores and SIH.

The physiological mechanism of SIH is basically the blockage of the sympathetic neurofibers and thereupon decreasing of peripheral vascular resistance and venous blood pooling which cause reducing cardiac

preload and therefore cardiac output (10). Pre/coload of IV fluids during spinal anaesthesia would be helpful for preventing decrease of cardiac preload and so developing hypotension. There isn't certain decision when, how much and which fluids (crystalloid/colloid) must be given (8,17). Buggy, D. et al searched comparison between preanesthetic administration of crystalloids, colloids, and no prehydration for preventing hypotension among spinal anaesthesia in elderly patients and found no differences (6). Dahlgren, G. et al found colloids against crystalloids, Rout, CC et al found crystalloids beneficial for preventing SIH in the caesarean section surgeries (18,19). It is important that many studies about this subject performed on the caesarean section surgeries. Administration of IV fluids may be more effective in the caesarean section surgeries than the other surgeries because of decrease of cardiac preload due to aorticaval depression of uterus in the pregnant, the necessity of higher sensory block (T<sub>4-6</sub>) for the caesarean section surgeries and result of this the blockage of compensatory vasoconstriction reply. All surgeries of the patients included in the study were non-obstetric surgeries. This could be why we didn't found any effect of crystalloid preload before spinal anaesthesia to SIH.

Efedrine is a vasopressor drug that we use for treatment of hypotension during the anaesthesia. Efedrine usage during spinal anaesthesia used for comparison of the effectiveness of iv fluid preload or coload in many studies (8). Like Rout, CC et al study, we reported in our study that crystalloid preload had no effect on the efedrine usage among spinal anaesthesia (19).

If hypotension during the spinal anaesthesia can be predicted in which patients would occur, there can be a chance to prevent the patients from hypotension or there can be prepared for the treatment when hypotension develop. This prediction will help to diminish mortality and morbidity because of hypotension. Perfusion index; which is one of these hemodynamic parameters that used for prediction of hypotension, measure peripheral perfusion and vasomotor tone non-invasively

and continuously from pulse oximetry developed by Masimo Signal Extraction Technology (SET<sup>®</sup>).

Patients peripheral vascular resistance which is critical for progress of SIH to know, can ensure hypotension prediction. For this purpose we observed for the correlation between hypotension and PI values in this study. Although we didn't find any significant correlation, Toyoma,S. et al determined a significant correlation between baseline PI values and hypotension in the caesarean section surgeries under spinal anaesthesia and reported that the cut-off value of PI is 3.5 for SIH (1). Also Yokose,M. et al compared PI, PVI, HRV and HR values for prediction of SIH and only HR is found significant for prediction (2). We found only baseline MAP values was significant for SIH prediction.

Nowadays spinal anaesthesia is used in many surgeries for analgesia and anaesthesia. One

of the most physiological side effect of spinal anaesthesia is hypotension. The prediction, diagnosis and treatment of hypotension after spinal anaesthesia can reduce mortality and morbidity of patients under spinal anaesthesia.

PI which is one of the novel hemodynamic parameters used in anaesthesia, can't predict hypotension during spinal anaesthesia in our study. There is a few study, research the correlation PI values and hypotension. More studies must search for the hemodynamic parameters for hypotension prediction.

The cristalloid preload (10ml/kg) before spinal anaesthesia neither prevent from SIH nor decrease efedrine usage. For this reason we don't recommend 10 ml/kg cristalloid preload in the non-obstetrical surgeries. There must be done much more researches for preloads in different surgery types, in different dosages and different iv fluids.

## REFERENCES

1. Toyama S,KM,MM,MK,OH,TY,NT,SM Perfusion index derived from a pulse oximeter can predict the incidence of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean delivery. *Br J Anaesth.* 2013; 111(2): 235-41.
2. Yokose M,MT,SY,GT. The predictive ability of non-invasive haemodynamic parameters for hypotension during caesarean section: a prospectiveobservational study. *Anaesthesia.* 2015 May; 70(5): 555-62.
3. Butterworth J4PWJBL,DG,SR,CL. Augmentation of venous return by adrenergic agonists during spinal anaesthesia. *Anesth Analg.* 1986; 65(6): 612-6.
4. Carpenter R,CR,BD,SC,WR. Incidence and risk factors for side effects of spinal anaesthesia. *Anesthesiology.* 1992; 76(6): 906-16.
5. Limongi J,SdMLR. Cardiopulmonary arrest in spinal anaesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011; 61(1): 110-20.
6. Buggy D,HP,MC,OD,OF,MM. Prevention of Spinal Anaesthesia-Induced Hypotension in the Elderly: Comparison Between Preanesthetic Administration of Crystalloids, Colloids, and No Prehydration. *Anesth Analg.* 1997; 84(1): 106-10.
7. Critchley L,SJ,ST,GT. Haemodynamic effects of subarachnoid block in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1994; 73(4): 464-70.
8. Cyna A,AM,ER,MP,SS. <https://www.cochranelibrary.com>. [Online].: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2006 [cited 2006 10 18. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002251.pub2/full>.
9. Klöhr S,RR,HT,RR,HM. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54(8): 909-21.
10. McCrae A,WJ. Prevention and treatment of hypotension during central neural block. *Br J Anaesth.* 1993; 70(6): 672-80.
11. Rooke G,FP,JA. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anaesthesia in elderly men with cardiac disease. *Anesth Analg.* 1997; 85(1): 99-105
12. Nakasuji M,SS,NM,NM,IN,TM,NK. Hypotension from spinal anaesthesia in patients aged greater than 80 years is due to a decrease in systemic vascular resistance. *J Clin Anesth.* 2012; 24(3): 201-6.
13. Khan M,MA,IM,AM. Preload Versus Coload and Vasopressor Requirement for the Prevention of Spinal Anaesthesia Induced Hypotension in Non-Obstetric Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015; 25(12): 851-5.
14. Dumanlar Tan E,GB. Comparison of Maternal and Neonatal Effects of Combined Spinal Epidural Anaesthesia in Either the

- Sitting or Lateral Position During Elective Cesarean Section. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2014; 42(1): 23-32.
15. Obasuyi B,FOS,MC. A comparison of the haemodynamic effects of lateral and sitting positions during induction of spinal anaesthesia for caesarean section. Int J Obstet Anesth. 2013; 22(2): 124-8.
  16. Hemmingsen C,PJ,RA. Prophylactic ephedrine during spinal anaesthesia: double-blind study in patients in ASA groups I-III. 1989; 63(3): 340-2
  17. Varshney R,JG. Comparison of colloid preload versus coload under low dose spinal anesthesia for cesarean delivery. 2013; 7(3): 376-80.
  18. Dahlgren G,GF,WH,IL. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for cesarean section and its relation to the effect of crystalloid or colloid preload. 2007; 16(2): 128-34.
  19. Rout C,RD,LJ,GE,RD. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. 1993; 79(2): 262-9.

#### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 11, Date: 10.10.2016).

**Informed Consent:** This study did not require informed consent.

**Authorship Contributions:** Surgical and Medical Practices: EŞ. Concept: EŞ, SE. Design: EŞ, SE. Data Collection or Processing: EŞ. Analysis or Interpretation: EŞ, SE. Literature Search: EŞ,SE. Writing: EŞ,SE.

**Informed Consent:** The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a prospective observational data analysis.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Esculin-Induced Apoptosis and Suppression of Leukemia Surface Markers in HL-60 and THP-1 Cells: A Potential Selective Anticancer Agent

HL-60 ve THP-1 Hücrelerinde Eskulin'in İndüklediği Apoptoz ve Lösemi Yüzey Belirteçlerinin Baskılanması: Potansiyel Seçici Bir Antikanser Ajan

<sup>1</sup>Neslihan Meriç, <sup>2</sup>Cansu Özbayer

<sup>1</sup>Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Kütahya Health Sciences University, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University, Department of Medical Biology, Kütahya, Türkiye

**Abstract:** Esculin, a natural coumarin compound primarily derived from *Cortex fraxini*, is known for its anti-inflammatory and antioxidant properties. Leukemia, a type of hematological cancer, is characterized by the uncontrolled proliferation of white blood cells and has high mortality rates. In this study, we aimed to investigate the potential anticancer effects of esculin (Esculetin-6-Glucoside) on leukemia cell lines, focusing on how this compound could be utilized in cancer treatment through apoptotic pathways. Our experiments used acute promyelocytic leukemia (HL-60) and acute monocytic leukemia (THP-1) cell lines. Cancer cell counting and viability analyses were conducted using the MTS assay (5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazol)-3-(4-sulfophenyl) tetrazolium inner salt assay). Apoptosis was assessed using FITC-labeled Annexin V and propidium iodide. Caspase-3 activation, cytochrome C release, leukemia cell surface markers, and mitochondrial membrane potential (MMP) were analyzed via flow cytometry. Our results demonstrated that esculin can induce apoptosis in leukemia cell lines. Additionally, leukemia surface markers post-treatment were statistically significantly reduced post-treatment in both cell lines. HL-60 and THP-1 cells exhibited different cellular responses in terms of MMP, Caspase-3, and Cytochrome C activities; HL-60 cells were more resistant to esculin treatment, while THP-1 cells were more sensitive. These findings suggest that esculin could become a potential agent in cancer treatment by targeting apoptotic pathways. However, more *in vivo* studies and preclinical modeling are needed to understand the anticancer effects of esculin fully. Evaluating its efficacy against different cancer types could further expand the therapeutic potential of this compound.

**Keywords:** Esculin, Leukemic Cells, Apoptosis, Surface Markers

**Özet:** Esas olarak *Cortex fraxini*'den türetilen doğal bir kumarin bileşiği olan eskülin, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleriyle bilinir. Hematolojik kanser türlerinden biri olan lösemi, beyaz kan hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterizedir ve yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Bu çalışmada, eskülinin (Eskületin-6-Glukozid) lösemi hücre hatları üzerindeki potansiyel antikanser etkilerini araştırmayı amaçladık ve bu bileşiğin apoptotik yollarla kanser tedavisinde nasıl kullanılabileceğine odaklandık. Deneylerimizde akut promyelositik lösemi (HL-60) ve akut monositik lösemi (THP-1) hücre hatları kullanıldı. Kanser hücreleri sayımı ve canlılık analizleri MTS testi (5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4,5-dimetiltiazol)-3-(4-sülfifenil) tetrazolyum iç tuz testi) kullanılarak gerçekleştirildi. Apoptozis, FITC etiketli Annexin V ve propidyum iyodür kullanılarak değerlendirildi. Kaspaz-3 aktivasyonu, sitokrom C salınımı, lösemi hücre yüzey belirteçleri ve mitokondriyal membran potansiyeli (MMP) akış sitometrisi ile analiz edildi. Sonuçlarımız eskülinin lösemi hücre hatlarında apoptozu indükleyebileceğini gösterdi. Ek olarak, lösemi yüzey belirteçleri tedavi sonrası her iki hücre hattında da tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. HL-60 ve THP-1 hücreleri MMP, Kaspaz-3 ve Sitokrom C aktiviteleri açısından farklı hücresel tepkiler gösterdi; HL-60 hücreleri eskülin tedavisine daha dirençliyken, THP-1 hücreleri daha duyarlıydı. Bu bulgular eskülinin apoptotik yolları hedefleyerek kanser tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ancak eskülinin antikanser etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla *in vivo* çalışma ve klinik öncesi modellemeye ihtiyaç vardır. Farklı kanser tiplerine karşı etkinliğinin değerlendirilmesi bu bileşiğin terapötik potansiyelini daha da genişletebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Esculin, Lösemik Hücreler, Apoptozis, Yüzey İşaretleyicileri

ORCID ID of the authors: NM. [0000-0002-2878-5052](https://orcid.org/0000-0002-2878-5052), CÖ. [0000-0002-1120-1874](https://orcid.org/0000-0002-1120-1874)

Received 04.09.2024

Accepted 07.10.2024

Online published 08.10.2024

**Correspondence:** Neslihan MERİÇ- Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Kütahya Health Sciences University, Kütahya, Türkiye  
e-mail: [neslihan.meric@ksbu.edu.tr](mailto:neslihan.meric@ksbu.edu.tr)

## 1. Introduction

Esculin (6,7-dihydroxy coumarin), a natural coumarin compound, is known as one of the main components of Cortex fraxini (**Figure 1**) (1). In addition to its pharmacological effects, esculin has also garnered attention for its potential to inhibit cancer cell proliferation and induce apoptosis (2). Research highlights that the chemical structure and cell line specificity of coumarins, such as esculin, play a critical role in determining their anticancer properties. Esculin has been shown to reduce the growth, adhesion, and migration of glioblastoma U87 cells in a dose-dependent manner (3). Furthermore, esculin has been reported to significantly inhibit the proliferation of MDA-MB-231 breast cancer cells through the regulation of the p53-p21 signaling pathway (4).

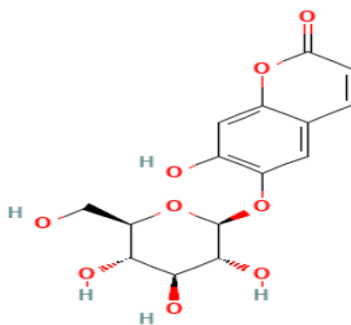
These mechanisms reflect p53's function in halting the cell cycle and eliminating abnormal cells (5), while p21 is a key negative regulator of the cell cycle transcriptionally controlled by p53 (6). Esculin also inhibits the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma HNE-3 cells by reducing MMP-2 and MMP-9 protein levels (7). The apoptosis induced by esculin is mediated by the early activation of Caspase-3 (8), while Caspase-9 plays a pivotal role in the mitochondrial apoptosis pathway (9).

Studies on the anticancer effects of esculin also involve the downregulation of pathways

such as the ERK signaling pathway (10). In glioblastoma and anaplastic astrocytoma cell lines, esculin induces apoptosis and autophagy by inhibiting MEK/ERK and PI3K activation, as well as promoting mitochondrial apoptosis through increased expression of Caspase-3 and Bcl-2 (2).

Esculin and its oligomeric fractions have also been observed to reduce tumor size and weight in mice by activating the immune response, supporting the potential of esculin in cancer therapy (11). Moreover, the ability of esculin to inhibit oxidative DNA damage suggests its possible use in cancer prevention (12,13). These effects have also been noted in studies showing its protective role against mutagenic damage (3,14)

These studies demonstrate that esculin, in addition to its other anti-cancer effects, can suppress cell migration, invasion, and proliferation, induce apoptosis and autophagy, and stimulate the immune system. To date, limited studies have been conducted on the anticancer effects of coumarin derivatives on leukemia. In this study, the anticancer effects of esculin on leukemia cell lines (HL-60, THP-1) were analyzed through changes in mitochondrial membrane activity, apoptosis, and leukemia markers (CD34, CD45, CD123, CD33).



**Figure 1.** Chemical structure of Esculin (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>9</sub>)

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Propagation of Leukemia Cell Line

HL60 and THP-1 cell lines, sourced from the American Type Culture Collection (ATCC®) in Manassas, VA, USA, were cultured in a growth medium enriched with 10% fetal bovine serum and 2 mM L-glutamine. The medium was further supplemented with 1% PSA, containing 10,000 units/ml of penicillin, 10,000 µg/ml of streptomycin, and 25 µg/ml of amphotericin B. The cells were incubated at 37°C in a humidified atmosphere with 5% CO<sub>2</sub>. Appropriate culture containers were utilized based on the cell volume, with daily monitoring to ensure optimal growth conditions.

### 2.2. Analysis of Cell Viability in Leukemia Cells

Esculin stock solution was prepared by initial dissolution in DMSO, followed by subsequent dilution with RPMI medium to achieve the required concentrations. HL60 and THP-1 cells were seeded in 96-well plates at a density of  $2 \times 10^3$  cells per well in 200 µl of RPMI medium, which was supplemented with 10% fetal bovine serum, 1% PSA (penicillin at 10,000 units/ml, and streptomycin at 10,000 µg/ml, and 25 µg/ml of Amphotericin B). The cells were then treated with various concentrations of esculin (800, 1000, 2000, 3000, 4000 µM), with each concentration tested in quadruplicate. 0.1% DMSO solution served as the solvent control, while untreated cells were used as the negative control. Cell viability was assessed at 48, 72, and 96 hours post-treatment by adding a cell viability reagent (Promega's CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS), Cat. No: G3580) to each well, following the manufacturer's instructions. The cells were incubated for 2.5 hours at 37°C in darkness, after which the absorbance was measured at a wavelength of 490 nm. The IC<sub>50</sub> value, the concentration at which esculin reduced the absorbance of treated cells by 50% relative to the negative control, was determined from these measurements.

### 2.3. Analysis of Cell Viability in Healthy PBMNC Cells After Esculin Treatment

The isolation of mononuclear cells (MNCs) from healthy peripheral blood (PB) samples was performed using the Ficoll-Paque density gradient centrifugation method, as previously described (15,16). Briefly, 15 ml of patient blood was diluted 1:1 with DPBS in a 50 ml Falcon tube and gently mixed by slow inversion. The diluted blood was then layered over 10 ml of Ficoll-Paque and centrifuged at 300g for 30 minutes without a brake. Following centrifugation, the supernatant was carefully removed, and the cloudy interphase containing the MNCs was transferred to a new 50 ml Falcon tube. The MNCs were washed three times with DPBS, each time by gentle inversion. Cells were then centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes with a brake, and the supernatant was discarded. The MNC pellet was resuspended to a density of  $5 \times 10^3$  cells per well in 200 µl of RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum and 1% PSA (penicillin at 10,000 units/ml, streptomycin at 10,000 µg/ml, and amphotericin B at 25 µg/ml) and seeded into 96-well plates. Cells were treated with various concentrations of esculin (800, 1000, 2000, 3000, 4000 µM), with each concentration tested in quadruplicate. A 0.1% DMSO solution served as the solvent control, and untreated cells were used as a negative control. Cell viability was assessed at 48, 72, and 96 hours post-treatment using Promega's CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS, Cat. No: G3580), following the manufacturer's instructions. Cells were incubated with the MTS reagent for 2.5 hours at 37°C in the dark, and absorbance was measured at 490 nm to determine cell viability.

### 2.4 Analysis of the Effect of Esculin on Cancer Cell Number and Viability

#### 2.4.1. Apoptosis Analysis

HL-60 and THP-1 cells were seeded into 6-well plates at a concentration of 500,000 cells per well. These cells were treated with esculin



at the IC50 concentrations previously established, as well as with 0.1% DMSO as a control, with each condition tested in triplicate. The plates were then incubated in a humidified environment at 37°C and 5% CO<sub>2</sub> for three days. Following the incubation, cells were collected from the plates and centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes. The resulting cell pellet was resuspended in 1X binding buffer to prepare for apoptosis evaluation. For the detection of apoptotic cells, staining was performed using FITC Annexin V and propidium iodide (PI), according to the manufacturer's protocol (ABP, FITC Annexin V and PI Apoptosis Kit, Cat. No: A026). Flow cytometric analysis was conducted on a Cytoflex S Flow Cytometer (Beckman, Cat. No: B47903, USA), following methodologies outlined in (15,16).

#### 2.4.2. Assessing Leukemia Marker Modulations in Monoclonal Antibodies

The quantification and percentage of leukemia cells in HL-60 and THP-1 cultures treated with 1% DMSO and the IC50 concentration of esculin were assessed approximately 72-96 hours post-treatment. This evaluation involved analyzing surface markers—specifically, CD34, CD45, CD33, and CD123—using a flow cytometer. The cells were first stained with fluorochrome-conjugated antibodies, following methodologies consistent with prior research. For this purpose, leukemia cells were seeded in a 96-well plate at a density of 50,000 cells/well. The cells were then labeled with leukemia surface antibodies according to the manufacturer's instructions (1:1000 dilution ratio). Labeled cells were analyzed by flow cytometry (16,17).

#### 2.4.3. Evaluation of Mitochondrial Membrane Potential ( $\Delta\Psi_m$ ) Dynamics

HL-60 and THP-1 cells underwent treatment with esculin at the previously established IC50 values. At 72-96 hours post-treatment, the mitochondrial membrane potential (MMP) was assessed using the Elabscience Mitochondrial Membrane Potential Assay Kit (with JC-1), Cat. No: E-CK-A301, following the manufacturer's instructions. For the positive control, 10 mM CCCP was diluted

1000 times in the cell culture medium to achieve a final concentration of 10  $\mu$ M CCCP. The cells were incubated with 10  $\mu$ M CCCP for 20 minutes. Other cells were collected ( $5 \times 10^5$  -  $1 \times 10^6$  cells), centrifuged at 300 $\times$ g for 5 minutes, and the supernatant was discarded. The cells were resuspended in 500  $\mu$ L of JC-1 working solution and incubated at 37°C for 20 minutes. After incubation, the cells were centrifuged at 300 $\times$ g for 5 minutes, and the supernatant was discarded. The cells were washed once with pre-cooled 1 $\times$ JC-1 assay buffer (300 $\times$ g, 5 minutes), and the supernatant was discarded. The cells were resuspended in an appropriate amount of pre-cooled 1 $\times$ JC-1 assay buffer and analyzed by flow cytometry.

#### 2.4.4. Assessment of Caspase-3 Activation and Cytochrome c Release

HL-60 and THP-1 cells received treatment with esculin at the established IC50 concentrations. 72-96 hours later, Caspase-3 activity was evaluated using the "BD Pharmingen™ FITC Active Caspase-3 Apoptosis Kit" (Cat. No: 550480), adhering to the provided guidelines. Additionally, to assess the release of Cytochrome-C after 72 hours of treatment, the procedure outlined for the "GMP FITC anti-Cytochrome c Antibody" (Cat. No: 260100) was employed. Leukemia cells were collected ( $5 \times 10^5$  -  $1 \times 10^6$  cells), centrifuged at 300 $\times$ g for 5 minutes, and the supernatant was discarded. To the pellet, 0.5 ml of 4% PFA was added and incubated at room temperature for 10 minutes. The cells were centrifuged at 300 $\times$ g for 5 minutes, and the supernatant was discarded. To the pellet, 0.5 ml of 0.1% Triton X-100 permeabilizing solution was added and incubated at room temperature for 10 minutes. The cells were centrifuged at 300 $\times$ g for 5 minutes, and the supernatant was discarded. The pellet was resuspended in 200  $\mu$ L of PBS. The cells were then labeled with intracellular antibodies (Caspase-3 and Cytochrome-C) according to the manufacturer's manual (1:1000 dilution ratio) and incubated in the dark at room temperature for 20 minutes. Labeled cells were analyzed by flow cytometry.

## 2.5. Statistical Analysis

All data were statistically analyzed using one-way ANOVA or a two-tailed Student's t-test. GraphPad Prism (version 8.0.1) software was utilized for performing the statistical analyses and plotting the graphs. Error bars represent the standard error of the mean (SEM) from a minimum of three independent experiments. Statistical significance was defined as \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$ , \*\*\* $p \leq 0.001$ , and \*\*\*\* $p \leq 0.0001$ .

## 3. Results

### 3.1. Evaluation of Cell Survival and Growth in HL-60 Cells

**Figure 2** illustrates the dose-response curves and half-maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) values for HL-60 and THP-1 cells treated with esculin for 96 hours. In **Figure 2A**, the dose-response curve for HL-60 cells shows a linear decrease in cell viability with increasing esculin concentrations, resulting in an IC<sub>50</sub> value of 1873  $\mu$ M. The trendline equation,  $y = -0.0027x + 55.059$ , with an R<sup>2</sup> value of 0.8624, indicates a strong negative correlation between esculin dose and cell viability. Similarly, **Figure 2B** presents the dose-response curve for THP-1 cells, demonstrating a similar linear decrease in viability, but with a higher IC<sub>50</sub> value of 2675  $\mu$ M. The trendline equation,  $y = -0.0055x + 64.715$ , with an R<sup>2</sup> value of 0.9505, suggests an even stronger negative correlation for THP-1 cells compared to HL-60 cells.

These results highlight the cytotoxic effects of esculin on both leukemia cell lines, with THP-1 cells being more resistant to esculin treatment than HL-60 cells. The IC<sub>50</sub> values calculated through nonlinear regression analysis further indicate a statistically significant difference in sensitivity between the two cell lines. The strong R<sup>2</sup> values for both cell lines reinforce the reliability of the dose-response relationship, particularly in THP-1 cells, which exhibit a more pronounced correlation between esculin concentration and viability reduction.

### 3.2. Esculin's Impact on Healthy PBMNC Viability and Growth

**Figure 3** shows that esculin significantly reduces cell viability in leukemia cell lines (HL-60 and THP-1) at their respective IC<sub>50</sub> values (\*\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ), while no toxic effects are observed in healthy PBMNCs at the same concentrations. In fact, PBMNC proliferation appears to increase compared to the control group ( $p < 0.05$ ). These results suggest that esculin selectively targets cancer cells, exerting cytotoxic effects on leukemia cells without affecting the viability of healthy cells. The statistical significance of these findings, confirmed by two-way ANOVA, further supports esculin's potential as a selective anticancer agent.

### 3.3. Evaluation of the Impact of Esculin on Cancer Cell Proliferation and Viability

#### 3.3.1. Assessment of Apoptosis in Cancer Cells

**Figure 4** demonstrates that esculin treatment significantly reduces the percentage of viable cells while increasing the percentages of pre-apoptotic and post-apoptotic cells in both HL-60 and THP-1 cell lines compared to the untreated control. In **Figure 4B**, HL-60 cells treated with 1873  $\mu$ M esculin show a notable increase in pre-apoptotic and post-apoptotic cell populations (\*\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ). Similarly, in **Figure 4C**, THP-1 cells treated with 2675  $\mu$ M esculin exhibit a significant rise in apoptotic cells (\*\*\*\*  $p < 0.0001$ ). These results provide strong evidence that esculin effectively induces apoptosis in both leukemia cell lines in a dose-dependent manner.

The morphological changes accompanying these apoptotic effects are further illustrated in **Figure 5**. **Figure 5A** shows untreated HL-60 cells, which appear dense and healthy with no signs of apoptosis. In contrast, **Figure 5B** shows a significant decrease in cell density in HL-60 cells treated with 1873  $\mu$ M esculin, indicating apoptosis. Similarly, **Figure 5C** displays untreated THP-1 cells with typical healthy morphology, while **Figure 5D** shows a noticeable reduction in cell density in THP-1

cells treated with 2675  $\mu\text{M}$  esculin, further supporting the occurrence of apoptotic death.

### 3.3.2. Evaluation of Leukemia Marker Modulations Induced by Monoclonal Antibodies

**Figure 6** illustrates the significant reduction in the expression of leukemia surface markers CD34+, CD45+, and CD123+ in both HL-60 and THP-1 cells following esculin treatment. In **Figure 6A**, for HL-60 cells, CD34+ ( $1.2 \pm 0.07$ ) and CD33+ ( $0.2 \pm 0.02$ ) expression almost completely disappears post-treatment, while CD45+ decreases significantly from  $94.1 \pm 0.8$  to  $79.8 \pm 1.6$  ( $***p < 0.001$ ) and CD123+ drops from  $96.5 \pm 4.2$  to  $23.3 \pm 6.3$  ( $****p < 0.0001$ ). **Figure 6B** shows a similar trend in THP-1 cells, where esculin treatment causes a significant reduction in CD34+ (48.9%,  $p < 0.0001$ ), CD45+ (82.77%,  $p < 0.0001$ ), CD33+ (29.75%,  $p = 0.0002$ ), and CD123+ (32.4%,  $p < 0.0001$ ). These statistically significant reductions in marker expression were confirmed using flow cytometry and analyzed through repeated-measures ANOVA.

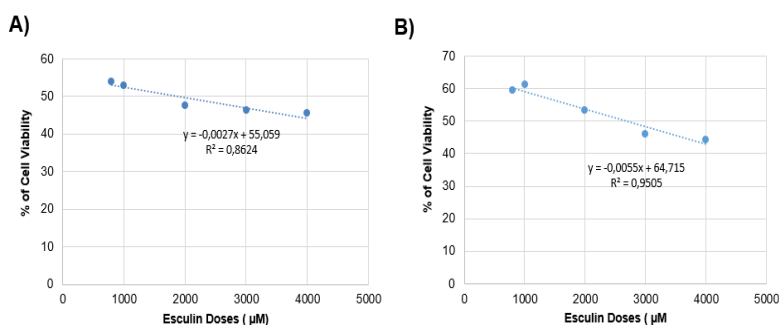
### 3.3.3. Analysis of Mitochondrial Membrane Potential (MMP) Dynamics

**Figure 7** illustrates the MMP dynamics following esculin treatment in both HL-60 and THP-1 cells. In **Figure 7A**, HL-60 cells treated with 1873  $\mu\text{M}$  esculin show a significantly lower percentage of JC-1 (+) post-apoptotic cells compared to the untreated and DMSO-treated groups ( $*p < 0.05$ ), indicating that esculin helps preserve MMP in

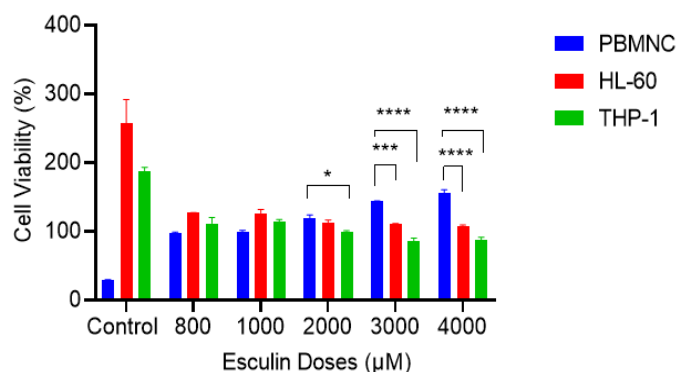
these cells. No significant changes were observed in pre-apoptotic cells. In contrast, **Figure 7B** shows that in THP-1 cells treated with 2675  $\mu\text{M}$  esculin, there is a significant increase in the percentage of JC-1 (+) post-apoptotic cells and a decrease in JC-1 (+) pre-apoptotic cells ( $***p < 0.0001$ ), suggesting a loss of MMP and progression to apoptosis. These findings, analyzed using two-way ANOVA, indicate that esculin exhibits different effects on MMP dynamics in HL-60 and THP-1 cells, preserving MMP in the former while inducing MMP loss in the latter.

### 3.3.4. Evaluation of Caspase-3 Activation and Cytochrome-C Release

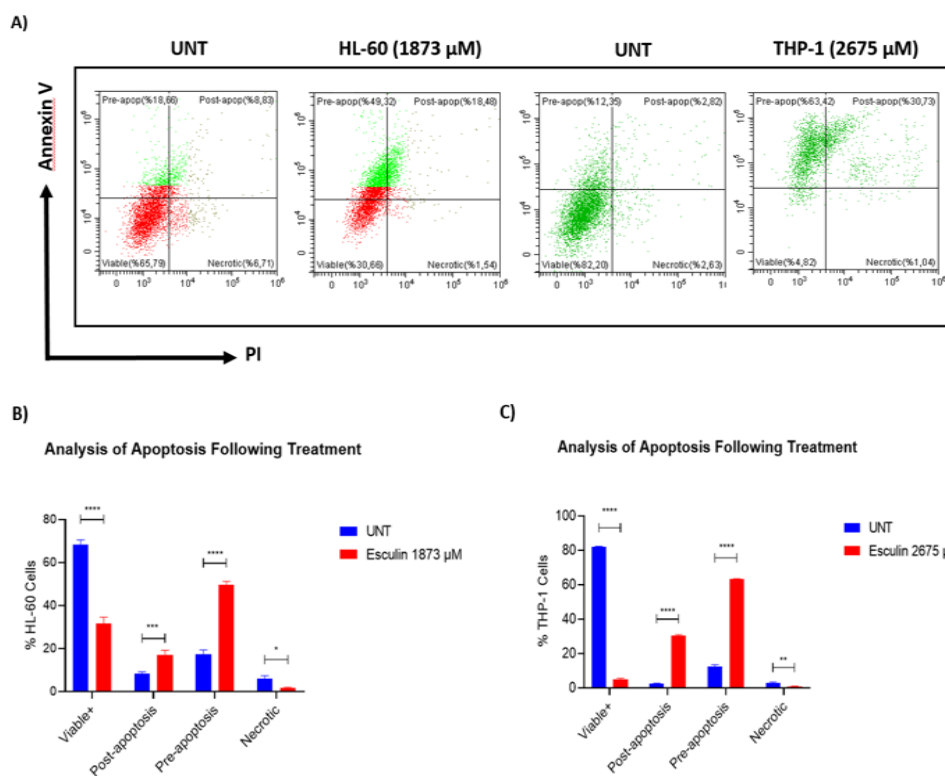
The analysis of Caspase-3 and Cytochrome-C activation, as depicted in **Figures 8** and **9**, further demonstrates the apoptotic effects of esculin. In **Figure 8A**, HL-60 cells treated with 1873  $\mu\text{M}$  esculin show a slight reduction in Caspase-3 positive cells, decreasing by 0.7-fold compared to the untreated group. In contrast, **Figure 8B** shows a significant 9-fold increase in Caspase-3 positive cells in THP-1 cells treated with 2675  $\mu\text{M}$  esculin. Similarly, **Figure 9A** illustrates that Cytochrome-C positive cells in HL-60 decrease by approximately 1.5-fold after treatment, while **Figure 9B** demonstrates a 3-fold increase in Cytochrome-C positive cells in THP-1 cells under the same conditions. These findings indicate that esculin induces a much stronger apoptotic response in THP-1 cells compared to HL-60 cells. The statistical significance of these results was confirmed using one-way ANOVA, with data obtained from ELISA and flow cytometric assays.



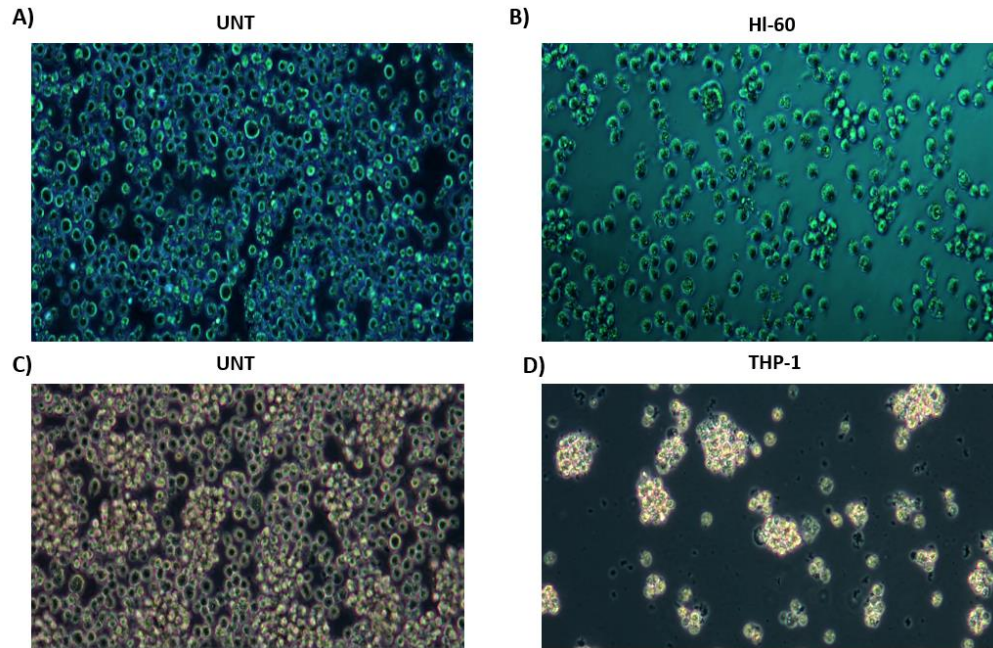
**Figure 2.** Dose-response curve and half maximal inhibitory concentration (IC50) values in **A)** HL-60 (IC50:1873  $\mu\text{M}$ ), **B)** THP-1 (IC50: 2675  $\mu\text{M}$ ) Cells after 96 hours of treatment.



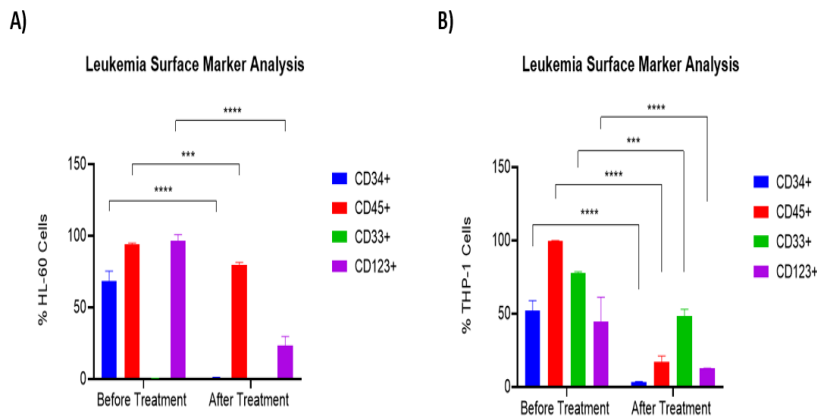
**Figure 3.** Comparative analysis of cell viability between leukemia cell lines and healthy peripheral blood mononuclear cells (PBMNCs) following 96 hours of esculin treatment (\*\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*\*  $p < 0.001$  and \*  $p < 0.05$ ).



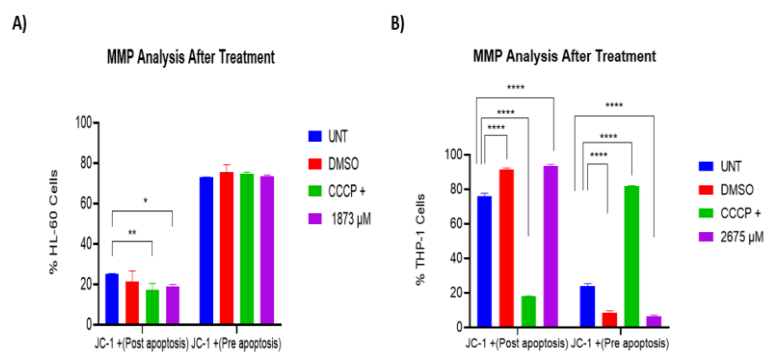
**Figure 4.** Analysis of apoptosis following esculin treatment in HL-60 and THP-1 cells. **A)** Flow cytometry plots illustrating apoptosis in HL-60 and THP-1 cells, **B)** Quantification of apoptosis in HL-60 cells, **C)** Quantification of apoptosis in THP-1 cells. The data indicate that esculin treatment significantly reduces the percentage of viable cells and increases the percentage of pre and post apoptotic cells in both cell lines compared to the control. Statistical significance is denoted as follows: untreated (UNT), \*\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ , and \*  $p < 0.05$ . Error bars represent the standard error of the mean (SEM).



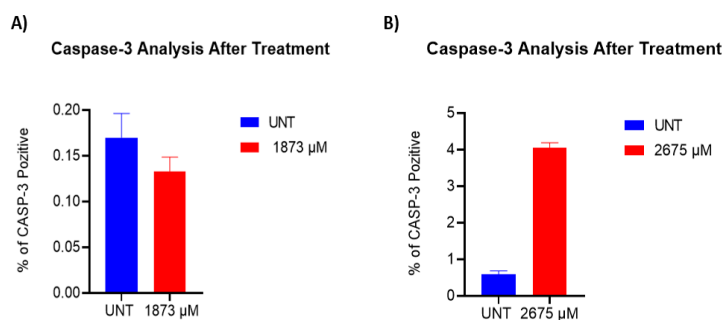
**Figure 5.** Microscopic images of HL-60 and THP-1 cells under different esculin treatments (10X, % 39 zoom) **A)** Untreated HL-60 cells showing dense and healthy morphology with no signs of apoptosis, **B)** HL-60 cells treated with 1873  $\mu$ M esculin, **C)** Untreated THP-1 cells with dense and healthy morphology, **D)** THP-1 cells treated with 2675  $\mu$ M esculin. Images were captured using the ZEISS microscopy system with the ZEN 3.4 (Blue Edition) software application.



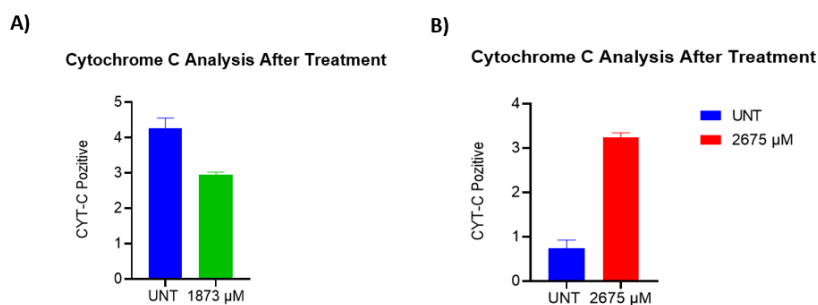
**Figure 6.** Evaluation of leukemia surface markers in HL-60 and THP-1 cells pre- and post-esculin treatment. The bar charts depict the percentage of **A)** HL-60 and, **B)** THP-1 cells expressing various surface markers (CD34+, CD45+, CD33+, and CD123+) before and after esculin treatment (\*\* $p < 0.001$  and \*\*\*\* $p < 0.0001$ ).



**Figure 7.** Effects of Esculin on MMP in **A)** HL-60, **B)** THP-1 Cells. The error bars represent the standard error of the mean (Untreated (UNT), solvent control (DMSO), positive control (CCCP+), \*\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*  $p < 0.01$ , and \*  $p < 0.05$ ).



**Figure 8.** Caspase-3 Analysis After Treatment with Esculin in **A)** HL60, **B)** THP-1 Cells (Untreated (UNT)).



**Figure 9.** Cytochrome-C Analysis After Treatment with Esculin in **A)** HL60, **B)** THP-1 Cells (Untreated (UNT)).

#### 4. Discussion

Various studies have demonstrated that esculin inhibits proliferation and induces apoptosis in human cancer cells, positioning it as a promising chemotherapeutic agent. (4)

showed that esculin inhibits the proliferation of triple-negative breast cancer cells (MDA-MB-231) by targeting the p53 signaling pathway. (12) similarly reported that esculin,

a compound related to esculin, inhibited the proliferation of TMT-081 rat breast tumor cells in a concentration-dependent manner. Moreover, combinations of coumarins, including esculin, with other anticancer agents have shown potential in enhancing efficacy against cancer cells (2). Specifically, esculin and its oligomeric fractions have been observed to inhibit proliferation, adhesion, and migration, all key processes in tumor metastasis, in glioblastoma cells (U87) (3).

These findings align with our results, where esculin significantly reduced cell viability in leukemia cell lines (HL-60 and THP-1) at specific IC50 doses while exhibiting no significant toxicity to healthy PBMNCs. PBMNC proliferation increased compared to the control group. This suggests that esculin exerts cytotoxic effects on leukemia cells while sparing healthy cells, reinforcing its potential as a selective anticancer agent.

Our study shows that esculin induces apoptosis in both leukemia cell lines, as evidenced by a significant reduction in viable cells and an increase in both pre-apoptotic and post-apoptotic cells. Apoptosis, a crucial biological process for maintaining tissue homeostasis and eliminating damaged cells, is a key target in cancer therapy (18). Coumarin derivatives, including esculin, exhibit various antitumor mechanisms, such as inhibiting kinases, affecting cell cycle phases, and inducing apoptosis in cancer cells (19). These mechanisms involve interactions with signaling pathways that regulate apoptosis (20).

Our findings regarding the apoptotic effect of esculin are consistent with those from Rubio et al. (2017), where esculetin induced apoptosis in NB4 human leukemia cells through ROS modulation (21). While we primarily observed mitochondrial apoptotic pathways involving Caspase-3 and Cytochrome-C activation, Rubio et al. demonstrated that esculetin enhanced apoptosis by regulating ROS levels, indicating a different yet complementary mechanism of action. This highlights the versatility of esculin and its derivatives in triggering apoptosis through multiple pathways

depending on the experimental conditions and cell type.

Additionally, Wang et al. found that esculetin could induce both apoptosis and autophagy in HL-60 cells via G0/G1 phase cell cycle arrest and downregulation of Cyclin D1 and D3 (22). While our study focused on apoptosis, these findings suggest that esculin may have broader effects on cell cycle regulation, which warrants further investigation. Exploring whether esculin also induces autophagy in HL-60 and THP-1 cells could provide deeper insights into its antitumor mechanisms.

Our study is the first to demonstrate that esculin affects the expression of certain surface markers in leukemia cells. In HL-60 cells, CD34+ and CD33+ expression nearly disappeared after esculin treatment, suggesting an effect on stem cell properties and myeloid differentiation. Additionally, the reduction in CD45+ and CD123+ markers in both cell lines indicates that esculin suppresses the proliferation capacity of leukemia cells. These results suggest that esculin could be a promising agent in leukemia treatment, paving the way for novel therapeutic strategies.

Loss of mitochondrial membrane potential (MMP) is often an early indicator of apoptotic cell death. In THP-1 cells, esculin treatment resulted in a strong pro-apoptotic effect, as observed by increased Caspase-3 and Cytochrome-C activity. However, no changes were observed in the MMP of pre-apoptotic cells, suggesting that esculin may induce apoptosis through mitochondrial-independent pathways. This observation contrasts with the findings of Rubio et al., where ROS modulation played a significant role in esculetin-induced apoptosis (21). This difference may be due to variations in the experimental conditions, such as the type of oxidative stress or cell line used, suggesting that esculin's apoptotic effects may be context-dependent.

Furthermore, while our study observed IC50 values of 1873  $\mu\text{M}$  for HL-60 cells and 2675  $\mu\text{M}$  for THP-1 cells, Wang et al. reported significantly lower IC50 values (20  $\mu\text{M}$ ) for

esculetin in HL-60 cells (22). This discrepancy could be attributed to differences in treatment durations or cell line sensitivities, highlighting the need for standardized protocols when evaluating the cytotoxicity of coumarin derivatives.

In conclusion, this study demonstrates that esculin has significant potential as a selective anticancer agent, particularly in targeting leukemia cells through apoptotic pathways. Esculin significantly reduced cell viability in HL-60 and THP-1 cells while sparing healthy

PBMNCs, indicating its therapeutic promise. However, given the *in vitro* nature of this study, further *in vivo* research is needed to confirm these findings. Future studies should focus on animal models, exploring detailed molecular mechanisms of esculin-induced apoptosis, assessing its effects across a broader range of cancer types, and eventually designing clinical trials to evaluate its efficacy and safety in human patients. These steps will be essential for developing esculin as a novel therapeutic agent in cancer treatment.

## REFERENCES

1. Ahmed SS, Rahman MO, Alqahtani AS, Sultana N, Almarfadi OM, Ali MA, et al. Anticancer potential of phytochemicals from *Oroxylum indicum* targeting Lactate Dehydrogenase A through bioinformatic approach. *Toxicol Rep.* 2022 Dec 14;10:56–75.
2. Sumorek-Wiadro J, Zając A, Langner E, Skalicka-Woźniak K, Maciejczyk A, Rzeski W, et al. Antiglioma Potential of Coumarins Combined with Sorafenib. *Molecules.* 2020 Nov 8;25(21):5192.
3. Mokdad-Bzeouich I, Kovacic H, Ghedira K, Chebil L, Ghouli M, Chekir-Ghedira L, et al. Esculin and its oligomer fractions inhibit adhesion and migration of U87 glioblastoma cells and *in vitro* angiogenesis. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2016 Mar;37(3):3657–64.
4. Mo M, Chen MJ, Huang Y, Jiang W, Qin QH, Liang ZJ, et al. [Esculin inhibits proliferation of triple negative breast cancer cells by down-regulating FBI-1]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2020 Aug 23;42(8):629–34.
5. Soussi T. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;910:121–37; discussion 137-139.
6. Jassim MMA, Rasool KH, Mahmood MM. p53, p21, and cyclin d1 protein expression patterns in patients with breast cancer. *Vet World.* 2021 Oct;14(10):2833–8.
7. Yonghua S, Junfeng W, Zexing C, Juanjuan F. Esculin inhibits the proliferation of human nasopharyngeal carcinoma cell line HNE-3. *Jichuyixue Yulinchuang.* 2022;42(8):1237–42.
8. Eskandari E, Eaves CJ. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol.* 2022 May 12;221(6):e202201159.
9. Kuida K. Caspase-9. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000 Feb;32(2):121–4.
10. Ali ES, Akter S, Ramproshad S, Mondal B, Riaz TA, Islam MT, et al. Targeting Ras-ERK cascade by bioactive natural products for potential treatment of cancer: an updated overview. *Cancer Cell Int.* 2022 Aug 8;22(1):246.
11. Mokdad-Bzeouich I, Mustapha N, Chaabane F, Ghedira Z, Ghedira K, Ghouli M, et al. Oligomerization of esculin improves its antibacterial activity and modulates antibiotic resistance. *J Antibiot (Tokyo).* 2015 Mar;68(3):148–52.
12. Kaneko T, Tahara S, Takabayashi F. Inhibitory effect of natural coumarin compounds, esculetin and esculin, on oxidative DNA damage and formation of aberrant crypt foci and tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rat colons. *Biol Pharm Bull.* 2007 Nov;30(11):2052–7.
13. Takabayashi F, Tahara S, Kaneko T, Miyoshi Y, Harada N. Accumulation of 8-oxo-2'-deoxyguanosine (as a biomarker of oxidative DNA damage) in the tissues of aged hamsters and change in antioxidant enzyme activities after single administration of N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine. *Gerontology.* 2004;50(2):57–63.
14. Ben Rhouma G, Chebil L, Krifa M, Ghouli M, Chekir-Ghedira L. Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of oligorutin and oligoesculin. *Food Chem.* 2012 Dec 1;135(3):1700–7.
15. Albayrak E, Akgol S, Turan RD, Uslu M, Kocabas F. BML-260 promotes the growth of cord blood and mobilized peripheral blood hematopoietic stem and progenitor cells with improved reconstitution ability. *J Cell Biochem.* 2022 Dec;123(12):2009–29.
16. Meriç N, Albayrak E, Gülbaş Z, Kocabaş F. MEIS inhibitors reduce the viability of primary leukemia cells and Stem cells by inducing apoptosis. *Leuk Lymphoma.* 2024 Feb;65(2):187–98.



17. Turan RD, Albayrak E, Uslu M, Siyah P, Alyazici LY, Kalkan BM, et al. Development of Small Molecule MEIS Inhibitors that modulate HSC activity. *Sci Rep.* 2020 May 14;10(1):7994.
18. Ibrahim RM, Abdel-Baki PM, El-Rashedy AA, Mahdy NE. LC-MS/MS profiling of Tipuana tipu flower, HPLC-DAD quantification of its bioactive components, and interrelationships with antioxidant, and anti-inflammatory activity: in vitro and in silico approaches. *BMC Complement Med Ther.* 2024 Apr 26;24(1):176.
19. Aghimien MO, Kolawole Q, Igbino PO, Musa MA, Latinwo L. Non-cytotoxic 3-Acetylcoumarin as an Attractive Target for Human Monoamine Oxidase (HMAO) Enzymes. *Anticancer Res.* 2024 Jun;44(6):2335–41.
20. Raghunath A, Nagarajan R, Sundarraj K, Palanisamy K, Perumal E. Identification of compounds that inhibit the binding of Keap1a/Keap1b Kelch DGR domain with Nrf2 ETGE/DLG motifs in zebrafish. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(3):259–70.
21. Rubio V, García-Pérez AI, Herráez A, Tejedor MC, Díez JC. Esculetin modulates cytotoxicity induced by oxidants in NB4 human leukemia cells. *Exp Toxicol Pathol.* 2017 Oct 2;69(8):700–12.
22. Wang X, Yang C, Zhang Q, Wang C, Zhou X, Zhang X, et al. In vitro anticancer effects of esculetin against human leukemia cell lines involves apoptotic cell death, autophagy, G0/G1 cell cycle arrest and modulation of Raf/MEK/ERK signalling pathway. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2019;24(4):1686–91.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** Bu çalışma için *in vitro* hücre kültürü çalışması olduğu için etik kurul iznine ihtiyaç yoktur. Çalışmada kullanılan hücre hatları ilgili firmadan satın alınmıştır.

**Informed Consent:** This study did not require informed consent.

**Authorship Contributions:** NM designed and executed the experiments, collected and analyzed the data, formulated the study designs, and contributed to writing the manuscript. CÖ conducted data analysis and composed the manuscript.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Acknowledgments:** This study was supported by the Kütahya Health Sciences University Scientific Research Projects Coordination Unit within the scope of project #133. OpenAI and GoogleAI were utilized to enhance the wording used in the text.

Research Article / Araştırma Makalesi

Doksorubisin Kaynaklı Kardiyotoksisite Modelinde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörünün (IGF-1) Etkisinin Araştırılması

Cardioprotective Effects of Insulin-Like Growth Factor (Igf-1) in A Rat Model of Myocarditis

<sup>1</sup>Eriñç Yücel, <sup>2</sup>Münevver Nazlıcan Zengin, <sup>3</sup>Özlem Özmen, <sup>2</sup>Osman Çiftci

<sup>1</sup>Servergazi Devlet Hastanesi, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>3</sup>Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Patoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

**Abstract:** : Doxorubicin is widely used in the treatment of various solid tumors. Despite its potent antineoplastic activity, doxorubicin's use is limited due to its cardiotoxic effects. This study aimed to evaluate the protective role of insulin-like growth factor (IGF)-1 in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Thirty-two rats were divided into 4 groups: Control, Doxorubicin (4 mg/kg/week), IGF-1 (1 µg /kg every 2 days), doxorubicin (4 mg/kg/week)+ IGF-1 (1 µg /kg every 2 days). Doxorubicin and IGF-1 were administered intraperitoneally. After four weeks of drug administration, heart and blood samples were taken under anesthesia. In biochemical analyses, CK-MB and Troponin-I levels were measured in blood serum. TAS, TOS, TNF-α, and IL-6 levels in heart tissue were measured by ELISA method. iNOS, HIF-1α, SERCA2a, LC3, Beclin-1 and SQSTM1 mRNA expression levels were analyzed by RT-PCR. Histological and immunohistochemical (Caspase-3 and ICAM-1) analyses were performed. Doxorubicin decreased heart rate, tail blood pressure and increased serum CK-MB and Troponin-I levels. Doxorubicin shifted the total antioxidant/oxidant balance in favor of oxidants in heart tissue and caused an increase in TNF-α and IL-6 cytokine levels. Doxorubicin increased HIF-1α, SERCA2a, LC3, Beclin-1 and SQSTM1 mRNA expression levels in heart tissue. It caused histological damage and severe Caspase-3 and ICAM-1 expressions in rat heart tissue. Co-administration with IGF-1 reduced the toxic effects of doxorubicin. It was concluded that IGF-1 could improve doxorubicin-induced cardiotoxicity through antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects.

**Keywords:** Doxorubicin, IGF-1, Myocarditis, Oxidative Damage,

**Özet:** Doksorubisin, çeşitli katı tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Doksorubisin güçlü antineoplastik aktivitesine rağmen kardiyotoksik etkisi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu çalışmada doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisitede insülin benzeri büyüme faktörünü (IGF)-1 koruyucu rolünü değerlendirilmesi amaçlandı. Otuz iki adet sıçan 4 gruba ayrıldı: Kontrol, Doksorubisin (4 mg/kg/hafta), IGF-1 (2 günde bir 1 µg /kg), doksorubisin (4 mg/kg/hafta)+ IGF-1 (2 günde bir 1 µg /kg). Doksorubisin ve IGF-1 intraperitoneal olarak uygulandı. Dört hafta süren ilaç uygulamalarının ardından anestezi altında kalp ve kan örnekleri alındı. Biyokimyasal analizlerde kan serumundan CK-MB ve Troponin-I seviyeleri ölçüldü. Kalp dokusunda TAS, TOS, TNF-α, ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. iNOS, HIF-1α, SERCA2a, LC3, Beclin-1 ve SQSTM1 mRNA ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile analiz edildi. Histolojik ve immünohistokimyasal (Kaspaz-3 ve ICAM-1) analizler yapıldı. Doksorubisin kalp hızını azaltırken kuyruk kan basıncını düşürdü ve serum CK-MB ve Troponin-I seviyelerini artırdı. Doksorubisin kalp dokusunda total antioksidan/oksidan dengeyi oksidan lehine çevirdi ve TNF-α ve IL-6 sitokin seviyelerinde artışa neden oldu. Doksorubisin kalp dokusunda HIF-1α, SERCA2a, LC3, Beclin-1 ve SQSTM1 mRNA ekspresyon düzeylerini artırdı. Sıçan kalp dokusunda histolojik hasara ve şiddetli Kaspaz-3 ve ICAM-1 ekspresyonlarına neden oldu. IGF-1' ile birlikte uygulanması doksorubisin toksik etkilerini azalttı. IGF-1'in antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilerle doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteyi iyileştirebileceğini sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Doksorubisin, IGF-1, Miyokardit, Oksidatif Hasar,

**ORCID ID of the authors:** EY. [0009-0000-6704-4671](https://orcid.org/0009-0000-6704-4671), MNZ. [0000-0002-3536-6606](https://orcid.org/0000-0002-3536-6606), ÖÖ. [0000-0002-1835-1082](https://orcid.org/0000-0002-1835-1082)  
OÇ. [0000-0001-5755-3560](https://orcid.org/0000-0001-5755-3560)

Received .19.09.2024

Accepted 14.10.2024

Online published .23.10.2024

**Correspondence:** Münevver Nazlıcan ZENGİN– Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye  
e-mail: [mnzengin@pau.edu.tr](mailto:mnzengin@pau.edu.tr)

## 1. Giriş

Doksorubisin (DOX) katı tümörler, lösemi, yumuşak doku sarkomu, meme kanseri, akciğerin küçük hücreli karsinomu ve özofagus karsinomları gibi birçok kanser türünde oldukça etkili bir ilaçtır ve kanser tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (1). Doksorubisin serbest radikal üretimini indükleyerek mitokondriyal DNA hasarına bağlı apoptotik hücre ölümünü de indükler ve geniş spektrumlu antineoplastik aktivitesine rağmen kalp dokularına spesifik toksisiteyi nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır (2). Literatürde kümülatif doksorubisin uygulamasına bağlı konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiopati ve elektrokardiyografik değişiklikler bildirilmiştir (3,4). Dox'un kardiyotoksik etkileri için öne sürülen olası mekanizmalar arasında serbest radikaller yer alır. Kalp diğer organlara kıyasla daha yüksek oksijen tüketimine sahiptir (5). Buna bağlı artan oksidatif stres, serbest radikallerin salınımının azalması ve endojen antioksidan eksikliklerinin Dox kaynaklı kardiyomiopati ve kalp yetmezliğinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (6).

Son yıllarda Dox'un neden olduğu kardiyotoksisiteye karşı koruyucu bir strateji olarak birçok bileşik kullanıldığı gösterilmiştir (7). İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), büyüme hormonu uyarımına yanıt olarak farklı dokularda üretilen bir anabolik hormondur ve antioksidatif, anti-inflamatuvar, antifibrojenik ve anti-apoptotik özelliklere sahiptir (8). IGF-1 kardiyovasküler sistemde kardiyak homeostaz ve vasküler damar direnci üzerindeki etkilerinden dolayı kardiyoprotektif olarak kullanılabilir (9). Oksidatif hasarla ilişkili kardiyomiopatlarda miyokardiyal apoptoz oluşabilir. IGF-1, kardiyomiyositlerde apoptozu önler ve ayrıca vazodilatatör etkisi ile miyokardiyal fonksiyonları korur (10,11).

Mevcut çalışmada doksorubisin ile indüklenen kardiyomyopati modelinde, IGF-1'in kardiyotoksite üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada 250-300g ağırlığında erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Pamukkale Üniversitesi deneysel cerrahi uygulama ve

araştırma merkezinde standart bakım koşullarında barındırıldı ( $22\pm 1^{\circ}\text{C}$  sıcaklık,  $50\pm 5\%$  nem, karanlık-aydınlık döngüsü). Ticari pelet yem ve su ad libitum beslendi.

### *Etik Kurul*

Tüm deneysel işlemler Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (PAUHDEK-2021/15) alındıktan sonra Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanım Kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi.

### *Deneysel Uygulamalar*

Çalışmada 32 adet hayvan kullanıldı ve her grupta 8 deney hayvanı olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna gün aşırı serum fizyolojik (SF) intraperitoneal yolla uygulandı. Doksorubisin (Dox) grubuna doksorubisin 4mg/kg/hafta dozunda intraperitoneal yolla uygulandı. IGF-1 grubuna IGF-1 intraperitoneal yolla 1 µg /kg dozunda gün aşırı uygulandı. Dox + IGF-1 grubuna doksorubisin (4mg/kg/hafta) ve IGF-1 (1 µg /kg) olarak uygulandı. Dört haftalık deney protokolünün bitimini takiben ketamin ksilazin anestezisi altında doku ve kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden serum elde edildi. Elde edilen serum örnekleri CK-MB ve Troponin seviyelerini belirlemek için kullanıldı. Kalp dokusundan alınan fraksiyonlar biyokimyasal analiz için ( $-20^{\circ}\text{C}$ )'de saklandı. Diğer fraksiyonların geri kalanı immünohistokimyasal ve patolojik analizler için %10 tamponlu formaldehitte sabitlendi.

### *Kuyruk Kan Basıncının Ölçümü*

Son ilaç uygulamasından sonra kuyruk kan basınçları tail cuff yöntemiyle (Commat may nibp 200-A) kuyruk arterlerinden ölçüldü. Manşet şişirilip belli bir basınç sağlandıktan sonra kan akımının kesilip yeniden başlamasıyla sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüldü ve her ikisinin ortalaması ortalama kan basıncı olarak verildi ve kan basıncı ölçümü sırasında meydana gelen arteriyel basınç dalgalanmaları Commat may nibp 200-A analiz ederek kalp atım hızını belirlendi (Biopac student lab PRO).

### **Serum Troponin I ve CK-MB seviyelerinin analizi**

Troponin I ve CK-MB serumdan serumundan spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (Beckman-Coulter AU5800).

### **Proinflamatuvar sitokinlerin ve Oksidatif hasar belirteçlerinin analizi**

Kalp dokusu doku homojenizatörü (Bullet Blender) ile homojenize edilerek kalp dokusunda IL-6 (Cat.No E0135Ra) ve TNF- $\alpha$  (Cat.No E0764Ra) seviyeleri ticari olarak satın alınan ELISA kit protokolüne göre yapıldı. Kalp dokusunda total antioksidan seviyelerini (TAS) ve total oksidan (TOS) seviyelerini belirlemek için ticari olarak alınan ELISA kit (Relassay Diagnostic) kullanıldı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) 'TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equivalent/L) / TAS ( $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$ ) x 100' formülü kullanılarak hesaplandı.

### **Gen Ekspresyonlarının Analizleri**

Gen ekspresyon analizi için dokulardan total RNA izolasyonu (BioBasic, One Step RNA Reagent) gerçekleştirildi. Nanodrop (ND-1000) spektrofotometre kullanılarak RNA miktar tayini ve saflığı ile ölçüldü. cDNA sentezi, ticari olarak satın alınan kit (OneScript Plus, abm) protokolüne göre gerçekleştirildi. qPCR MasterMix kiti aracılığıyla (BlaTaq 2X qPCR MasterMix, abm) reaksiyon koşulları sağlandı ve StepOnePlus Real-Time PCR (Applied Biosystems) ile amplifiye edildi. Primer sekansları tablo 1 verildi.

### **Histopatolojik Analiz**

Alınan kalp örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonu içinde tespit edildi. Rutin doku takibi yapıldı. (Leica ASP300S; Leica Microsystem, Nussloch, Almanya). Daha sonra parafin bloklara gömüldü. Her blokta 5  $\mu\text{m}$  kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için preparatlar hematoksilin-eozin (HE) ile boyandı ve ışık mikroskopunda (Olympus CX21) incelendi. Yangısal reaksiyonun şiddet ve derecesi mikroskopik bulgulara göre lezyon yok (0), Hafif hiperemi ve ödem, endotelde hafif hipertrofi (1), Belirgin hiperemi, ödem mikrokanamalar (2), Myoardial hücrelerde dejenerasyon, yangısal

hücre infiltrasyonları, fibrozis (3) şeklinde skorlandı. Morfometrik analizler ve microfotografi için Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Co., Tokyo, Japan) kullanıldı.

### **İmmünohistokimyasal Analiz**

Histopatolojik inceleme için kesitler alınırken farklı iki seri kesit immünohistokimyasal değerlendirme için alındı. Poli-L-lizini lamlara aktarıldı. Kesitler ICAM-1 (ICAM-1 (M/K-2):sc-18864, 1/100 dilüsyon) Santa cruz (Texas, USA) ve Kaspaz-3 (Anti-caspase-3 Antibody (E-8): sc-7272) ekspresyonlarının değerlendirilmesi için streptavidin-biyotin kompleks peroksidaz yöntemine göre boyandı. Kromojen olarak 3-3' diaminobenzidin (DAB) kullanıldı. İmmünohistokimyasal reaksiyonunun şiddetine göre skorlama yapıldı; (0) = negatif, (1) = fokal hafif boyanma, (2) = yaygın hafif boyama, (3) = yaygın şiddetli boyama olarak belirlendi. Değerlendirme için her bölümde 40X objektif büyütme altında 10 farklı alan incelendi. Morfometrik analizler ve mikrofotografi Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Co., Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (25. versiyon) paket programında Two-way ANOVA ve post-hoc Bonferroni testi kullanıldı. RT-PCR gen ekspresyon değişiklikleri  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  yöntemi ile Gene Globe (RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Data Analysis) programı aracılığıyla yapıldı. Histopatolojik skorların değerlendirilmesinde SPSS (22. versiyon) programı aracılığıyla Duncan testi kullanıldı. Veriler ortalama+SEM olarak sunuldu ve  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## **3. Bulgular**

### **Kuyruk Kan Basıncı Bulguları**

4 haftalık deney sonucunda ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı tablo 2 'de verilmiştir. Doksorubisin grubunda kontrol ve IGF-1 grubuna göre kuyruk kan basıncı anlamlı düzeyde azalırken ( $p < 0.001$ ) ve kalp atım hızı anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ( $p < 0.001$ ). Doksorubisin ve IGF-1 birlikte uygulandığında

doksorubisin grubuna göre ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı azaldı, kontrol grubu seviyelerine yaklaştı ( $p < 0.03$ ).

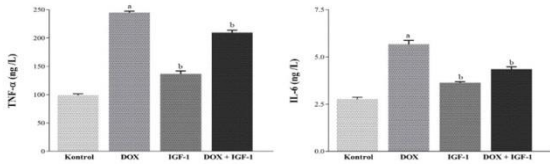
### **Biyokimya Bulguları**

Doksorubisin grubunda kontrol grubuna göre serum CK-MB ve Troponin-I seviyeleri anlamlı düzeyde arttı ( $p < 0.001$ ). Doksorubisin ve IGF-1 birlikte uygulandığında doksorubisin grubuna göre Serum CK-MB ( $p < 0.002$ ) ve Troponin-I seviyeleri anlamlı düzeyde olarak azaldı ( $p < 0.001$ ). Serum CK-MB ve troponin I seviyeleri tablo 3' de verilmiştir.

### **Proinflatuar sitokinlerin ve Oksidatif hasar belirteçlerinin analiz bulguları**

Kalp dokusunda proinflatuar sitokin seviyeleri (TNF- $\alpha$  ve IL-6) Şekil 1' de verildi. TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri doksorubisin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttı. Dox +IGF-1 grubunda doksorubisin grubuna göre TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri anlamlı düzeyde azaldı ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubuna göre doksorubisin grubunda TAS seviyeleri anlamlı düzeyde azalırken TOS seviyeleri ise anlamlı düzeyde arttı ve buna bağlı olarak OSI bu grupta arttı ( $p < 0.05$ ). Doksorubisin ve IGF-1 birlikte uygulandığında doksorubisin grubuna göre TOS seviyeleri anlamlı düzeyde azalırken TAS seviyeleri anlamlı düzeyde arttı ve OSI kontrol grubu seviyelerine yaklaştı ( $p < 0.05$ ). Kalp dokusunda TAS, TOS ve OSI seviyelerindeki değişiklikler Şekil 2' de verildi.

### **RT-PCR Gen Ekspresyonu Analizleri**



**Şekil 1.** Kalp dokusunda TNF-a ve IL-6 seviyeleri Veriler ortalama  $\pm$  S.E.M olarak ifade edildi. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (a: Kontrol grubuna göre ve b: Dox grubuna göre;  $p < 0.05$ ).

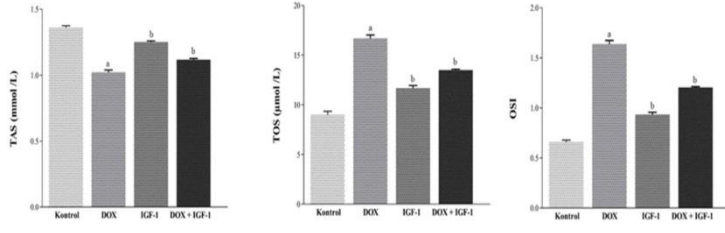
Doksorubisin grubunda kontrol grubuna göre SQSTM1, Beclin-1 ve LC3 mRNA ekspresyonları arttı. Doksorubisin ve IGF-1 birlikte uygulandığında SQSTM1, Beclin-1 ve LC3 mRNA ekspresyonları azaldı ( $p < 0.05$ ). SQSTM1, Beclin-1 ve LC3 mRNA ekspresyonları Şekil 3'te verildi. Ayrıca Doksorubisin uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla HIF-1 $\alpha$ , SERCA2a mRNA ekspresyonları artarken iNOS mRNA ekspresyonu azaldı ( $p < 0.005$ ). Doksorubisin ve IGF-1 birlikte uygulanan grupta kontrole göre HIF-1 $\alpha$  ve mRNA ekspresyonu arttı ( $p < 0.005$ ). iNOS ve SERCA2a mRNA ekspresyonları seviyesine kontrole yaklaştı. HIF-1 $\alpha$ , iNOS, SERCA2a mRNA ekspresyon değişiklikleri Şekil 4 -5' de verildi.

### **Histopatolojik Bulgular**

Kontrol ve IGF-1 gruplarında normal doku histolojisi izlendi. Doksorubisin uygulanan grupta kalp dokularında inflammatuar hücre infiltrasyonları, ödem, şiddetli hiperemi ve kanamalar belirlendi. IGF-1 tedavisiyle kalp dokularında histopatolojik değişiklikler azaldı (Tablo 4 ve Şekil 6).

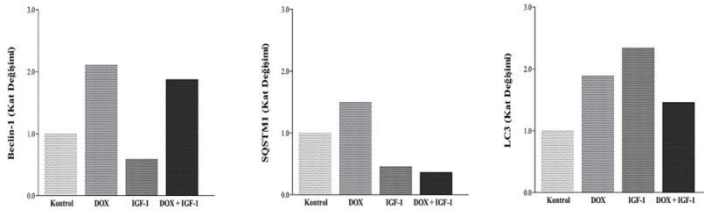
### **İmmünohistokimyasal Bulgular**

Doksorubisin uygulanan grubunda Kaspaz-3 ve ICAM-1 ekspresyonlarında artış gözlemlendi. IGF-1 uygulaması, Kaspaz-3, ICAM-1 ekspresyonlarını azalttı. Kaspaz-3 ve ICAM-1 ekspresyonları yoğun olarak miyokardiyal hücrelerde görüldü (Şekil 7-8). immünohistokimyasal skorların istatistik analizi Tablo 5 ve Tablo 6'da verildi.

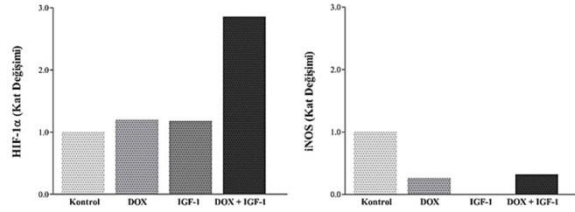


**Şekil 2.** Kalp dokusunda total antioksidan, total oksidan seviyeleri ve oksidatif stres indeksi

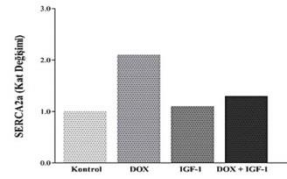
Veriler ortalama  $\pm$  S.E.M olarak ifade edildi. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (a: Kontrol grubuna göre ve b: Dox grubuna göre;  $p < 0.05$ ).



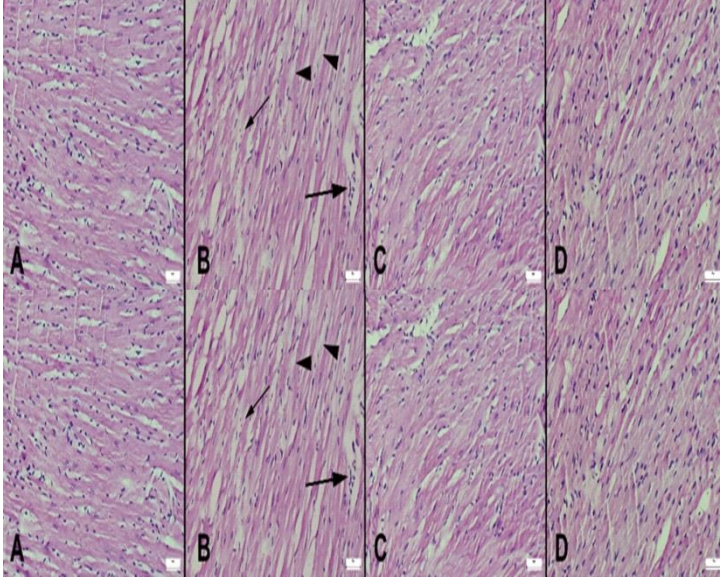
**Şekil 3.** Kalp dokularında Beclin-1, SQSTM1 ve LC3 gen ekspresyon değişimleri (Fold change)



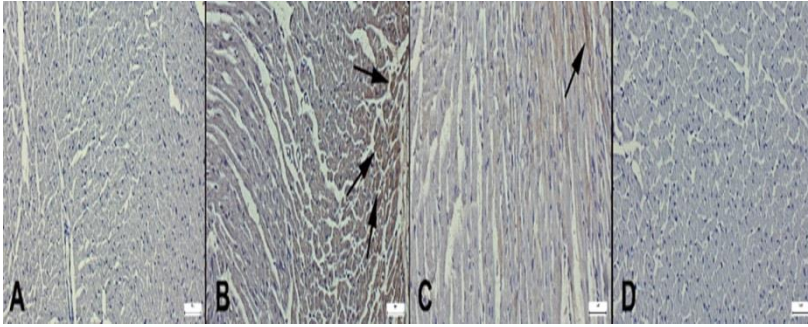
**Şekil 4.** Kalp dokularında HIF-1 $\alpha$  ve iNOS gen ekspresyon değişimleri (Fold change)



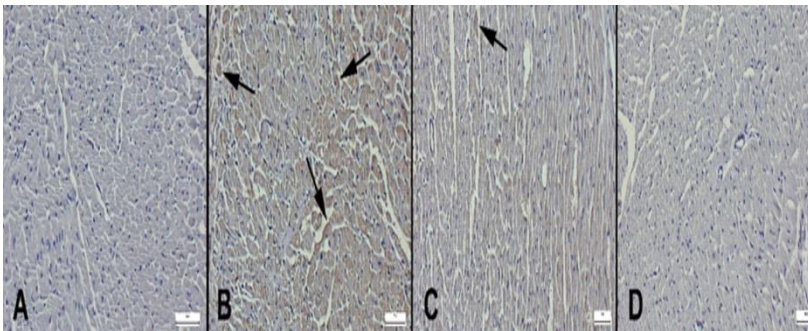
**Şekil 5.** Kalp dokularında SERCA2a gen ekspresyon değişimleri (Fold change)



**Şekil 6.** Kalp dokusu (A) Kontrol grubunda normal doku histolojisi. (B) Dox grubundan bir sıçanda kalpte şiddetli ödem (ok başı), mikrohemorajiler (ince ok) ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonları (kalın ok). (C) Dox+ IGF-1 grubunda mikroskopik bulgularda belirgin iyileşme. (D) IGF-1 grubunda normal kalp histolojik görünümü (HE, barlar=50µm).



**Şekil 7.** Kalp dokusu Kaspaz-3'ün immünohistokimyasal bulguları (A) Kontrol grubunda negatif ekspresyon. (B) Dox grubundaki miyokardiyal hücrelerde belirgin ekspresyon (oklar). (C) Dox+ IGF-1 grubunda azalan ekspresyon (ok). (D) IGF-1 grubunda negatif ekspresyon (Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, barlar=50µm).



**Şekil 8.** Kalp dokusu ICAM-1'in immünohistokimyasal bulguları

(A) Kontrol grubunda negatif ekspresyon. (B) Dox grubunda orta düzeyde ekspresyon. (C) Dox+ IGF-1 grubunda miyokardiyal hücrelerde (ok) azalmış ekspresyon. (D) IGF-1 grubunda negatif ekspresyon (Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, barlar=50µm).

#### 4. Tartışma

Doksozobusinin kanser tevasinde yaygın olarak kullanılmaktadır fakat kemoterapi sonrasında kardiyotoksik yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır (12). Doksozobusinin kaynaklı kardiyak hasarın oksidatif stres ve apoptoz kaynaklı olduğu bilinmektedir (13). Yapılan çalışmalarda doksozobusinin kaynaklı kardiyotoksikitenin önleminde çeşitli antioksidan bileşikler denenmiştir (14,15). IGF-1 hemen hemen tüm dokular tarafından sentezlenen etkili antioksidan, anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Ayrıca hücre büyümesini ve farklılaşmasında, kardiyak fonksiyonların korunmasında önemli bir role sahiptir. Daha önceki çalışmalarda miyokardiyal iskemi, diyabet, multiple skleroz, romatoid artrit, ve inflamatuar bağırsak hastalıklarının deneysel modellerinde etkisi değerlendirilmiştir (16,17). Mevcut çalışmada sıçanlarda doksozobusinin ile indüklenen miyokardit modelinde IGF-1 'in etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Doksozobusinin kardiyak yan etkileri arasında aritmi, kan basıncı değişiklikleri sol ventrikül bozukluğu ve kardiyomyopati gibi etkiler de görülebilir (18,19). Weinstein ve ark. yaptığı çalışmada doksozobusinin sol ventrikülün kasılma fonksiyonunda ve kalp atım hızında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir (20). IGF-1 kalpte kalsiyum geçişini artırarak pozitif inotropik etki oluşturur ve kardiyomyositlerde antiapoptotik etki gösterebileceği bildirilmiştir (21). Başka bir çalışmada IGF-1 'in iskemik kalp hastalarında kan basıncı üzerinde olumlu etkiler yaptığı gösterilmiştir (22). Mevcut çalışmada doksozobusinin kan basıncını ve kalp atımı hızını azalttığı gösterildi. Bunun yanında IGF-1 uygulamasının bu değişiklikleri azaltarak kardiyak yan etkileri azaltabileceği gösterildi. Miyokardiyal hasarlarda CK-MB ve Troponin-I enzim seviyeleri artar (23). Nitekim doksozobusinin kaynaklı miyokardiyal hasar çalışmalarında CK-MB ve Troponin-I seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (24). Literatüre benzer şekilde mevcut çalışmada da doksozobusinin serum CK-MB ve Troponin-I seviyelerini artırdı. IGF-1 uygulamasıyla beraber CK-MB ve Troponin-I seviyelerinde azaldı.

IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  inflamatuar sitokinler olup çeşitli inflamatuar durumlarda seviyeleri artar (26). Daha önceki çalışmalarda doksozobusinin miyokardiyal hasarda TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arttırdığını bildirildi (27,28). Bu çalışmada kalp dokusunda Doksozobusinin grubunda TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin arttığı ve IGF-1 uygulamasıyla artan TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin azaldığı gözlemlendi. Doksozobusinin miyokardiyal hücrelerde oluşturduğu hasar, topoizomeraz-II enzim inhibisyonu bağlı reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesiyle ilişkilidir ve ROS ürünleri miyokardiyal hücrelerde oksidatif hasara ve apoptoza yol açar (29). Doksozobusinin oksidatif hasar aracılığıyla kardiyotoksik etkileri oluşturduğu yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir (5-7). Öte yandan IGF-1'in birçok dokuda antioksidan enzim seviyelerini artırarak oksidatif hasarı ve mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (30). Nitekim literatüre benzer şekilde mevcut çalışmada doksozobusinin total antioksidan seviyelerini azaltarak oksidatif hasara yol açtı. Bunun yanında IGF-1 uygulaması ile total antioksidan seviyelerini artırarak oksidatif hasarı azalttı.

Doksozobusinin aracılı miyokardiyal hasarda iNOS ekspresyonunun kalbin kasılma gücü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Wang ve ark. miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarında iNOS'un ekspresyonunun arttığını ve sonraki günlerde ise azaldığı bildirmiştir (32). Literatüre benzer şekilde iNOS ekspresyonu doksozobusinin uygulanan gruplarda şiddetli hasara bağlı olarak azaldı. HIF-1 $\alpha$  iskemi ve oksidatif hasara karşı hipoksik koşullarda eksprese edilir (33). HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunun ROS'ların üretimini azaltabilir. HIF-1 $\alpha$  kaspaz-3 aracılı apoptozu indükleyebileceği gibi Beclin 1 aracılı hücre sağ kalımını indükleyebilir (34). Bu çalışmada doksozobusinin ve IGF-1 birlikte verildiğinde HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu arttığı belirlendi. Bu artışın otofaji aracılı mitokondriyal hasarın ortadan kaldırılmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında doksozobusinin Beclin-1, SQSTM1 ve LC3 ekspresyonlarını artırarak söz konusu kardiyak hasara otofajinin de eşlik ettiği



gözlendi ve IGF-1 uygulamasıyla Beclin-1, SQSTM1 ve LC3 ekspresyonları azaldı. Nitekim sonuçlarımıza benzer şekilde sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyonda da Beclin-1, SQSTM1 ve LC3 gen ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir (35).

Kardiyak kontraktilitenin modülasyonunda kalsiyum ve SERCA2a proteinleri yer alır. SERCA2a sitozolden sarkoplazmik retikulumla kalsiyum geçişinden sorumludur ve kalbin kontraktilesinde önemli bir yere sahiptir (36). Yapılan çalışmada doksorubisinin SERCA2a ekspresyonunu artırdığı ve bunun yanında IGF-1 uygulamasının SERCA2a ekspresyonunu azalttığı belirlendi.

IGF-1'in hücre içi kalsiyum seviyesini artırarak kalbin kasılma gücünü arttırdığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (37). Nitekim mevcut çalışmada da IGF-1'in kalsiyum seviyelerini artırarak kalp kontraktilesini etkilediği söylenebilir.

Daha önceki çalışmalarda doksorubisinin kardiyomiyositlerde karyoreksis ve karyolizis konjesyon, intermiyokardiyal vakuolizasyon ve ödem, parçalanmış miyofibriller, kardiyomiyosit nekrozu gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (38). Bu çalışmada literatüre benzer şekilde doksorubisin uygulanan grupta kalp dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonları, ödem, hemoraji gibi değişiklikler saptanırken kontrol ve IGF-1 gruplarında kalp dokularının normal histolojik görünümüne sahip olduğu görüldü. Bunun yanında IGF-1 ile doksorubisinin beraber uygulamasıyla belirgin iyileşme ve histopatolojik skorlarda azalma olduğu görüldü.

Daha önceki çalışmalarda doksorubisin kaspaz-3 aracılı apoptozu indüklediği (39) ve myositlerde hücreler arası adhezyon molekülü-1 ICAM-1 ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (40). Literatüre benzer şekilde bu çalışmada doksorubisin Kaspaz-3 ve ICAM-1'in ekspresyonlarında ve immunohistokimyasal skorlarında artışa neden oldu. Öte yandan bu değişiklikler IGF-1 uygulamasıyla azaldığı görüldü. IGF-1'in doksorubisin ile indüklenen kalp hasarında anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etki gösterdiği söylenebilir.

## 5. Sonuç

Sonuç olarak doksorubisinin ortalama kan basıncını ve kalp atım hızını artırdığı ve myokardiyal hasara bağlı serum CK-MB ve Troponin-I seviyelerinin arttığı gözlendi. IGF-1 uygulamasıyla bu değişikliklerin azaldığı görüldü. Doksorubisinin kalp dokusunda antioksidan/oksidan dengesi bozarak oksidatif hasara yol açtı. Bunun yanında inflamasyonu tetikleyerek TNF- $\alpha$  ve IL-6 sitokin seviyelerinde artışa neden oldu ve IGF-1 uygulamasıyla bu değişikliklerin azaldığı belirlendi. Doksorubisin otofajiyi indükleyerek Beclin-1, SQSTM1 ve LC3 ekspresyonlarını artırdı. Ayrıca SERCA2a ve HIF-1 $\alpha$  artışına bağlı olarak myokardiyal hasara neden oldu. Hücresel düzeyde doksorubisinin neden olduğu hasar IGF-1 uygulamasıyla histopatolojik değişikliklerin azaldığı bulundu. Bu çalışmada IGF-1'in doksorubisin kaynaklı kalp hasarına karşı antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve otofajiyi inhibe etme aktiviteleriyle iyileştirici etki oluşturduğu sonucuna ulaşıldı.

## KAYNAKLAR

1. Rivankar S: An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther* 10: 853–858, 2014.
2. Kalivendi, S. V., Kotamraju, S., Zhao, H., Joseph, J., & Kalyanaraman, B. (2001). Doxorubicin-induced apoptosis is associated with increased transcription of endothelial nitric-oxide synthase: effect of antiapoptotic antioxidants and calcium. *Journal of Biological Chemistry*, 276(50), 47266-47276.
3. Mitry MA, Edwards JG: Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *IJC Heart & Vasculature* 10: 17–24, 2016.
4. Shakir DK, Rasul KI: Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. *J Clin Med Res* 1: 8, 2009.

5. Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, Nezamoleslami S, Eslami F, Farjoo MH, Dehpour AR: Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches. *Cardiovasc Toxicol* 22: 292–310, 2022.
6. Syahputra RA, Harahap U, Dalimunthe A, Nasution MP and Satria D: The Role of Flavonoids as a Cardioprotective Strategy against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Review. *Molecules* 2022, Vol 27, Page 1320 27: 1320, 2022.
7. Yu J, Wang C, Kong Q, Wu X, Lu JJ, Chen X: Recent progress in doxorubicin-induced cardiotoxicity and protective potential of natural products. *Phytomedicine* 40: 125–139, 2018.
8. Conchillo, M., Prieto, J., & Quiroga, J. (2007). Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática. *Revista española de enfermedades digestivas*, 99(3), 156-164.
9. Macvanin M, Gluovic Z, Radovanovic J, Essack M, Gao X, Isenovic ER: New insights on the cardiovascular effects of IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14: 1142644, 2023.
10. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S: IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone & IGF Research* 45: 6–16, 2019.
11. Boudina S: Cardiac Aging and Insulin Resistance: Could Insulin/Insulin-Like Growth Factor (IGF) Signaling be used as a Therapeutic Target?
12. Kciuk M, Gielecińska A, Mujwar S, Kołat D, Kałuzińska-Kołat Ż, Celik I and Kontek R: Doxorubicin—An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells* 2023, Vol 12, Page 659 12: 659, 2023.
13. Kong CY, Guo Z, Song P, et al.: Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *Int J Biol Sci* 18: 760, 2022.
14. Koss-Mikolajczyk I, Todorovic V, Sobajic S, Mahajna J, Gerić M, Tur JA, Bartoszek A: Natural Products Counteracting Cardiotoxicity during Cancer Chemotherapy: The Special Case of Doxorubicin, a Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 10037 22: 10037, 2021.
15. Syahputra RA, Harahap U, Dalimunthe A, Nasution MP, Satria D: The Role of Flavonoids as a Cardioprotective Strategy against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Review. *Molecules* 2022, Vol 27, Page 1320 27: 1320, 2022.
16. Sádaba MC, Martín-Estal I, Puche JE, Castilla-Cortázar I: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1862: 1267–1278, 2016.
17. Conti E, Musumeci M, Assenza G, Quarta G, Autore C, Volpe M: Recombinant human insulin-like growth factor-1: a new cardiovascular disease treatment option? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 6: 258–271, 2008.
18. Bhagat A, Kleinerman ES: Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv Exp Med Biol* 1257: 181–192, 2020.
19. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS and Navik U: Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 139: 111708, 2021.
20. Weinstein DM, Mihm M, Bauer J: Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000.
21. Ramos, P. J. (2018). IGF-1 as a Target in Emerging Heart Failure Therapeutics (Master's thesis, The University of Arizona).
22. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S: IGF-1 and Cardiovascular Disease.
23. Ma S, Li X, Dong L, Zhu J, Zhang H, Jia Y: Protective effect of Sheng-Mai Yin, a traditional Chinese preparation, against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats. *BMC Complement Altern Med* 16: 1–10, 2016.
24. Hilal MA, Mahmoud SED, Shokry MM, Said AM: Predictive Role of Cardiac Troponin I, Creatine Kinase-Mb and Electrocardiogram in Early Assessment of Acute Cardiotoxicity in Patients Poisoned by Cardiotoxic Drugs and Toxins. *Cardiology and Angiology: An International Journal*: 18–30, 2020.
25. Liao Y, Li H, Pi Y, Li Z, Jin S: Cardioprotective effect of IGF-1 against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt pathway in rats in vivo. *J Int Med Res* 47: 3886–3897, 2019.
26. Rose NR: Critical Cytokine Pathways to Cardiac Inflammation. <https://home.liebertpub.com/jir> 31: 705–710, 2011.
27. Durdagi G, Pehlivan DY, Oyar EO, Bahceci SA, Ozbek M: Effects of Melatonin and Adrenomedullin in Reducing the Cardiotoxic Effects of Doxorubicin in Rats. *Cardiovasc Toxicol* 21: 354–364, 2021.
28. Kim YS, Sung SH, Tang Y, et al.: Protective Effect of Taurine on Mice with Doxorubicin-induced Acute Kidney Injury. *Adv Exp Med Biol* 975: 1191–1201, 2017.
29. Renu K, V.G. A, Tirupathi TP, Arunachalam S: Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update. *Eur J Pharmacol* 818: 241–253, 2018.

30. Morón, Ú. M., & Castilla-Cortázar, I. (2012). Protection against oxidative stress and "IGF-I deficiency conditions". Antioxidant enzyme, 3, 1135-1140.
31. Sahu BD, Kumar JM, Kuncha M, Borkar RM, Srinivas R and Sistla R: Baicalein alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of myocardial oxidative stress and apoptosis in mice. Life Sci 144: 8–18, 2016.
32. Wang XL, Liu HR, Tao L, et al.: Role of iNOS-derived reactive nitrogen species and resultant nitrative stress in leukocytes-induced cardiomyocyte apoptosis after myocardial ischemia/reperfusion. Apoptosis 12: 1209–1217, 2007.
33. Zepeda AB, Pessoa A, Castillo RL, Figueroa CA, Pulgar VM and Fariás JG: Cellular and molecular mechanisms in the hypoxic tissue: role of HIF-1 and ROS. Cell Biochem Funct 31: 451–459, 2013.
34. Bonello S, Zähringer C, BelAïba RS, et al.: Reactive oxygen species activate the HIF-1 $\alpha$  promoter via a functional NF $\kappa$ B site. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: 755–761, 2007.
35. Jiang B, Zhou X, Yang T, et al.: The role of autophagy in cardiovascular disease: Cross-interference of signaling pathways and underlying therapeutic targets. Front Cardiovasc Med 10: 1088575, 2023.
36. Lipskaia L, Chemaly ER, Hadri L, Lompre AM, Hajjar RJ: Sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase as a therapeutic target for heart failure. Expert Opin Biol Ther 10: 29, 2010.
37. Obradovic M, Zafirovic S, Soskic S, Stanimirovic J, Trpkovic A, Jevremovic D, Isenovic ER: Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System. researchgate.net 25: 3715–3725, 2019.
38. Cove-Smith L, Woodhouse N, Hargreaves A, et al.: An Integrated Characterization of Serological, Pathological, and Functional Events in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Toxicological Sciences 140: 3–15, 2014.
39. Aziz MM, Abd El Fattah MA, Ahmed KA, Sayed HM: Protective effects of olmesartan and l-carnitine on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. <https://doi.org/101139/cjpp-2019-0299> 98: 183–193, 2019.
40. Hu, L. F., Lan, H. R., Li, X. M., & Jin, K. T. (2021). A Systematic Review of the Potential Chemoprotective Effects of Resveratrol on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Focus on the Antioxidant, Antiapoptotic, and Anti-Inflammatory Activities. Oxidative medicine and cellular longevity, 2021(1), 2951697.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Kara no: 2021/03 Tarih: 28.06.2022

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar katkısı:** Hazırlık aşaması, Veri analizi, Rapor yazımı, Literatür taraması, Veri toplanması;EY, MNZ, ÖÖ, OÇ.

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

This study is a master's thesis project and was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects (Project number: 2021SABE015).

Research Article / Araştırma Makalesi

The Relationship of Cyber Bullying and Victimization with Anxiety and Depression Risk in High School Students

Lise Öğrencilerinde Siber Zorbalık, Siber Mağduriyet ve Bunların Anksiyete ve Depresyon Riskiyle İlişkisi

<sup>1</sup>Sema Durna, <sup>2</sup>Nazan Karaoglu, <sup>2</sup>Ayşe Can

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Department of Public Health, Konya, Türkiye  
<sup>2</sup>Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Department of Family Medicine, Konya, Türkiye

**Abstract:** In this research, it was intended to find out the frequency of cyber bullying and cyber victimization experienced by students who are attending different schools in a city center and to investigate the relationship between these situations and anxiety and risk of depression. The research population consisted of 460 students studying at Anatolian High School, Private High School, and Imam Hatip High School. This cross-sectional, analytical study included 9th, 10th, 11th and 12th grade voluntary students. Data collected via questionnaire consisted of three parts: socio-demographic information form, the cyber bullying scale (CBS) and the hospital anxiety and depression scale (HADS). The daily internet usage time of the participants were found to be  $4.07 \pm 3.77$  hours. Fifty-eight point seven percent (n=270) of the students were victims while 24.5% (n=112) of them were both bully and victims. The cyber victimization score of male students was found to be  $24.1 \pm 9.6$ . The mean anxiety and depression scores of the students were  $9.6 \pm 4.3$  and  $7.2 \pm 3.9$  respectively, and difference was significant between cyber victims and those who are neither bully nor victims ( $p < 0.001$ ). Anxiety and depression risk were positively correlated to cyber victimization score. The results of this study reveal that cyber bullying and victimization in young people are quite high. The relationship between cyber bullying, cyber victimization and anxiety and depression poses a significant threat for adolescents.

**Keywords:** Cyber victimization, cyber bullying, depression, anxiety, adolescent.

**Özet:** Bu araştırmada, bir şehir merkezinde farklı okullara devam eden öğrencilerin yaşadıkları siber zorbalık ve siber mağduriyet durumlarının sıklığını tespit etmek ve bu durumların kaygı ve depresyon riski ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Araştırma evrenini Anadolu Lisesi, Özel Lise ve İmam Hatip Lisesi'nde öğrenim gören 460 öğrenci oluşturmaktadır. Bu kesitsel, analitik çalışmaya 9., 10., 11. ve 12. sınıftaki gönüllü öğrenciler katılmıştır. Veriler sosyo-demografik bilgi formu, siber zorbalık ölçeği (CBS) ve hastane kaygı ve depresyon ölçeği (HADS) olmak üzere üç bölümden oluşan anket aracılığıyla toplandı. Katılımcıların günlük internet kullanım süresi  $4,07 \pm 3,77$  saat olarak bulunmuştur. Öğrencilerin %58,7'si (n=270) mağdur iken, %24,5'i (n=112) hem zorba hem de mağdurdur. Erkek öğrencilerin siber mağduriyet puanı  $24,1 \pm 9,6$  olarak bulunmuştur. Öğrencilerin ortalama anksiyete ve depresyon puanları sırasıyla  $9,6 \pm 4,3$  ve  $7,2 \pm 3,9$ 'dur ve siber mağdurlar ile ne zorba ne de mağdur olmayanlar arasındaki fark anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Anksiyete ve depresyon riski ile siber mağduriyet puanı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, gençlerde siber zorbalığın ve mağduriyetin oldukça yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Siber zorbalık ve siber mağduriyet ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki ergenler için önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Siber mağduriyet, siber zorbalık, depresyon, kaygı, ergen.

**ORCID ID of the authors:** SD. [0000-0001-9164-6138](https://orcid.org/0000-0001-9164-6138), NK. [0000-0002-3057-2988](https://orcid.org/0000-0002-3057-2988), AC. [0000-0002-1914-6718](https://orcid.org/0000-0002-1914-6718)

Received 03.04.2024

Accepted 21.10.2024

Online published 22.10.2024

**Correspondence:** Nazan KARAÖĞLU– Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Department of Family Medicine, Konya, Türkiye  
e-mail: [dnkaraoglu@gmail.com](mailto:dnkaraoglu@gmail.com)

## 1. Introduction

Internet was accessible by only computers earlier, however we can connect to the internet by portable computers, tablets, and smart mobile phones. Social activities like doing homework, making friends, playing video games, watching movies, reading news, shopping, and listening to music are now conducted online, often through social networks (1-3). Consequently, several concepts have emerged from this digital life, such as “cyberbullying” and “cyber victimization” (1,3,4).

Cyberbullying is defined as “willful and repeated harm inflicted through electronic text” (5). In other words, it involves one or more people intentionally and consistently harming a victim using technologies like the internet or mobile phones (6). Forms of cyberbullying include lying about a person online, slander, sending threatening messages, spreading photos and secrets without consent, creating fake images, mocking someone's appearance, insulting, humiliating, making the individual feel worthless, publicly sharing personal information, or calling from a private number to disturb (2,5,7,8).

Although cyber victimization is not as clearly defined as cyberbullying, it is known as “exposure to cyberbullying.” Studies have reported varying prevalence rates: 4% in 2007 and 6.1% in 2013 among secondary school students (2,9), 10.7% in Florida, 8.3% in Maryland (3,5), and 24.1% among Turkish secondary school students (10).

The primary reason for cyberbullying is the ease with which bullies can conceal their identities (11). The lack of privacy in virtual environments and the easy accessibility of potential victims also contribute the prevalence of cyber violence (5,7,8). The consequences of cyber violence of cyberbullying include anxiety, depression, frustration, irritability, isolation, low self-esteem, and high depression and anxiety scores (5). Additionally, both bullies and victims often face higher rates of disciplinary punishment, smoking, alcohol use, and psychiatric treatment (10).

Cyber victimization rates vary as 11% among secondary school students, 13.6% among adolescents, 39.6% among primary school students, and 30.6% among university students (3,9,10,12). Factors contributing to the victimization include messages sent only to the victim, lack of intervention, and lack of control (5). Victims often are unaware of the laws protecting them and may not realize that they are experiencing constitutes a crime. The use of hidden identities and fake accounts complicates the fight against cyber bullying.

Cyberbullying has severe effects because it often occurs in the victim's safest place, such as their home or bedroom (8). Common consequences include anger (47%), worry (45%), and the desire to quit school (38%) (12). Many studies which explored the relationship between cyberbullying and depression, reporting high rates of depression among both bullies (31.6%) and victims (35.5%). A significant correlation has also been found between cyberbullying and increased levels of anxiety and depression (13,14).

This study aims to investigate the prevalence of cyberbullying and cyber victimization, and their relationship with anxiety and depression, among high-school students from three different types of high-school in a city center.

## 2. Materials and Methods

### *Design*

This cross-sectional and analytical study was conducted in Konya city center between February 1 and 28 February 2018. Ethics committee approval was obtained from Necmettin Erbakan University, before the study (Issue: 2018/1197 Date: 09.02.2018). The research population consisted of 9th, 10th, 11th and 12th grade students attending three different types of educational institutions: Anatolian high school, private high school and Imam Hatip high school.

Written permission for this study was granted by the Konya Provincial Directorate of National Education. The goal was to reach at

least 377 students with a 5% margin of error and a 95 % confidence interval. Ultimately, 460 students participated in the study, and all were included in the analysis.

The purpose of the study was explained to the students in 2 randomly selected branches from each level the students and by the researcher were asked to fill out the questionnaires. The study was conducted during class hours as permitted by the school administration.

### ***Instruments***

A three-step questionnaire consisting of socio-demographic information form, the cyberbullying scale (CBS) and the hospital anxiety and depression scale (HADS) was used.

#### ***The socio-demographic information form***

Twenty-three descriptive questions such as age, class, and gender, number of siblings, family structure and income level, parental education level, were asked in addition to questions that could be related to cyberbullying and cyber victimization. In addition, information regarding ownership of a mobile phone, tablet, computer, and internet connection, usage of someone else's device, family control over internet use, daily internet usage, the purpose of internet use, and the number of messages received daily was collected. All questions were designed by the researchers based on a literature review (1,3,4,5,6,7,8,10,11,13 ).

#### ***The cyberbullying scale (CBS)***

The scale was developed by Stewart et al. in 2014 to measure cyberbullying behavior. The scale (15) was translated into Turkish by Küçük et al., and its validity was tested. Furthermore, a reliability study was conducted (16). This Turkish-adapted form was utilized in this study. The total internal consistency coefficient of the cyberbullying scale was found to be  $\alpha = 0.87$ . In this 16-item scale, the first item aims to identify victims, and the second item aims to identify cyber bullies. The last 14 items measure participants' exposure to cyberbullying. It employs a 5-point Likert scale (1=never to 5=every time), with minimum and maximum scores of 14

and 70 points, respectively. Cyber victimization increases as the score rises.

It was aimed to classify the participants into four groups: cyberbullies, cyber victims, both cyberbullies and victims, and neither bully nor victims. However, only one participant identified as a cyberbully, resulting in three groups: cyber victims, cyberbullies & victims, and neither bullies nor a victims.

#### ***The hospital anxiety and depression scale (HADS)***

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was developed generation was developed by Zigmond and Snaith in 1983 and was validated and found to be robust in Turkish by Aydemir et al. in 1997 (17,18). A study conducted in 2014 showed that the Turkish version is a good, valid and reliable scale for adolescents (19). In this 14 items scale seven items (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) measure the level of anxiety and each item is scored as 3, 2, 1, 0. The remaining seven items (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) assess the level of depression and each item is scored as 0, 1, 2, 3. The scores for both subscales have a minimum of 0 and a maximum of 21 points. The cut-off score for depression is 7, and for anxiety, it is 10 for Turkish individuals. The Cronbach's Alpha for HADS is 0.81.

#### ***Statistical Analyses***

All statistical analysis was performed using SPSS v.20.0 Statistics software version (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics of continuous variables were expressed as means and standard deviation while descriptive statistics of categorical data were reported in frequencies and percentages. The chi-square test was used to compare categorical data. The suitability of numerical data for normal distribution was examined with the Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test and Post-Hoc Tamhane's T2 test were used to investigate the association between the variables in the analysis of the research data. Statistical significance was accepted at a p value of  $<0.05$ . Spearman's correlation analysis was used to determine the relationship between all parameters. For the

correlation coefficient, denoted by (r), 0-0.24 is regarded as weak, 0.25-0.49 as moderate, 0.50-0.74 as strong, and 0.75-1.00 as very strong correlation.

### 3. Results

According to the survey, 58.7% (n=270) of the participants were victims, 24.5% (n=112) were both bullies and victims, and 16.7% (n=77) were neither of them. Only one participant who stated that he is a cyberbully was excluded from the analysis. No statistically significant relationship was found between age groups and cyber victims, both bullies and victims, and neither groups (p=0.372).

The total internal consistency coefficient (Cronbach's  $\alpha$ ) was 0.704 for this study. All students who participated voluntarily during the interview process were included in the study. More than half of the students (50.4%, n=232) were from Anatolian High School, 25.4% (n=117) were from Imam Hatip High School, and 24.2% (n=111) were from a private high school. Fifty six point one percent (n=258) of the participants were female and 50.8% (n=234) were in the 16-17 age group. The ages of the participants were grouped into three categories: 14–15 years old; 16–17 years old; 18–19 years old.

Being both a bully and victim was found to be statistically significant among male students (p<0.000). The rate of victimization was 63.3% (n=171) among female students and 36.7% (n=99) among male students. Anatolian High School students were found to be more victimized (p<0.000). There was no significant difference between private high schools and Imam Hatip High Schools (p=0.468).

There was no significant difference between the groups (p=0.663). Table 1 lists the socio-demographic characteristics of the participants, victimization and bullying situations, mean scores of cyber victimization, and the average scores of the anxiety and depression risks.

The use of social networks was the most prevalent reason 44.3% (n=204) to connect to the internet among the students who

participated in the study. This was followed by studying online at 23.7% (n=109) and using internet for entertainment purposes at 12.8% (n=59). Social communication networks 18.5% (n=85) and text messages (SMS) were reported as the most common sources of the victimization. The methods victims and participants are bullied are shown in Table 2.

The mean internet usage of students was 4.07±3.77 hours and the mean time spent on computer without using internet was 0.62±1.54 hours daily.

The participants reported that they were often victimized by another child 4.3% (n=20) in the form of hearing rude words in the online environment. The frequency of asking for help from an adult regarding negative experiences in online environments was found to be very low with a percentage of 0.4% (n=2).

The mean anxiety score of the students was 9.6±4.3 points. A significant difference was reported between cyber victims and those who were neither bullies nor victims (p<0.000). This difference was also found between bullies and non-victims. Fifty-three percent (n=143) of the students who were cyber victims exhibited an increased risk of anxiety. Risk of anxiety also increases in the 58.4% (n=66) the participants who were both bullies and victims. Additionally, 28.6% point six (n=22) of the participants who were neither bullies nor victims were at an increased risk of anxiety.

The mean depression score of the students was 7.2±3.9 points. A significant difference was found between the cyber victims and those who were neither bullies nor victims (p<0,001). Fifty four point four percent (n=147) of the students who were cyber victims had an increased risk of depression. Sixty-nine percent (n=78) of both bullies and victims were at an increased risk of depression. Thirty-three point eight (n=26) of the neither bullies nor victims are at an increased risk of depression. Table 3 shows the situations of the victims, bullies and victims, and those who were neither, as well as a comparison of the possible risk scores for cyber victimization, anxiety, and depression.

There was a positive correlation between cyber victimization scores and the duration of internet usage, anxiety and depression scores. The cyber victimization score was also negatively correlated with age. A positive correlation was found between depression and anxiety scores, as well as between age and depression scores (Table 4).



Table 1. Socio-demographic characteristics of participants, their victimization and bullying status, mean cyber victimization scores, means anxiety risk scores and mean depression risk scores

PARAMETERS	Total		Cyber Victims		Cyber bully & Victims			Neither bully nor victims		p	Cyber victimization score		Anxiety risk scores	Depression scores	risk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	p*		p*	p*				
Age**	14-15	148	32,2	91	33,7	36	31,9	21	27,3	0,372	23±8,5	9,5±4,4	0,22	7,1±3,3	0,016	
	16-17	234	50,8	138	51,1	52	46	44	57,1		22,7±11,2	0,254	9,4±4,3	2		7±4,3
	18-19	78	17,0	41	15,2	25	22,1	12	15,6		21,2±7,6		10,2±3,8	2		8,2±3,4
Gender*	Female	258	56,1	171	63,3	33	29,2	54	70,1	0,000	21,4±9,8	0,000	10±4,5	0,01	7±3,8	0,119
	Male	202	43,9	99	36,7	80	70,8	23	29,9		24,1±9,6		9±3,9	9	7,6±3,9	
Type of high school**	Anatolian school	High 232	50,4	156	57,8	51	45,5	24	31,2	0,000	22,9±8,4	0,000	9,9±4,4	0,33	7,6±4,1	0,186
	İmam hatip school	High 117	25,4	57	21,1	29	25,9	31	40,3		19,7±7,9		9,1±4,4	6	7,1±3,6	
	Private High school	111	24,2	57	21,1	32	28,6	22	28,6		24,9±13,3		9,4±3,7		6,7±3,6	
Number of siblings <sup>al*</sup>	1-3	199	43,3	194	71,9	83	73,5	52	67,5	0,663	22,7±10,2	0,694	9,4±4,2	0,42	7,2±3,8	0,782
	4 or more	261	56,7	76	28,1	30	26,5	25	32,5		22,2±8,8		9,8±4,4	2	7,4±4,1	
Mother's education level *	Secondary school or below	225	48,9	128	47,4	59	52,7	38	49,4	0,643	22,3±8,8	0,832	9,6±4,1	0,72	7,4±4,1	0,542
	High school and above	235	51,1	142	52,6	53	47,3	39	50,6		22,8±10,7		9,5±4,4		7±3,7	
Father's education level *	Secondary school or below	134	29,1	80	29,6	34	30,1	20	26,0	0,797	22,5±9	0,718	9,4±3,9	0,93	7,6±4,1	0,333
	High school and above	326	70,9	190	70,4	79	69,9	57	74,0		22,6±10,2		9,6±4,4		7,1±3,8	
Income level*	Well	313	68,1	193	71,5	77	68,1	43	55,8	0,034	23,1±10,5	0,966	9,6±4,3	0,97	7,6±3,9	0,248
	Not well	147	31,9	77	28,5	36	31,9	34	44,2		21,3±8,1		9,4±4,2	6	6,6±3,8	
Family structure*	Married parents	429	93,3	254	94,1	102	90,3	72	93,5	0,403	22,5±9,7		9,5±4,3		7,1±3,8	0,084
	Divorced parents	31	6,7	16	5,9	11	9,7	5	6,5		23,9±11,4	0,632	9,6±4,4	0,95	8,6±4,6	
Owning a personal computer at home*	Yes	372	80,9	223	82,6	87	77	62	80,5	0,442	22,2±8,7	0,473	9,4±4,2	0,09	6,9±3,8	0,001
	No	88	19,1	47	17,4	26	23,0	15	19,5		24,1±13,7		10,3±4,5	5	8,6±4,1	
Owning a personal computer *	Yes	128	27,8	73	27,0	41	36,3	14	18,2	0,022	24,5±10,2	0,012	9,6±4,1	0,78	7,4±4	0,835
	No	332	72,2	197	73,0	72	63,7	63	81,8		21,8±9,6		9,5±4,3	9	7,2±3,8	
Owning a cell phone*	Yes	422	91,7	255	94,4	99	87,6	68	88,3	0,042	22,3±8,6	0,883	9,6±4,3	0,71	7,2±3,9	0,263
	No	38	8,3	15	5,6	14	12,4	9	11,7		25,6±18,6		9,3±4,2	8	7,9±4,1	
Owning a personal tablet computer*	Yes	174	37,8	104	38,5	47	41,6	23	29,9	0,245	22,4±8,6	0,739	9,9±4,4	0,33	7,2±3,6	0,961
	No	286	62,2	166	61,5	66	58,4	54	70,1		2,6±10,5		9,4±4,2	6	7,2±4	
Connection to Internet*	Yes	348	75,7	210	77,8	81	71,7	57	74,0	0,419	22,2±8,6	0,609	9,5±4,1	0,52	7,2±3,7	0,905
	No	112	24,3	60	22,2	32	28,3	20	26,0		23,6±12,8		9,8±4,6	5	7,4±4,3	
Internet Control*	Yes	204	44,3	133	49,3	49	43,4	22	28,6	0,005	23,5±11,4	0,120	9,7±4,1	0,39	7,3±3,8	0,696
	No	256	55,7	137	50,7	64	56,6	55	71,4		21,9±8,3		9,4±4,4	1	7,2±4	
Daily internet usage*	Less than 3 hours	196	42,6	103	52,6	49	25,0	44	22,4	0,012	21,2±10,7	0,000	9±4	0,02	6,8±3,9	0,027
	3 hours or more	264	57,4	167	63,3	64	24,2	33	12,5		23,6±9		10±4,4	2	7,6±3,8	
TOTAL				270	58,7	112	24,5	77	16,7		22,6±9,8	9,6±4,3		7,2±3,9		

<sup>a</sup>Including the participant. \*Mann Whitney-U test is used. \*\* Kruskal Wallis test is used. If there is a difference between groups non-parametric Post-Hoc (Tamhane's T2) test is used. \*\*\* Cyberbullies are excluded because only one participant stated that he is a cyberbully.

**Table 2.** Type of occurrence of victimization and cyber bullying

	Type of Victimization				Type of Cyber bullying			
	Yes		No		Yes		No	
	n	%	n	%	n	%	n	%
E-mails	12	2,6	448	97,4	9	2,0	451	98,0
Written messages (SMS)	47	10,2	413	89,8	22	4,8	438	95,2
Multimedia messages (MMS)	18	3,9	442	96,1	16	3,5	444	96,5
Instant messaging	31	6,7	429	93,3	29	6,3	431	93,7
Humiliating webpage / web form which is developed for you	8	1,7	452	98,3	8	1,7	452	98,3
Private videos	24	5,2	436	94,8	21	4,6	439	95,4
Social networks	85	18,5	375	81,5	42	9,1	418	90,9
Chatting using social networks	76	16,5	384	83,5	37	8,0	423	92,0
During the game in virtual environments	64	13,9	396	86,1	47	10,2	413	89,8

**Table 3.** Comparison of cyber victimization score, anxiety and depression risk scores for victims, both cyber bully and victim and neither bully nor victims

	Cyber victim (a)	Cyber bully &victim (b)	Neither bully nor victims (c)	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Anxiety risk scores	9,9±4,4	10,3±3,8	7,4±3,7	<0,001 <sup>ac, bc</sup>
Depression risk scores	7,3±3,8	8,4±3,9	5,5±3,5	0,022 <sup>ab</sup> 0,001 <sup>ac</sup>
Cyber victimization scores	22,6±8,9	28,5±11,1	14,1±0,5	<0,001 <sup>ab, bc, ac</sup>

<sup>ac</sup> Cyber victim and neither bully nor victims, <sup>bc</sup> cyber bully & victims and neither bully nor victims, <sup>ab</sup> Cyber victim and cyber bully &victim, <sup>ac</sup> Cyber victim and neither bully nor victims

**Table 4.** Correlations between cyber victimization scores, duration of internet usage, anxiety risk scores, depression risk scores and age

		1	2	3	4	5
1. Cyber victimization scores	r	1				
	p					
2. Internet usage time	r	0,147**	1			
	p	0,002				
3. Anxiety risk scores	r	0,263**	0,068	1		
	p	0,000	0,148			
4. Depression risk scores	r	0,249**	0,094*	0,561**	1	
	p	0,000	0,045	0,000		
5. Age	r	-0,026	0,117*	0,091	0,131**	1
	p	0,580	0,012	0,052	0,005	

\* The significance level is 0,05. \*\* The significance level is 0,01.

#### **4. Discussion**

In this study, the levels of cyber victimization and bullying among the most affected age group were investigated. More than a half of the participants were identified as cyber victims, and about a quarter were both bullies and victims. There is no research investigating the relationship between cyber victimization and bullying with anxiety and depression in Turkey. We observed that significant since a similar research has not been conducted in a city center so far. Also, this study includes a broad participation and offers guidance on the causes of these emerging problems among young people.

While the prevalence of cyber bullying was 30.6% among university students, the frequency of cyber victimization was 53.6%, 23%, 27% and 13.6% in various studies (3,4,7,12,13). Kowalski reported cyber bullying rates of 4% and 6.1% in 2007 and 2013, respectively (2,9). Although Patchin found the prevalence of bullying as 10.7% among secondary school students, Çimen reported that almost half of the participants were victims, a, with a quarter identified as cyberbullies and one-fifth as both (5,10). This study presents similar findings, indicating that cyberbullying and cyber victimization are quite common among young people.

Consistent with previous studies, there was no significant difference between age groups with cyber bullying and cyber victimization (20,21). All age groups have internet access, which may contribute to this trend. While males are more likely to be cyberbullies and females are more frequently cyber victims in university settings, the opposite trend is observed among high school students (6,12,20). Some studies, however, found no gender difference in victimization (21). Similarly, this study showed that male students had higher frequency of being cyber bullies and cyber victims while females suffered more from cyber victimization. In line with these results, Yaman found that cyberbullying is more common among males but found no significant difference in terms of victimization (1). According to the mentioned studies, it can be inferred that gender may not be a decisive factor in cyberbullying or

victimization. In virtual environments, people can hide their identity or gender, potentially mitigating gender-related disadvantages. For example, females may harm people that they cannot physically afford in the virtual environment; males can stay away from criticism or blames.

While some studies reported school differences about cyberbullying some found no difference between schools (6,20,21). In this study, no significant differences were found between Imam Hatip and private high schools; however, students from Anatolian High Schools experienced more cyber victimization. Anatolian High School students may be subject to more cyber victimization due to their heavy course load. Similarly, Polat did not find a significant difference between the cyber victimization and father education level (21). The virtual environment may prevent parents from serving as effective role models, contributing to this issue. Previous studies from Turkey found no relationship between socioeconomic status and cyberbullying or victimization (1,20,21). In the study conducted by Koçak et al., a significant relationship was found with low socioeconomic status (22).

However, in this study, it was observed that students with low incomes are more likely to be both bullies and victims, or solely victims. This result may stem from the fact that high-income students tend to be more technically proficient, as they are introduced technological devices at an earlier age.

It was determined that students who have their own mobile phone and computer experience higher levels of both cyber victimization and cyberbullying. This result can be attributed to the fact that the personal mobile phones are generally unsupervised, the user may be more likely to engage in cyber bullying as no one else can see the screen, bullies can conceal their identity easily; and internet usage is not controlled properly. It was also found that the participants whose internet access is not controlled are less likely to be either bullies or victims. This may be due to the limited time

they spend online, reducing the need for parental supervision.

Çimen found that both cyberbullies, and victims spend more than four hours a day on the internet, while Yaman reported that the frequency of bullying is higher among students with longer internet usage (1,10). On the other hand, there is a significant difference between high school students in terms of cyberbullying scale scores in favor of individuals who have internet access for five hours or more per day (21,22). The participants stated that their first purpose of using internet was social networks. In parallel with this result, the most common purposes of using internet were detected as communication, playing games, doing homework, joining social networking sites (11,12,20,21). The social networks are places where cyberbullies can easily find new victims, so the young people are at risk.

The participants stated that they mostly use mobile phones to connect to the internet. Also, they access the internet from home at most. Therefore, cyberbullying can even enter their homes, and it can reinforce the negative consequences. In fact, since most of the students connect to the internet from home, simple preventive measures can be taken easily. Raising awareness among families about safe internet usage and ensuring parental control over internet access are among the recommended measures.

It has been reported that most bullying occurs through instant messaging, being banned from chat rooms, and insults within chat rooms (9,20). In this study, the students were victimized mostly by rude words in the social networks. Bullying is mostly experienced in chat rooms in the form of hearing rude words because real identities are typically concealed. This anonymity allows people to engage in cyberbullying more easily, knowing they can leave the chat room at any time and avoid facing any physical reaction from the victim.

In this study, it was observed that students who experiences cyberbullying had higher anxiety and depression risk scores. Similarly, higher anxiety and depression risk scores were found in students who were both bullies and

victims. In line with a previously reported study, Çimen found that the frequency of psychiatric treatment was higher among the students who were both cyberbullies and victims, or solely victims (10). Kowalski et. al noted that 44.81% of cyberbullies and victims showed anxiety, while 42.3% exhibited symptoms of depression. In addition, the levels of anxiety and depression were higher among cyberbullying women (2,23).

### **Study Limitations**

There are certain limitations to this study. Although an anonymous questionnaire was used, participants may have been reluctant to admit being cyberbullies, especially if they feared judgment from their peers nearby. Some participants may have hidden their victimization because of shame. The reported prevalence of cyberbullying is solely based on the answers from participants, which could result in an underestimation of the actual rates.

### **5. Conclusion**

There is a limited number of studies on this subject both in Turkey and in the world. It is clear that cyberbullying and victimization have important consequences that affect people's real life. In this study, a significant relationship was found between cyber victimization and increased depression and anxiety scores. Cyberbullying and victimization may occur due to many factors. However, when studies are reviewed, there are no major factors specified so far. Significant difference was found between cyber victimization and owning mobile phone, internet supervision and income level.

The students must be taught how to avoid cyberbullying in informatics classes and what to do in case of experiencing cyberbullying. Families should also be informed about safe internet use and how to monitor their children's online activities. Family physicians should be aware of this issue when consulting adolescents and their parents during routine screenings. When adolescents see a doctor with symptoms such as depression or anxiety, the doctor may ask questions regarding cyberbullying when taking anamnesis.

Moreover, in health screenings, adolescents who are struggling academically or avoiding school could be assessed for potential experiences with cyberbullying.

## REFERENCES

1. Yaman E, Karakulah D, Dilmaç B. İlköğretim ikinci kademe öğrencilerinin değerlerini yordayan iki önemli değişken: Siber zorbalık eğilimleri ve okul kültürü arasındaki ilişki. *Değerler Eğitimi Dergisi* 2013; 11(26): 323-37.
2. Kowalski RM, Limber SP. Psychological, physical, and academic correlates of cyberbullying and traditional bullying. *Journal of Adolescent Health* 2013; 53(1): 13-20.
3. Wang J, Iannotti RJ, Nansel TR. School bullying among adolescents in the United States: Physical, verbal, relational, and cyber. *Journal of Adolescent Health* 2009; 45(4): 368-75.
4. Beran T, Li Q. Cyber-harassment: A study of a new method for an old behavior. *Journal of Educational Computing Research* 2005; 32(3): 265.
5. Patchin JW, Hinduja S. Bullies move beyond the schoolyard: A preliminary look at cyberbullying. *Youth Violence and Juvenile Justice* 2006; 4(2): 148-69.
6. Horzum MB, Ayas T. Ortaöğretim öğrencilerinin sanal zorba ve mağdur olma düzeylerinin okul türü ve cinsiyet açısından incelenmesi. *Journal of Educational Sciences and Practices* 2011; 10(20): 139-59.
7. Li Q. Cyberbullying in schools: A research of gender differences. *School Psychology International* 2006; 27(2): 157-70.
8. Donnerstein E. Internet bullying. *Pediatric Clinics* 2012; 59(3): 623-33.
9. Kowalski RM, Limber SP. Electronic bullying among middle school students. *Journal of Adolescent Health* 2007; 41(6): 22-30.
10. Çimen İD. Ergenlerde siber zorbalık, internet aile tutumu ve aile işlevselliğinin etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2018; 19(4): 397-404.
11. Topcu Ç, Yıldırım A, Erdur-Bake, Ö. Cyber bullying at schools: What do Turkish adolescents think? *International Journal for the Advancement of Counselling* 2013; 35(2): 139-51.
12. Bayram N, Saylı M. Üniversite öğrencileri arasında siber zorbalık davranışı. *İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi Mecmuası* 2011; 71(1): 107-16.
13. Selkie EM, Kota R, Chan YF, Moreno M. Cyberbullying, depression, and problem alcohol use in female college students: a multisite study. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 2015; 18(2): 79-86.
14. Batmaz M, Ayas T. İlköğretim ikinci kademedeki öğrencilerin psikolojik belirtilere göre sanal zorbalık düzeylerinin yordanması. *Sakarya University Journal of Education* 2013; 3(1): 43-53.
15. Stewart RW, Drescher CF, Maack DJ, Ebesutani C, Young J. The development and psychometric investigation of the Cyberbullying Scale. *Journal of Interpersonal Violence* 2014; 29(12): 2218-38.
16. Küçük S, İnanıcı MA, Ziyalar N. Siber zorbalık ölçeği Türkçe uyarlaması. *Adli Tıp Bülteni* 2017; 22(3): 172-6.
17. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67 (6): 361-370.
18. Aydemir Ö. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997; 8: 187-280.
19. Erkan, MC. Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği'nin Ergen Yaş Grubunda Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması. Diss. Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2014.
20. Erdur-Baker Ö, Kavşut F. Akran zorbalığının yeni yüzü: Siber zorbalık. *Eurasian Journal of Educational Research (EJER)* 2007; 27: 31-42.
21. Polat ZD, Bayraktar S. Ergenlerde siber zorbalık ve siber mağduriyet ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi. *Mediterranean Journal of Humanities* 2016; VI (1): 115-32.
22. Koçak, S, Kınalı, A., Yazıcı F. Siber zorbalık davranışlarının lise öğrencilerinin demografik faktörlerine göre incelenmesi. *Ulusal Eğitim Dergisi*, 2024; 4(2): 906-922.
23. Boyar, Ü, Arslantaş H. Ergenlerde siber zorbalık, siber mağduriyet ve depresyon: Kesitsel bir çalışma. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2024; 10.1: 69-83.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Necmettin Erbakan University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2018/1197, Date: 09.02.2018).

**Informed Consent:** A written permission was obtained from Konya Provincial Directorate of

National Education. Verbal and written consent was obtained from both the students and their families..

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Authorship Contributions:** Idea: Durna S, Karaoglu N, Can A. Literature search/review: Durna S, Can A, Karaoglu N. Design: Karaoglu N, Durna S, Can A. Data Collection: Durna S, Can A. Data Processing: Durna S, Can A, Karaoglu N. Analysis: Can A, Karaoglu N. Manuscript writing: Durna S, Karaoglu N, Can A. All authors critically revised manuscript and approved final version.

**Acknowledgement:** Authors are grateful to Mehmet DEMIRTAS for the English translation.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Financial Disclosure:** There is not a funding for this research

Research Article / Araştırma Makalesi

Comparison of Serum Nesfatin-1 and Visfatin Levels Between Patients with Rheumatoid Arthritis and Healthy Controls

Romatoid Artritli Hastalar ile Sağlıklı Kontroller Arasında Serum Nesfatin-1 ve Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırılması

<sup>1</sup>Sercan Gücenmez, <sup>2</sup>Mustafa Özmen, <sup>2</sup>Dilek Solmaz, <sup>2</sup>Önay Gerçik, <sup>3</sup>Ahmet Toygar Kalkan, <sup>4</sup>Leyla Didem Kozacı, <sup>2</sup>Servet Akar

<sup>1</sup>Izmir Katip Celebi University, Atatürk Education and Research Hospital, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup>Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup>Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

**Abstract:** Even though elevated nesfatin-1 levels were reported in patients with rheumatoid arthritis (RA) previously, the possible role of body mass index (BMI) was not excluded. The aim of the present study was to compare serum nesfatin-1 and visfatin levels between patients with RA and healthy controls who have normal BMI values ( $18.5 < \text{BMI} < 30.0$ ). Forty-four patients with RA (mean age:  $49.2 \pm 10.2$  years) and 42 age-sex matched healthy controls (mean age:  $45.9 \pm 7.8$  years) were included in this retrospective study. Nesfatin-1 and visfatin levels were determined by using enzyme-linked immunosorbent assay kits according to manufacturer's instructions. Serum C-Reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate were  $1.1 \pm 1.8$  mg/dL, and  $29.3 \pm 20.0$  mm/hour, respectively, in patients with RA. Although there was a trend toward higher visfatin levels in RA patients ( $3.0 \pm 2.7$  vs  $2.4 \pm 1.3$  ng/mL) it did not reach statistical significance ( $p = 0.972$ ). Nesfatin-1 levels were found significantly different between groups ( $p < 0.001$ ). No significant relationships were detected between nesfatin-1 and visfatin levels in patients with RA ( $p > 0.05$ ). It seems that nesfatin-1 levels are significantly higher in RA patients compared to healthy peers. However, nesfatin-1 levels were not found related to disease activity.

**Keywords:** Adipokines, arthritis, body mass index

**Özet:** Romatoid artritli (RA) hastalarda nesfatin-1 düzeylerinin yükseldiği daha önce bildirilmiş olmasına rağmen vücut kütle indeksinin (BMI) olası rolü dışlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı BMI değerleri normal ( $18,5 < \text{BMI} < 30,0$ ) RA'lı hastalar ile olan sağlıklı kontroller arasında serum nesfatin-1 ve visfatin düzeylerini karşılaştırmaktır. Retrospektif tarzda bu çalışmaya 44 RA'lı hasta (ortalama yaş:  $49,2 \pm 10,2$  yıl) ve yaş-cinsiyet uyumlu 42 sağlıklı kontrol (ortalama yaş:  $45,9 \pm 7,8$  yıl) dahil edildi. Nesfatin-1 ve visfatin düzeyleri, enzim bağlantılı immünosorbent test kitleri kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre belirlendi. RA hastalarında serum C-Reaktif protein düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı sırasıyla  $1,1 \pm 1,8$  mg/dL ve  $29,3 \pm 20,0$  mm/saat olarak belirlendi. RA hastalarında visfatin düzeyleri açısından daha yüksek bir eğilim olmasına rağmen ( $3,0 \pm 2,7$  vs  $2,4 \pm 1,3$  ng/mL) bu durum istatistiksel anlamlılığa erişmedi ( $p = 0,972$ ). Nesfatin-1 düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $p < 0,001$ ). RA hastalarında nesfatin-1 ile visfatin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). RA hastalarında nesfatin-1 düzeylerinin sağlıklı yaşlılarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Ancak nesfatin-1 düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisi saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Adipokinler, artrit, vücut kütle indeksi

**ORCID ID of the authors:** SG. [0000-0001-7785-4061](https://orcid.org/0000-0001-7785-4061), MÖ. [0000-0001-6795-2856](https://orcid.org/0000-0001-6795-2856), DS. [0000-0002-9035-689X](https://orcid.org/0000-0002-9035-689X), ÖG. [0000-0002-0994-8899](https://orcid.org/0000-0002-0994-8899), ATK. [0000-0002-9709-1871](https://orcid.org/0000-0002-9709-1871), LDK. [0000-0001-5422-1640](https://orcid.org/0000-0001-5422-1640), SA. [0000-0002-3734-1242](https://orcid.org/0000-0002-3734-1242)

Received 07.06.2024

Accepted 21.10.2024

Online published 22.10.2024

**Correspondence:** Sercan GÜCENMEZ- Izmir Katip Celebi University, Atatürk Education and Research Hospital, Izmir, Türkiye  
e-mail: [sercann.gucenmez@gmail.com](mailto:sercann.gucenmez@gmail.com)



## 1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease particularly affecting small peripheral joints symmetrically and may lead to joint damage (1). Chronic inflammation and joint damage in RA were associated with cytokines, myokines, and recently with adipokines (2,3). In terms of adipokines, leptin, adiponectin, visfatin, and resistin have been studied extensively in patients with RA (3). According to a recent meta-analysis, increased serum visfatin levels were reported in patients with RA, also higher serum visfatin levels were associated with higher RA disease activity (3).

Visfatin is adipocyte hormone binding to the insulin receptor. It causes hypoglycaemia by reducing glucose release from liver and stimulating glucose utilization in cells. While the upregulation of the visfatin was mediated by hypoxia, inflammation, and hyperglycaemia, it is downregulated by insulin, somatostatin and statins (4). Visfatin can be induced by inflammatory factors such as TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 (5).

NEFA/nucleobindin2 (NUCB2) is a 396 amino acid peptide, which was originally described as a secreted protein of unknown function (6,7). NUCB2 was suggested as an appetite regulating molecule in immortalized cell lines and in the hypothalamus of rodents (8). The N-terminal fragment, named nesfatin-1, was subsequently investigated in many studies to reveal its role not only in the regulation of food intake but also in other physiological functions. Serum nesfatin-1 levels were found to be higher in subjects with osteoarthritis (OA) compared to healthy subjects, and it was suggested that serum nesfatin-1 levels may be associated with radiographic damage in knee OA (9,10). In addition, in-vitro studies with chondrocytes from humans and rats have shown that nesfatin-1 triggers the secretion of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-8, COX-2 and contributes to the inflammatory process (11). Some recent studies have reported elevated nesfatin-1 levels in patients with RA compared to healthy controls. As it is an adipokine, body mass index (BMI) might

have a potential role on nesfatin-1 levels. However, the possible role of BMI was not investigated in previous studies in RA patients.

The aim of this study was to compare nesfatin-1 levels which might have a potential role in the inflammatory processes, and visfatin levels which were showed as an indicator of disease activity between patients with RA and healthy controls with normal BMI values.

## 2. Materials and Methods

The data was retrospectively collected in the present study. The patient files were screened retrospectively, and the blood samples which were preserved in study center were analyzed prospectively.

### 2.1. Patients

Patients with RA according to 2010 ACR/EULAR Rheumatoid Arthritis Classification criteria (12) who were between 18 and 65 years of age were included. Age, sex, and BMI matched subjects without any known co-morbidity participated as healthy controls. Patients and controls were excluded if they had; uncontrolled hypertension, renal failure (glomerular filtration rate <60 ml/min), diabetes mellitus, history of severe hyperlipidemia (total cholesterol 0.300 mg/dL, triglyceride 0.400 mg/dL or lipid-lowering drug use), obesity (body mass index >30), coronary artery disease or heart failure, history of cerebrovascular disease history, liver dysfunction, and pregnancy. Disease duration, pain, patient global status, and Disease Activity Score-28 (DAS-28) were recorded for patients with RA.

### 2.2. Laboratory Analyzes

Venous blood samples were collected from the forearm between 08.00 and 10.00 hours and were stored at -80 °C until analysis time. Serum nesfatin-1 and visfatin levels were studied by using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

kits following the manufacturer's recommendations.

### 2.3. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using SPSS 16.0. Descriptive statistics were presented as median (interquartile range: 25/75). Mann-Whitney U test was employed to compare groups. The relationships between serum nesfatin-1 and other parameters were investigated by using Spearman's correlation. A *p* value of <0.05 was accepted as meaningful.

### 3. Results

A total of 44 patients (35 female [80%]) with RA, and 42 healthy controls (35 female

[83%]) were included in the study. Median disease duration was 48 months (min-max: 3-360 months) for patients with RA. Twenty-four (55%) patients with RA were using methotrexate, 23 of them (52%) were using corticosteroids, 19 of them (43%) were using non-steroidal anti-inflammatory drugs, 10 of them (23%) were using leflunomide, 9 of them (21%) were using hydroxychloroquine, and 8 of them (18%) were using sulfasalazine. Nesfatin-1 levels were found significantly different between groups (*p*<0.05, Table 1). Although, there was a trend toward higher visfatin levels in RA patients, it did not reach statistical significance (*p*>0.05, Table 1). Nesfatin-1 levels were not correlated to visfatin or disease related characteristics (*p*>0.05, Table 2).

**Table 1.** Demographics, disease related characteristics and serum adipokine levels in study groups

	RA (n: 44) Median (IQR 25/75)	Control (n: 42) Median (IQR 25/75)	<i>p</i> *
Age (years)	49.5 (41.0/57.5)	48.0 (38.0/50.0)	0.109
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 (23.3/27.5)	25.1 (22.9/27.3)	0.688
Pain (0-100)	20.0 (10.0/50.0)	NA	NA
Patient Global (0-100)	30 (10.0/52.5)	NA	NA
DAS-28 (score)	3.3 (2.3/4.5)	NA	NA
CRP (mg/dl)	0.4 (0.2/0.9)	NA	NA
ESR (mm/hour)	23.5 (15.0/35.0)	NA	NA
Nesfatin-1 (ng/ml)	34.7 (15.7/83.7)	14.3 (11.6/28.9)	<b><i>p</i>&lt;0.001</b>
Visfatin (ng/ml)	2.3 (0.6/4.1)	2.1 (1.5/3.5)	0.972

\*: Mann-Whitney U test, BMI: Body-Mass Index, DAS-28: Disease Activity Score 28, CRP: C-Reactive Protein, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, NA: Not Applicable, *p*<0.05.

**Table 2.** The relationships between serum nesfatin-1 levels and other parameters in patients with RA

n: 44	Nesfatin-1 (ng/ml)	
	rho	<i>p</i>
Age (years)	0.013	0.934
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.091	0.559
Disease Duration (months)	-0.266	0.081
Pain (0-100)	-0.064	0.678
Patient Global (0-100)	-0.010	0.678
DAS28 (score)	0.105	0.500
CRP (mg/dl)	0.110	0.477
ESR (mm/hour)	0.042	0.788
Visfatin (ng/ml)	0.280	0.060

rho: Spearman's rank correlation coefficient, BMI: Body-Mass Index, DAS-28: Disease Activity Score 28, CRP: C-Reactive Protein, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, *p*<0.05.

### 4. Discussion

Nesfatin-1 is an adipokine involved in satiety induction and energy homeostasis, however, it may also have a pro-inflammatory role in RA (5). In the present study, significantly higher nesfatin-1 levels were detected in RA patients

compared to healthy subjects. However, no relationships were determined between nesfatin-1 levels and visfatin levels, DAS-28 scores, CRP, ESR, patient global score, pain or physical characteristics (age, BMI).

This might be explained by the lack of significant difference in visfatin levels between groups in the present study. Visfatin levels were defined as a well-documented indicator of the inflammation in patients with RA previously, however, no significant difference in visfatin levels were detected in the present study, indicating a low inflammation activity (3). Furthermore, low level of inflammatory markers (CRP < 0.5 mg/dl, ESR  $\approx$  20 mm/hour) supported our idea. Contrary, DAS-28 scores suggested moderate disease activity for the patients with RA in our study. This might be resulted by the other components of DAS-28 such as patient global score, and number of sensitive/swollen joints.

Even though, it is not correlated to disease activity, nesfatin-1 can still be considered as a disease biomarker, as it is found significantly higher in patients with RA compared to healthy controls. Similarly, adiponectin, another adipokine, was also found high in the patients with RA, despite of having no relationship with disease activity in a meta-analysis (3).

Previous studies have suggested some relationship between nesfatin-1 and the immune response. Some studies reported that nesfatin-1 might be a pro-inflammatory adipokine, others suggested that it may have anti-inflammatory properties. In subarachnoid hemorrhage model, nesfatin-1 showed anti-apoptotic and anti-inflammatory features in rats. However, it was also reported that serum nesfatin-1 levels were higher in patients with knee OA than healthy controls (9,10). Moreover, nesfatin-1 serum levels were also found to be related with radiographic severity (9). It has also been suggested that nesfatin-1 may be associated with systemic inflammation in patients with emphysema-type COPD (13). Therefore, one can speculate that serum nesfatin-1 levels might be increased due to preventing inflammation or as a result of inflammation. However, the causal link needs to be explained in future studies.

The debate related to the role of nesfatin-1 in the inflammation associated with RA

continues as well. Robinson et al. reported that nesfatin-1 levels are associated with reduced carotid intima-media thickness which is an early indicator of atherosclerosis in patients with RA (14). These authors also reported a moderate correlation between nesfatin-1 and visfatin levels (Spearman's rho: 0.516), which we cannot determine between these two adipokines in the present study. On the other hand, Kvilizdze et al. reported that nesfatin-1 levels related to severity of clinical manifestations in patients with RA (15). Considering the role of nesfatin-1 in the energy homeostasis, increased BMI and adipose tissue might lead the change in nesfatin-1 levels. Therefore, obese patients were excluded in the present study. Most of the previous studies did not evaluate the role of BMI in serum nesfatin-1 levels in RA and the discrepancies between our results and other studies might be related to this difference. However, in a recent study by Naghashian et al, no relationship was established between BMI and nesfatin-1 levels in patients with RA (16). Similarly, no significant relationship was found between nesfatin-1 and BMI patients in the present study. However, nesfatin-1 levels were found elevated in patients with RA.

This study has some limitations, sample size is relatively small compared to other studies in literature. Also, measuring the fat mass percentage by using valid and reliable methods such as bioelectric impedance or dual-energy x-ray absorptiometry might provide additional information, which was not available in our study.

## 5. Conclusion

The present study has provided more evidence about the nesfatin-1 levels difference between patients with RA and healthy controls. In addition, no significant relationship was found between disease activity parameters and nesfatin-1 levels. Elimination of obese individuals has possibly strengthened the reliability of our results. However, other studies should be conducted to reveal the exact role of the nesfatin-1 in patients with RA.

## REFERENCES

1. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:174-87.
2. Burmester GR, Feist E, Dörner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:77-88.
3. Lee YH, Bae SC. Circulating adiponectin and visfatin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:664-72.
4. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008;15:1851-62.
5. Carrión M, Frommer KW, Pérez-García S, Müller-Ladner U, Gomariz RP, Neumann E. The adipokine network in rheumatic joint diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:4091.
6. Miura K, Titani K, Kurosawa Y, Kanai Y. Molecular cloning of nucleobindin, a novel DNA-binding protein that contains both a signal peptide and a leucine zipper structure. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:375-80.
7. Barnikol-Watanabe S, Gross NA, et al. Human protein NEFA, a novel DNA binding/EF-hand/leucine zipper protein. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA, isolation and characterization of the protein. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1994;375:497-512.
8. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:709-12.
9. Jiang L, Bao J, Zhou X, Xiong Y, Wu L. Increased serum levels and chondrocyte expression of nesfatin-1 in patients with osteoarthritis and its relation with BMI, hsCRP, and IL-18. *Mediators Inflamm* 2013;2013:631251.
10. Zhang Y, Shui X, Lian X, Wang G. Serum and synovial fluid nesfatin-1 concentration is associated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *Med Sci Monit* 2015;21:1078-782.
11. Scotecce M, Conde J, Abella V, et al. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *J Orthop Res* 2014;32:653-60.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:569-81.
13. Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Hämäläinen M, et al. Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm* 2014;2014:232167.
14. Robinson C, Tsang L, Solomon A, et al. Nesfatin-1 and visfatin expression is associated with reduced atherosclerotic disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Peptides* 2018;102:31-7.
15. Kvlividze TZ, Zavadovsky BV, Akhverdyan YR, et al. Serum nesfatin-1 as a marker of systemic inflammation in rheumatoid arthritis. *Klin Lab Diagn* 2019;64:53-6.
16. Naghashian F, Hosseinzadeh-Attar MJ, Akhlaghi M, Yekaninejad MS, Aryaeian N, Derakhshanian H. The relationship between anthropometric status and rheumatoid arthritis. Exploring the role of nesfatin and asymmetric dimethylarginine. *Acta Rheumatol Port* 2019;44:126-31.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the İzmir Katip Çelebi University Ethical committee with the number 106 - 22.06.2017

**Informed Consent:** This study did not require informed consent.

**Authorship Contributions:** SG, MÖ, DS, and SA designed the study, ÖG, and ATK collected the data, LDK analyzed the data, SG composed the manuscript. All authors contributed to writing the manuscript.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The present study was financially supported by Turkish Society for Rheumatology.

Research Article / Araştırma Makalesi

Anormal Uterin Kanamalı Adölesanların Multidisipliner Yaklaşım ile Yönetiminin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding with a Multidisciplinary Approach

<sup>1</sup>Mehtap Ertekin, <sup>2</sup>Ferda Evin, <sup>2</sup>İlkay Ayrancı

<sup>1</sup>Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye  
<sup>2</sup>Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

**Abstract:** : Abnormal uterine bleeding (AUB) refers to atypical uterine corpus bleeding characterized by duration, volume, frequency, and/or pattern deviations. It represents a prevalent gynecological endocrine issue among adolescents. This retrospective study analyzed data from 40 adolescent patients diagnosed with AUB. Severity of AUB was categorized based on hemoglobin levels: mild (10-12 g/dL), moderate (8-9.9 g/dL), and severe (<8 g/dL). The mean age of the cohort was 14.38±2.1 years (range: 11-17.8 years). Median menstrual cycle interval was 25 days (range: 10-45 days), median bleeding duration was 10 days (range: 4-35 days), and mean sanitary pad usage was 6.2 pads per day. Severe AUB was observed in 17.5% (n=7) of cases, moderate AUB in 20% (n=8), and mild AUB in 62.5% (n=25). Mild Von Willebrand Disease was diagnosed in 5% (n=2) of patients. Anovulation was the predominant etiological factor in 34 cases. Treatment protocols varied based on AUB severity. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constituted the initial therapy for mild AUB. Adolescents with moderate AUB (n=8) and those with mild AUB unresponsive to NSAIDs (n=6) were prescribed combined oral contraceptives (COCs) containing 3mg drospirenone and 30 mcg ethinylestradiol. Severe AUB cases commenced COC therapy at escalated dosages (2-3 daily tablets), supplemented with oral tranexamic acid when bleeding remained uncontrolled. In conclusion, excessive and prolonged bleeding during adolescence poses both gynecological and social challenges. Comprehensive evaluation by pediatric endocrinologists and pediatric hematologists is essential for effective multidisciplinary treatment planning.

**Keywords:** Abnormal uterine bleeding, anemia, Von Willebrand Disease,

**Özet:** Anormal uterin kanama (AUK), uterus korpusundan süre, miktar, sıklık ve/veya düzen açısından anormal olan kanama olarak tanımlanır. Adölesan dönemde en sık karşılaşılan jinekoendokrinolojik problemidir. Çalışmamızda AUK olan 40 adölesanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hemoglobin 10-12 gr/dL hafif AUK; hemoglobin 8-9,9 gr/dL orta AUK; hemoglobin <8 gr/dL ağır AUK olarak sınıflandırıldı. Olguların yaş ortalaması 14,38±2,1 (11-17,8) yılıdır. Olguların ortalama menstrual siklus aralığı 25 (10-45) gün, ortalama kanama süresi 10 (4-35) gün, ortalama ped sayısı 6,2 ped/gün idi. Olguların %17,5'inde (n=7) ağır AUK, %20'sinde (n=8) orta AUK, %62,5'inde (n=25) hafif AUK mevcuttu. 2 (%5) olguda hafif Von Willebrand Hastalığı saptandı. Kanama etiolojisinde saptanan en sık etken anovulasyondur (n=34). Hafif AUK olan olgularda kanamaya yönelik tedavide ilk seçenek olarak non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) başlandı. Orta AUK olan adölesanlara (n=8) ve hafif AUK olup NSAİİ ile kanamaları kontrol altına alınamayan olgularda (n=6) 3mg drospirenon ve 30 mcg etinilöstradiol içeren kombine oral kontraseptif (KOK) başlandı. Bu olguların kanamaları KOK ile kontrol altına alındı. Ağır AUK olan olgularda, 3mg drospirenon ve 30 mcg etinilöstradiol içeren KOK günde 2-3 tablet olacak şekilde başlandı. Bu olguların kanamalarının kontrol altına alınmaması nedeniyle tedavilerine traneksamik asit oral olarak eklendi. Ağır AUK olan tüm olgularda kombine tedavi ile kanamalar kontrol altına alındı. Sonuç olarak; adölesan dönemde aşırı ve uzun süreli kanama sadece jinekolojik bir sorun değil, aynı zamanda sosyal bir sorundur. Bu nedenle hastalar çocuk endokrinoloji ve çocuk hematoloji tarafından kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve tedavileri multidisipliner olarak planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** A normal uterin kanama, anemi, Von Willebrand Hastalığı

**ORCID ID of the authors:** ME. [0000-0003-1622-890X](https://orcid.org/0000-0003-1622-890X), FE. [0000-0001-7169-890X](https://orcid.org/0000-0001-7169-890X), İA. [0000-0001-7898-5311](https://orcid.org/0000-0001-7898-5311)

Received 01.07.2024

Accepted 23.10.2024

Online published .2024

**Correspondence:** Ferda EVİN— Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye  
e-mail: [ferdaevin88@gmail.com](mailto:ferdaevin88@gmail.com)

## 1. Giriş

Anormal uterin kanama (AUK), uterus korpusundan süre, miktar, sıklık ve/veya düzen açısından anormal olan kanama olarak tanımlanır. Reprodüktif dönemdeki kadınların %3-20'si AUK'dan etkilenir (1). Bu oran ergenlik döneminde daha yüksektir. Bu nedenle AUK adölesan yaş grubunda en sık karşılaşılan jinekolojik bulgulardan biridir (2). Sağlıklı adölesanlarda normal adet döngüsü genellikle 21-45 günde bir, 2-7 gün süren kanamalar şeklindedir ve kanama hacmi günde yaklaşık 30-40 mL (3-6 ped) civarındadır (3). Menarş genellikle 12-13 yaşları arasında başlar ve adet döngüleri, menarştan sonraki üçüncü yılda %60-80 oranında erişkin menstrual siklus düzenine benzer (4). Ped birkaç saatten kısa sürede değiştirilmesi, çift ped kullanımı, çamaşır veya çarşafın sık sık kirlenmesi ve çapı 2,5 cm'den büyük pıhtılar AUK belirtirleridir (5). Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu'na (FIGO) göre, AUK etiyojisi yapısal (polip, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplazi) ve yapısal olmayan (koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial disfonksiyon, iyatrojenik ve henüz sınıflandırılmamış) nedenler olarak ikiye ayrılmıştır. Ancak yapısal nedenler adölesan dönemde reprodüktif döneme göre oldukça nadirdir (6). Adölesan yaş grubunda AUK, pubertenin fizyolojik bir durumu olan ve genellikle anovulatuvar adet döngüleri ve göreceli hiperöstrojenemi ile ilişkili olan immatür hipotalamo-hipofiz-over (HPO) aksından kaynaklanır (2)(4).

Genellikle anormal uterin kanamalar menstrüel siklusta ciddi olmayan düzensizlik olarak karşımıza çıkmakla beraber, bazı hastalarda ciddi kanamaya ve eşlik eden anemiye neden olabilecek ve hastane yatış gerektirecek şekilde karşımıza çıkabilir. AUK ve buna neden olan faktörler uzun vadeli sağlık sorunlarına neden olabilir. AUK fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik halini ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Ek olarak, AUK'nin tam zamanlı eğitimde devamsızlığa yol açabileceği ve dolayısıyla akademik başarının düşmesine neden olabileceği bildirilmiştir (7).

Anormal uterin kanamalar etkilenen adölesanlar ve aileleri için önemli bir stres kaynağıdır. Sık ve ağır adet kanaması acil müdahale gerektirir ve doğru tedavi yaklaşımı önemlidir. Ancak optimal klinik yönetim için standart bir kılavuz yoktur. Bu çalışmada Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Çocuk Endokrinoloji Bölümlerine başvuran ve anormal uterin kanama tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelenerek demografik özelliklerinin, etiyojilerinin ve tedavi yönetimlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Çalışma Grubu ve Dizayn

Çalışmamıza, Temmuz 2022 ile Mart 2024 tarihleri arasında Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Çocuk Endokrinolojisi Bölümlerinde anormal uterin kanama tanısı ile izlenen 14-18 yaş arası adölesan olgular dahil edildi. Etik Kurul onayı (İzmir Bakırçay Etik Kurulu Karar no:1531, Tarih: 27.03.2024) ve olgulardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Tüm prosedürler etik standartlara ve iyi klinik uygulama rehberliğine uygun olarak gerçekleştirildi.

Olguların demografik verileri, aile öyküsü, başvuru esnasındaki yakınmaları, AUK'nin özellikleri, tanı anındaki muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme sonuçları, tedavi rejimi ve tedavilere yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Tipik menstrüel özelliklere (sıklık, süre ve kanama yoğunluğu) sahip olan ve kronik sistemik hastalığı olan adölesanlar çalışma dışı bırakıldı. AUK tanı kriteri olarak; siklus aralığı sık (aralık 21 günden kısa) veya nadir (45 günden uzun), veya kanama süresi uzun (7 günden uzun); veya kanama miktarı ağır (80 mL'den [8-10 ped] fazla kanama) olarak kabul edildi. Ağır kanama, yedi günden fazla süreyle günde altıdan fazla ped kullanılması veya günlük aktiviteyi etkileyecek kanama olarak tanımlandı (1).

Öyküde ailede kanama bozukluğu, kanama bozukluğuna sebep olan ilaç kullanım

(heparin, düşük molakül ağırlık heparin, asetil salisilik asit vb.) öyküsü ve ek hastalık varlığı not edildi. Standart laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, periferik yayma, ferritin düzeyi, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen değerlerini içeriyordu. Aile öyküsü ve ilk testlerin sonuçlarına göre öncelikli olarak von Willebrand faktör vWF antijeni, von Willebrand faktör ve faktör 8 aktivitesi düzeyleri araştırıldı. Hormonal analizlerden follikül situmulan hormon (FSH), lüteizan hormon (LH), total/serbest testosteron, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), prolaktin (PRL), tiroid situmulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4) düzeyleri değerlendirildi. Tüm olgularda insan koryonik gonadotropin (HCG) ve pelvik ultrasonografi (USG) ile gebelik dışlandı. Anemisi olan olgularda anemiye neden olabilecek talasemi taşıyıcılığı, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, hipotiroidi, çölyak hastalığı ve benzeri gastrointestinal emilim bozukluğu gibi diğer nedenler dışlandı. Etiyolojik değerlendirme sonrası olgular hemoglobin değerine göre şu şekilde sınıflandırıldı: Hemoglobin 10-12 gr/dL hafif AUK; hemoglobin 8-9,9 gr/dL orta AUK; hemoglobin <8 gr/dL ağır AUK. Altta yatan organik neden (polip, adenomyozis,

leiomyom, malignite, hiperplazi, koagülopati vb.) saptanmayan adölesanlarda AUK etiyojisi immatür hipotalamo-hipofiz-over (HPO) aksından kaynaklı anovulatuvar siklus olarak değerlendirildi.

## 2.2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS sürüm 21.0 kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma (SD), ortanca (en az; en fazla) olarak ifade edildi. Değişkenlerin normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±SD kullanılarak sunuldu.

## 3. Bulgular

Çalışmaya 40 kız adölesan olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 14,38±2,1 (11-17,8), ortalama menarş yaşı ise 11,57±1,4 (9-15) yıldır. Olguların ortanca menstrual siklus aralığı 25 (10-45) gün, ortanca kanama süresi 10 (4-35) gün, ortalama ped sayısı 6,2 ped/gün idi. Olguların anamnezinde kronik hastalık ve ilaç kullanımı yoktu. Aile öyküsünde kanama bozukluğu bildirilmemişti. Olguların demografik ve klinik özellikleri tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Tüm hastalar (n:40)	Hafif AUK (n:25)	Orta AUK (n:8)	Ağır AUK (n:7)
Ortalama yaş	14,43±2,1 (11,07-17,84)	13,99±2,09 (11,28-17,44)	15,30±2,28 (11,07-17,84)	14,74±1,75 (12,45-16,33)
Ortalama menarş yaşı	11,56±1,42 (9-15)	11,36±1,43 (9-15)	12,18±1,73 (10-15)	11,64±0,62 (10,5-12)
Ortanca siklus aralığı	25 (10-45)	25 (10-45)	29 (15-45)	21 (15-28)
Ortanca kanama süresi	10 (4-35)	9 (4-35)	12,5 (6-15)	15 (6-20)
Günlük ortanca ped kullanım sayısı	5,5 (2-10)	4 (2-10)	6 (2-10)	8 (3-10)
VKİ SDS	0,37±1,5 (-4-3)	0,47±1,62 (-4-3)	0,49±1,23 (-2-2)	-0,19±1,41 (-2-1)

AUK: anormal uterin kanama, SDS: standart deviasyon skoru, VKİ: vücut kitle indeksi.

Olguların %17,5’inde (n=7) ağır AUK, %20’sinde (n=8) orta AUK, %62,5’inde (n=25) hafif AUK mevcuttu. 2 (%5) olguda hafif Von Willebrand Hastalığı saptandı. Kanama etiyojisinde Von Willebrand

Hastalığı dışında, hastaların 4’ünde (%10) polikistik over sendromu (PKOS) saptanırken, kanama etiyojisinde saptanan en sık etken anovulasyondur (n=34). Olguların tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin düzeyleri yaşa

uygun referans aralıklar içerisindeydi. Ultrasonografik görüntülemelerde bir (%2,5) olguda arkuat uterus ve 2 (%5) olguda overde

dermoid kist izlendi. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme verileri tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları

	Tüm hastalar (n:40)	Hafif AUK (n:25)	Orta AUK (n:8)	Ağır AUK (n:7)
Ortalama hemoglobin düzeyi (g/dL)	9,9±1,55	10,93±1,11	8,97±0,27	7,2±0,46
Ortalama lökosit sayısı(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,8±1,75	6,93±1,84	7,14±1,45	6,12±1,72
Ortalama trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	312±92,8	298±79,2	357±88	322±133
Ortalama ferritin düzeyi (ng/mL)	16,7±14,53	22,8±15,17	6,75±1,75	8±7,09
Ortalama vitamin B12 düzeyi (pg/mL)	365,1±151,4	362,1±151,2	369,7±139,8	359,2±178,4
Ultrasonografi bulguları		Normal: 22 Dermoid kist: 1 PKOS: 2	Normal:6 Arkuat uterus: 1 Dermoid kist:1	Normal:5 PKOM:2

AUK: anormal uterin kanama, PKOM: polikistik over morfolojisi.

Üç (%7,5) olgunun kan ürünü (eritrosit süspansiyonu) transfüzyonu ihtiyacı olurken, 2 (%5) olguya intravenöz (İV) ve 31 (%77,5) olguya oral demir tedavisi verilmişti. Transfüze edilen veya İV demir tedavisi alan hastalar hospitalize edildi. Tedavi yönetimi standart protokol izlenerek gerçekleştirildi. Bu protokole göre, yönetimin temel klinik amacı etiyojoloji belirlenene kadar anemiyi düzelterek hemodinamik stabilize sağlamaktır (8)(9). Hafif AUK olan olgularda kanamaya yönelik tedavide ilk seçenek olarak non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) başlandı. Bu olguların 19’unda (%47,5) NSAİİ kanamanın süresini ve miktarını azalttı. Orta AUK olan adölesanlara (n=8) ve hafif AUK olup NSAİİ ile kanamaları kontrol altına alınamayan olgulara (n=6) 3mg drospirenon ve 30 mcg etinilöstradiol içeren kombine oral kontraseptif (KOK) başlandı. Bu olguların kanamaları KOK ile kontrol altına alındı. Ağır AUK olan olgulara, 3mg drospirenon ve 30 mcg etinilöstradiol içeren KOK günde 2-3 tablet olacak şekilde başlandı. Bu olguların kanamalarının kontrol altına alınamaması nedeniyle tedavilerine traneksamik asit oral olarak eklendi. Ağır AUK olan tüm olgularda kombine tedavi ile kanamalar kontrol altına alındı. Tedavi esnasında olguların tedavi uyumu tamdı. Olgularda tromboembolik veya KOK’a bağlı yan etkiler izlenmedi.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamız adölesan sağlığı pratiğinde sık karşılaşılan bir yakınma olan anormal uterin kanama ile başvuran adölesanları multidisipliner yaklaşımla değerlendiren kapsamlı bir çalışmadır. Anormal uterin kanaması olan olguların tamamında anemi saptanmış olup, olguların yalnızca %17,5’inde ağır kanama saptandı. Çalışmamızda, adölesanlarda AUK’nin en yaygın nedeni anovulasyondur. Çalışmadaki olguların tamamında endokrinopati araştırılmış olup, PKOS dışında herhangi bir endokrinopati tespit edilmezken, kanama bozukluklarına yönelik yapılan değerlendirme sonrası 2 hasta Von Willebrand Hastalığı tanısı almıştır. Tedavide hafif olguların %76’sında NSAİİ’ler ile klinik kontrol altına alınırken, hafif olguların %24’ü, orta ve ağır olgularda kanamanın kontrolü için NSAİİ’lerin yanında KOK ve yalnızca ağır olgularda KOK ile beraber traneksamik asit tedavisi gerekmiştir.

Hastalar değerlendirilirken ayrıntılı bir anamnez, kanama bozuklukları şüphesi, hamilelik ve hatta cinsel istismarı belirlemek için hayati öneme sahiptir. Cinsel olarak aktif hastaların pelvik muayenelerden geçmeleri gerekmektedir. Ayrıca, bu hastalarda kontrasepsiyon kullanımı ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü de



sorgulanmalıdır. Pelvik patolojileri dışlamak için tüm hastalara abdominopelvik ultrasonografik görüntüleme yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda olgularımızdan cinsel aktif olan olgu yoktu. Tüm olgularda gebelik biyokimyasal ve ultrasonografik olarak dışlanmıştı. Laboratuvar testleri; gebeliğin dışlanması dışında, kanamanın ciddiyetinin belirlenmesi ve AUK'nın potansiyel nedenlerinin aydınlatılması açısından önemlidir. İstenilecek laboratuvar testleri öykü ve fizik muayeneden elde edilen ön tanılara göre sıralanmalıdır. İlk etapta çalışılması gereken testler arasında hemogram, ferritin düzeyi, fibrinojen, protrombin zamanı (PT) ve aktive tromboplastin zamanı (aPTT) gelir. Hastanın soygeçmişinde annesinin veya kız kardeşlerinin benzer şekilde yoğun adet kanaması öyküsüne sahip olması ve adet kanaması dışında eşlik eden burun kanaması, dış eti kanaması gibi mukozal kanamaların varlığında hastalarda kanama bozukluklarından şüphe edilir. Kanama bozukluğu için risk altında olan ağır AUK'a sahip adolesanlarda vWH için ek inceleme (von Willebrand faktör vWF antijeni, von Willebrand faktör ve faktör 8 aktivitesi) yapılmalıdır (10)(11). vWF eksikliği dışında daha nadir görülen trombosit fonksiyon bozuklukları (Glanzman Trombastenisi, Bernard Solier Hastalığı vb.), afibrinojenemi, disfibrinojenemi, faktör 7, faktör 10 eksikliği gibi koagülopatiler de anormal uterin kanamaya neden olabilir. Bu nedenle orta ve ağır anormal uterin kanama ile başvuran ve başlangıç testleri ile etiyolojisi aydınlatılamayan hastalara, klinik ve laboratuvar şüphe olması durumunda faktör düzeyleri (faktör 7, 10 vb.) ve trombosit agregasyon testleri gibi ileri incelemeler yapılmalıdır.

Düzenli bir adet döngüsü, kızlarda ergen sağlığının önemli bir göstergesidir. Menarşın ilk iki yılı boyunca adet döngüsünün yaklaşık yarısı anovulatuvardır ancak menarşın sonraki beşinci yılda siklusların %75'i ovulatuvar olmaktadır. Over foliküllerinden, progesteron salgısındaki bir eksiklik ve aşırı östradiol üretimi anovülasyona neden olur (2)(4). Anovülasyon adolesan dönemde karşımıza çıkan anormal uterin kanamalarının

en sık sebebi olarak bilinmektedir. Bunun nedeni olarak hipotalamo-hipofiz-over aksının immatüritesi karşımıza çıkmaktadır. Hipofizün GnRH uyarısına yanıt verme potansiyeli ve östradiolün olumlu geri bildirim etkisi menarşın sonra giderek iyileşir. Menarşın sonraki ilk iki yılda, adet döngülerinin yaklaşık yarısı boyunca anovulatuvardır. Fizyolojik veya PKOS nedeniyle gecikmiş veya hiç yumurtlama olmaması, progesteron eksikliğine ve foliküllerinden aşırı E2 üretimine neden olur ve endometriyumun çoğalmasına ve hem zamanlama hem de miktardaki öngörülemez adet kanamasına uygun hale gelmesine neden olur. Bu türden dolayı anovulatuvar döngüler ergenlik döneminde AUK'nın önde gelen nedenidir(12)(13)(14). Çalışmamızda ergenlerde AUK'nin en yaygın nedeni literatür ile uyumlu olarak anovülasyondur. Anovulatuvar döngüler dışında, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi ve polikistik over sendromu gibi bozukluklar da AUK'nin sık nedenlerindedir (6). Diğer endokrinolojik nedenler incelendiğinde olgularımızda PKOS dışında herhangi bir endokrinopati tespit edilmemiştir. Adolesan dönemde yapısal nedenlerin çok nadir olduğu ve AUK'nin yaklaşık %1,3-1,7'sini oluşturduğu bilinmektedir (15)(16)(17). Bizim çalışmamızda bir olguda arkaut uterus ve 2 olguda dermoid kist saptandı. Ancak, bu anomaliler ile AUK arasındaki ilişki net olmayıp, bu hastalar aynı zamanda anovulatuvardır.

Anormal uterin kanama etiyolojisinde, %5-28 sıklıkta koagülopatiler olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda Von Willebrand Hastalığının (vWH) kadınlarda %5-48 sıklıkta koagülopatinin en sık etiyolojisi olduğu gösterilmiştir. Normal popülasyonda vWH sıklığı %1 olarak bilinmektedir (18)(19)(20). Ancak, daha önceki çalışmalarda bilinen kanama bozukluğu tanısı olan vakaların da çalışmalara dahil edildiği bilinmektedir. Ankara Üniversitesi'nden Çetin ve ark. yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi bilinen hastalık öyküsü olan olgular dahil edilmeden hastalar değerlendirilmiş ve olguların %4'ünde kanama bozukluğu saptanmıştı (9). Yine ülkemizde yapılan

benzer çalışmalarda bu oran %2,5 ile %6 olarak bildirilmiştir (21)(22). Bizim çalışmamızda kanama bozukluğu olarak 2 olguda Von Willebrand eksikliği saptanmış olup, bu oran hasta kesitimizde %5 idi. Anormal uterin kanamalar, kanama bozukluklarının tek semptomu olabilir bu nedenle klinisyenler anormal uterin kanamanın nedeni olarak koagülopatinin farkında olmalıdır.

Menarştan itibaren ağır menstrüel kanama, ciddi anemiye yol açabilir. Dünya genelinde adet gören kadınların yaklaşık %30'unda anemi saptanırken, bu oran Güney Asya ve Afrika'nın belirli bölgelerinde %60'a kadar çıkabilmektedir (23). Ağır menstrüel kanama semptomları gösteren kadınların %25'inde demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir (24). Knol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AUK ile başvuran hastaların %46'sında anemi saptanmıştır (25). Anemi gelişen ergenlerde yorgunluk ve halsizlik gibi semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ülkemizde Vural ve ark. yaptığı bir çalışmada anormal uterin kanama nedeniyle başvuran hastaların %53,8'inde ağır, %23'ünde orta, % 23'ünde ise hafif anemi saptamışlardır. Anemi oranının yüksek olmasını, çalışmanın Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne gelen hastalar arasında yapılmış olması ve anemisi olan AUK'lu adölesanların ileri tetkik amacıyla yönlendirilmiş olmasıyla açıklamışlardır (21). Benzer şekilde bizim hasta grubumuzda da olguların tamamında anemi saptandı. Bunları %17,5'i ağır, %20'si orta, %62,5'i hafif anemiydi.

Anormal uterin kanama, ergenlerde jinekolojik sorunların en yaygın nedenidir ve etkilenen ergenler ve aileleri için önemli bir stres kaynağıdır. Sık ve ağır adet kanaması acil müdahale gerektirir ve doğru tedavi yaklaşımı önemlidir. Ancak literatürde net bir uzlaşma bulunmamaktadır. Daha önceki çalışmalarda tedavide temel yaklaşımın; kanamayı durdurmak, anemiyi tedavi etmek, adet döngüsünün düzenli olmasını sağlamak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak olduğu vurgulanmıştır (26)(27). Tedavi seçenekleri arasında demir takviyesi, KOK'lar, progesteron, NSAİİ'ler, antifibrinolitikler (traneksamik asit, aminokaproik asit),

desmopressin ve gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) analogları yer alır (28)(29). Bizim çalışmamızda kliniğimizde standart olarak uygulanmakta olan tedavi protokolü incelendi (8)(9). NSAİİ'ler progesteron düzeyi üzerinden tedaviye destek sağlarlar. Endometriyal prostaglandinler seks steroidlerinin kontrolüyle üretilirler. Steroidlerdeki azalma, progesteronun prostaglandinler sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal prostaglandin artışı görülür. Ovulasyondan sonra endometriumda östrojen ve progesteronun etkisiyle proliferasyon fazından sekresyon fazına geçerken Prostaglandin F2 (PGF2 $\alpha$ ) üç katı kadar artar. PGF2 $\alpha$  myometrium kasılmasına, vazokonstriksiyona ve iskemiye, ve böylelikle menstrüel kanamanın olmasına ve ağrının azalmasına katkıda bulunurlar. NSAİİ'ler siklooksijenaz inhibisyonu ile endometrial prostaglandinleri inhibe ederek menstrüel kanama miktarını ve dismenoreyi azaltırlar (30)(31). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda hemodinamik stabilitenin sağlanması, aneminin düzeltilmesi ve düzenli siklusların sürdürülmesi, ciddi AUK tedavisinde ana hedeflerimizdi. Ağır kanaması olan kızların tamamı yataklı servise yatırıldı. Uygun doz ve sürede oral demir tedavisi kullanmasına rağmen anemisi devam eden veya oral demir tedavisini tolere edemeyen hastalara İV demir tedavisi verildi. Derin anemiye bağlı taşikardi, hipotansiyon gelişen ve genel durum düşüklüğü olan hastalar ise transfüze edildi. Ağır kanaması olan olguların %42,8'inin eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olurken; %28,5'ine İV demir tedavisi uygulandı. Takiplerimizde olguların tümü NSAİİ ve demir takviyesi kullanıyordu. Bu tedavilere yanıtız %52,5 olguda ek olarak KOK tedavisi uygulandı. Ağır AUK olan %17,5 olguda NSAİİ, demir ve KOK tedavilerine traneksamik asit tedavisi eklendi. Randomize kontrollü 11 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde ağır adet kanaması olan reproduktif dönemdeki kadınlarda traneksamik asit kullanımı araştırılmış. Bu çalışmalarda traneksamik asit tedavisi genellikle idiyopatik ağır adet kanaması için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmiştir ve traneksamik asit, ağır adet kanaması için tedavi edilen kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiştir (32).

Olgularımızda desmopressin ve GnRH analogu deneyimimiz olmadı. Literatürde Fraser ve ark.; AUK olan reproduktif dönemdeki kadınlarda oral kontraseptifler, mefenamik asit, düşük doz danazol ve naproksen gibi tedavilerin etkilerini incelemişler, ancak gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (33). Buna karşılık, başka bir çalışma, kombine oral kontraseptiflerin altı ay boyunca kullanılmasının AUK'li kadınlarda bulgulara %12 ile %77 arasında azalma sağladığını ve bu tedavinin potansiyel etkinliğini orta düzeyde kanıtlarla göstermiştir (34). Günümüzde adolesan dönemde; NSAİİ'lerin veya uzun etkili progesteron içeren tedavilerin, AUK tedavisinde kombine hormonal kontraseptiflerle karşılaştırılabilir etkinliğini belirlemek için randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın retrospektif ve tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Çalışmamızda trombosit agreagasyon testi yapılmadığından trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastaların tanısız kalmış olma

ihtimali olabilir. Ayrıca olguların yalnızca çocuk hematoloji ve çocuk endokrinoloji kliniklerine başvuran hastalardan seçilmesi hafif anormal uterin kanaması olan olguların gerçek sayıları ile ilgili belirsizliklerin ortaya çıkmasına neden olabileceğini düşündürmüştür.

## 5. Sonuç

Bizim olgularımızın %17,5'inde yoğun kanama vardı ve neredeyse bu olguların yarısında eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyuldu. Ayrıca çalışma grubumuzda tanı konmamış hematolojik hastalık sıklığı, %5 idi. Menarş, çocukluktan ergenliğe geçişte kritik bir dönemdir. Bu dönemde aşırı ve uzun süreli kanama sadece jinekolojik bir sorun değil, aynı zamanda sosyal bir sorundur. Bu nedenle hastalar çocuk endokrinoloji ve çocuk hematoloji tarafından kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve tedavileri multidisipliner olarak planlanmalıdır. Ayrıca sağlık profesyonellerinin ergenlerin menstrüel bozuklukları konusunda eğitilmesi ve menoraji gibi koagülopatilerin düşünülmesi, tanı sürecinde gecikmelerin önlenmesine yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Haththotuwa R, Kriplani A, Bahamondes L, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Jun 14];143(3):393–408.
2. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Jun 14];10(3):191–7.
3. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jun 14];72(3):263–71.
4. Yaşa C, Uğurlucan FG. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 14];12(Suppl 1):1–6.
5. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Jun 14];30(3):335–40.
6. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 14];113(1):3–13.
7. Liu Z, Doan Q V., Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jun 14];10(3):183–94.
8. Elmaoğulları S, Aycan Z. Adolesanlarda Anormal Uterin Kanamalar. In: Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E, editors. *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet*. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2021. p. 830–9.
9. Çetin SK, Aycan Z, Özsu E, Şıklar Z, Ceran A, Karaca SE, et al. Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: Single Center Experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 14];15(3):230–7.
10. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Oct 2];121(4):891–6.
11. C D, C D, M D, J D. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol*

- Obstet [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Oct 2];95(1):75–87.
12. Rimsza ME. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Rev* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 14];23(7):227–33.
  13. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 14];108(5):1323–8.
  14. Gray SH, Emans SJ. Abnormal vaginal bleeding in adolescents. *Pediatr Rev* [Internet]. 2007 May [cited 2024 Jun 14];28(5):175–82.
  15. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1981 [cited 2024 Jun 14];139(3):277–80.
  16. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jun 14];30(2):239–42.
  17. Bumbuliene Z, Sragyte D, Klimasenko J, Bumbul-Mazurek E. Abnormal uterine bleeding in adolescents: ultrasound evaluation of uterine volume. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2024 Jun 14];35(4):356–9.
  18. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* [Internet]. 2004 Jul [cited 2024 Jun 14];111(7):734–40.
  19. Chi C, Pollard D, Tuddenham EGD, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Jun 14];23(4):215–22.
  20. Díaz R, Dietrich JE, Mahoney D, Yee DL, Srivaths L V. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jun 14];27(6):324–9.
  21. Vural Ö, Sen HS, Eker İ. Hematolog Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *Guncel Pediatr*. 2023;21(1):92–7.
  22. Kanbur NO, Derman O, Kutluk T, Gürgey A. Coagulation disorders as the cause of menorrhagia in adolescents. *Int J Adolesc Med Health* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 14];16(2):183–5.
  23. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2013 Sep [cited 2024 Jun 14];1(1).
  24. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2024 Jun 14];133(1):30–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401704/>
  25. Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, Van Der Zee AGJ, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 14];209(3):202.e1–202.e7.
  26. Benjamins LJ. Practice guideline: evaluation and management of abnormal vaginal bleeding in adolescents. *J Pediatr Health Care* [Internet]. 2009 May [cited 2024 Jun 24];23(3):189–93.
  27. Sokkary N, Dietrich JE. Management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Jun 24];24(5):275–80.
  28. Frishman GN. Evaluation and treatment of menorrhagia in an adolescent population. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Jun 24];15(6):682–8.
  29. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jun 24];135(3):615–21.
  30. Duffy DM, Dozier BL, Seachord CL. Prostaglandin dehydrogenase and prostaglandin levels in periovulatory follicles: implications for control of primate ovulation by prostaglandin E2. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Feb [cited 2024 Oct 1];90(2):1021–7.
  31. Expression of prostaglandin metabolising enzymes COX-2 and 15-PGDH and VDR in human granulosa cells - PubMed [Internet]. [cited 2024 Oct 1].
  32. H L, R H. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Oct 4];4:413.
  33. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1991 [cited 2024 Jun 24];31(1):66–70.
  34. Lethaby A, Wise MR, Weterings MAJ, Rodriguez MB, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 24];2(2).

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma İzmir Bakırçay Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Kara no: 1531 Tarih: 27.03.2023

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar katkısı:** Konsept: ME, İA. Veri Toplama veya İşleme: ME. Analiz veya Yorum: ME, FE, İA. Literatür Taraması: FE. Yazma: ME, FE.

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

**Onam:** Yazarlar olgulardan imzalı onam aldıklarını beyan etmişlerdir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı:** Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Case Report / Olgu Sunumu

A Case of Primary Breast Angiosarcoma in a Male Patient with Literature Review

Erkek bir Hastada Literatür Taraması ile Birlikte Primer Meme Anjiosarkom Olgusu Sunumu

<sup>1</sup>Yasemin Sağdıç Karateke, <sup>1</sup>Bülent Yıldız, <sup>2</sup>Nazlı Sena Şeker

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Türkiye

<sup>2</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Türkiye

**Abstract:** Primary breast angiosarcomas are rare malignities of breast. They are extremely rare in male patients. Breast angiosarcomas can occur as primary or secondary angiosarcomas. In angiosarcomas, clinicopathological factors such as tumor size, surgical margin status have been reported to be important in prognosis. In this article, breast angiosarcoma in a male patient will be presented in the light of the literature.

**Keywords:** angiosarcoma, breast, male

**Özet:** Primer meme anjiosarkomları memenin nadir görülen maligniteleridir. Erkek hastalarda son derece nadir görülür. Meme anjiosarkomları primer ve sekonder anjiosarkomlar olarak ortaya çıkabilir. Anjiosarkomlarda tümör boyutu, cerrahi sınır durumu gibi klinikopatolojik faktörlerin prognozda önemli olduğu rapor edilmiştir. Bu makalede erkek bir hastada görülen meme anjiosarkomu literatür verileri ışığında sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** anjiosarkom, meme, erkek

**ORCID ID of the author:** YSK. [0000-0002-3287-6248](https://orcid.org/0000-0002-3287-6248), BY.[0000-0002-9111-9132](https://orcid.org/0000-0002-9111-9132),  
NSS. [0000-0003-4588-7250](https://orcid.org/0000-0003-4588-7250)

**Received** 05.10.2023

**Accepted** 24.07.2024

**Online published** 02.08.2024

**Correspondence:** Yasemin SAĞDIÇ KARATEKE - Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Türkiye e-mail: [yasmins88@hotmail.com](mailto:yasmins88@hotmail.com)

## 1. Introduction

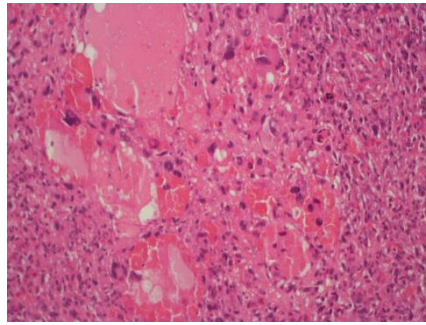
Primary breast sarcomas are rare accounting for 0,1% of all mammary malignancies (1). It can be detected de novo (primary) or following breast cancer (secondary). Primary breast angiosarcoma is defined as a malignant vascular neoplasm arising within the breast parenchyma that usually does not invade breast skin at all, some times with a small spread of the breast skin, and is a relatively rare neoplasm of the breast (2). Primary angiosarcomas usually affect women in 3-4. decades and appear clinically as a painless, irregular breast mass (1). Primary breast angiosarcoma is rarely found in men and there are few cases in the literature (3).

## 2. Case

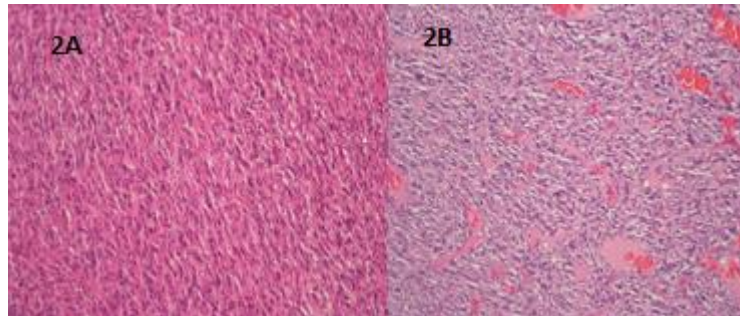
In November 2019, a 46-year-old male patient admitted to another center with a mass in his right breast. Ultrasonography (USG) revealed a subcutaneous 11x4 cm hypoechoic lesion. In March 2021, the patient underwent subcutaneous mastectomy of the right breast. Operative pathology was reported as angiosarcoma of the breast (Figure 1, Figure 2). Pathologically, the tumor size was 6x4x4 cm and surgical margin was negative. Tumor tissue with an infiltrative pattern extending to the skin tissue was observed in the breast parenchyma. Microscopically, spindle morphology in some areas and pleomorphic morphology in others were remarkable. Mitosis 22/10 HPF and histological grade 3 were detected in the tumor which contained extensive necrosis areas. Ki67 proliferation index was not mentioned in the pathology report. Immunohistochemically, vascular markers CD31 (Figure 3A), ERG (Figure 3B) and FLI1 (Figure 3C) were positive. Keratin was negative, CD34 was positive, Vimentin was diffusely positive, muscle and nerve markers were negative. When the clinical

and pathological findings were evaluated together, the case was diagnosed as primary angiosarcoma of the breast.

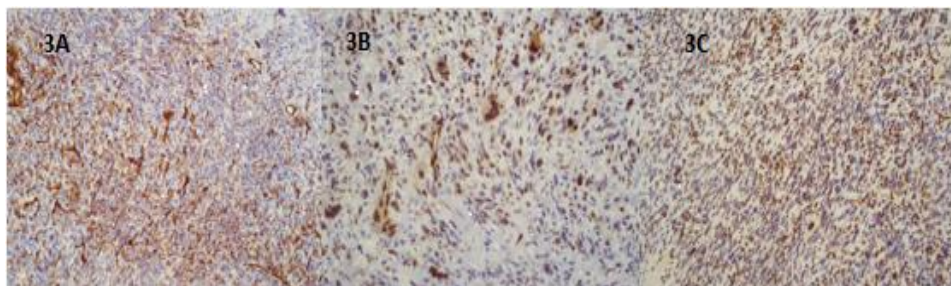
Postoperative axillary USG showed atypical lymph nodes. Excisional biopsy was performed on these atypical lymph nodes and pathological examination of excisional biopsy revealed no malignancy. Baseline imaging showed several nodules smaller than 1 cm in the lung parenchyma. Metastasis of these nodules couldn't be ruled out and follow-up was decided. The patient was evaluated as high-risk disease due to tumor size larger than 5 cm and high grade (grade 3) tumor and the patient was then given adjuvant paclitaxel chemotherapy for 18 weeks. No progression was detected in these nodules during adjuvant treatment. After six months of adjuvant treatment, wedge resection was performed for the progressive nodule detected in the patient's thorax tomography in October 2021. It's pathology was reported as angiosarcoma metastasis. In March 2022, multiple metastatic nodules, muscle and bone metastases were detected in both lung parenchyma on PET CT scan and sunitinib treatment was given in the first series. Due to detection of progression in lung parenchymal metastases in the fourth month of treatment, the treatment was discontinued and gemcitabine-vinorelbine treatment was started in the second series. After three cycles of gemcitabine-vinorelbine, progression was detected in lung metastatic nodules. Therefore, the patient was started adriamycin chemotherapy. After the first course of adriamycin chemotherapy, treatment could not be continued due to deterioration in the patient's general condition and he was followed up with palliative supportive care. Due to disease progression, the patient died 3 months later in July 2023.



**Figure 1.** There are vascular structures lined with malignant endothelium,



**Figure 2A-B.** Tissue consisting of highly hypercellular, hyperchromatic and pleomorphic cells with high mitotic activity is observed (H&E X100 magnification)



CD 31 (**Figure 3A**), ERG (**Figure 3B**) and FLI1 (**Figure 3C**), vascular markers in the tumor tissue are positive (x100 magnification)

### 3. Discussion

Angiosarcomas are rare malignancies vascular endothelial cell origin. Although angiosarcomas can be seen all over the body, they are usually seen in the skin, liver, breast and soft tissue. Less than 1% are detected as primary or secondary breast tumors (4). Breast angiosarcomas are generally seen in young women; however it can be seen very rarely in men. Secondary angiosarcomas of the breast occur mostly in older women who have been treated for breast cancer. There are two types of angiosarcomas of the breast, lymphedema-associated and post-irradiation-associated. Lymphedema-associated secondary angiosarcoma develop from lymphedema limbs after mastectomy and axillary

lymph node dissection. Radiation-associated angiosarcoma may affect the dermis of the breast as well as the breast parenchyma after radiation (4), while primary angiosarcoma involves the breast parenchyma (4) and may secondarily involve the breast skin (5). There are fewer than 10 well-described cases of male primary angiosarcoma in the literature (Table 1) (6-12).

In most series published in the literature, the prognosis of breast angiosarcoma was associated with tumor diameter and histological grade (3,13), but some studies did not find a better prognosis in low-grade tumors (5,14). In the studies, treatment of breast angiosarcoma is



mastectomy and surgical resection. Since axillary lymph node involvement is rare, axillary dissection is not routinely recommended in patients with breast angiosarcoma (15). In our case, postoperative imaging showed atypical lymph nodes in the axillary region. Excisional biopsy was performed from these lymph nodes and pathological examination of the biopsy showed no malignancy.

Grade I-II angiosarcomas should be differentiated from benign vascular proliferations and non-vascular stromal lesions such as pseudoangiomatous stromal hyperplasia (16). On the other hand, high-grade angiosarcomas should be differentiated from aggressive breast cancer

subtypes (5). Immunohistochemical markers are useful in the distinction. Epithelial markers such as EMA and vascular markers such as CD 31, CD34 and D2-40 are useful in differentiating angiosarcoma from carcinoma (15). In our case, CD 31, CD34 and EMA were positive.

Treatment options in metastatic angiosarcoma include anthracycline-based and taxane-based chemotherapies, gemcitabine-based chemotherapies, immunotherapy options (17), vinorelbine, pazopanib (18,19), sorafenib (20), sunitinib (21). Since our patient developed metastasis under paklitaxel given as adjuvant, gemcitabine-vinorelbine, sunitinib, adriamycin treatments were given in metastatic series.

**Table 1.** Well-defined cases of male breast angiosarcoma reported in the literature

	Mansori H. at al. 2000 (9)	Granier G. at al. 2005(6)	Wang ZS at al 2007(7)	Kamat at al. 2015(10)	LB. Awan At al. 2017 (12)	Da silva BB at al. 2018(11)	Our case
<b>Age</b>	57	58	20	57	65	36	46
<b>Size (cm)</b>	4	Unknown	18	Unknown	1.3	3.7	6
<b>Treatment</b>	No	Unknown	No	No	Unknown	Paclitaxel	Paclitaxel Gemcytabin- vinorelbin Adriamycin
<b>Grade</b>	Unknown	Unknown		Low grade	Low grade	High grade	High grade
<b>Follow up</b>	Norecurrence for three years	Unknown	Died six months after diagnosis	No recurrence	Unknown	Died shortly after diagnosis	Died 2 years after diagnosis

#### 4. Conclusion

Breast angiosarcomas are rare tumors. Its incidence in men is extremely low. It is important to distinguish breast angiosarcomas from other

vascular and non-vascular tumors. More experience is needed in the diagnosis, follow-up and treatment of breast angiosarcomas.

#### REFERENCES

1. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, et al. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer*. 2004; 91(2):237-41.
2. Tavassoli FA. Tavassoli FA. Vascular lesions. In: Tavassoli FA. *Pathology of the Breast* 2nd ed. Hong Kong, China: Appleton and Lange; 1999: 633-673. 1999. 633-673 s.
3. Rosen PP, Kimmel M, Ernsberger D. Mammary angiosarcoma: the prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer*. 1988; 62(10):2145-51.
4. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *Am J Roentgenol*. 2008;190(2):533-8.
5. Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CD. Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1896-904.

6. Granier G, Lemoine MC, Mares P, et al. Primary angiosarcoma of the male breast. *Çinde: Annales de Pathologie*. 2005. s. 235-9.
7. Wang ZS, Zhan N, Xiong CL, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of the male breast: report of a case. *Surg Today*. 2007;37:782-6.
8. Rosen PP, Hoda SA, Brogi E, et al. *Rosen's Breast Pathology*. 4th. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
9. Mansouri H, Jalil A, Chouhou L, et al. A rare case of angiosarcoma of the breast in a man: case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(6):603-4.
10. Kamat L, Rosa M, Weinfurter R, et al. Primary breast angiosarcoma in a male. *Breast J*. 2015;21(5):545-8.
11. Da Silva BB, Eulálio Filho WMN, Costa PVL, et al. A rare case of primary breast angiosarcoma in a male: a case report. *BMC Cancer*. 16.10.2018;18(1):978.
12. By Awan LB, Bhandarkar G, Kim J. et al. Primary mammary angiosarcoma in a male. *Applied Radiology* <https://applied.radiology.com/articles/primary-mammary-angiosarcoma-in-a-male>. access 13.07. 2023.
13. Bousquet, G., Confavreux, C., Magné, N. Et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiotherapy and Oncology*, 2007 85(3), 355-361.
14. Shet, T., Malaviya, A., Nadkarni, M., et al. Primary angiosarcoma of the breast: observations in Asian Indian women. *Journal of surgical oncology*.2006; 94(5): 368-374.
15. Koerner F. Sarcoma. In: Hoda S, Brogi E, Koerner F, Rosen PP, eds. *Rosen's Breast Pathology*, 4th edn. Philadelphia, PA: LWW, Wolters Kluwer, 2014. 1118-26 s.
16. Branton PA, Lininger R, Tavassoli FA. Papillary endothelial hyperplasia of the breast: the great impostor for angiosarcoma: a clinicopathologic review of 17 cases. *Int J Surg Pathol*. 2003;11(2):83-7.
17. Wagner, M. J., Othus, M., Patel, et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *Journal for immunotherapy of cancer*, 2021; 9(8).
18. Van Der Graaf, W. T., Blay, J. Y., et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 2012; 379(9829), 1879-1886.
19. Jones, R. L., Ravi, V., Brohl, A. S., Chawla, S., et al. Efficacy and safety of TRC105 plus pazopanib vs pazopanib alone for treatment of patients with advanced angiosarcoma: A randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 2022; 8(5), 740-747.
20. Maki, R. G., D'Adamo, D. R., Keohan, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27(19): 3133.
21. George, S., Merriam, P., Maki, R. G., et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27(19): 3154.

#### Ethics

**Informed Consent:** The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by the authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Authorship Contributions:** YSK. : Surgical And Medical Practices, Literature Search, Design, Writing  
BY : Surgical And Medical Practices, Literature Search, Concept, Writing

Nazlı Sena Şeker : Surgical And Medical Practices ,Design, Literature Search  
**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

Case Report / Olgu Sunumu

Macro-TSH: Bir Tanı Zorluğu

Macro-TSH: A Diagnostic Dilemma

<sup>1</sup>Özben Özden Işıklar, <sup>2</sup>İlknur Elifoğlu, <sup>3</sup>Veysel Nijat Baş

<sup>1</sup>Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatri, Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University, Kütahya, Turkey

<sup>3</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University, Kütahya, Turkey

**Abstract:** Macro-TSH, nadir görülen bir laboratuvar interferansı olup özellikle pediatrik hastalarda tanı açısından zorluklar oluşturur. Bu yazıda, hipotiroidizm belirtileri olmaksızın yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleriyle karakterize edilen makro-TSH'lı 5 yaşındaki bir erkek hastanın vakası sunulmaktadır. Normal serbest tiroksin (fT4) seviyelerine rağmen, klinik bulgular ile TSH seviyeleri arasındaki uyumsuzluk daha fazla araştırmayı gerektirmiştir. Polietilen glikol (PEG) ile işlenen serum örnekleri, TSH seviyelerinde belirgin bir azalma göstermiş ve makro-TSH varlığını doğrulamıştır. Bu vaka, TSH ve fT4 seviyeleri arasında uyumsuzluk olduğu durumlarda klinik ve laboratuvar bulgularının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Makro-TSH'nin tanınması, gereksiz tetkik ve tedavilerin önlenmesine ve böylelikle hastaların yönetiminde iyileşmeye yol açabilir.

**Keywords:** Thyroid Stimulating Hormone, False Positive Reaction, Pituitary Adenoma

**Özet:** Macro-TSH, a rare laboratory interference, poses a diagnostic challenge, especially in pediatric patients. We present a case of a 5-year-old male patient with macroTSH, characterized by elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) levels without symptoms of hypothyroidism. Despite normal free thyroxine (fT4) levels, the discrepancy between clinical findings and TSH levels prompted further investigation. Serum samples treated with polyethylene glycol (PEG) revealed a significant decrease in TSH levels, confirming the presence of macro-TSH. This case underscores the importance of clinical and laboratory findings in discordant TSH and fT4 levels. Recognition of macro-TSH can prevent unnecessary investigations and treatments, improving patient management.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid Uyarıcı Hormon, Yanlış Pozitif Reaksiyon, Hipofiz Adenomu

**ORCID ID of the author:** ÖÖİ. [0000-0001-7858-4374](https://orcid.org/0000-0001-7858-4374), İE. [0000-0003-1432-4009](https://orcid.org/0000-0003-1432-4009), VNB. [0000-0002-0137-7630](https://orcid.org/0000-0002-0137-7630)

**Received** 04.05.2024

**Accepted** 02.07.2024

**Online published** 02.09.2024

**Correspondence:** Özben Özden IŞIKLAR- Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey e-mail: [sinandemircioglumd@gmail.com](mailto:sinandemircioglumd@gmail.com)

## 1. Introduction

Thyroid-stimulating hormone (TSH) plays a crucial role in evaluating thyroid dysfunctions. When elevated TSH accompanies an average level of free thyroxine (fT4), it commonly indicates the existence of subclinical hypothyroidism. However, it can also, though infrequently, signal other conditions, including thyroid hormone resistance (Refetoff syndrome), biologically inactive TSH, laboratory interferences, and TSH-producing pituitary adenomas. Macro-TSH is a rare laboratory interference that can disrupt the measurement of TSH, leading to spuriously high results (1-3). In this study, we aim to underscore the significance of evaluating clinical and laboratory findings in cases where free thyroxine (fT4) values are discordant with thyroid stimulating hormone (TSH) levels. This approach helps prevent delays in diagnosing conditions such as macro-TSH, as observed in our case, and, more importantly, aids in avoiding unnecessary investigations and treatments.

## 2. Case Report

A neurosurgeon examined the 5-year-old male patient after imaging revealed a microadenoma in the pituitary gland. Further inquiry into the patient's medical history revealed that routine pre-school tests had shown elevated thyroid stimulating hormone (TSH) levels, which led to the initiation of L-thyroxine treatment. The patient had no significant prior medical history, and the family did not report any history of thyroid disorders. During the physical examination, the patient appeared healthy, conscious, and cooperative. His height measured 117 cm (standard deviation +1.3), and his body weight was 19 kg (standard deviation +0.11). Systemic examination revealed no additional pathologies, and the thyroid examination yielded expected results. Genital examination indicated a stretched penile length of 5 cm and bilateral testicular volumes of 2 ml. Complete blood count, kidney function tests, and transaminase levels were within normal ranges, and the patient did not present with any complaints or physical manifestations

suggestive of thyroid dysfunction. Laboratory analyses indicated free triiodothyronine levels of 4.1 pg/mL (within the normal range of 2.3-4.2), free thyroxine levels of 1.2 ng/dL (within the normal range of 0.88-1.3), and a significantly elevated TSH level of 53.4  $\mu$ IU/mL (outside the normal range of 0.63-4.82). We conducted these tests twice to validate the findings. The tests for anti-thyroglobulin antibodies, anti-thyroid peroxidase antibodies, and TSH receptor-activating antibodies all returned negative results. Although the patient was referred from an external center with a preliminary diagnosis of pituitary adenoma, we considered the anterior pituitary hormone measurements to be normal. When serum was combined with an equal volume of 25% polyethylene glycol (PEG) to address the discrepancy between high serum TSH levels and FT4, the  $\gamma$ -globulin fraction precipitated. Subsequently, the TSH concentration in the supernatant notably decreased from 53.4  $\mu$ U/mL to 1.2  $\mu$ U/mL (PEG precipitation rate: 97.8%).

## 3. Discussion

In this study, we present a rare case of macro-TSH in childhood, characterized by elevated TSH levels without symptoms of hypothyroidism, posing a diagnostic challenge in pediatric patients. Symptoms and signs of thyroid dysfunction, such as hyperthyroidism and hypothyroidism, often lack specificity and may be ambiguous or absent. The measurement of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), and free triiodothyronine (fT3) is crucial for diagnosing overt and subclinical thyroid disorders. The assessment of serum thyroid-stimulating hormone (TSH) stands as a critical diagnostic measure in the assessment of thyroid disorders. When the fT4 level is within the normal range despite elevated TSH levels, we should consider the possibility of macro-TSH, which is an infrequent phenomenon, especially in children (4). Patients with macro-TSH typically exhibit elevated TSH levels, normal thyroid hormone levels, and a lack of clinical indications of

thyroid dysfunction. Although plasma TSH levels are frequently reported as significantly elevated, in certain instances, as observed in our patient, they may only be slightly raised (5,6).

The mechanisms of macro hormone production are influenced by various factors and result from the combination of hormones with immunoglobulins (Ig). Specifically, macro-TSH is formed when monomeric TSH, typically 28 kDa in its biologically active form, combines with IgG, leading to a substantial increase in molecular weight, approximately 150 kDa. This increased molecular weight significantly reduces the renal clearance of macro-TSH, allowing it to circulate in the bloodstream for a longer duration (7). However, it has also been demonstrated that macro-TSH may not only originate from IgG but also from IgA binding. For instance, in an asymptomatic Japanese patient, macro-TSH bound to IgA was identified. This finding suggests that in cases where there is a discrepancy between thyroid function test results and clinical symptoms, it is essential to consider that macro-TSH can be caused by both IgG and IgA binding (8). These mechanisms are crucial considerations in the diagnosis and management of macro hormone-related conditions.

Biochemically, macro-TSH resembles subclinical hypothyroidism and can result in inappropriate LT4 therapy. Likewise, our patient received treatment for hypothyroidism. Such cases, which typically do not respond to hypothyroidism treatment, are often diagnosed during further investigation due to unresponsiveness to treatment and laboratory-clinical incompatibility. After observing no response to hypothyroidism treatment, we conducted MRI imaging with the suspicion of a TSH-secreting adenoma. TSH-secreting adenoma in childhood is exceedingly rare.

## REFERENCES

1. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SAES, Chan E, Ho SC, et al. Macro-thyrotropin: A case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1823–8.
2. Hande Peynirci, Canan Ersoy, Ahmet Sahin SI. Macro-TSH Can be a Rare Cause of Elevated Serum Thyroid Stimulating Hormone

Although reported in a case report, this uncommon condition is more often seen in older age groups than in childhood. The microadenoma detected in our patient was deemed non-secretory. While different studies report various rates for childhood cases, they report microadenomas less frequently in children than in adults. Although Rathke's cleft cyst is the most common mass observed in the pediatric age group, the MRI appearance in our patient was indicative of a microadenoma. Surgical or medical intervention is typically not recommended managing such microadenomas. Instead, experts recommend follow-up without treatment as the most suitable approach in these cases (9).

Macrohormones have high molecular weight. Existing literature predominantly focuses on prolactin when discussing macrohormones. Polyethylene glycol (PEG) mediated precipitation is widely used to screen for macroprolactinemia. This method relies on measuring the recovery level of monomeric prolactin after PEG treatment. Macro-TSH, a rare phenomenon that has gained attention in recent years, is characterized by elevated levels of TSH, with no corresponding increase in thyroid hormones, and patients typically remain euthyroid, indicating minimal or negligible biological effects of macro-TSH (5,6,10). In our case, the TSH value measured after PEG was within normal limits.

## 4. Conclusion

Researchers rarely report macro-TSH in childhood. Recognizing this condition, especially when TSH levels do not align with the patient's clinical presentation, can help avoid unnecessary investigations and treatments.

Concentration: A Case Report. Vol. Medicine S. 2014. p. 1691–6.

3. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, Watanabe C, Odawara M. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocr J.* 2009;56(3):435–40.

4. Rix M, Laurberg P, Porzig C, Kristensen SR. Elevated thyroid-stimulating hormone level in a euthyroid neonate caused by macro thyrotropin-IgG complex. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;100(9):135–7.
5. Larsen CB, Petersen ERB, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: A Diagnostic Challenge. *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):93–7.
6. Donadio-Andrei S, Hubert N, Raverot V, Plantin-Carrenard E, Kuczewski E, Charrié A, et al. A challenging case: Highly variable TSH in a mother and her two children. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(6):E114–7.
7. Nkuna X, Dire Z, Khoza S. A Macro-TSH: A Clinical Diagnostic Dilemma. *EJIFCC*. 2022 Dec 12;33(4):317-324. PMID: 36605299; PMCID: PMC9768619.
8. Fukushima, Miho, et al. "A case of macro-TSH consisting of IgA-bound TSH." *Endocrine Journal* 68.10 (2021): 1241-1246.
9. Shareef M, Nasrallah MP, AlArab N, Atweh LA, Zadeh C, Hourani R. Pituitary incidentalomas in paediatric population: Incidence and characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(2):269–76.
10. Naoki Hattori, MD, PHD1, Takeshi Matsuda, PhD1, Kazuhisa Chihara, MD1, Junko Nishioka, MD, PhD2 SE, MD, PhD3, Akira Shimatsu, MD P. Macro-Thyroid Stimulating Hormone (TSH) in Children. *J Endocr Soc*. 2020;4

### **Ethics**

**Informed Consent:** The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by the authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Authorship Contributions:** Surgical and Medical Practices: ÖÖI, İE, VNB, Concept: Data Collection or Processing: ÖÖI, İE, VNB, Analysis or Interpretation: ÖÖI, İE, VNB, Literature Search: ÖÖI, İE, VNB, Writing: ÖÖI, İE, VNB

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

Case Report / Olgu Sunumu

Bilişsel Fonksiyon Bozukluğuyla Başvuran Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu Olgusu

A Case of Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome Presenting with Cognitive Dysfunction

Rıfat Bozkuş, Şeyma Sarışen

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Abstract:** Antiphospholipid antibody syndrome is a systemic autoimmune disorder characterized by recurrent arterial, venous, and microvascular thromboses, recurrent early pregnancy loss, fetal loss, and pregnancy complications associated with antiphospholipid antibodies. Additionally, it is often accompanied by clinical manifestations such as skin ulcerations, cognitive decline, thrombocytopenia, hemolytic anemia, heart valve disease, and nephropathy. In the absence of an underlying disease or medication use, it is considered primary antiphospholipid syndrome. If there is an associated autoimmune disease, such as systemic lupus erythematosus, medication use or another underlying condition, it is considered secondary antiphospholipid syndrome. A patient presenting to the clinic with complaints of leg swelling and pain, as well as cognitive dysfunction, was found to have bilateral lower extremity venous thromboses, pulmonary embolism and chronic cerebrovascular ischemic events. Advanced investigations to determine the etiology revealed a diagnosis of primary antiphospholipid syndrome. Various clinical manifestations of primary antiphospholipid antibody syndrome are discussed in this case report.

**Keywords:** Antiphospholipid syndrome, Thromboembolism, Cognitive dysfunction

**Özet:** Antifosfolipid antikor sendromu antifosfolipid antikorları ile ilişkili tekrarlayan arteriyel, venöz ve mikrovasküler trombozlar, tekrarlayan erken gebelik kaybı, fetal kayıp ve gebelik komplikasyonlarıyla karakterize sistemik bir otoimmün bozukluktur. Ayrıca deri ülserasyonları, bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme, trombositopeni, hemolitik anemi, kalp kapağı hastalığı ve nefropati sık eşlik edebilen klinik bulgulardır. Altta yatan bir hastalık ve ilaç kullanımı yoksa primer antifosfolipid sendromu olarak kabul edilir. Sistemik lupus eritematosus başta olmak üzere eşlik eden otoimmün bir hastalık, ilaç kullanımı ya da başka bir hastalık varsa sekonder antifosfolipid sendromu olarak kabul edilir. Polikliniğe bilişsel fonksiyonlarda bozulma, bacaklarda şişlik ve ağrı yakınmalarıyla başvuran hastada bilateral alt ekstremiteelerde venöz trombozlar, pulmoner emboli ve kronik serebrovasküler iskemik olaylar tespit edildi. Etiyolojiye yönelik yapılan ileri tetkiklerde hastada primer antifosfolipid sendromu saptandı. Bu olgu sunumuyla farklı klinik durumlarla karşımıza çıkabilen primer antifosfolipid antikor sendromu tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Antifosfolipid sendromu, Tromboemboli, Bilişsel fonksiyon bozukluğu

**ORCID ID of the author:** RB. [0000-0003-1179-0653](https://orcid.org/0000-0003-1179-0653), ŞS. [0009-0006-9096-2714](https://orcid.org/0009-0006-9096-2714)

**Received** 02.06..2024

**Accepted** 05.08.2024

**Online published** 20.09.2024

**Correspondence:** Rıfat BOZKUŞ - Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye  
e-mail: [rifatbozkus@gmail.com](mailto:rifatbozkus@gmail.com)

## 1. Giriş

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) antifosfolipid antikorların sebep olduğu trombotik ve inflamatuvar mekanizmalarla oluşan, vasküler ve obstetrik komplikasyonlarla seyreden daha çok kadınlarda görülen sistemik bir otoimmün bozukluktur (1,2). AFAS edinsel trombofilinin önemli ve sık görülen nedenlerinden biridir (3). AFAS sıklıkla gebelik komplikasyonları, venöz, arteriyel ve mikrovasküler tromboembolizm ile karakterizedir. Hastalarda ayrıca trombositopeni, hemolitik anemi, deri ülserasyonları, livedo retikularis, purpura, bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme, yürüyüş bozuklukları, psikoz, obsesif kompulsif bozukluk, kalp kapak hastalığı ve nefropati eşlik edebilen klinik durumlardır (4,5). AFAS altta yatan bir hastalık, enfeksiyon ve ilaç kullanımına bağlı değilse primer AFAS olarak tanımlanır. Başta sistemik lupus eritematozus (SLE) olmak üzere altta yatan otoimmün hastalıklar, malignite gibi başka hastalıklar veya ilaç kullanımına bağlı oluşursa sekonder AFAS olarak tanımlanır. Organ yetmezlikleriyle birlikte seyreden ağır bir klinik durum olan katastrofik AFAS ise birçok organda akut trombozlarla karakterizedir (1,6). AFAS klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilmesi nedeniyle tanıda zaman zaman zorluk yaşanabilmektedir. Bu nedenlerle tanıda tutarlılık sağlamak için klinik ve laboratuvar kriterlerine göre 2006 yılında AFAS uzlaşma tanı kriterleri belirlenmiştir (7,8).

Antifosfolipid antikorların fosfolipid bağlayıcı proteinlere (Başta beta 2 glikoprotein I, protrombin vb.) karşı geliştiği ve tromboz etki mekanizmalarında bu proteinlerin önemli rol oynadığı saptanmıştır (9,10). Bu antikorların ayrıca doğrudan kompleman sistemi aktivasyonu, beta 2 glikoprotein I ile oluşturdukları kompleksler aracılığıyla plazminojen aktivasyonunu ve fibrinolizisi inhibe ettiği, Protein C, S ve antitrombin üzerindeki etkileri, protrombotik etkileri ve anneksin V bağlanmasının inhibisyonu yoluyla antikoagülan kalkamı bozduklarına dair çalışmalar mevcuttur (11-14). Gebelik komplikasyonlarında temel fizyopatolojinin

plasental trombozlarla ilgili olarak geliştiği üzerinde durulsa da özellikle erken dönem kayıplarında kompleman sistemi suçlanmaktadır (15).

Farklı klinik durumlarla karşımıza çıkabilen primer antifosfolipid antikor sendromu bilişsel fonksiyon bozukluğuyla başvuran bu olgu üzerinden tartışıldı. Hastadan olgu sunumu için onam alınmıştır.

## 2. Olgu

34 yaşında kadın hasta (bekar, memur) polikliniğe konsantrasyonda bozulma, unutkanlık, dikkat eksikliği, baş dönmesi, yürümede zorlanma, bacaklarda ağrı ve şişlik yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenede genel durum iyi, bilinç açık, oryante ve koopere. Ateş:36.6 °C, kan basıncı:115/68 mmHg, kalp hızı 72/dk, solunum sayısı 16/dk. Kalp sesleri ritmik. Solunum sistemi muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Abdomen: Rahat, ele gelen kitle yok. Bilateral alt ekstremitelerde eser ödem ve Homans bulgusu pozitif saptandı.

Mevcut bulgulara göre yapılan alt ekstremitte Doppler ultrasonografisinde (USG) bilateral femoral venlerde proksimalden itibaren trombüs, solda safen ven femoral bileşkedan itibaren distale kadar trombüs, solda portal ven proksimalden distale kadar trombüs saptandı. Sağda safen ven femoral bileşkedan itibaren distale kadar trombüs ve portal ven proksimalinde trombüs saptandı ayrıca her iki eksternal iliak vende trombüs izlendi. Hasta mevcut yakınmalarının değerlendirilmesi ve derin ven trombozu etyolojisinin araştırılması amacıyla dahiliye servisine yatırıldı.

Hastanın öyküsü detaylandırıldığında 2 yıldır olan hafıza sorunları, konsantrasyon güçlüğü ve dikkat eksikliği gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulma yakınmalarının son dönemde arttığı, bacaklarda ağrı ve şişlik yakınmalarının bir haftadır olduğu ayrıca son yıllarda ara ara baş dönmesi ve ataksik yürüyüş yakınmalarının olduğu öğrenildi. Hastanın sistemik sorgulamasında artrit, kilo kaybı, ciltte döküntü, fotosensitivite, malar rash, raynaud fenomeni, ağız veya göz kuruluğu, yutma



güçlüğü, oral aft ve bel ağrısı yakınmaları yoktu. Özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulamasında; Spontan abortus, ölü doğum, romatolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastanın kullandığı ilacı yoktu.

Hastanın istenen hemogram, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı ve koagülasyon testleri normal sınırlarda saptandı.

Nörolojik yakınmaları nedeniyle Nöroloji uzmanı ile konsülte edilen hastanın çekilen Kranial Manyetik Rezonans görüntülemesinde (MRG) tüm ventriküller normalden hafif geniş izlendi ve minimal serebral atrofi saptandı. T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler ve subkortikal alanda görülen hiperintensiteler küçük damar iskemik değişiklikleri, gliotik odaklar, demiyelinizan hastalık ya da sekonder lezyonlar açısından şüpheli olarak değerlendirildi. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde akut iskemik bulgusu saptanmadı. Ayrıca hastanın bir ay önce başka bir hastanenin acil servisine baş dönmesi yakınmasıyla başvurusunda çekilen kranial bilgisayarlı tomografisinde (BT) ventriküler sistem normalden geniş, bilateral periventriküler derin ak madde ile her iki semiovalede hipodens iskemik değişiklikler görülmüş, bulguların küçük damar hastalığına sekonder olabileceği yorumu radyolog raporunda belirtilmişti. Hastaya yapılan elektroensefalografi (EEG)'de ensefalopati lehine patoloji saptandı. Hastaya lomber ponksiyon yapılarak alınan örnekten kültür, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler, limbik ve paraneoplastik panel çalışıldı. Bu tetkiklerde etyolojiye dair anlamlı bulgu saptanmadı. Mevcut bulgular Nöroloji uzmanı ile birlikte değerlendirilerek hastada primer nörolojik patolojiler dışlanarak metabolik veya otoimmün etyolojinin aydınlatılması gerektiği kanısına varıldı. Buna yönelik olarak hastanın trombofili, otoimmün hastalıklar ve malignite açısından taranması planlandı.

Yapılan periferik yaymada özellik saptanmadı. Hastanın istenen genetik trombofili mutasyonları (Protrombin G20210A, Faktör V leiden, faktör V 1299, MTHFR ) negatif saptandı. Homosistein, Anti trombin III, Protein C ve S normal sınırlarda saptandı. Kompleman düzeyleri, Ig

G, Ig M ve Ig A normal sınırlarda saptandı, protein elektroforezinde monoklonal bant izlenmedi. Romatoid faktör ve Anti-CCP negatif, antinükleer antikor (ANA) borderline 1/100 pozitif saptandı. ENA paneli, anti-dsDNA ve ANCA paneli negatif saptandı. Lupus antikoagülanı pozitif, anti beta-2 glikoprotein I Ig G: 152 IU pozitif (negatif<12, sınır değer:12-18, pozitif>18), anti beta-2 glikoprotein I Ig M negatif, antikardiyolipin Ig G ve Ig M antikorları negatif saptandı.

Hastanın çekilen posteroanterior akciğer grafisinde özellik saptanmadı hastanın yapılan pulmoner arter BT anjiografisinde santral pulmoner arter normalden hafif geniş, sağ üst lob segment dalları ve sol alt lob segmenter arter dallarında kronik trombozis bulguları saptandı.

Yapılan ekokardiyografide kalp kapak hastalığı veya paradoksal embolizm açısından bulguya rastlanmadı. Hastanın çekilen elektrokardiyografisi normal sinüs ritminde değerlendirildi. Göz muayenesinde vasküler patoloji saptanmadı.

Hastaya gastrointestinal sistemin (GİS) taranması amacıyla yapılan abdomen USG, üst GİS endoskopi ve kolonoskopi tetkiklerinde özellik saptanmadı.

Mevcut bulgularla hastada altta yatan otoimmün veya malign bir hastalık olmaması ve ilaç kullanım öyküsü olmadığı için hasta primer AFAS olarak kabul edildi. Yatışta başlanan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi varfarin'e geçildi INR düzeyi 2-3 arasında olacak şekilde dozu düzenlendi. Romatoloji önerisi alınarak hastaya hidroksiklorokin başlandı. Hastaya 12 hafta sonra yapılan kontrol tetkiklerinde lupus antikoagülan pozitif, anti beta-2 glikoprotein I Ig G:140 IU pozitif (negatif<12, sınır değer:12-18, pozitif>18) olarak saptandı ve tanı teyit edilmiş oldu.

Hastaya hidroksiklorokin, asetilsalisilik asit ve varfarin tedavisi başlandıktan 12 hafta sonraki kontrolünde bilişsel fonksiyonlarda düzelme olmamakla beraber kötüleşme olmadığı saptandı.

### 3. Tartışma

Antifosfolipid antikor sendromu 1980'li yıllarda tanımlanırken öncelikle SLE'li hastalarda tekrarlayan trombozlar ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Daha sonra AFAS için SLE tanısının şart olmadığı altta yatan farklı hastalıklar, bazı ilaç kullanımına bağlı olarak veya altta yatan bir neden olmadan bu otoimmün sistemik bozukluğun ortaya çıkabileceği saptanmıştır (1,16). AFAS insidansı ve prevalansı sırasıyla yılda 100.000 kişide 4-5 yeni vaka ve 100.000 kişide 40-50 vaka olduğu tahmin edilmektedir (3).

Bu olgu altta yatan bir hastalığı, malignite veya ilaç kullanımı olmaması nedeniyle primer AFAS olarak tanı aldı. AFAS çoğu zaman ilk tanımlandığı gibi SLE temelinde ve gebelik komplikasyonlarıyla akla gelmektedir. Ancak klinik bulgu olarak şüphelenilen durumlarda AFAS'ın birçok hastalığa bağlı olarak veya altta yatan bir hastalık olmadan ortaya çıkabileceği akılda tutulmalı ve gerektiğinde ileri tetkikler yapılmalıdır.

Her yaş grubunda görülmekle beraber altta yatan herhangi bir neden olmaksızın sebebi bilinmeyen arteriyel ve venöz tromboemboli, gebelik komplikasyonları ve serebrovasküler olay geçiren özellikle genç hastalarda edinsel trombofili nedeni olarak AFAS ön tanıda mutlaka düşünülmelidir (1). Genç yaş grubunda olan bu hastada altta yatan bir neden olmaksızın saptanan venöz ve arteriyel tromboemboliler nedeniyle AFAS tanısı öncelikli olarak düşünüldü.

Antifosfolipid antikor sendromu tanı kriterlerinde tekrarlayan trombozlar ve gebelik komplikasyonları haricinde AFAS'da görülen diğer klinik spektrum belirti ve hastalıklarının yer almaması farklı klinik durumlarda tanıda karmaşıklığı ve zorluğu giderememiştir (8). Nitekim bu olguda klinik tanı kriterlerinden trombozu destekleyen derin ven trombozu, serebral iskemi ve pulmoner emboli bulgusu mevcuttu. Ancak bu olguda tanı kriterleri içerisinde bulunmayan nörolojik yakınmalar olan bilişsel fonksiyonlarda bozulma, baş dönmesi ve ataksik yürüyüş şikayetleri de mevcuttu. Nöroloji konsültasyonu ile diğer nörolojik nedenler

dışlanarak AFAS ön tanımını destekleyen metabolik ve otoimmün hastalıkların ön planda düşünülmesi gerektiği teyit edildi.

Antifosfolipid antikor sendromunun nörolojik manifestasyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda iskemik olaylar haricinde farklı otoimmün mekanizmaların burada rol oynadığı düşünülmektedir (17,18). Bu nedenle hastamızdaki bu nörolojik bulgular sadece iskemik olaylarla açıklanamaz.

Antifosfolipid antikor sendromunun tanısında kullanılan lupus antikoagülan, anti kardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG ve antibeta2 glikoprotein I IgM, antibeta2 glikoprotein IgG antifosfolipid antikorlarının tamamının şüphelenilen hastalarda tetkik edilmesi gerektiği önerilmektedir (19). Nitekim bu olguda lupus antikoagülan ve anti beta2 glikoprotein I IgG pozitif saptanırken diğer antikorların negatif olarak saptanması bu öneriyi desteklemektedir.

Antifosfolipid antikor sendromu tedavisinde günümüz için temel hedef tromboemboli riskini azaltmaya yönelik olarak yaşam boyu kullanılan antikoagülan ve antiplatelet tedavilerdir. Antikoagülan tedavide ilk tercih varfarin tedavisi olup yeni nesil oral antikoagülan ilaçların etkinliği ve güvenilirliği konusunda henüz yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Hastalar bu ilaçların yan etkileri ve takipleri konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir. Çünkü antikoagülasyon ve antiplatelet tedaviler özellikle AFAS'ın kriter dışı bulguları (Trombositopeni gibi), ilaç etkileşimleri veya komorbiditeleri olan hastalarda artan kanama riski nedeniyle sorun teşkil edebilir (20-22).

Antifosfolipid antikor sendromu tedavisinde hidrosiklorokin ile ilgili yapılan çalışmalar antikoagülan tedaviyle birlikte kullanıldığında tromboemboli riskini azalttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda hasta özelinde D vitamini ve statin kullanılmasının tromboemboli riski azalttığına dair sonuçlar saptanmıştır (20).

Bu olguda romatoloji görüşü alınarak tromboemboli riskini azaltmak için hastaya hidrosiklorokin, asetilsalisilik asit ve varfarin başlandı.

İmmünesupresif ve immunomodülatuar ilaçların standart tedaviye rağmen tekrarlayan tromboemboli yaşayan refrakter AFAS semptomları olan hastalarda, dirençli gebelik komplikasyonları olan hastalarda, katastrofik AFAS klinik formunda ve kriter dışı klinik durumlarda kullanılması önerilmektedir. Hedef odaklı immunomodülatuar ve immünesupresif tedavi ajanları olan rituksimab, eculizumab, TNF- $\alpha$  blokerleri, olendalizumab ve belimumab ile ilgili umut verici çalışmalar bulunmaktadır. Bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlarla ilgili mevcut klinik deneyim, vaka bildirimleri ve vaka serileri ile sınırlıdır (23,24). Bu nedenle yeni terapötik yaklaşımları belirlemek, güvenli ve etkili bir hedef tedavi sağlamak için AFAS patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte daha fazla randomize kontrollü klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Gebe kalan hastalarda gebelik komplikasyonları ve tromboembolik olayların önlenmesi için genel uzlaşi asetilsalisilik asit

ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin kombine kullanılması şeklindedir. Refrakter gebelik komplikasyonları olan hastalarda immünesupresif ve immunomodülatuar tedavilerin başlanması için Kadın Doğum ve Romatoloji uzman hekim görüşü ile birlikte karar verilmesi gerektiği belirtilmektedir (20,25).

#### 4. Sonuç

Bu olgu sunumu, AFAS'ın yalnızca tromboz ve gebelik komplikasyonlarıyla sınırlı olmadığını aynı zamanda bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi geniş bir klinik spektrumda da ortaya çıkabileceğini vurgulamaktadır. Primer AFAS tanısı bu alan hastada, derin ven trombozu ve serebral iskemi gibi klasik bulguların yanı sıra bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi tanı kriterleri dışında kalan semptomların varlığı tanı sürecinde dikkatli değerlendirme ve multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:43-7.
2. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-304
3. Durcan L, Petri M (Edited by). "Epidemiology of the antiphospholipid syndrome." *Handbook of systemic autoimmune diseases.* Vol. 12. Elsevier, 2017. 17-30
4. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):548-60.
5. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27(9):1404-414.
6. Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* 1988;64(753):517-21.
7. Amiral J, Peyrafitte M, Dunois C, Vissac AM, Seghatchian J. Antiphospholipid syndrome: Current opinion on mechanisms involved, laboratory characterization and diagnostic aspects. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):612-25.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
9. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157(1):47-58.

10. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:675-80.
11. de Groot PG, Meijers JC.  $\beta(2)$  - Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1275-84.
12. Atsumi T, Khamashta MA, Amengual O, Donohoe S, Mackie I, Ichikawa K, et al. Binding of anticardiolipin antibodies to protein C via beta2-glycoprotein I (beta2-GPI): a possible mechanism in the inhibitory effect of antiphospholipid antibodies on the protein C system. *Clin Exp Immunol*. 1998;112(2):325-33.
13. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol*. 2022;44(3):347-62.
14. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2019;14;10:449.
15. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004;10(11):1222-6.
16. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:43-7.
17. Abe N, Atsumi T. Neurological Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Brain Nerve*. 2021;73(5):526-36.
18. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-14.
19. Galli M. Which antiphospholipid antibodies should be measured in the antiphospholipid syndrome? *Haemostasis*. 2000;30 Suppl 2:57-62.
20. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;27;380.
21. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;27;132(13):1365-71.
22. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang TF, Branch DW, Groat D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022;22;6(6):1661-70.
23. Mormile I, Granata F, Punziano A, de Paulis A, Rossi FW. Immunosuppressive Treatment in Antiphospholipid Syndrome: Is It Worth It? *Biomedicines*. 2021;1;9(2):132.
24. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1085-90.
25. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023. 6;24(4):3195.

#### Ethics

**Informed Consent:** The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by the authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Authorship Contributions:** Surgical and Medical Practices: RB,SS Concept: Data Collection or Processing: RB,SS Analysis or Interpretation: RB,SS Literature Search: RB,SS, Writing: RB,SS **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

©Copyright 2024 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at [tip.ogu.edu.tr](http://tip.ogu.edu.tr) ©Telif Hakkı 2024 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine [dergipark.org.tr/otd](http://dergipark.org.tr/otd) web sayfasından ulaşılabilir.

Case Report / Olgu Sunumu

Primer Tiroid Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma: Olgu Sunumu  
Primary Thyroid Diffuse Large B Cell Lymphoma: Case Report

<sup>1</sup>Sinan Demircioğlu, <sup>2</sup>Melis Gülsar Çaycı, <sup>3</sup>Hasan Furkan Çaycı, <sup>3</sup>Fahriye Kılınç, <sup>1</sup>Atakan Tekinalp

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Konya, Türkiye  
<sup>2</sup> Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Konya Türkiye  
<sup>3</sup> Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Konya, Türkiye

**Abstract:** Primary thyroid lymphoma is a rare malignancy, accounting for approximately 5% of all thyroid malignancies and less than 2% of extranodal lymphomas. Diffuse B-cell lymphoma is the most common pathological subtype of primary thyroid lymphoma. It typically presents as a rapidly growing, painless thyroid mass and may cause compressive symptoms. Its treatment is similar to non-thyroid lymphoma.

**Keywords:** Primary thyroid lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, treatment

**Özet:** Primer tiroid lenfoması, tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %5'ini ve ektranodal lenfomaların %2'sinden azını oluşturan nadir bir malignitedir. Diffüz B hücreli lenfoma, Primer tiroid lenfomalarının en sık görülen patolojik alt tipidir. Tipik olarak hızla büyüyen, ağrısız bir tiroid kitlesi olarak ortaya çıkar ve bası semptomlarına neden olabilir. Tedavisi tiroid dışı lenfomalara bezer şekilde yapılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** primary thyroid lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, treatment

**ORCID ID of the author:** SD. [0000-0003-1277-5105](https://orcid.org/0000-0003-1277-5105), MGC. [0009-0003-1101-2496](https://orcid.org/0009-0003-1101-2496), HFC. [0009-0005-2551-5363](https://orcid.org/0009-0005-2551-5363),  
FK. [0000-0002-1202-8735](https://orcid.org/0000-0002-1202-8735), AT. [0000-0001-7937-4045](https://orcid.org/0000-0001-7937-4045)

*Received* 04.05.2024

*Accepted* 02.07.2024

*Online published* 13.08.2024

**Correspondence:** Sinan DEMİRCİOĞLU - Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Konya, Türkiye  
e-mail: [sinandemircioglu@gmail.com](mailto:sinandemircioglu@gmail.com)

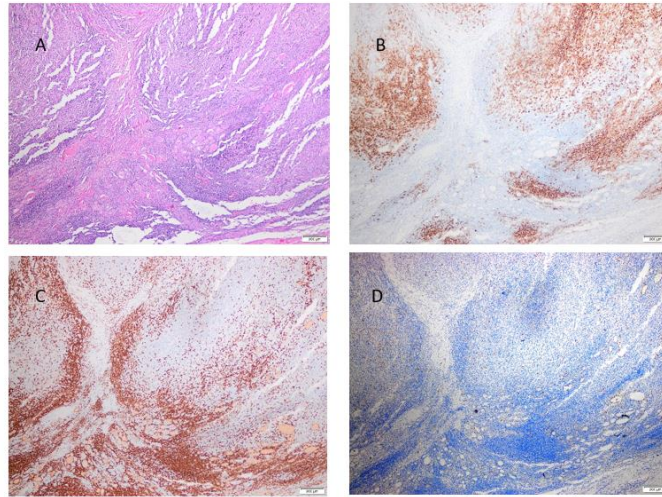
## 1. Introduction

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histological subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL), accounting for approximately 25% of NHL cases. DLBCL is a clinically, pathologically and molecularly heterogeneous disease. As a reflection of heterogeneity, 5-year survival times vary widely, between 30% and 80% (1). The most commonly used prognostic tool in DLBCL patients is the International Prognostic Index (IPI) score. One of the factors included in the IPI score is the number of extranodal sites; Having more than one site of extranodal involvement is considered a poor prognostic indicator (2). In up to 40% of DLBCL cases, the disease occurs in extranodal tissues (3). The most common site of primary extranodal disease is the stomach/gastrointestinal tract. However, the disease can occur in almost any tissue, including testicles, bone, thyroid, salivary glands, tonsils, skin, liver, breast, adrenals, kidneys, nasal cavity, ocular adnexa, paranasal sinuses, cervix, vagina, and central nervous system (4–12). We presented our case of DLBCL arising in the thyroid, which we successfully treated with standard chemotherapy treatment.

## 2. Case

A sixty-four-year-old woman, who had been using L-thyroxine for Hashimoto's thyroiditis for five years, applied with complaints of swelling in the neck area, fatigue, weakness, cold intolerance, chills and constipation. The L-thyroxine dose was increased from 25 mcg to 75 mcg for the patient whose thyroid

stimulating hormone (TSH) value was observed to be 26 mIU/L. It was determined that the patient had a previous history of thyroid nodule and in the ultrasonography (USG) examination, the size of the nodule in the right lobe increased and reached 3 cm. Total thyroidectomy was performed on the patient who was thought to have thyroid malignancy. Thyroid pathology bcl-6 (+) (> 30%), CD 20 and CD79a (+), Bcl-2, CD10, MUM-1, CD23, cyclin D1, CD3 and CD23 (-), Ki-67 index >%80 were detected and histopathological findings were found to be compatible with diffuse large B-cell lymphoma, germinal center subtype. (Figure-1). In pre-treatment PET-CT, opacities showing malignant FDG increases were observed in a larger area in the right lobe of the thyroid gland (SUVmax: 29.16) and in the left lobe (SUVmax: 6.16). A lymph node measuring 11 mm (SUVmax: 26.35) and showing malignant FDG increase was observed in the supraclavicular region, posterior to the left thyroid lobe. No lymphoma involvement was detected in the bone marrow biopsy. Stage 2E according to An Arbor classification, and IPI score was calculated low. The patient was started on a chemotherapy protocol of rituximab + cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisolone (R-CHOP) every 21 days. A complete metabolic response was achieved in the interim evaluation after three cycles of chemotherapy. The treatment was completed by giving three more cycles of R-CHOP chemotherapy. Informed consent form was obtained from the patient.



**Figure 1.** A: Hematoxylin-Eosin x4 B: x4, CD20: positive C: x4, CD 5: negative D: x4, CYCLIN D1: negative

### 3. Discussion

Primary thyroid lymphoma (PTL) is a rare neoplasm that accounts for 1-5% of thyroid malignancies and less than 2% of extranodal lymphomas. (13). PTL typically presents with a mass in the neck that grows rapidly and causes compressive symptoms. This clinical picture can be confused with anaplastic thyroid carcinoma. PTL is usually seen in people between the ages of 50 and 80 and is more common in women than in men (F:M, ~3-4:1) (14). Lymphoma of the thyroid gland is mainly non-Hodgkin lymphoma of B-cell origin. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the predominant histological subtype (70%), followed by mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, follicular lymphoma (FL), Mantle cell lymphoma (MCL), Burkitt lymphoma (BL), and angioblastic lymphoma (15).

So far, the pathogenesis of PTL has not been fully elucidated. Normal thyroid tissue does not contain lymphoid tissue, and the appearance of lymphocytes promotes PTL formation. Sharma et al showed that 54.7% of PTL patients had a history of Hashimoto's thyroiditis (HT) (16). Antonio et al. reported that HT is the most important risk factor for PTL and increases the risk of PTL by 40-80 times (17). A larger study showed that 154 of 171 adult patients (90%) were diagnosed with Hashimoto's thyroiditis within 1-362 months before PTL diagnosis (18). Our case also had a history of Hashimoto's thyroiditis.

Clinical signs of PTL include rapid growth of neck masses or thyroid masses over a short period of time. Patients with large masses may have compression symptoms such as dysphagia, shortness of breath, and hoarseness. Typical symptoms of Horner syndrome, superior vena cava syndrome, and B-cell lymphoma, such as fever, night sweats, and weight loss, are relatively rare (19).

Ultrasonography has become a routine examination in the distinction between benign and malignant thyroid nodules. PTL tumor cells have uniform and dense growth, few interstitial components, and good acoustic permeability; This makes the capsule edge of the thyroid tumor clearer and the echo behind the gland stronger (20). Another study has shown that cases of PTL appear radiologically as a mass that is usually large, unilateral, in the center of the thyroid, hypoechoic by ultrasound, and spreads to adjacent soft tissues (16). Computed tomography (CT) has excellent sensitivity and specificity in clinical staging of DLBCL and extranodal metastasis. CT scan of PTL is usually isodensity or slightly lower density, with homogeneous parenchymal density and rare calcifications and cysts or necrotic foci (21). Fine needle aspiration (FNA) cytology is not a reliable method in the diagnosis of PTL, and the primary diagnostic method is ultrasound-guided needle biopsy or surgical excisional biopsy. Incisional biopsy or fine needle



aspiration biopsies are inadequate in the diagnosis of lymphoma, and choosing these procedures before excisional biopsy delays the diagnosis. In our case, total thyroidectomy was performed because thyroid cancer was considered as the preliminary diagnosis. If lymphoma had been considered in the preliminary diagnosis, the diagnosis could have been made only by excisional lymph node biopsy.

The prognosis of PTL patients largely depends on the histological subtype. MALT lymphoma is considered low grade with an indolent natural history. Previous studies have reported that disease-specific 5-year survival rates vary between 96% and 100%. DLBCL is considered a high-grade lymphoma with a more aggressive clinical course than MALT lymphoma, and the 5-year disease-specific survival rate for DLBCL is 71-75% (22–24). Graff-Baker et.al showed that older age, advanced stage, histological subtype, and lack of radiation/surgical treatment were associated with worse survival in PTL (23). The prognosis for early-stage PTL (stages IE and IIE) is excellent after current treatments. The 5-year survival rate has been reported as 100% in MALT type and mixed (MALT, DLBCL) type cases, and the 5-year survival rate in DLBCL type cases has been reported as 87.5% (25). In another study, the 5-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates of PTL patients were found to be 85% and 79%, respectively. Higher age and higher erythrocyte sedimentation rate (ESR) were significant risk factors for OS. Aggressive lymphomas had significantly shorter EFS than indolent lymphoma. This study showed that PTL responded well to radiotherapy and chemotherapy (18).

Since PTL is a rare disease, it is very difficult to conduct large-scale prospective studies for treatment. Current evidence shows that combined chemoradiotherapy treatment is

effective in maintaining disease control and improving long-term outcomes. Researchers have shown that a combination of surgery and chemotherapy may provide more benefits to patients than surgery alone. The currently accepted chemotherapy regimen is CHOP or R-CHOP (26). It would be appropriate to treat primary thyroid DLBCL with standard DLBCL treatment recommendations. Current DLBCL treatment is planned considering the stage, presence of bulky disease, presence of extensive mesenteric disease, and risk scoring. Stage 1-2 patients who do not have bulky disease (<7.5 cm), do not have extensive mesenteric disease, and have a low stage-modified international prognostic index are treated with 3 cycles of R-CHOP chemotherapy. If a complete response is obtained in the interim evaluation, one more course of R-CHOP is given or involved-site radiation therapy (ISRT) is performed. Those with stage 1-2 bulky disease (>7.5 cm) and/or stage-modified international prognostic index of 0-1 are given 3-4 cycles of R-CHOP. If there is a complete response in the interim evaluation, 2-3 more cycles of R-CHOP±ISRT are given and the treatment is completed with 6 cycles. In stage 3-4 or stage 1-2 patients with extensive mesenteric disease, 2-4 cycles of R-CHOP chemotherapy are given and an interim evaluation is made. If complete and partial response is achieved, 6 cycles of treatment are completed. (27).

As a result, although thyroid cancers are common, thyroid lymphomas are rare. Rapidly growing thyroid lesions, especially in those with a history of Hashimoto's thyroiditis, should bring to mind thyroid lymphoma. Treatment is similar to non-thyroid lymphoma.

## REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
2. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):987-994.
3. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation – a population-based

- study of 1575 cases. *Br J Haematol.* 2004;124(2):151-159.
4. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol.* 2014;89(3):310-314.
  5. Guastafierro S, Tedeschi A, Criscuolo C, et al. Primary Extranodal Non-Hodgkin's Lymphoma of the Vagina: A Case Report and a Review of the Literature. *Acta Haematol.* 2012;128(1):33-38.
  6. Shikama N, Ikeda H, Nakamura S, et al. Localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: a survey by the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics.* 2001;51(5):1228-1233.
  7. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast. *Cancer.* 2002;94(1):6-13.
  8. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol.* 2007;136(4):521-538.
  9. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Large bowel lymphoma: An analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol.* 2002;80(2):111-115.
  10. Güngör S, Vural Ö, Çerçi M. Primer Mide Lenfoması. *Selçuk Tıp Dergisi.* 1992;8(1):143-146.
  11. Demircioğlu S, Telci U, Özcelik M, Doğan A, Bayram İ. Renal involvement in diffuse large B-cell lymphoma: A case report. *Marmara Medical Journal.* 2019;32(3):144-146.
  12. Tekinalp A, Demircioğlu S, Karakuş V, Çeneli Ö, Turgut B. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (YBBHL) Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirmesi. *Namık Kemal Tıp Dergisi.* 2020;8(3):383-390.
  13. Pavlidis ET, Pavlidis TE. A Review of Primary Thyroid Lymphoma: Molecular Factors, Diagnosis and Management. *Journal of Investigative Surgery.* 2019;32(2):137-142.
  14. Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(5):623-639.
  15. Graff-Baker A, Sosa JA, Roman SA. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(1):17-22.
  16. Sharma A, Jasim S, Reading CC, et al. Clinical Presentation and Diagnostic Challenges of Thyroid Lymphoma: A Cohort Study. *Thyroid.* 2016;26(8):1061-1067.
  17. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, et al. Clinical features associated with high pathological grade in primary thyroid lymphoma. *Pathol Res Pract.* 2020;216(3):152819.
  18. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24 553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol.* 2011;153(2):236-243.
  19. Katna R, Shet T, Sengar M, et al. Clinicopathologic study and outcome analysis of thyroid lymphomas: Experience from a tertiary cancer center. *Head Neck.* 2013;35(2):165-171.
  20. Wei X, Li Y, Zhang S, Li X, Gao M. Evaluation of primary thyroid lymphoma by ultrasonography combined with contrast-enhanced ultrasonography: A pilot study. *Indian J Cancer.* 2015;52(4):546.
  21. Li XB, Ye ZX. Primary Thyroid Lymphoma: Multi-Slice Computed Tomography Findings. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015;16(3):1135-1138.
  22. Hancock B. Primary thyroid lymphoma: The 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre. *Int J Oncol.* Published online February 22, 2012.
  23. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC, Udelsman R, Sosa JA. Prognosis of primary thyroid lymphoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgery.* 2009;146(6):1105-1115.
  24. Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant Lymphoma of the Thyroid Gland. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(5):623-639.
  25. Chai YJ, Hong JH, Koo DH, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: a multicenter study. *Ann Surg Treat Res.* 2015;89(6):295.
  26. Mian M, Gaidano G, Conconi A, et al. High response rate and improvement of long-term survival with combined treatment modalities in patients with poor-risk primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma: an International Extranodal Lymphoma Study Group and Intergruppo Italiano Linfomi study. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(5):823-832.
  27. Dwyer, Mary. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas NCCN.Org NCCN Guidelines for Patients® Available at [www.nccn.org/Patients](http://www.nccn.org/Patients).; 2024.

#### Ethics

**Informed Consent:** The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by the authors.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Authorship Contributions:** Surgical and Medical Practices: HFÇ, FK. Concept: SD, MGÇ. Design: SD, MGÇ. Data Collection or Processing: MGÇ, HFÇ. Analysis or Interpretation: AK, FK, HFÇ. Literature Search: AK, MGÇ, SD. Writing: SD, MGÇ

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

Review / Derleme

Akut Prekürsör B hücreli Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastalarda Hedefe Yönelik Yaklaşımlar: Blinatumomab

Targeted Approaches in Children with Acute Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia: Blinatumomab

<sup>1</sup>Zeynep Canan Özdemir, <sup>2</sup>Yüksel Öztürk

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Akut lenfoblastik lösemi (ALL), olgunlaşmamış lenfosit formlarının kemik iliğinde kontrolsüz bir şekilde çoğalması nedeni oluşan malign bir hastalıktır. Ülkemizde çocukluk çağıının en sık görülen kanseridir. Hastaların %75'ini B hücreli ALL (B-ALL), %25'ini T hücreli ALL (T-ALL) oluşturur. Çağdaş tedavi yaklaşımları, ALL için 5 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını sırasıyla %80 ve %90'ın üzerine çıkarmış ve kümülatif nüks riskini %10'un altına düşürmüştür. Nüks olan %10'luk hasta grubunda tedavi sonuçlarında ve yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme sağlanması için yeni terapötik yaklaşımların kullanılması ve geliştirilmesi gereklidir. Relaps/refrakter (R/R) prekürsör B-ALL'de moleküler hedefli tedaviler, standart kemoterapilerin neden olduğu toksisiteyi azaltmada ve kalıntı hastalık ile mücadele etmede önemli fırsatlar sunar.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, Akut Prekürsör B Hücreli Lenfoblastik Lösemi, Blinatumomab

**Abstract:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant disease caused by the uncontrolled proliferation of immature lymphocyte forms in the bone marrow. It is the most common cancer of childhood in our country. 75% of the patients are B-cell ALL (B-ALL), 25% are T-cell ALL (T-ALL). Contemporary treatment approaches have increased the 5-year event-free survival and overall survival rates for ALL to over 80% and 90%, respectively, and reduced the cumulative risk of recurrence to less than 10%. It is necessary to use and develop new therapeutic approaches to further improve treatment outcomes and quality of life in the 10% of patients with relapse. In relapsed/refractory (R/R) precursor B-ALL, molecularly targeted therapies offer significant opportunities to reduce the burden of toxicities caused by standard chemotherapies and combat residual disease.

**Keywords:** Pediatric, Acute Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia, Blinatumomab

**ORCID ID of the author:** ZCÖ. [0000-0002-9172-9627](https://orcid.org/0000-0002-9172-9627), YÖ. [0009-0000-4779-8716](https://orcid.org/0009-0000-4779-8716)

*Received* 19.07.2024

*Accepted* 21.10.2024

*Online published* 22.10.2024

**Correspondence:** Zeynep Canan ÖZDEMİR - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: [efecanan@yahoo.com](mailto:efecanan@yahoo.com)

## 1. Giriş

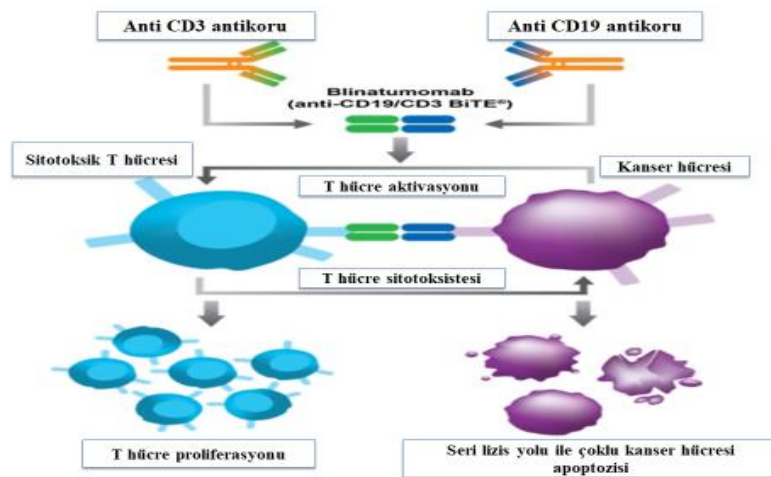
Son yıllarda, tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler, yeni teşhis konulmuş prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi (preB-ALL) olan çocuk, ergen ve genç yetişkinlerde sağkalım sonuçlarında önemli iyileştirmeler sağlamıştır. Ne yazık ki, pediatrik hastaların yaklaşık %15'inde hastalık relapsı (tekrar) gelişmektedir (1). Relaps/refrakter (R/R) ALL, tam remisyondan sonra blastların (>%5) yeniden ortaya çıkması veya indüksiyon sonunda tam remisyona ulaşılamaması olarak tanımlanır (2). R/R ALL'nin kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ve R/R ALL için tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Genel olarak, birincil tedavinin tamamlanmasından sonra relaps olan hastaların çoğu ikinci bir tam remisyona ulaşabilir ve bu hastalar için iyileşme oranları yaklaşık %50'dir. Bununla birlikte, tedavi sırasında relaps olan hastaların yalnızca %50-%70'si ikinci bir remisyona ulaşabilir ve iyileşme oranları yalnızca %20-%30'dur (1). R/R ALL için yeni hedefli tedavilerin mevcudiyeti, bu hasta popülasyonunda standart bakım kemoterapisi ile karşılaştırıldığında sağ kalım avantajı sağlayabilmektedir (3,4). PreB-ALL hastaları için onaylanan hedefe yönelik tedaviler arasında, bispesifik anti-CD19 T hücre bağlayıcı Blinatumomab, anti-CD22

monoklonal antikor-ilaç konjugatı inotuzumab ozogamisın ve kimerik antijen reseptörü ile modifiye edilmiş T hücre (CAR-T cell) tedavileri bulunmaktadır. Bu derlemede Blinatumomab'ın pediatrik hastalardaki kullanımından bahsedilecektir.

## 2. Tartışma

### Blinatumomab'ın Moleküler Yapısı

T lenfositler, tümör hücrelerinin çoğalmasının engellenmesinde kritik rol oynar. Ancak T hücrelerinde Fcγ reseptörleri bulunmadığından geleneksel kemoterapötikler, lösemi hücrelerine bağlandıktan sonra T hücrelerini aktive edemezler. T hücrelerinin yüksek sitotoksik potansiyelini arttırmak için alternatif bir yaklaşım olarak geliştirilen Blinatumomab, ilk bispesifik T hücresi bağlayıcı (bispecific T-cell engager; BiTE®) antikor yapısıdır. Bir glisin-serin bağlayıcıyla birleştirilen iki farklı tek zincirli değişken fragmandan oluşur. Hem CD3, hem de CD19 antijenlerini tanıyan bölgeleri olup, CD19 pozitif blast hücresi ile CD3 sitotoksik T lenfositlerin birbirini tanımasına, T lenfositlerin aktive olmasına ve blastik hücrelerin apoptozisine neden olmaktadır. İlacın temsili moleküler yapısı ve etki mekanizması şekil 1'de gösterilmiştir (2).



Şekil 1. Blinatumomab'ın moleküler yapısı ve etki mekanizması (2)

**Blinatumomab'ın Onay Geçmişi**

R/R preB-ALL hastalarının Blinatumomab ile tedavisinin genel sağ kalımın artması, daha iyi hematolojik remisyon ve moleküler yanıt oranları ve standart bakım kemoterapisine kıyasla yan etkilerin daha düşük olması gibi önemli faydaları vardır.

Philadelphia (Ph) kromozomu negatif (Ph-) R/R preB-ALL'li yetişkinlerin tedavisi için Blinatumomab için ilk kullanım onayı, iki faz II, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli klinik çalışmalardan elde edilen veriler kullanılarak elde edilmiştir (5,6). ABD'de ilaç için Aralık 2014'te hızlandırılmış onay alınmıştır. Avrupa Komisyonu, Kasım 2015'te koşullu pazarlama yetkisi vermiştir. Blinatumomab'ın klinik faydasının, Ph- R/R preB-ALL'li yoğun tedavi görmüş yetişkinlerde Blinatumomab ile standart bakım kemoterapisi ile karşılaştırıldığı randomize, kontrollü, faz III TOWER klinik çalışması (NCT02013167) ile doğrulanması üzerine Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır (3). Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) erişkin R/R preB-ALL'li hastalarda (7) ve Ph+ R/R preB-ALL'li çocuklarda yapılan Blinatumomab çalışmalarının ardından Ph+ preB-ALL erişkin ve çocuk hastalarda Blinatumomab kullanımı için FDA onayı alınmıştır (8,9). Aralık 2017 itibarı ile Blinatumomab 53 ülkede R/R preB-ALL için onaylanmıştır. Mart 2018 itibarı ile Blinatumomab'a, faz II BLAST çalışmasına (NCT01207388) dayanarak remisyonda olan ancak hala minimal kalıntı hastalığı (MKH) pozitif olan preB-ALL'li yetişkin ve çocukların tedavisinde kullanılmak üzere ABD'de hızlandırılmış onay verilmiştir (10).

Ülkemizde Blinatumomab'ın kullanımı aşağıdaki koşullarının oluşması halinde onaylanmıştır (16.03.2023 tarihli Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre):

Blinatumomab; preB-ALL tanısı konulan ve CD19 pozitifliği histopatolojik veya akım sitometrik olarak gösterilen, Ph - olan ve aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan relaps/refrakter veya MKH pozitif (uluslararası sertifikalı bir laboratuvarında valide edilmiş bir yöntemle % 0,1 ve üzerinde MKH hastalık belirlenmiş) olan erişkinler ve

1 yaşın üzerindeki allojenik kök hücre transplantasyonu yapılacak çocuklarda;

1) En az bir kurtarma tedavisi (FLAG+antrasiklin, yüksek doz sitozin arabinozid tabanlı kombine tedaviyi; yüksek doz metotreksat tabanlı kombine tedaviyi; klofarabin tabanlı kombine tedaviyi tam süre ve dozda) almış ve yanıt alınmamış kemik iliği blast oranı maksimum % 50 olan,

2) Sistemik mantar enfeksiyonu olmayan,

3) Merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan,

4) Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan,

5) HLA doku grubu uyumlu vericisi olan ve kök hücre nakline uygun olan, hastalarda, allojenik kök hücre nakli öncesi blast klirensinin sağlanması için maksimum 2 siklus kullanılması durumunda kullanımı onaylanmıştır.

**Pediyatrik Hastalarda Yapılan Çalışmalar ve Sonuçları****a) Transplantasyon Öncesi veya Sonrası Remisyon Elde Etmek İçin Kullanımı**

Blinatumomab kullanımının pediyatrik popülasyondaki ilk tanımlamaları, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HKHT) sonrası ALL relapsı yaşayan iki vaka ile başlamıştır. Handgretinger ve ark. (11), transplant sonrası nükseden üç pediyatrik preB-ALL hastasında tam remisyonun mümkün olduğunu göstermiştir. Üç yıl sonra yapılan genişletilmiş bir araştırmada, allo-HKHT sonrası relaps olan ve Blinatumomab ile tedavi edilen dokuz hasta analiz edilmiş; bu hastalardan 6'sında tam remisyon elde edilirken, 3 hastada tedaviye yanıt alınmamıştır (12). Daha sonra olgu sunumu ve küçük hasta popülasyonları içeren yayınlar yayınlanmaya devam edilmiştir.

Sekiz yıl öncesine kadar, R/R pediyatrik preB-ALL hastalarında Blinatumomab kullanımına yönelik yalnızca bir tane faz I/II, açık etiketli, tek kollu, 26 Avrupa ülkesi ve ABD'de yürütülen bir çalışma bulunmakta idi. Bu

çalışmada, kemik iliğinde %25'ten fazla blastı olan R/R ALL hastalarının %39'unda iki döngü Blinatumomab ile tam remisyona sağlandığı, bunların %52'sinde tam MKH yanıtı elde edildiği bildirilmiştir (9). Bu çalışmanın sonuçları, Locatelli ve ark. (13) tarafından, Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da standart bakım kemoterapisi almış olan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmış ve tek ajan olarak Blinatumomab tedavisi, standart kemoterapi tedavisine göre daha uzun genel sağkalım ve daha yüksek tam remisyona eğilimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma ile eşzamanlı olarak, CD19-pozitif R/R pre B-ALL'li pediatrik hastalarda açık etiketli, tek kollu, genişletilmiş erişimli uluslararası bir çalışmada (RIALTO çalışması, NCT02187354), Blinatumomab'ın güvenliği ve etkinliği ile ilgili sonuçlar yayınlanmıştır (14). İlk açık etiketli çalışmanın aksine, ikinci veya daha sonraki relapsı olan veya allo-HKHT sonrası herhangi bir relapsı olan veya diğer tedavilere dirençli olan ve daha düşük tümör yükü olan ( $\geq$ %5 blast veya  $<$ %5 blast ancak MKH seviyesi  $\geq 10^{-3}$  olanlar) hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada, 110 hastadan 69'unda ilk iki döngü Blinatumomab tedavisi ile tam remisyona sağlandığı; bunlardan 45'inin (%65) allo-HKHT'ye ilerlediği, Blinatumomab sonrası allo-HKHT alan hastaların, almayanlara kıyasla genel sağkalım ve nüksüz sağkalım açısından iyileşme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (10).

Children's Oncology Group (COG) tarafından yürütülen randomize faz III çalışmada; ilk hastalık relapsını yaşayan 1 ila 30 yaş arası hastalar 4 haftalık bir reindüksiyon kemoterapisi aldıktan sonra, rastgele atanarak Blinatumomab veya çoklu ajan kemoterapi ile iki döngü tedavi almış ve sonrasında allo-HKHT yapılmıştır. Blinatumomab grubu, iyileştirilmiş hastaliksız ve genel sağkalım, negatif MKH oranlarının daha yüksek olması ve ciddi advers olayların daha düşük olması gibi açık avantajlar yarattığı için, klinik eşitsizlik oluşması nedeni ile çalışma belirlenen süreden daha erken sonlandırılmıştır. 2.9 yıl medyan takip süresi ile, Blinatumomab grubunda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %54,4 iken, kemoterapi grubunda %39, 2 yıllık genel sağkalım oranı Blinatumomab grubunda

%71,3 iken, kemoterapi grubunda %58,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, Blinatumomab ile yapılan post-reindüksiyon tedavisinin hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı, ancak Blinatumomab grubu ile kemoterapi grubu arasındaki genel sağkalım (%71,3'e karşı %58,4) ve MKH negatifliği (%75'e karşı %32) açısından istatistiksel açıdan Blinatumomab lehine anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (15).

Locatelli ve ark. (16), morfolojik olarak tam remisyonda (M1 kemik iliği,  $<$ 5% blast) olan veya randomizasyon sırasında M2 kemik iliği ( $\geq$ %5 ve  $<$ %25 blast) olan yüksek riskli ilk relapsını yaşayan 18 yaşından küçük 108 çocuğu incelemiştir. Hastalar, konsolidasyon için bir döngü Blinatumomab veya kemoterapi almak üzere randomize edilmiş ve Blinatumomab grubunun üstünlüğü nedeni ile hasta kaydı erken sonlandırılmıştır. Ortalama 22,4 aylık takip süresinin ardından Blinatumomab grubunda, kemoterapi grubuna kıyasla daha fazla hastada MKH'de remisyona ulaşıldığı gözlenmiştir (%90 karşı %54) ve Blinatumomab grubundaki daha fazla hasta HKHT'ye ilerleyebilmiştir. Yüksek riskli, hastalık relapsını yaşayan çocuklar arasında, allojenik HKHT öncesi bir döngü Blinatumomab tedavisi, standart çoklu yoğun kemoterapiyle karşılaştırıldığında, iyileştirilmiş bir olaysız sağkalım sağladığı ve analiz edilen tüm alt gruplarda olumlu sonuçlara ulaşıldığı ve özellikle erken nükle gelişen hastalarda belirgin şekilde faydalı olduğu gösterilmiştir.

#### b) Nakil Sonrası Remisyonu Devam Ettirmek İçin Kullanımı

Gaballa ve ark. (17), yüksek riskli B-ALL hastalarında donör T lenfositlerin, kalıntı lösemi hücrelerine karşı graft versus lösemi (GVL) etkisi oluşturmadan önce, HKHT sonrası Blinatumomab ile yönlendirildiğinde HKHT sonrası relaps riskini azaltmadığını araştırmışlardır. MD Anderson Cancer Center'da yürütülen bu faz-II çalışmada, allojenik nakil sonrası 1 yıl süre ile 3 ayda bir toplam 4 siklus olacak şekilde Blinatumomab uygulanmıştır. Hasta grubu, yüksek relaps riski taşıyan ancak transplant öncesi veya sonrası persistan MKH'si

olmayan, nakil zamanında komplet remisyonunda olan, primer indüksiyon yetersizliği nedeni ile birden fazla kemoterapi seçeneğini tamamlamış ve /veya tanı anında yüksek riskli genetik özellikler taşıyan (Ph+ ALL, Ph-like ALL, KMT2A rearanjmanı, kompleks karyotip veya hipodiploid sitogenetik) hastaları alınmıştır. 21 hasta en az bir Blinatumomab kürü almış ve 12'si (%57) 4 siklusu tamamlamıştır. Ortanca 14.3 aylık takip süresinde kümülatif relaps insidansı %29, bir yıllık genel sağkalım %85, progresyonsuz sağkalım ise %71 bulunmuştur (17). 57 hastadan oluşan kontrol kohort ile karşılaştırıldığında bu oranlar açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak Blinatumomab'a cevaplı olanlarda efektör hafıza CD8 T hücresi alt kümelerinin oranlarının daha yüksek olduğu, cevapsız olanlarda T hücresi eksikliği olduğu ve daha fazla kontrol noktası inhibitör molekülleri ekspresyon ettikleri belirlenmiştir. Bu çalışma ile Blinatumomab'ın allo-HKHT sonrası uygulanabilir olduğu ve cevap oranlarının tedavi sırasındaki bağışıklık ortamına bağlı olduğu gösterilmiştir (17).

#### c) Birinci Basamak Tedavide Kullanımı

Çok yakın zamanda kemoterapiyi tolere edemeyen veya kemoterapi dirençli çocuk ve genç erişkin (1-24 yaş arası) Ph+/Ph- preB-ALL'li hastalarda toksisiteden koruyucu alternatif tedavi olarak birincil tedavide Blinatumomab'ın etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada, remisyon sonrası Blinatumomab ve ardından kemoterapi alan hastalar ile standart kemoterapi alan hastalar karşılaştırılmış ve sonuçta Blinatumomab öncesi MKH pozitif olan hastaların %97'sinde yanıt alındığı, olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının iki grupta karşılaştırılabilir düzeyde olduğu, kemoterapiyi tolere edemeyen çocuklarda birincil tedavide Blinatumomab'ın etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (18).

Yeni tanı Ph-ALL'de birinci basamak tedavide Blinatumomab kullanımı ile ilgili çalışmalarda;

Lu ve ark. (19), yaptıkları çalışmada düşük yoğunluklu kemoterapiye ek olarak Blinatumomab alan tüm hastaların komplet

remisyona, %89'unun MKH negatifliğine ulaştığını, iyi tolere edilen bir indüksiyon rejimi olduğunu bildirmiştir. GIMEMA LAL2317 çalışmasında, standart indüksiyon-konsolidasyona ek olarak 2 kür Blinatumomab uygulanan 18-65 yaş aralığındaki 146 hasta arasında, 12 ayda olaysız sağkalım ve hastalısız sağkalımın sırasıyla %84 ve %72 olduğu, Fransız QUEST çalışmasında, allo-HCT'ye geçiş olarak konsolidasyon ve idame fazlarına 5 siklusa kadar Blinatumomab eklenen yüksek riskli hastalarda (KMT2A yeniden düzenlemesi, IKZF1 intragenik delesyonu ve/veya indüksiyon sonrası MKH'si  $\geq 10^{-4}$  olanlar) 2,5 yılda olaysız sağkalımın %79, hastalısız sağkalımın %72 olduğu bildirilmiştir (20,21).

Ph+ ALL'de birinci basamak tedavide Blinatumomab kullanımı ile ilgili çalışmalarda;

İtalyan bir grup indüksiyonda dasatinib + deksametazon kullanarak, ardından 2-5 kür Blinatumomab ve dasatinib idame tedavisi uyguladıkları çalışmalarında komplet remisyon oranını %98, moleküler yanıt oranını %60, 18. ayda olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını sırasıyla %88 ve %95 olarak bildirmişlerdir (22). Jabbour ve ark. (23), ponatinib ve Blinatumomab'ı 5 kür'e kadar birleştiren ve ardından ponatinib idame tedavisi uygulanan bir çalışma gerçekleştirdiler. Ortanca yaşı 57 (20-83) yıl olan 40 hasta arasında %96'sı komplet remisyonla ulaşırken, 2 yılda genel sağkalım olasılığı %95 olarak bulunmuş, sadece bir hastanın ilk komplet remisyonunda allojenik kök hücre nakline alınması gerekmiştir.

#### d) Ph Kromozomu Pozitif (Ph +) B-ALL'de Kullanımı

Ph+ B-ALL, kromozom 9 ve 22'nin translokasyonu ile karakterizedir ve bu da BCR-ABL1 füzyonu ile sonuçlanır. Ph+ ALL sıklığı yaşla birlikte artar ve çocuklarda yaklaşık %2 ila %5, yetişkinlerde ise %25 oranında görülür. Daha önce kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, sürekli aktif olan ABL kinazı inhibe eden tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'ler) eklenmesi, tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (24). Kemoterapinin çıkarıldığı



ve Blinatumomab'ın dahil edildiği faz II GIMEMA LAL2116 D-ALBA çalışmasında, 3 yıllık genel sağkalım oranı %80 ve hastalısız sağkalım oranı %71 olarak elde edilmiştir, bu da Ph+ ALL'li yetişkinlerde kemoterapinin tamamen çıkarılmasının mümkün olabileceğini göstermektedir (25). Ph+ ALL'li adölesan ve genç erişkinlerde kemoterapinin azaltılması veya tamamen çıkarılmasının mümkün olup olmadığı bilinmemektedir. Ph+ ALL'li adölesan ve genç erişkinler için özel olarak tasarlanmış mevcut bir çalışma olmamasına rağmen, devam eden EA9181 çalışması, 18 ila 75 yaş arası Ph+ ALL'li hastalar için TKI ile ya standart yetişkin temelli bir kemoterapi rejimi (hyper-CVAD) ya da minimal sitotoksik kemoterapi ile Blinatumomab temelli bir rejimin kombinasyonunu karşılaştırmaktadır (NCT04530565). Bu çalışmadaki adölesan ve genç yetişkin alt grup analizi, bu önemli soruya dair bilgiler sağlayabilir.

Ph-like ALL; Ph + ALL'ye benzeyen bir gen ekspresyon profiline sahiptir ancak karakteristik t(9;22) translokasyonu ve BCR-ABL1 füzyonunu gözlenmez. Çocukluk çağında nispeten nadir olmasına rağmen (%8–%15), görülme sıklığı adölesan ve genç erişkin ALL hastalarında %25-%30'a ortaya çıkar. Ph-like ALL'li hastaların diğer ALL'li hastalara göre indüksiyonun sonunda MKH'ye sahip olma olasılıkları daha yüksek, remisyon oranları düşüktür ve daha kötü olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarına sahiptirler. Erişkinlerde yapılan TOWER çalışmasının geriye dönük olarak yapılan posthoc analizinde, Ph-like ALL'li ve Ph-like olmayan hastalarda Blinatumomab'ın etkinliği ve güvenliğinin benzer olduğu bulunmuş ve Blinatumomab'ın etkisinin Ph-like ALL ile ilişkili mutasyonlardan bağımsız olduğu gösterilmiştir (26). Buna karşılık Ph- like ALL ve standart kemoterapi alan hastaların hiçbirinde remisyon elde edilmemiş, MKH'sı negatifleşen vaka olmamıştır.

#### e) Özel Hasta Gruplarında Kullanımı

Blinatumomab, kemoterapi ile ilişkili yan etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastaları, veya indüksiyon tedavisi sırasında artmış kemoterapi toksisitesi yaşayan hastaları tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Bu

hastalarda, Blinatumomab daha ileri sitostatik tedaviye geçiş köprüsü olarak hizmet etmiştir (27).

Down Sendrom'lu hastalar ve infantlar (<1 yaş) kemoterapi toksisitesi açısından hassas gruplardır. Infantlar genellikle KMT2A yeniden düzenlemeleri taşır ve tedavi başarısızlığı ve nüks açısından yüksek risk altındadır. Maalesef, son uluslararası Interfant çalışmaları da kemoterapi ile bir yaşın altındaki hastaların sonuçlarını iyileştirememiştir (28,29). Clesham ve ark.ları (30), KMT2A yeniden düzenlenmesi olan ve Blinatumomab kullanılan infantil ALL'li 11 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. 9 hastada MKH negatif hale gelmiş ve 2 hasta HKHT öncesinde MKH'de (1 logdan fazla) azalma göstermiştir. Üç yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım transplant sonrası sırasıyla %47 ve %81 olup, bu hasta alt grubunda tarihsel sonuçlarla kıyaslandığında olumlu bir tablo ortaya çıkmıştır. Inge ve ark'nın (31), KMT2A pozitifliği olan infant lösemilerde Blinatumomab'ın etkinliğini yayınladıkları çalışmada; ALL'li 1 yaşından küçük 30 hastaya, Interfant-06 çalışmasında kullanılan kemoterapinin yanı sıra indüksiyon sonrası bir Blinatumomab kürü verilerek incelenmiştir. Toplam 28 hastanın (%93), Blinatumomab infüzyonu sonrası ya MKH'sının negatifleştiği ya da düşük düzeylere ( $<5 \times 10^{-4}$ , 10.000 normal hücreye karşı  $<5$  lösemik hücre) ulaştığı, kemoterapiye devam eden tüm hastaların tedavilerinin sonraki aşamasında MKH'lerinin negatif olduğu, ayrıca iki yıllık hastalısız sağkalımlarının %81,6 olduğu ve sadece Interfant-06 kemoterapi protokolü alan infantlarda ise bu oranın %49,4 olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, genel sağkalım için karşılık gelen değerler sırasıyla %93,3 ve %65,8 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; Blinatumomab, Interfant-06 kemoterapisi ile birleştirildiğinde, KMT2A yeniden düzenlemesi olan yeni tanı almış ALL'li infantlarda yüksek düzeyde etkinlik göstermiştir.

#### Pediyatrik Hastalarda Blinatumomab uygulama şekli ve dozajlama

Blinatumomab; programlanabilir, kilitlenebilir ve alarmı bulunan bir infüzyon pompası kullanılarak sabit akış hızında verilen sürekli

(24 saat sürekli, 28 gün, her siklus için) intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

Bir adet Blinatumomab (Blinicyto®) 38,5 mcg tek kullanımlık flakon içinde steril, koruyucu içermeyen, beyazımsı, liyofilize toz ve bir adet cam, tek kullanımlık flakon içinde intravenöz (IV) çözelti stabilizörü içerir. İlaç hazırlığı aseptik teknik koşullarda yapılır. 250 ml %0.9 serum fizyolojik içine önce çözelti stabilizatörü eklenir. 3 ml steril enjeksiyonluk su ile Blinatumomab flakon sulandırılır (12,5 mcg/ml) ve daha sonra istenen miktarda ilaç çözelti stabilizatörü karıştırılmış 250 ml'lik serum fizyolojik içine eklenir. Sulandırılmış Blinicyto® flakon oda ısısında (23°C ila 27°C) 4 saat, buzdolabında (2°C ila 8°C) 24 saat; Blinicyto® infüzyonluk çözelti içeren IV torbası için maksimum saklama süresi oda ısısında 96 saat (infüzyon süresini de içerir), buzdolabında 10 gündür. Klinik uygulamada, Blinicyto® içeren infüzyonluk çözeltinin 96 saatte bir değiştirilmesi gerekir.

İlaç infüzyonu öncesinde sitokin salınım sendromunu önlemek için ön tedavi verilmesi önerilir. Ön tedavide oral/intravenöz deksametazon ve antipiretik kullanılır.

Deksamatozon; Her siklusta ilk Blinatumomab dozundan 6-12 saat önce 10 mg/m<sup>2</sup> (20 mg geçmeyecek şekilde) ve siklusa başlamadan 30 dakika önce 5 mg/m<sup>2</sup>, doz arttırımından önce (1. siklusun 8. günü gibi) veya infüzyona 4 saat ya da daha fazla ara verildikten sonra yeniden başlatılırken uygulanmalıdır (8,9).

Antipiretik; Ateş yükselmesini baskılamak için bir antipiretik ilacın (parasetamol gibi) her tedavi siklusunun ilk 48 saati sırasında (15 mg/kg/doz, 4 doz) kullanımı önerilmektedir.

Blinatumomab tedavisinin bir siklusu 4 hafta sürekli intravenöz infüzyonu takiben tedaviye 2 hafta ara verilmesi şeklindedir ve ilk siklusta adımlı doz arttırma yöntemi uygulanır. 45 kg altındaki hastalar için ilacın doz bilgileri tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** <45 kg olan hastalar için Blinatumomab dozajlama<sup>8,9</sup>

1. siklus		Tedaviye 2 haftalık ara verilir	2-5.siklus
Başlangıç dozu 1.hafta (1-7 günler)	Sonraki doz 2-4. hafta		15 mcg/m <sup>2</sup> /gün ile başlanır
5 mcg/m <sup>2</sup> /gün	Doz 15 mcg/m <sup>2</sup> /gün olacak şekilde artırılır	Her siklustan sonra tedaviye 2 haftalık ara verilir.	

Bazı ülkelerde Blinatumomab evde infüzyon şeklinde de verilmektedir. Hastalar ilk siklusun ilk 3 günü, 2. siklusun ilk 2 günü ilacın yan etkilerin takibi açısından hastanede yatırıldıktan sonra infüzyon çantası içerisindeki infüzyon pompası ile santral venöz yoldan ilaç infüzyonuna devam edilecek şekilde eve gönderilir. Haftada bir kere (ilacın yenilenme günlerinde) ayakta tedavi ünitesine çağırılır. İlaç değişikliği yapıldıktan sonra hasta tekrar evine gönderilir. Bu uygulama ile hastaların hastanede yatış süresinin azalması sağlanır. Evde tedavi sırasında, tedavinin 4 veya daha fazla saat boyunca kesilmesi durumunda tekrar yatış yapılır.

Blinatumomab sağ kalımda fayda sağlamış olsa da, bu tedaviyi alan hastaların yönetiminde dikkate alınması gereken birçok yan etki vardır. Başlıca bilinmesi gereken toksisiteler nörolojik yan etkiler (NYE'ler) ve sitokin salınım sendromudur (SiSS) (32). Blinatumomab ile ilişkili diğer yan etkiler arasında kardiyak disfonkiyon, hemofagositik lenfositosis ve kemik iliği nekrozu bulunmaktadır.

#### a) Nörolojik yan etkiler

NYE'ler, Blinatumomab kesintilerinin başlıca nedenlerinden biridir. Hastaların yaklaşık yarısında NYE'ler görülür ve nadiren ilacın tamamen kesilmesini gerektirir (3,6). Genellikle ilk 7 gün içinde ortaya çıkar. Klinik bulgular arasında baş ağrısı, titreme,

konfüzyon, afazi, nöbet veya stupor gibi daha ciddi klinik belirtiler bulunur.

Blinatumomab ile ilişkili nörotoksisitenin olası mekanizması; Blinatumomab'ın periferik T hücrelerinin damar endoteline ve ardından endotel aktivasyonu nedeniyle perivasküler boşluğa yeniden dağılması, daha sonra, B hücresine bağlı bir fenomenle, Blinatumomab'ın T hücresi aktivasyonunu ve sitokin salınımını teşvik ederek nörotoksisiteyi tetiklemesidir (33,34).

Grade 1-2 nörolojik toksisite vakalarında, semptomatik tedavi (intravenöz sıvılar, solunum desteği, anti-enflamatuvar tedavi) önerilir ve grade 3'e (baş dönmesi, tremor, bilinç değişiklikleri, ensefalopati) ilerlemeyi önlemek için steroid (deksametazon) tedavisine başlanması düşünülmelidir. Daha ciddi semptomlara ilerleme olmadığı sürece Blinatumomab tedavisinin kesilmesi önerilmez. Grade 3 NYE doğrulandıktan sonra, toksisite en az 3 gün boyunca grade  $\leq 1$  seviyesine iyileşene kadar Blinatumomab durdurulmalıdır. Yeniden başlarken ilaç başlangıç dozunda yeniden başlatılabilir ve 7 gün sonra tekrar olmaması durumunda doz artırılabilir. Grade 4 NYE vakalarında, grade 3 nörotoksisite 7 günden fazla sürerse veya Blinatumomab yeniden başlanırken tekrar ederse, kalıcı olarak kesilmesi önerilir. Tedavi kesintisi ile birlikte, 3 gün boyunca tam doz (8 mg/8 saat, maksimum 24 mg) daha sonra 4 gün süre ile azaltılmış dozda deksametazon önerilir (35).

#### b) Sitokin Salınım Sendromu

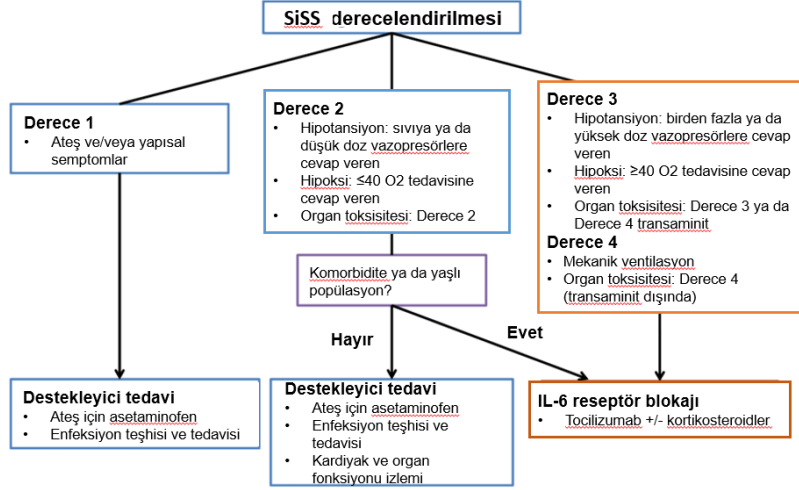
SiSS, yüksek miktarda inflamatuvar sitokin üretiminden kaynaklanan sistemik inflamatuvar yanıtın bir sonucudur. Blinatumomab'ın neden olduğu antijen-antikor etkileşimi, sitotoksik T hücrelerinin ve ardından makrofajlar ile monositlerin aktivasyonunu tetikleyerek büyük miktarda sitokin salınımına neden olur (36).

Altta yatan mekanizma belirsizliğini korumaktadır, ancak Blinatumomab ile tedavi

edilen ALL hastalarında IL-6, IL-10 ve interferon- $\gamma$  seviyelerinde bir artış bildirilmiştir (37). Klinik belirtiler arasında ateş, titreme, hemodinamik instabilite ve kapiler sızıntı sendromuna bağlı semptomlar yer alır (5). Bir Faz III çalışmada, herhangi bir grade'deki SiSS'nin insidansı %16, grade  $\geq 3$  SiSS'ün insidansı %5 olarak bildirilmiştir. İlk döngüde SiSS'nin görülme sıklığı daha yüksektir. NYE'lere göre daha erken, ortanca 2. günde, başlar (3).

Blinatumomab infüzyonundan sonra grade 4 SiSS vakaları tanımlandığı için, çalışmalarda deksametazon ile premedikasyon ve ilaç dozunun kademeli şekilde artırılması önerilir. Tümör yükü fazla olan hastalarda (kemik iliğindeki blast oranı  $> 50\%$ , periferik kandaki blast sayısı  $> 15.000/mm^3$ , laktat dehidrogenaz düzeyinde yükselme) daha yüksek sitokin salınımı görüldüğünden 5 gün boyunca günde maksimum 24 mg deksametazon veya siklofosfamid önerilmiştir (3,6). Düşük derecelerde SiSS tedavisinde de deksametazonun günde üç kez uygulanması tedavi için yeterli olabilir. Grade 3 SiSS tanısı konulan olgularda, 3 güne kadar 5 mg/m<sup>2</sup>/doz, 3 doz, (maksimum 8 mg/doz) olacak şekilde deksametazon sonrasında 4 günlük azaltma uygulamasıyla birlikte tedaviye ara verilmesi zorunludur. Bulgular düzeldiğinde Blinatumomab, deksametazon remedikasyonu ile daha düşük bir dozda yeniden başlatılabilir. Grade 4 derece SiSS'de Blinatumomab kalıcı olarak kesilmelidir.

Kortikosteroidlerin Blinatumomab etkinliği üzerindeki tam etkisi iyi açıklanmamış olsa da, bazı çalışmalar sitokin üretiminin azaltılmasının T hücresi aktivasyonunu olumsuz etkilemediğini öne sürmektedir. FDA, 2017 yılında kimerik antijen reseptör T hücre tedavisinin bir yan etkisi olan SiSS için Tocilizumabı (monoklonal IL-6 antikor) onaylamıştır. O tarihten sonra ise yaklaşık 4600 ALL hastası Blinatumomab almış ve 160 SiSS vakası rapor edilmiştir; bunlardan 24'ü tocilizumab ile tedavi edilmiştir (38). SiSS'nin derecelendirmesi şekil 2'de, doz ayarlama şeması tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. SiSS'nin derecelendirmesi

Tablo 2. Doz ayarlama şeması

Toksosite	Derece*	Yapılması gerekenler
<b>Nörolojik toksisite</b>	3.derece	Düzelinceye kadar Blinatumomaba ara verilmeli, sonra Blinatumomab 5 mcg/m <sup>2</sup> /gün dozunda yeniden başlatılmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m <sup>2</sup> /gün olacak şekilde artırılmalıdır.
	4.derece	Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
<b>Sitokin Sendromu</b>	<b>Salınım</b> Nöbet	Birden fazla nöbet gelişmesi halinde, Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	3.derece	En az 3 gün süreyle 1. derece (hafif) ve/veya daha hafif olana kadar Blinatumomab'a ara verilmeli, daha sonra Blinatumomab 5 mcg/m <sup>2</sup> /gün dozunda yeniden başlatılmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m <sup>2</sup> /gün olacak şekilde artırılmalıdır. 5 mcg/m <sup>2</sup> /gün dozunda toksisite gelişmesi halinde veya toksisitenin düzelmesi 7 günden uzun sürdüğü takdirde, Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
<b>Klinik açıdan anlamlı diğer olaylar</b>	4.derece	Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir
	3.derece	Grade 1 (hafif) ve/veya daha hafif olana kadar Blinatumomab'a ara verilmeli, daha sonra Blinatumomab uygulamasına 5 mcg/m <sup>2</sup> /gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m <sup>2</sup> /gün olacak şekilde artırılmalıdır. Toksisitenin düzelmesi 14 günden uzun sürdüğü takdirde, Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	4.derece	Blinatumomab tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir

\* Advers Olaylar İçin Common Terminoloji Kriterleri (CTCAE) esas alınmıştır 3. derece şiddetli, 4. derece ise hayatı tehdit edicidir

### c) İnfeksiyöz yan etkiler

Blinatumomab, CD19-pozitif hücreleri hedef aldığı için, CD19-pozitif plazmablast ve öncüller de dahil olmak üzere tüm B hücreleri tükenir ve bunu takiben plazma hücre sayılarında bir azalma olur. Yavaş bir iyileşmeyle birlikte immünoglobulin seviyelerinde bir düşüş gözlenir (39). Standart kemoterapi alanlarda hipogamaglobulinemi %0.6 oranında görülürken, Blinatumomab alanlarda bu oran yaklaşık %6'dır (40). Blinatumomab tedavisi sırasında infüzyonun başlangıcından itibaren B hücreleri düşer ve immünoterapi süresince baskılanmış halde kalır. T hücrelerinde ise başlangıçtaki bir düşüşün ardından, 10 günden daha kısa bir sürede başlangıç düzeyine döner ve 2-3 hafta içinde sayıları yaklaşık iki katına çıkar (41). Blinatumomab ile tedavi edilen ALL hastalarında febril nötropeni oranları %24 ile %28 arasında değişirken, kemoterapi alanlarda bu oran %39 dolayındadır (3,6). Blinatumomab 4 hafta süre ile sürekli infüzyon şeklinde uygulandığı için kateter enfeksiyonu açısından hastalar dikkatli takip edilmelidir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları %3 ila %11 arasında değişen yüksek oranlarda görülmektedir (42,43). Blinatumomab, enfeksiyon riskinde önemli bir artışla ilişkilendirilmemektedir; bu nedenle profilaksi önerilmez. Bununla birlikte, immünoglobulin seviyelerinin yavaş iyileştiği bildirilmiş olduğundan, kalıcı hipogamaglobulinemi veya artmış enfeksiyon riski durumunda immünoglobulin replasmanı düşünülmelidir.

### d) Hematolojik toksisite

Genel olarak, Blinatumomab ile sitopeni görülme oranı standart kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha düşüktür (%60'a karşılık %70). Özellikle derece  $\geq 3$  nötropeni, trombositopeni ve anemi için oranlar Blinatumomab ve kemoterapi kollarında sırasıyla %18'e karşı %27, %15'e karşı %28

ve %20'ye karşı %35'tir. Orta veya şiddetli nötropenide Blinatumomab'ın kesilmesi yerine granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) kullanılması önerilir. ALL hastalarında G-CSF'nin uygulanması güvenlidir ve nötropeni ile ilişkili enfeksiyon riskini azaltabilir (44).

### e) Hepatotoksisite

Karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler Blinatumomab tedavisiyle ilişkilendirilmektedir. Bu olayların büyük bölümü SiSS durumunda gelişmiştir. Medyan ortaya çıkış zaman 15 gündür. Hastaların bir kısmında SiSS dışı durumlar da olmak üzere karaciğer enzimlerinde 3. derece veya daha ciddi yükselme olmuş ve bu durum hastaların %1'inden azında tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır. Blinatumomab tedavisine başlarken ve tedavi süresince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamiltransferaz (GGT) ve total bilirubin düzeyleri izlenmelidir. Transaminazların  $> 5$  x normalin üst sınırı olması veya total bilirubin düzeyinin  $> 3$  x normalin üst sınırı olması halinde Blinatumomab tedavisine ara verilmelidir.

### 3. Sonuç

Blinatumomab'ın keşfi, preB-ALL hastalarının tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Özellikle R/R ALL hastalarında MKH oranlarının iyileştirilmesinde ve nakile ilerleyebilmelerinde fayda sağlamıştır. Ayrıca veriler allo-HKHT sonrası remisyonu sürdürmek ve relapsı yönetmek için umut verici bir ajan olarak dikkate değer bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Tedavide standardizasyonun sağlanması için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-52.
2. Stein A, Franklin JL, Chia VM, Arrindell D, Kormany W, Wright J, et al. Benefit-Risk Assessment of Blinatumomab in the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell

- Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Drug Saf.* 2019;42(5):587-601.
3. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836-47.
  4. Gokbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(12):1524-33.
  5. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(36):4134-40.
  6. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):57-66.
  7. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Rambaldi A, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer.* 2021;146:107-114.
  8. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett T, Rizzari C, et al. Phase 1/2 study in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) receiving blinatumomab treatment. *Blood.* 2014;124:2292.
  9. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381-4389.
  10. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131(14):1522-31.
  11. Handgretinger R, Zugmaier G, Henze G, Kreyenberg H, Lang P, von Stackelberg A. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2011; 25: 181-184
  12. Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, Ebinger M, Kreyenberg H, Witte KE, et al. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica.* 2014;99(7):1212-9.
  13. Locatelli F, Whitlock JA, Peters C, Chen-Santel C, Chia V, Dennis RM, et al. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34(9):2473-2478.
  14. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study [published correction appears in *Blood Cancer J.* 2021 Feb 1;11(2):28. doi: 10.1038/s41408-021-00413-7] [published correction appears in *Blood Cancer J.* 2021 Oct 27;11(10):173. doi: 10.1038/s41408-021-00567-4]. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):77. Published 2020 Jul 24.
  15. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(9):833-842.
  16. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(9):843-854.
  17. Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR, Jiang X, Ganesh C, Khazal S, et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for b-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2022; 139(12):1908-19.
  18. Hodder A, Mishra AK, Enshaei A, Baird S, Elbeshlawi I, Bonney D, et al. Blinatumomab for First-Line Treatment of Children and Young Persons With B-ALL. *J Clin Oncol.* 2024;42(8):907-914.
  19. Lu J, Qiu H, Wang Y, Zhou X, Dai H, Lu X, et al. Reduced-dose chemotherapy and blinatumomab as induction treatment for newly diagnosed Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 trial. *J Hematol Oncol.* 2024;17(1):79.
  20. Bassan R, Chiaretti S, Della Starza I, Spinelli O, Santoro A, Elia L, et al. Preliminary results of the GIMEMA LAL2317 sequential chemotherapy-blinatumomab frontline trial for newly diagnosed adult Ph-negative B-lineage ALL patients. *HemaSphere.* 2021;5(S2):8.
  21. Boissel N, Huguet F, Leguay T, Hunault M, Kim R, Hicheri Y, et al. Blinatumomab during Consolidation in High-Risk Philadelphia Chromosome (Ph)-Negative B-Cell Precursor (BCP) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Adult Patients: A Two-Cohort Comparison within the Graall-2014/B Study. *Blood.* 2022;140:507-509.

22. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020;383:1613-1623.
23. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, Banerjee P, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10:e24-e34.
24. Curran E, Muffly L, Luskin MR. Innovative Approaches to the Management of Acute Lymphoblastic Leukemia Across the Age Spectrum. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022 Apr;42:1-11.
25. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al; GIMEMA Investigators. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med.* 2020;383:1613-1623.
26. Jabbour E, Patel K, Jain N, Duose D, Luthra R, Short NJ, et al. Impact of Philadelphia chromosome-like alterations on efficacy and safety of blinatumomab in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A post hoc analysis from the phase 3 TOWER study. *Am J Hematol.* 2021;96(10):E379-E383.
27. Elitzur S, Arad-Cohen N, Barzilai-Birenboim S, Ben-Harush M, Bielorai B, Elhasid R, et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(10):e27898.
28. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9583):240-250.
29. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, Aversa LA, Brethon B, Biondi A, et al. Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2246-2256.
30. Clesham K, Rao V, Bartram J, Ancliff P, Ghorashian S, O'Connor D, et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020;135(17):1501-1504.
31. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, Attarbaschi A, Escherich G, Nysom K, et al. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1572-1581.
32. Conde-Royo D, Juárez-Salcedo LM, Dalia S. Management of adverse effects of new monoclonal antibody treatments in acute lymphoblastic leukemia. *Drugs Context.* 2020:2020-7-2.
33. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol.* 2019;98(1):159-167
34. Klinger M, Zugmaier G, Nägele V, Goebeler ME, Brandl C, Stelljes M, et al. Adhesion of T cells to endothelial cells facilitates blinatumomab-associated neurologic adverse events. *Cancer Res.* 2020;80(1):91-101.
35. Alfayez M, Kantarjian HM, Short NJ, Assi R, Khouri M, Ravandi F, et al. Safety and efficacy of blinatumomab in patients with Central Nervous System (CNS) disease: a single institution experience. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):2702.
36. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2123-2138.
37. Frey N. Cytokine release syndrome: who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(4):336-340.
38. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Marconi M, Leoni P. Infectious complications in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience at one single center. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(8):1617-1621.
39. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood.* 2012;119(26):6226-6233.
40. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):360-367.
41. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, Grande Garcia C, Larson RA, Stelljes M, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: results from 2 phase 2 studies. *Cancer.* 2016;122(14):2178-2185.
42. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/ refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1795-1802.
43. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID

Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). Clin Microbiol Infect. 2018;24(Suppl 2):S71–S82.

44. Darvishi B, Farahmand L, Jalili N, Majidzadeh-A K. Blinatumomab provoked fatal heart failure. Int Immunopharmacol. 2016;41: 42–46.

#### **Ethics**

**Informed Consent:** No informed consent was needed for this review.

**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by the authors.

**Authorship Contributions:** Data collection and writing; Y.Ö., design, literature review, writing and supervision; Z.C.Ö.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Acknowledgement:** We would like to thank Mrs Aylin Hermann who obtained this book from Germany and sent it to us.

**Funding:** This study has not any funding.



Letter to the Editor / Editöre Mektup

5. Sınıf Öğrencilerine Anlatılan Toraks Anatomisi Dersi Kapsamında 3D Printer ile Basımı Yapılmış Mediasten Modelinin Lenf Nodu İstasyonlarını ve Zonlarını Öğrenmedeki Etkisi : İstatistiksel Yöntem Üzerine Değerlendirme  
The Effect of a 3D Printed Mediastinum Model on Learning Lymph Node Stations and Zones within the Scope of a Thoracic Anatomy Course for 5th Grade Students: An Evaluation of the Statistical Method

İsmail Sivri

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

**Özet:** Derginizde yayınlanan 5. Sınıf Öğrencilerine Anlatılan Toraks Anatomisi Dersi Kapsamında 3D Printer ile Basımı Yapılmış Mediasten Modelinin Lenf Nodu İstasyonlarını ve Zonlarını Öğrenmedeki Etkisi başlıklı çalışma, tıp eğitiminde yenilikçi yaklaşımların önemini vurgulayan değerli bir katkıdır. Ancak çalışmada istatistiksel yöntem olarak bağımlı gruplar t testi kullanılmıştır. Bu test, genellikle aynı denek grubunun iki farklı koşulda ölçüldüğü durumlar için uygundur. Çalışmada ise farklı öğrencilerden oluşan iki bağımsız grup kullanılmıştır; bu nedenle, iki grubun ortalamalarını karşılaştırmak için bağımsız gruplar t testi daha uygun bir yöntem olacaktır. Bu, gruplar arasındaki farkların daha doğru değerlendirilmesine ve sonuçların güvenilirliğinin artırılmasına olanak tanıyacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** bağımsız gruplarda t-testi, bağımlı gruplarda t-testi, tıp eğitimi

**Abstract:** The study titled "The Effect of a 3D Printed Mediastinum Model on Learning Lymph Node Stations and Zones within the Scope of a Thoracic Anatomy Course for 5th Grade Students," published in your journal, is a valuable contribution that highlights the importance of innovative approaches in medical education. However, the statistical method used in the study is the paired samples t-test, which is typically appropriate for comparing the same group of subjects under two different conditions. In this study, two independent groups of students were used; therefore, the independent samples t-test would be a more suitable method for comparing the means of these two groups. This adjustment would allow for a more accurate evaluation of the differences between the groups and enhance the reliability of the results.

**Keywords:** independent samples t-test, paired samples t-test, medical education

ORCID ID of the authors: IS: [0000-0002-5809-5693](https://orcid.org/0000-0002-5809-5693)

Received 04.09.2024

Accepted 08.10.2024

Online published 08.10.2024

Correspondence- İsmail SİVRİ- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kocaeli , Türkiye.  
e-mail: [ismailsivri@gmail.com](mailto:ismailsivri@gmail.com)

## 1. Giriş

Aydın ve ark. (2020) tarafından yazılan 5. Sınıf Öğrencilerine Anlatılan Toraks Anatomisi Dersi Kapsamında 3D Printer ile Basımı Yapılmış Mediasten Modelinin Lenf Nodu İstasyonlarını ve Zonlarını Öğrenmedeki Etkisi başlıklı çalışma, tıp eğitiminde yenilikçi yaklaşımların önemini vurgulayan değerli bir katkıdır (1). Özellikle thorax bölgesinde yer alan lenf nodlarının karmaşık anatomik yapısının, 3D yazıcı ile hazırlanmış modeller kullanılarak öğretilmesinin, öğrencilerin öğrenme süreçlerine olumlu yönde etkileyebileceğini göstermişlerdir. Çalışmada farklı öğrencilerden oluşan iki grup oluşturulmuş. Bir grup PowerPoint

materyalleriyle, diğer grup ise 3D yazıcı ile basılmış bir mediasten modeliyle eğitilmiştir. Ancak çalışmada istatistiksel yöntem olarak bağımlı gruplar t testi seçilmiştir. Bağımlı gruplar t testi, genellikle aynı denek grubunun iki farklı koşulda ölçüldüğü durumlarda, yani bir ön test ve son test karşılaştırması yapıldığında kullanılır. Bu durumda, iki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılması gerektiğinden, bağımsız gruplar t testi kullanılması daha uygun olacaktır (2). Bu istatistiksel yöntem, gruplar arasındaki farkların doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıyacak ve sonuçların güvenilirliğini arttıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Aydın N, Arslantas D, Şahin MC, Işıksalan Özbülbül N, Özcan MS, Fettahlı C, Furtuna Ö, Başaran H, Bolluk M. 5. Sınıf Öğrencilerine Anlatılan Toraks Anatomisi Dersi Kapsamında 3D Printer ile Basımı Yapılmış Mediasten Modelinin Lenf Nodu İstasyonlarını ve Zonlarını Öğrenmedeki Etkisi. Osmangazi Tıp Dergisi. 2020;42(4):428-33.
2. Field A. Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics. 6th Edition. London: SAGE Publications; 2024.

### Etik Bilgiler

**Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı:** Bu makale bir editöre not yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Tasarım: İS. Veri Toplama veya İşleme: İS.. Analiz veya Yorum: İS.. Literatür Taraması: İS.. Yazma: İS

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.