

# KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

## Journal of Medical Sciences



## Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi

*Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin akademik yayın organıdır.*

<b>Kuruluş tarihi</b>	: 04.03.2011
<b>Yayın türü</b>	: Hakemli süreli yayın.
<b>Yayının adı</b>	: Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, <i>Kafkas Journal of Medical Sciences</i> .
<b>Kısaltılmış adı</b>	: Kafkas J Med Sci.
<b>Yayınlanma ortamları</b>	: Matbu ve elektronik.
<b>Peryodu</b>	: 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık)
<b>Yayın dili</b>	: Türkçe ve İngilizce.
<b>Yazı içeriği</b>	: Tıp bilimleri ile ilgili araştırma, kısa bildiri, derleme, editöryal, editöre mektup, çeviri, tıbbi yayın tanıtma vb türlerden yazılar yayımlanır.
<b>DOI numarası</b>	: Yayımlanan her bir makaleye dijital nesne tanımlayıcı numarası (doi) atanır.
<b>Makale işlemleri</b>	: Makale toplama ve değerlendirme işlemleri <a href="http://194.27.41.48/meddergi/jvi.asp">http://194.27.41.48/meddergi/jvi.asp</a> web adresinden online yapılır.

## Endekslenme

TÜBİTAK-ULAKBİM  
Türkiye Atıf Dizini  
Türk Medline

## Yönetim

**Prof. Dr. Sadık Ardiç** (*İmtiyaz Sahibi*)  
**Prof. Dr. Ümit Yener Tekdoğan** (*Yazı İşleri Müdürü*)

## Editöryal Kurul

Editör  
**Doç. Dr. Nergiz Hüseyinoğlu**

Editör Yardımcıları  
**Doç. Dr. Kahraman Ülker**  
**Yrd. Doç. Dr. Mert Ali Karadağ**  
**Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur Yeksan**  
**Uzm. Dr. Serkan Özben**

Redaksiyon Kurulu  
**Yrd. Doç. Dr. Yaran Koban**  
**Yrd. Doç. Dr. Serhat Tunç**

Önceki Editörler  
**Prof. Dr. Bahattin Balcı** (2011–2012)  
**Doç. Dr. Kahraman Ülker** (2013–2014)

## Danışma Kurulu (Aralık 2015)

Adnan Özçetin, Düzce  
Altan Atakan Özcan, Adana  
Ayşe Güler Okyay, Hatay  
Bahar Kandemir, Konya  
Binali Çatak, Kars  
Burak Yücel, Kayseri  
Burhan Engin, İstanbul  
Cantürk Çapık, Erzurum  
Cem Azılı, Ankara  
Çağlar Bülent Bilgin, Kars  
Demet Ünalın, Kayseri  
Derya Atik, Osmaniye  
Emine Derviş, İstanbul  
Erol Yıldırım, Erzurum  
Hamit Serdar Başbuğ, Kars  
Hamit Sırrı Ketten, Kahramanmaraş  
Hatice Kaya, İstanbul  
Hülya Çakmur, Kars  
Hüseyin Üstün, Kars  
Kahraman Ülker, İstanbul  
Kanat Özışık, Kars  
Nergiz Hüseyinoğlu, Kars  
Özcan Keskin, İstanbul  
Özge İdem Karadağ, Kayseri  
Şahin Kahramanca, Kars  
Turgut Anuk, Kars  
Turgut Aydın, İstanbul  
Uğur Keklikçi, Diyarbakır  
Yasemin Kılıç Öztürk, Konya  
Yüksel Kıvrak, Kars  
Zeliha Yazar, Kars

## İletişim

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi  
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
36300 Kars, Türkiye  
Tel. 474 2251196  
Fax. 474 2251193  
E-mail. [edit.meddergi@gmail.com](mailto:edit.meddergi@gmail.com)  
Web. <http://194.27.41.48/meddergi/jvi.asp>

## Yayın Hizmetleri

*Tasarım ve Uygulama*  
BAYT Bilimsel Araştırmalar  
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.  
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay-Ankara  
Tel. (312) 431 30 62  
[www.bayt.com.tr](http://www.bayt.com.tr)

*Baskı*  
Miki Matbaacılık Ltd. Şti.  
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik-Ankara  
Tel. (312) 395 21 28

*Baskı Tarihi*  
18 Aralık 2015

## Kafkas Journal of Medical Sciences

*Kafkas Journal of Medical Sciences is the official academic publication of Kafkas University School of Medicine.*

<b>Founding Date</b>	: March 4, 2011
<b>Type of Publication</b>	: Peer reviewed journal
<b>Name of Journal</b>	: Kafkas Journal of Medical Sciences, Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
<b>Abbreviated Name</b>	: Kafkas J Med Sci
<b>Media of Distribution</b>	: Press and electronic
<b>Period of Publication</b>	: Three issues a year (April, August, December)
<b>Language</b>	: Turkish and English
<b>Contents of Journal</b>	: Articles concerning medical sciences such as original studies, short communi- cations, review articles, editorials, letters to the editor and translated articles et cetera are published.
<b>DOI number</b>	: A digital object identifier (doi) number is assigned to all articles accepted for publication.
<b>Manuscript Processing</b>	: Manuscript submission and review procedures are performed online at <a href="http://194.27.41.48/meddergi/jvi.asp">http://194.27.41.48/meddergi/jvi.asp</a>

## Indexed in

TÜBİTAK-ULAKBİM  
Türkiye Atıf Dizini  
Türk Medline

## Administration

**Prof. Dr. Sadık Ardiç** (Owner)  
**Prof. Dr. Ümit Yener Tekdoğan** (Publishing Manager)

## Editorial Board

Editor

**Associate Prof. Dr. Nergiz Hüseyinoğlu**

Associate Editors

**Associate Prof. Dr. Kahraman Ülker**  
**Assist. Prof. Dr. Mert Ali Karadağ**  
**Assist. Prof. Dr. Ayşe Nur Yeksan**  
**M.D. Dr. Serkan Özben**

Redaction Board

**Assist. Prof. Dr. Yaran Koban**  
**Assist. Prof. Dr. Serhat Tunç**

Former Editors

**Prof. Dr. Bahattin Balcı** (2011–2012)  
**Associate Prof. Dr. Kahraman Ülker** (2013–2014)

## Advisory Board (December 2015)

Adnan Özçetin, Düzce  
Altan Atakan Özcan, Adana  
Ayşe Güler Okyay, Hatay  
Bahar Kandemir, Konya  
Binali Çatak, Kars  
Burak Yücel, Kayseri  
Burhan Engin, İstanbul  
Cantürk Çapık, Erzurum  
Cem Azılı, Ankara  
Çağlar Bülent Bilgin, Kars  
Demet Ünalın, Kayseri  
Derya Atik, Osmaniye  
Emine Derviş, İstanbul  
Erol Yıldırım, Erzurum  
Hamit Serdar Başbuğ, Kars  
Hamit Sırrı Ketten, Kahramanmaraş  
Hatice Kaya, İstanbul  
Hülya Çakmur, Kars  
Hüseyin Üstün, Kars  
Kahraman Ülker, İstanbul  
Kanat Özışık, Kars  
Nergiz Hüseyinoğlu, Kars  
Özcan Keskin, İstanbul  
Özge İdem Karadağ, Kayseri  
Şahin Kahramanca, Kars  
Turgut Anuk, Kars  
Turgut Aydın, İstanbul  
Uğur Keklikçi, Diyarbakır  
Yasemin Kılıç Öztürk, Konya  
Yüksel Kıvrak, Kars  
Zeliha Yazar, Kars

## Correspondence

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi  
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
36300 Kars, Turkey  
Phone. +90 474 2251196  
Fax. +90 474 2251193  
E-mail. [edit.meddergi@gmail.com](mailto:edit.meddergi@gmail.com)  
Web. <http://194.27.41.48/meddergi/jvi.asp>

## Publication Services

*Graphic Design*

BAYT Bilimsel Araştırmalar  
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.  
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay-Ankara, Turkey  
Phone. +90 312 431 30 62  
[www.bayt.com.tr](http://www.bayt.com.tr)

*Printing*

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.  
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik-Ankara, Turkey  
Phone. +90 312 395 21 28

*Printing Date*

December 18, 2015

## İçindekiler / Contents

### ARAŞTIRMA YAZISI / ORIGINAL ARTICLE

- Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Gören Hastaların Algıladıkları Çevresel Stresörler**..... 81  
Perception of Environmental Stressors by Critical Care Patients Treated in Cardiovascular Surgery Intensive Care Unit  
*Yeşim Yaman Aktaş, Neziha Karabulut, Durdane Yılmaz, Ayşe Sevede Özkan*  
doi: 10.5505/kjms.2015.29591
- Evaluation of Farmers' Knowledge-Attitude-Practice About Zoonotic Diseases in Kars, Turkey** ..... 87  
Kars İlinde Çiftçilerin Zoonotik Hastalıklara Yönelik Bilgi-Tutum-Davranışlarının Değerlendirilmesi  
*Hülya Çakmur, Leyla Akoğlu, Esra Kahraman, Mustafa Atasever*  
doi: 10.5505/kjms.2015.83436
- Cerrahi Hastalarda Düşme Riski**..... 94  
Risks of Falling in Surgical Patients  
*Zeynep Karaman Özlü, Ayşegül Yayla, Nadiye Özer, Kenan Gümüş, Semra Erdağı, Zeynep Kaya*  
doi: 10.5505/kjms.2015.19870
- Rize İli Akciğer Kanseri Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri** ..... 100  
Epidemiological and Clinical Characteristics of Lung Cancer Patients at the City of Rize  
*Yasin Sayıcı, Fatih Demircioğlu, Fatih Göksel, Savaş Karyağar, Aziz Gümüş*  
doi: 10.5505/kjms.2015.59455
- Preoperatif Kırmızı Küre Dağılım Genişliği ile Mide Kanseri Ameliyat Sonrası Erken Dönem Ölüm İlişkisi** ..... 105  
The Relation Between Preoperative Red Cell Distribution Width and Early Postoperative Mortality in Patients with Gastric Cancer  
*Gülşay Özgehan, Ali Cihat Yıldırım, Gökşen İnanç İmamoğlu, Turgut Anuk, Hakan Güzel, İsmail Emre Gökçe, İsmail Burak İrem, Saygı Gülkan*  
doi: 10.5505/kjms.2015.32657
- DERLEME / REVIEW**
- Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis**..... 109  
Endometrioziste Yeni Medikal Tedavi Yöntemleri  
*Gülsüm Uysal, Fulya Çağlı, Hüseyin Aksoy, Ülkü Aksoy, Başak Cingilloğlu, Eda Karakılıç, Gökhan Açmaz*  
doi: 10.5505/kjms.2015.24572
- OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- Phyto Contact Dermatitis Caused by Ranunculus Damascenus: A Case Report**..... 120  
Ranunculus Damascenus'un Neden Olduğu Fito Kontakt Dermatit: Bir Olgu Sunumu  
*Ömer Elmas, Okan Kızılyel, Mahmut Sami Metin, Handan Bilen, Mustafa Atasoy*  
doi: 10.5505/kjms.2015.45087
- Frontal Sinus Osteoma with Orbital Extension: A Case Report**..... 123  
Orbital Uzanım Gösteren Frontal Sinus Osteomu: Bir Olgu Sunumu  
*Alper Mete, Halil Hüseyin Çağatay, Can Pamukçu, Sabit Kimyon, Metin Ekinci, Duçem Mete, Nihan Eryeğen*  
doi: 10.5505/kjms.2015.25633

# Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Gören Hastaların Algıladıkları Çevresel Stresörler

Perception of Environmental Stressors by Critical Care Patients Treated in Cardiovascular Surgery Intensive Care Unit

Yeşim Yaman Aktaş<sup>1</sup>, Nezih Karabulut<sup>2</sup>, Durdane Yılmaz<sup>3</sup>, Ayşe Sevede Özkan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Giresun; <sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum; <sup>3</sup>On Dokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Samsun; <sup>4</sup>Medical Park Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ordu

## ABSTRACT

**AIM:** To determine the environmental stressors perceived by patients treated in cardiovascular surgery intensive care unit.

**METHODS:** This study was a descriptive research. The sample of the study consisted of the cardiovascular surgery intensive care unit patients (n=75) treated between October 2013 and January 2014. The data was collected using "Patient Questionnaire" developed by the researchers and "Intensive Care Unit Environmental Stressor Scale (ICUESS)". The data was analyzed using percentage, mean, standard deviation, t test and Mann-Whitney U test.

**RESULTS:** Pain, sleeplessness, loss of privacy and missing her/his partner were the main stressors determined in the study. The mean ICUESS score was 86.70±2.73 and age, gender, marital status and educational level did not affect the score (p>0.05).

**CONCLUSION:** Pain, sleeplessness, loss of privacy and missing her/his partner were the main stressors perceived by the patients treated in the intensive care unit. However, perceived stress levels are lower than the general averages.

**Key words:** environmental impacts; cardiovascular surgical procedure; critical care

## ÖZET

**AMAÇ:** Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların algıladıkları çevresel stresörleri belirlemek.

**YÖNTEM:** Bu çalışma tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırmanın örneklemini Ekim 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 75 hasta oluşturmuştur. Araştırmada veriler araştırmacı tarafından geliştirilen "Hasta Tanıtım Formu" ve "Yoğun Bakım Ünitesinde Çevresel Stresörler Ölçeği" kullanılarak toplandı. Veriler yüzdelik, ortalama, standart sapma, t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi.

**BULGULAR:** Araştırmada sırasıyla ağrı, uyuyamama, mahremiyetin kaybı ve eşini özleme en önemli stresörler olarak saptandı. Çevresel stres ölçek puan ortalaması 86.70±2.73'tü ve bu puan yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumundan etkilenmiyordu (p>0.05).

**SONUÇ:** Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların algıladıkları çevresel stresörler ağrı, uyuyamama, mahremiyetin olmaması, ve eşini özlemedir. Ancak, algılanan stres düzeyi genel ortalamadan düşüktür.

**Anahtar kelimeler:** çevresel etkiler; kalp damar cerrahisi; yoğun bakım

## Giriş

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) kritik hastaların izlenerek yaşam fonksiyonlarının desteklendiği ve bakım ekibi tarafından özel tedavi yöntemlerinin uygulandığı modern cihazlarla donatılmış ünitelerdir<sup>1,2</sup>. Yoğun bakım ünitelerinde hasta takibi, tanı ve tedavi uygulamaları ve teknolojideki gelişmelere paralel olarak yaşamı tehdit eden hastalıkların tedavi olanakları artmış, ancak yoğun bakım ortamında kaldıkları süre içinde kritik hastalar olumsuz çevresel stresörlere maruz kalmışlardır<sup>3-5</sup>.

Mekanik ventilasyon desteğinde takip edilen kritik hastalarda sedasyon ve ağrı yönetimi yoğun bakım tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde hastaların yatış süresinin uzaması ve sedasyon uygulaması hastaların bilinç durumlarını olumsuz yönde etkilemekte ve stresli deneyimler yaşanmasına neden olabilmektedir<sup>6</sup>. Literatür incelendiğinde, yoğun bakım ortamının hastalar üzerinde stresli deneyimler ve kabuslar yaşanması, iletişim yetersizliği, beden fonksiyonlarının kaybı konforun bozulması, çevresel stres ve yalnızlık hissi gibi durumların

yaşanması nedeniyle travmatik bir yaşam deneyimi olarak görüldüğü belirtilmektedir<sup>6-11</sup>. Strahan ve Brown ise çalışmalarında yoğun bakım ortamında hastaları tehdit eden durumları fiziksel stresörlere yanıt olarak uyku bozuklukları, susuzluk ve ağrı; çevresel stresörlere yanıt olarak gece-gündüz ayırımını yapamama, hareket kısıtlılığı ve cihazlara bağlı olma; psikolojik stresörlere yanıt olarak bilişsel fonksiyonlarda bozulma, kaygı ve korku; endotrakeal tüp nedeniyle iletişim güçlükleri yaşanması olarak tanımlamışlardır<sup>12</sup>.

Yoğun bakım ünitesinde hastalık süreci ya da yoğun bakım ünitesinin ortamı ile ilişkili olumsuz deneyimlerin hastanın iyileşme ve rehabilitasyon süreci üzerine önemli etkileri vardır<sup>13</sup>. Literatür incelendiğinde, yoğun bakım ünitelerinde olumsuz ve stresli deneyimlerin hastaların iyileşme süreçlerini ve psikolojik iyilik durumlarını olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmiştir<sup>14-16</sup>. Örneğin, Rattray ve arkadaşları yoğun bakım ünitesini deneyimleyen hastalarda (n=103) bir çalışma yaptı. Çalışmada; taburculukta anksiyete, depresyon ve post-travmatik stres durumunu incelendi ve hastaların yoğun bakım algıları ile psikolojik durumları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı<sup>15</sup>.

Hemşirelik tüm yaş gruplarında sağlığın iyileştirilmesine ve kaliteli bakımın sağlanmasına yönelik toplumsal gereksinimleri karşılayan bir meslektir<sup>17</sup>. Yoğun bakım ünitelerinde stresörleri en aza indirmek ve stresle baş etme yöntemleri geliştirebilmek için öncelikle yoğun bakım ortamındaki stresörlerin tanımlanması gerekmektedir ve yoğun bakım hemşireleri bu stresörlerin tanımlanmasında önemli bir yere sahiptir<sup>13</sup>. Ülkemizde yoğun bakım ortamında tedavi gören hastaların fiziksel bakım gereksinimleri en iyi şekilde karşılanmasına rağmen, hastaların yoğun bakım ünitesi ortamında hangi stresörlerle karşı karşıya kaldığı ve nasıl bir emosyonel durumda olduğu henüz çok fazla üzerinde durulan bir konu değildir. Bu çalışmada açık kalp ameliyatı olan hastaların yoğun bakım ünitesinde algıladıkları çevresel stresörleri belirlemek amaçlanmıştır.

## Yöntem

### Evren ve Örneklem

Araştırma, Ekim 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Ordu'da Medical Park Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Ünitesinde yürütüldü. Tanımlayıcı olarak planlanan araştırmanın evrenini Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) tedavi gördükten sonra Kalp Damar Cerrahisi Ünitesine gönderilen 87 hasta oluşturdu.

Araştırmada örneklem seçimine gidilmeyip tüm evrene ulaşılması hedeflendi. Ancak, araştırmaya katılmayı kabul eden, 24-72 saat YBÜ'de tedavi gören ve mekanik ventilasyon deneyimi olan 75 hasta ile çalışma tamamlandı.

İletişimi engelleyen nörolojik ve/veya psikotik bozukluğu olan, 72 saatten uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalan (üç günden fazla yoğun bakım ünitesinde kalan hastalarda yoğun bakım sendromu gelişebileceğinden) ve daha önce yoğun bakım deneyimi olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

### Veri Toplama Araçları

Veriler hastaların sosyo-demografik özelliklerine ilişkin sekiz sorudan oluşan "Hasta Tanıtım Formu" ve "Yoğun Bakım Ünitesinde Çevresel Stresörler Ölçeği" kullanılarak toplandı.

*Hasta Tanıtım Formu:* Literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanan ve hastaların sosyo-demografik özelliklerini (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hali, mevcut kronik hastalıklar, tanı yapılan ameliyat türü ve daha önce yoğun bakım deneyimi yaşama durumu) belirleyen sekiz sorudan oluşmaktadır<sup>3,10,13,18</sup>.

*Yoğun Bakım Ünitesinde Çevresel Stresörler Ölçeği:* Bu ölçek, Ballard tarafından 1981 yılında yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların algıladıkları stresörleri tanımlamak amacıyla geliştirilmiş ve 1989 yılında Cochran ve Ganong tarafından revize edilmiştir<sup>19,20</sup>. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması Aslan tarafından yapılmış, Cronbach alfa değeri 0.94 olarak saptanmıştır<sup>21</sup>. Bu çalışmada ise ölçeğin iç tutarlılık katsayısı Cronbach alfa değeri 0.92 olarak saptandı.

Dörtlü likert tipindeki ölçek 42 maddeden oluşmaktadır. Hastanın yoğun bakım ünitesinde algıladığı stresörü tanımlamak üzere hazırlanmış maddeler; "1-Hiç etkilemez (1 puan)", "2-Çok az etkiler (2 puan)", "3-Sıklıkla etkiler (3 puan)" ve "4-Çok fazla etkiler (4 puan)" şeklinde değerlendirilmektedir. Ölçekten alınabilecek en düşük toplam puan 42 ve en yüksek toplam puan 168'tir. Ölçekten alınan yüksek puan yoğun bakımda algılanan çevresel stresörlerin hastaları olumsuz yönde etkilediğini gösterir.

### Verilerin Toplanması

Veriler, yüz yüze görüşme yöntemi ile araştırmacılar tarafından toplandı. Her bir hasta ile görüşme yaklaşık 15-20 dakika sürdü. Veri toplama araçları

uygulanmadan önce hastalara araştırmacılar tarafından çalışmanın amacı açıklandı, araştırmaya katılma ya da katılmama konusunda zgr oldukları ve araştırmada isim belirtmeyecekleri konusunda bilgi verilerek gizlilik ilkesine uyuldu. Ayrıca hastaların sözel onamları alındı. Araştırmanın yapılabilmesi için ilgili kuruma çalışmanın amaç ve kapsamını içeren bilgi formu ile yazılı başvuruda bulunularak gerekli izinler alındı. Çalışma süresince Helsinki bildirgesi ilkelerine uyuldu.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Science for Windows) 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı değişkenler ortalama ve yüzdelik değerlerle sunuldu. Grup içi dağılımların normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Sosyo-demografik özelliklere göre oluşturulan gruplar (cinsiyet, medeni durum vb.) arası karşılaştırmalar normal dağılımlar için t testi ve normal olmayan dağılımlar için Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Araştırma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması  $62.20 \pm 1.24$  (27- 85) yıl olup, katılımcıların yaklaşık %43' 65 yaşından büyüktür. Katılımcıların % 56'sı erkek, %44' kadın, %89,3' evli, %73,4' ilkokul ve daha düşük düzeyde eğitime sahipti. Hastaların %76'sının kronik hastalığı vardı. Araştırmada yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumunun ölçek toplam puan ortalamasını anlamlı düzeyde etkilemediği (Tablo 1) saptandı ( $p > 0.05$ ).

Yoğun bakım nitesi çevresel stresörler leği toplam puan ortalaması  $86.70 \pm 2.73$  bulundu. En önemli stresörler sırasıyla ağrı, uyuyamama, mahremiyetin olmaması (gizliliğin olmaması) ve erkek ve kadınların aynı odada kalmaları olarak saptandı. Düşük düzeyde stresör olarak algılanan faktörler ise sırasıyla doktor ve hemşireler tarafından sık aralıklarla fiziksel muayene yapılması, hemşirelerin cihazları hastalardan daha yakın izlemeleri, sık kan basıncı ölçülmesi, çalışanların yüksek sesle konuşmaları ve telefon sesini duymak (telefonun alması) olarak belirlendi (Tablo 2).

### Tartışma

Hastalar için stresli, gürültülü ve bilinmeyen bir ortam olarak ifade edilen yoğun bakım ünitelerinde hastaların iyileşme süreçlerini etkileyen çeşitli fiziksel ve psikolojik

stresörler tanımlanmış, ancak kritik hastaların bakım gereksinimlerinin karşılanmasında psikolojik stresörler yerine daha çok fizyolojik stresörler üzerinde durulmuştur<sup>3,5</sup>. Ayrıca yoğun bakım ünitesindeki hastaların durumunun yaşamsal olması ve bilinç düzeyindeki değişiklikler nedeniyle fizyolojik gereksinimler ön planda olurken, psikolojik gereksinimlerin ihmal edilebildiği görülmüştür<sup>14</sup>. Oysa hemşirelik hastayı fiziksel, psikolojik ve sosyal yönleriyle bütün olarak ele alan teori ve uygulamaya dayalı bir meslektir<sup>22</sup>. Yoğun bakım ortamı hastalar için stresli ortamlardır, dolayısıyla yoğun bakım sürecinde korku, stres, kaygı, depresyon ve olumsuz sağlık davranışlarına neden olabilecek stresörlerin belirlenmesi, hastaların bakım gereksinimlerinin değerlendirilmesinde önemlidir<sup>3,23</sup>. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların bütüncül yaklaşımla sağlık bakım gereksinimleri karşılanmalıdır.

**Tablo 1.** Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların algıladıkları çevresel stresör puanına sosyo-demografik özelliklerin etkisi

	Total lek Puanı $\pm$ SS	p değeri
27-65 yaş	89,20 $\pm$ 2,66	0,361*
66 yaş üstü	83,34 $\pm$ 2,82	
Kadın	92,21 $\pm$ 22,15	0,112*
Erkek	82,38 $\pm$ 30,33	
Evli	86,59 $\pm$ 2,82	0,712**
Bekar	87,62 $\pm$ 1,85	
İlkokul ve altı	85,30 $\pm$ 2,67	0,466*
Ortaokul ve üzeri	90,55 $\pm$ 2,90	

\*t testi; \*\*Mann-Whitney U testi

**Tablo 2.** Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların algıladıkları çevresel stresör faktörler

En ağrı stresör olarak algılanan faktörler	$\bar{X}$ (SS)
Ağrı olması	2.94 (1,21)
Uyuyamamak	2.73 (1,15)
Mahremiyetin olmaması (gizliliğin olmaması)	2.48 (1,28)*
Eşini zlemek	2.48 (1,27)*
Erkek ve kadınların aynı odada kalmaları	2.44 (1,37)
Hafif stresör olarak algılanan faktörler	$\bar{X}$ (SS)
Sık aralıklarla fiziksel muayene yapılması	1,41 (0,79)
Hemşirelerin cihazları hastalardan daha yakın izlemeleri	1,54 (0,87)
Sık kan basıncı ölçülmesi	1,56 (0,85)
Çalışanların yüksek sesle konuşmaları	1,61 (0,98)
Telefon sesini duymak (telefonun alması)	1,64 (0,96)

Hastaların ölçek toplam puan ortalamasının  $86,70 \pm 2,73$  olması, hastaların genel olarak algıladıkları stres düzeylerinin ortalamasının altında olduğunu göstermektedir. Yoğun bakım ünitesinde hastalar ve hemşireler tarafından algılanan stresörlerin tanımlandığı benzer bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde çevresel stresörler ölçeği kullanılmış, hastaların ölçek toplam puan ortalaması  $120,88 \pm 20,7$  olarak bulunmuş ve bizim çalışma bulgularımıza göre hastaların algıladıkları stres düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>13</sup>. Bu sonuç, YBÜ’de tedavi gören hastaların düşük düzeyde de olsa stres deneyimlediklerini göstermektedir.

Bu çalışmada yoğun bakım hastaları tarafından algılanan en önemli stresörün ağrı olduğu saptanmıştır. Çalışma bulgularımıza benzer şekilde literatürde yer alan çalışmalarda da algılanan en büyük stresörlerden birinin ağrı olduğu belirtilmektedir<sup>13,18,20</sup>. Hweidi ise çalışmasında yoğun bakım hastalarının algıladığı stresörleri incelemiş ve hastalar tarafından ifade edilen en önemli ikinci stresörün ağrı olduğunu saptamıştır<sup>3</sup>.

Yoğun bakım ünitelerinde bakım gerektiren hastalığın neden olduğu ağrının yanı sıra çeşitli amaçlarla kullanılan kateterler, drenler, non- invaziv ve invaziv ventilasyon uygulama yöntemleri, tedavi ve bakım girişimleri, aspirasyonlar, pansuman değişimleri, pozisyon değişiklikleri, rehabilitasyon uygulamaları hastalarda ağrıya neden olan faktörler olarak daha önceki çalışmalarda belirlenmiştir<sup>24,25</sup>. Ağrı, yoğun bakım hastaları için önemli bir fizyolojik stresör olduğundan yeterli ağrı yönetimi önemlidir ve etkili bir ağrı yönetimi sağlanmadığında ağrıya bağlı fizyolojik, metabolik ve davranışsal yanıtlar oluşmaktadır<sup>5,26</sup>. Ağrılı uyarıları takiben endojen katekolamin salınımı artar, uyku bozukluğu, anksiyete ve deliryum gelişebilir<sup>26,27</sup>. Bu nedenle yoğun bakım hemşireleri tarafından etkili bir ağrı yönetiminin sağlanması kaliteli bir bakımın sunulması ve hastaların konfor düzeyinin artırılmasında yararlı olabilir.

Uyku yoksunluğu, yoğun bakım hastalarının çoğunda hastalıkların uzamasına, iyileşmenin gecikmesine ve konfüzyona neden olan önemli bir stresördür<sup>28</sup>. Bizim çalışmamızda da uyku bozukluğu önemli bir stresör olarak saptandı. Literatürde yer alan benzer çalışmalarda da uyku yoksunluğu hastalar tarafından algılanan stresörler arasında üçüncü sırada yer almıştır<sup>3,13</sup>. Granja ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %41’inin yaygın uyku sorunları yaşadığı, bu hastaların %38’inin uyku sorunları nedeniyle konsantre olmada güçlük yaşadığı ve %36’sının son olayları hatırlamada güçlük yaşadığı belirtilmiştir<sup>29</sup>.

Yüksek ve tanıdık olmayan sesler, 24 saat yanan ışıklar, kötü kokular, aileden ayrılma, mahremiyetin olmaması, rutin tedaviler ve ağrı yoğun bakım hastalarında uyaran fazlalığına ve uyku yoksunluğuna neden olur<sup>3,13,20,28</sup>. Ayrıca telefon sesinin yoğun bakım ortamında uyku bozukluğuna neden olabilecek faktörler arasında olduğu ifade edilmekle birlikte, bu çalışmada telefonun çalması hastalar tarafından algılanan en düşük stresör olarak bulunmuştur<sup>28</sup>. Çalışma bulgularımıza benzer şekilde Hweidi çalışmasında telefon sesinin hastalar tarafından en düşük stresör olarak algılandığını belirtmişti<sup>3</sup>. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar aile üyelerinden uzak ve yabancı bir ortamda bulunmaları nedeniyle psikolojik yoksunluk yaşayabilmektedir. Çalışmamızda hastaların telefon sesini düşük düzeyde stresör algulamalarında, hastaların aile üyelerinden birisinin arayabileceği beklentisi yaşamalarıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada hastalar tarafından algılanan önemli diğer stresörler ise eşini özleme ve erkek ve kadınların aynı odada kalmaları olarak bulunmuştur. Dolayısıyla hastalar psikolojik faktörleri önemli düzeyde stresör olarak algılamaktadır. Hweidi ve So ile Chan yaptıkları çalışmalarında psikolojik stresörlerden “eşini özleme” başlıklı stresörün puan ortalamasını sırasıyla 1.28 ve 1.00, “erkek ve kadınların aynı odada kalmaları” başlıklı stresörün puan ortalamasını ise 0.78 ve 2.39 saptamıştır<sup>3,13</sup>. Sözü edilen araştırmada psikolojik stresörlerin hastalar tarafından düşük düzeyde stresör olarak algılandığı görülmektedir ve çalışma bulgularımızdan farklılık göstermektedir. Çalışma bulgularımızdan farklı olarak Nelson ve arkadaşları çalışmalarında yoğun bakım ünitesindeki hastaların %55-75’inin ağrı, uyku bozukluğu, açlık ve susuzluk gibi sorunlar yaşadığını belirlemiştir<sup>30</sup>.

Simini hastaların yoğun bakımı nasıl algıladıklarını araştırdığı çalışmada, yoğun bakım ünitesinde ağrı, gü-rültü, uykusuzluk, susuzluk, açlık, sıcak ya da soğuk, fiziksel kısıtlanma, güneş ışığının yokluğu gibi fizyolojik stresörlerden yakındıklarını bulmuştu<sup>31</sup>. Sözü edilen çalışmalardan farklı olarak kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların algıladıkları stresörlerin incelendiği bu çalışmada psikolojik faktörlerin önemli bir stresör olarak algılandığı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak; çalışmada yer alan hastaların çoğunluğunun 60 yaş üzerinde olması, yoğun bakım ünitesinde kendilerini yalnız hissetmeleri ve ziyaretçi kısıtlaması nedeniyle eşlerini görememeleri olarak düşünülmektedir.



Bu çalışmada, en düşük çevresel stresörler doktor ve hemşireler tarafından sık aralıklarla fiziksel muayene yapılması, hemşirelerin cihazları hastaları izlediklerinden daha yakın izlemeleri, sık sık kan basıncı ölçülmesi, çalışanların yüksek sesle konuşmaları ve telefon sesini duyma olarak saptanmıştır. Çalışma bulgularımıza benzer şekilde, So ile Chan ve Hweidi'nin çalışmalarında telefon sesini duyma, hemşire ve doktorların yüksek sesle konuşmaları ve hemşirelerin monitörleri, hastaları izlediklerinden daha yakın izlemeleri gibi faktörlerin hastalar tarafından düşük düzeyde stresör olarak algılandığı belirtilmiştir<sup>3,13</sup>. Çalışmamızın da bu sonuçları doğrulaması hastaların fizyolojik sağlık durumlarını çevresel stresörlerden daha ön planda tutmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamızda yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumuna göre ölçeğin toplam puan ortalamasının değişmediği görüldü. Çalışma bulgularımıza benzer şekilde Hweidi ölçeğin toplam puan ortalaması ile cinsiyet arasında bir farklılık olmadığını saptamış, ancak eğitim düzeyi ile medeni durum arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur<sup>3</sup>. Aynı çalışmada bekar ve eğitim düzeyi düşük hastaların, evli ve eğitim düzeyi yüksek olan hastalara göre daha yüksek ölçek puan ortalamasına sahip oldukları ve algıladıkları çevresel stresörlerin yüksek olduğu belirtilmişti. Ayrıca hastaların yaşları arttıkça algıladıkları stres düzeylerinin yüksek olduğu ifade edilmişti. Durna ve arkadaşlarının çalışmasında ise koroner yoğun bakım ünitesinde miyokart enfarktüsü geçiren hastaların kişisel özellikleri ile stresörler karşılaştırıldığında medeni durum, eğitim durumu, gelir durumu, tanı konma ve yoğun bakım ünitesinde kalma süresi, yaş ve meslek açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştı<sup>23</sup>. Araştırma sonuçlarımız bu çalışma bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Hastaların algıladıkları en önemli stresörlerin azaltılmasına yönelik hastaların ağrı düzeylerinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi ve ağrı yönetiminin sağlanması, uyku yoksunluğunu gidermeye yönelik yoğun bakım ünitesinde gürültünün ve ışıklandırmanın azaltılması, gece lambalarının kullanılması, ekibin diğer üyeleri ile iletişime geçilerek hastanın uykusunu bölmeyecek bir tedavi planının oluşturulması, hastanın uyku saatinde sadece zorunlu hemşirelik girişimlerinin uygulanması ve hastalara uygulanan tedavi ve bakım uygulamaları ile ilgili bilgi verilmesi önerilebilir. Psikolojik stresörlerin azaltılmasına yönelik terapötik dokunmanın kullanılması, ziyaret saatlerinin oluşturulması ve mahremiyetin korunması

sağlanabilir. Bununla beraber, hasta ve ailesine verilecek olan fiziksel, sosyal ve psikolojik rehabilitasyonda tüm yoğun bakım ekibinin işbirliği içerisinde olması önerilebilir.

### **Araştırmanın Sınırlılıkları**

Bu çalışmada bir özel hastanenin Kalp Damar Cerrahisi Ünitesinde tedavi gören ve daha önce yoğun bakım deneyimi olmayan hastaların yer alması sınırlılık kabul edildi. Bu nedenle elde edilen sonuçlar sadece örnekleme alınan hastalara genellenebilir.

### **Sonuç**

Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların algıladıkları çevresel stresörler ağrı, uyuyamama, mahremiyetin olmaması, ve eşini özlemidir. Ancak, algılanan stres düzeyi genel ortalamadan düşüktür.

### **Kaynaklar**

1. Eşer İ, Khorshid L, Demir Y. Yoğun bakım hemşirelerinde eleştirel düşünme eğilimi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007; 11: 13-22.
2. Kompanje EJO. The worst is yet to come. Many elderly patients with chronic terminal illness will eventually die in the emergency department. Intens Care Med 2010; 36: 732-4.
3. Hweidi IM. Jordanian patients' perception of stressors in critical care units: A questionnaire survey. Int J Nur Stud 2007; 44: 227-35.
4. Rattray J, Johnston M, Wildsmith JA. The intensive care experience: development of the ICE questionnaire. J Adv Nurs 2004; 47: 64-73.
5. Rotondi A, Chelluri L, Sirio C, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. Crit Care Med 2002; 30: 746-52.
6. Samuelson KAM, Lundberg D, Fridlund B. Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients. Nurs Crit Care 2007; 12: 93-104.
7. Johansson L, Fjellman-Wiklund A. Ventilated patients' experiences of body awareness at an intensive care unit. Adv Physiother 2005; 7: 154-61.
8. Karlsson V, Bergbom I, Forsberg A. The lived experiences of adult intensive care patients who were conscious during mechanical ventilation: a phenomenological-hermeneutic study. Intensive Crit Care Nurs 2012; 28: 6-15.
9. Fredriksen SD, Ringsberg KC. Living the situation stress-experiences among intensive care patients. Intensive Crit Care Nurs 2007; 23: 124-31.

10. Samuelson KAM. Unpleasant and pleasant memories of intensive care in adult mechanically ventilated patients-findings from 250 interviews. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27: 76-84.
11. Almerud S, Alapack RJ, Fridlund B, et al. Of vigilance and invisibility-being a patient in technologically intense environments. *Nurs Crit Care* 2007; 12: 151-8.
12. Strahan EHE, Brown RJ. A qualitative study of the experiences of patients following transfer from intensive care. *Intensive Crit Care Nurs* 2005; 21: 160-71.
13. So HM, Chan DSK. Perception of stressors by patients and nurses of critical care units in Hong Kong. *Int J Nur Stud* 2004; 41: 77-84.
14. Rattray JE, Hull AM. Emotional outcome after intensive care: literature review. *J Adv Nurs* 2008; 64: 2-13.
15. Rattray J, Crocker C, Jones M, et al. Patients' perceptions of and emotional outcome after intensive care: results from a multicentre study. *Nurs Crit Care* 2010; 15: 86-93.
16. Ringdal M, Plos K, Ortenwall P, et al. Memories and health-related quality of life after intensive care: a follow-up study. *Crit Care Med* 2010; 38: 38-44.
17. Chan DSK. Development of an innovative tool to assess hospital learning environments. *Nurs Educ Today* 2001; 21: 624-31.
18. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, et al. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intens Care Med* 1999; 25: 1421-26.
19. Ballard KS. Identification of environmental stressors for patients in a surgical intensive care unit. *Issues in Mental Health Nursing* 1981; 3: 89-108.
20. Cochran J, Ganong LH. A comparison of nurses' and patients' perceptions of intensive care unit stressors. *J Adv Nurs* 1989; 14: 1038-43.
21. Aslan F. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların algıladıkları çevresel stresörler: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Yüksek lisans tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
22. Ünver V. Yoğun bakım ünitesinde hastası olan ailelerin gereksinimlerinin saptanması. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2003; 7: 75-81.
23. Durna Z, Can G, Özcan Ş. Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda koroner yoğun bakım stresörlerinin ve stres düzeylerini etkileyen faktörlerin saptanması. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 1997; 1: 25-31.
24. Badır A, Aslan FE. Yoğun bakım ünitelerinde çok konuşulan bir sorun: Ağrı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2003; 7: 100-8.
25. Hewitt J. Psycho- affective disorder in intensive care units: a review. *J Clin Nurs* 2002; 11: 575-84.
26. Lee K, Oh H, Suh Y, et al. Patterns and clinical correlates of pain among brain injury patients in critical care assessed with the critical care pain observation tool. *Pain Manag Nurs* 2013; 14: 259-67.
27. Dikmen Y. Mekanik Ventilasyon-Klinik Uygulama Temelleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012: 171-85.
28. Dedeli Ö, Akyol AD. Yoğun bakım hastalarında psikososyal sorunlar. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2008; 12: 26-32.
29. Granja C, Lopes A, Moreira S, et al; JMIP Study Group. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care* 2005; 9: 96-109.
30. Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med* 2001; 29: 277-82.
31. Simini B. Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999; 354: 571-2.

# Evaluation of Farmers' Knowledge-Attitude-Practice About Zoonotic Diseases in Kars, Turkey

*Kars İlinde Çiftçilerin Zoonotik Hastalıklara Yönelik Bilgi-Tutum-Davranışlarının Değerlendirilmesi*

Hülya Çakmur<sup>1</sup>, Leyla Akoğlu<sup>2</sup>, Esra Kahraman<sup>3</sup>, Mustafa Atasever<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kafkas University, Medical Faculty, Department of Family Medicine, Kars, Turkey; <sup>2</sup>Integrated State Hospital of Digor, Kars, Turkey;

<sup>3</sup>Family Health Care Center of Kocaköy Digor, Kars, Turkey; <sup>4</sup>Kafkas University, Veterinary Faculty, Kars, Turkey

## ABSTRACT

**AIM:** Zoonotic diseases constitute the majority of the community acquired infections. For the prevention of emerge and spread of the zoonotic diseases, providing information and behavioral training have important roles. The purpose of this study is to determine the knowledge, attitude and practice of Turkish livestock farmers in Digor, Kars.

**METHODS:** This cross-sectional, single center, prospective survey was conducted with 151 farmers. A survey form consisting of 32 questions and a demographic evaluation data form consisting of 10 questions were used to investigate eight zoonotic diseases diagnosed commonly in the region.

**RESULTS:** The results of the study showed that the sufficient knowledge level percentage of livestock farmers are very low (21.9%), 87.8% of farmers had the appropriate equipment regarding protection from zoonotic diseases; but 48.1% of the farmers couldn't totally reflect this knowledge and attitude on their practices. A statistically significant positive difference was determined between high education level and knowledge. Also, statistically significant positive difference was determined between fewer number of children and right attitude. Practices of participants with high monthly income were statistically favorable.

**CONCLUSION:** In this research which was planned as a preliminary study, it was observed that it is necessary to provide training which is informative and which may insure a change in the practices regarding zoonotic diseases for the same individuals.

**Key words:** agricultural worker's diseases; demography; information display; zoonotic diseases

## ÖZET

**AMAÇ:** Zoonoz hastalıklar, toplum kökenli enfeksiyonların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların oluşum ve yayılımının önlenmesinde, bilgilendirme ve davranışsal eğitimin rolü önemlidir. Bu çalışmanın amacı, Kars ili, Digor ilçesinde, çiftçilerin zoonoz hastalıklarla ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını incelemektir.

**YÖNTEM:** Kesitsel, tek merkezli ve prospektif olan bu çalışma 151 çiftçi ile yapılmıştır. Bölgede yaygın olarak tanı alan sekiz zoonoz hastalığa yönelik olarak hazırlanmış, 32 sorudan oluşan anket formu ve 10 sorudan oluşan demografik değerlendirme veri formu kullanılmıştır.

**BULGULAR:** Çalışma bulguları hayvancılıkla uğraşan çiftçilerin zoonoz hastalıklara ilişkin yeterli bilgi düzeyinin oldukça düşük olduğunu (%21,9), çiftçilerin %87,8'inin bu hastalıklardan korunmak için uygun donanımına sahip olduğunu, ancak %48,1'inin bu bilgi ve tutumu tümüyle davranışlarına yansıtmadıklarını göstermiştir. Yüksek öğrenim düzeyi ve bilgi arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır. Ayrıca, daha az sayıda çocuğu olan katılımcıların anlamlı ölçüde doğru tutumlarının olduğu gözlenmiştir. Aylık geliri yüksek olan katılımcıların davranışları, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde olumlu bulunmuştur

**SONUÇ:** Ön çalışma olarak planlanan bu araştırmada, aynı bireylere, zoonoz hastalıklara ilişkin bilgilendirici ve davranış değişikliği oluşturabilecek eğitim verilmesi gerektiği görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** tarım işçileri hastalıkları; demografi; bilgi sunumu; zoonozlar

## Introduction

Interactions between the living things living together are inevitable. Although it is compulsory to provide mutual benefit in interspecies relation for the continuity of life, once the balance is impaired the life is imperiled reciprocally. Zoonotic diseases are the most striking example which transferred between animals and persons in a natural way (*bacteria, parasite, fungi and virus*).

Woolhouse et al. noted that more than 700 human pathogens were considered zoonotic<sup>1</sup>. Zoonotic infections constitute 70% of the community acquired infections<sup>2</sup>. In the development of these diseases, the socio-cultural habits and socio-economic status

Yard. Doç. Dr. Hülya Çakmur, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, Tel. 0532 593 50 58 Email. hulyacakmur@gmail.com  
Geliş Tarihi: 18.06.2014 • Kabul Tarihi: 08.01.2015

have important effects. Poor countries are affected more from communicable and infectious diseases of which most are zoonotic and that the effects are more destructive<sup>3-5</sup>.

Zoonotic diseases harmful to animal health are not only important because of the economic losses affecting the meat, milk and wool products but also because of their effects on food safety<sup>6</sup>. The control of zoonotic agents is the first condition for safe food<sup>7</sup>. For this reason, Pan American Health Organization (PAHO) established a veterinary public health program almost a hundred years ago to slow down the high mortality and incidence rate, and to prevent the serious financial losses in international trade, both caused by zoonotic. By the member countries developing, implementing this program and assessing the policies, the food safety and preservation, prevention, control and eradication of zoonotic diseases were provided<sup>8</sup>. Turkey has not been a member of PAHO but became a member of United Nations Food and Agriculture Organization (FAO) in 1948<sup>9</sup>.

In the training of farmers regarding the zoonotic diseases the influence of the physician is emphasized<sup>10</sup>. A study in Colombia demonstrated that education led to behavioral changes among farmers, thus, allowing them to reduce occupational risks<sup>11</sup>. Eastern Anatolia is the region of Turkey in which animal husbandry are most extensive<sup>12</sup>. This study is planned to analyze the knowledge, attitude, and practice of the farmers regarding zoonotic diseases in Digor Town of Kars Province where agriculture and livestock are commonly practiced. Under the guidance of the findings to be obtained from this study, it is intended to provide a zoonotic diseases training for the farmers in the region.

## Methods

### Study Design

This epidemiological study was planned as single center, cross sectional and prospective. The reason for the study to be single centered is that training for the need regarding the zoonotic diseases in the same region according to the study findings was planned in advance. For this purpose, the study was conducted with 151 farmers in Digor town of Kars, between June-October 2013.

The study was conducted only with sheep, goat and cattle farmers. The poultry farmers were excluded from the study. As all the farmers had cats and dogs as a

necessity of natural life, hydatid diseases (echinococcus granulosus) and toxoplasmosis were also analyzed. The Kafkas University Medical Faculty Ethics Committee (protocol number: 050-99/38) approved the study, and all participants provided verbal informed consent. Data were collected through face-to-face interviews.

### Sample Size

The universe of the study consisted of all the farmers and livestock farmers in the town center. The total number of farmers in Kars Province was 1,464 (the universe of study) according to the 2001 Statistics of Animal Husbandry of Turkish Statistical Institute.<sup>13</sup> The sample size was calculated with Epi-Info Statcalc package 2000 program as 151 participants with 50% observation frequency, 10% deviation and 10% backup, in 95% confidence interval. The sample selection was made as non-random convenience.

### Knowledge - Attitude - Practice Evaluation

The knowledge, attitude, and practice evaluation was made with a survey form consisting of 32 questions in total which was prepared for eight zoonotic diseases (ten questions were about knowledge, eleven questions were about attitude and eleven questions were about practice). Questionnaire form was prepared in this coverage; "how these diseases are spread", "which equipment is necessary in protection, and "what's the correct behavior for protection in actual life?". In scoring, every question was considered as one value and the scores above mean value ( $\pm$ five) are determined as informed on the disease, to have correct attitude and an accurate practitioner<sup>14</sup>. As the baseline of the survey, the questionnaire form was applied on ten people.

### Interrogation of Demographic Characteristics

The socio-demographic characteristics of the participants were recorded at the same time with the evaluation form consisting of 10 questions. The entire study was conducted with the volunteers. It took one hour in average to complete all the forms for each individual. A second interview was made with the farmers whose demographic data were taken but who didn't allocate time to fill in the knowledge-attitude-practice survey due to their businesses. Therefore, the study was completed in a longer period than targeted. During data collection, the participants were asked "Do you want to have a training program on the subjects you do not know?" and all the participants were willing.

## Zoonotic Diseases

In this study, knowledge, attitude, and practice measurements were made for the most common eight diseases (*Anthrax, Brucellosis, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Rabies, Toxoplasmosis, Hydatid Disease, Giardiasis and Animal Tuberculosis*) in our country of the zoonotic diseases known to be approximately 800 around the world<sup>1,15</sup>. While the diseases were being analyzed, the disease was defined and the measurements were performed with the name known in the region or sometimes by not even using a name (not international name). What is intended here is to measure the actual knowledge of an individual about the disease, his/her attitude developed regarding the disease and the practices he/she implemented at the end. In this research which was planned as a preliminary study, the study was concluded by keeping the contact information of each participant confidential in a manner to ensure reaching the same individuals again regarding the training on zoonotic diseases.

## Statistical Analysis

SPSS (IP number: 194.27.41.6) software was used for the data analysis. Percentage, distributions, frequency, arithmetic means and standard deviation (SD) were examined as descriptive statistics. Pearson's chi-square and Fisher's exact tests were used in to compare variables. The threshold for statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

The study group ranged in age from 14 to 86 years old (mean:  $41.75 \pm 18.46$  years, 55% men). The percentage of illiterate subjects was 19.9%, while 21.2% of the subjects were literate without any schooling, and 33.8% had an elementary school education. It was determined that 73.5% of the participants were married. As there were no participants who were single with children and married, widow or divorced without children (Table 1), the average number of children was determined by eliminating the single individuals and the mean number of children was  $5.97 \pm 3.94$  (1-18).

The percentage of children involved in livestock works was 49.00%. From six individuals the necessary data could not be obtained. It was possible to assess the monthly income in 106 subjects and the median value was determined as 500 Turkish Liras (50-5000).

The percentage of subjects without health problems was 63.6%. The chronic diseases, hypertension, type-II diabetes mellitus and ischemic heart diseases, were

seen in 36.4% and in 12 subjects (7.94%) active brucellosis was identified. The median value of the number of animals owned by the people was 15 animals (1-700) and ovine and/or bovine were not distinguished. The ratio of those receiving state support for livestock was determined to be 20.50%.

The ratio of those who knew elaborately how these diseases infect and how to protect from these diseases was 21.9%. The ratio of farmers who knew rudely that humans might be infected from animals was 96.7%. It was determined that Brucellosis was heard by 88.1% of the participant, Anthrax by 80.8%, Rabies by 46.4%, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever by 27.8%, Hydatid Disease by 23.2%, Tuberculosis 20.5%, Toxoplasmosis and Giardiasis were heard by 0.7% of the participants (1 subject).

In the current study 87.8% of farmers had positive attitude, and 51.9% had positive practice. When the attitude and practices of the farmers regarding these diseases were assessed together, it was determined that 92.1% of the participants had an opinion that the animals should be regularly examined by the veterinarians against animal borne diseases, however only 35.8% of them practiced this.

Of the participants 98.7% stated that hands should be washed and 91.4% of the farmers expressed that they washed their hands. In addition, 92.1% of the

**Table 1.** Educational level and the marital status of the farmers participated in the study dealing with the knowledge, attitude and practice in regards of zoonotic diseases

Educational status	
Illiterate	30 (19.9)
Literate	32 (21.2)
Elementary School	51 (33.8)
Secondary School	23 (15.2)
High School	8 (5.3)
University	7 (4.6)
Marital Status	
Single	26 (17.2)
Married	111 (73.5)
Widow	12 (7.9)
Divorced	2 (1.3)

The data was presented with number (N) and percentage (%) values.

participants declared that they thought gloves should be used while contacting animals. The ratio of those using gloves was determined as 35.8%. In terms of using masks, 84.1% of the participants considered it as necessary but in practice, mask usage was observed as 6.6%, all of them were women and that they used their scarf as masks by closing their mouths. Regarding wearing water resistant boots during contact with animals, 89.4% of the farmers considered it as necessary but 42.4% of the farmers were wearing boots. The ratio of the participants who were thinking that they might be infected through a scar on the hand while contacting animals was 88.1%, and the ratio of farmers continuing to contact animals with a scar on their hand was determined to be 46.4%. In addition, 80.1% of the farmers knew that sick animal corpse should be buried deep. The ratio of those destroying the sick animal corpse by burying deep was identified to be 22.5% (Table 2).

Regarding boiling the milk, 84.8% of the subjects stated that the milk should be boiled, and the ratio of those consuming milk by boiling was 57.0%. The ratio of those who knew that cheese made of milk which was not boiled enough may cause diseases was 82.1%. The ratio of those making cheese from raw milk was 55.0%. The ratio of the farmers who knew eating raw meat might cause disease was 84.1%. The ratio of raw meat consumption was determined as 23.8%. The ratio of the participants who knew that animals like cats and dogs might cause diseases was 90.7%. The ratio of those preventing their children from contacting such animals was determined as 51.0% (Table 2).

The comparison of gender and age of the individuals (younger than 40 with 40 and elder) did not show significant differences of knowledge, attitude and practice regarding the animal borne diseases.

Reaching an educational level of a secondary school or higher significantly increased the knowledge level of the farmers ( $p < 0.05$ ), however their attitude and practice did not change significantly. Knowledge and attitude of the married or single participants were similar however, married participants were practicing more cautiously ( $p < 0.05$ ).

Although their knowledge level and practice did not change, farmers having  $< 5$  children had significantly more positive attitudes ( $p < 0.05$ ).

Monthly income did not affect the knowledge and attitude, however positive practice was more common among the farmers with higher incomes ( $p < 0.05$ ).

Health problems, number of the owned animals or being a child worker did not change the knowledge, attitude and practice regarding with the zoonotic diseases. However, farmers without a state support had significantly more positive practices (Table 3).

## Discussion

In this study; we determined that 51.9% of subjects practiced appropriately about zoonotic diseases. The strength of this study is that it is the first study conducted in Digor Town, Kars Province where 56.95% of the population lives in rural areas (the average percentage of the population living in rural areas is 22.72% nationwide)<sup>13</sup>.

Agriculture and animal husbandry are suited to Kars Province because of its geographic and climatic features and large rural population<sup>15</sup>. In the last thirty-five years, Turkey has lost the characteristics of an agricultural country<sup>16</sup>. Nevertheless, residents in rural areas still rely on agriculture and animal husbandry for their livelihoods, mostly without any state support. In the Northeastern Anatolia Region, which encompasses the Kars Province, agriculture and animal husbandry comprised 24.6% of the gross domestic product (GDP) in 2009; the national average was 8.5%<sup>14</sup>. Therefore that's more important to provide healthy environment for agriculture and animal husbandry in this region. It's also significant to inform the farmers regarding zoonotic diseases.

In Australia, 60% of the land is used for agriculture and animal husbandry; studies there are currently being conducted to develop farmer-oriented educational services and programs. It was reported that providing such education and training to farmers and their families has resulted in a considerable decrease in the incidence of occupational diseases and accidents<sup>17</sup>. Various studies have demonstrated that training sessions to raise the awareness of zoonotic diseases (which are commonly observed among individuals who work in agriculture and raise animals) have contributed significantly to their prevention<sup>18,19</sup>.

The agricultural, industrial, and service sectors in the Eastern Anatolia Region are all underdeveloped, while other social development indicators for the region, such as population, health, education, and prosperity, also rank below the national averages<sup>20</sup>. Also the fertility rate is notably high compared to the country (mean: 5.97; nationwide: 2.06)<sup>21</sup>. This situation was reflected clearly on the study findings.

**Table 2.** The rates of positive attitudes and practices of the farmers in regards with zoonotic disease and protection against their contamination. The data was presented with number (n) and percentage (%) values.

	Positive Attitude n (%)	Positive Practice n (%)
Regular veterinary control	139 (92.1)	54 (35.8)
Hand wash	149 (98.7)	138 (91.4)
Glove use	139 (92.1)	54(35.8)
Mask use	127 (84.1)	10 (6.6)
Boot wearing	135 (89.4)	64 (42.4)
Avoid contact with scary hands	133 (88.1)	81 (53.6)
Disposal of animal carcass	121 (80.1)	34 (22.5)
Boiling milk	128 (84.8)	86 (57.0)
Make cheese with boiled milk	124 (82.1)	68 (45.0)
Avoid raw meat eating	127 (84.1)	115 (76.2)

**Table 3.** Comparison of some selected characteristics of farmers about their knowledge, attitude and practice about the zoonotic diseases

Characteristics	Sufficient Knowledge n (%)	Positive Attitude n (%)	Positive Practice n (%)
Age < 40	22 (14.6)	83 (55.0%)	61 (40.4%)
Age ≥ 40	11 (7.3)	62 (41.1)	35 (23.2)
p value	0.625	0.123	0.666
Male	15 (9.9)	80 (53.0)	51 (33.8)
Female	18 (11.9)	65 (43.0)	45 (29.8)
p value	0.544	0.062	0.361
Education ≤ Primary School	13 (8.6)	57 (37.7)	29 (19.2)
Education ≥ Secondary School	20 (13.2)	88 (58.3)	67 (44.4)
p value	0.048	0.614	0.824
Single	2 (1.5)	24 (17.5)	17 (12.4)
Married	31 (22.6)	109 (79.6)	74 (54.0)
p value	0.717	0.579	0.016
Children < 6	22 (14.9)	90 (60.8)	64 (43.2)
Children ≥ 6	11 (7.4)	52 (35.1)	30 (20.3)
p value	0.182	0.027	0.323
Monthly income < 500 TRY	10 (9.4)	44 (41.5)	33 (31.1)
Monthly income ≥ 500 TRY	20 (18.9)	58 (54.7)	41 (38.7)
p value	0.421	0.523	0.047
Without health problem	17 (11.3)	91 (60.3)	63 (41.7)
With health problem	16 (10.6)	54 (35.8)	33 ( 21.9)
p value	0.653	0.153	0.478
Animals < 15	13 (8.7)	61 (40.9)	39 (26.2)
Animals ≥ 15	20 (13.4)	82 (55.0)	57 (38.3)
p value	0.308	0.350	0.987
Have state support	10 (6.6)	30 (19.9)	20 (13.2)
Do not have state support	23 (15.2)	115 (76.2)	76 (50.3)
p value	0.472	0.057	0.015
Child labor	12 (7.9)	72 (47.0)	37 (24.5)
No child labor	21 (13.9)	79 (49.0)	59 (39.1)
p value	0.701	0.002	0.550

In the current study, there was no significant difference according to the gender of the participants in knowledge, attitude and practices regarding eight zoonotic diseases, however the positive attitude scores of men were higher and in the analysis the positive attitude measurements of the men approached to significance level. In a study conducted in Kenya, it was reported that there were no differences between the genders regarding the knowledge for a zoonotic disease analyzed, but that the women were in the risk group for the zoonotic diseases<sup>22</sup>. The result of the study is consistent with this study. Das has shown that the women farmers were exposed less to the negative effects of the farming like accidental injuries compared to men<sup>23</sup>. In our study, there was no statistically significant difference in knowledge - attitude - practice scores according to age. In a study in the UK, it was reported that the younger farmers were more participative and willing for the control of zoonotic diseases<sup>24</sup>.

When the participants were analyzed according to their marital status, there was no difference in knowledge and attitude; but in terms of practices, it was determined that the married subjects were in statistically significant higher positive practices regarding protection. It was reported in many studies that marriage has a protective importance for the health. It was also shown in the studies that the children are in risk group for all zoonotic diseases<sup>25,26</sup>.

Child participation in agricultural and animal husbandry activities is a common observation worldwide and a decrease in the working age is also associated with an increased risk of respiratory diseases, musculoskeletal diseases, hearing loss, accidents, and injury<sup>27</sup>. In our study, the positive attitude ratio of the subjects whose children not involved in animal husbandry activities was significantly high. This situation indicated that the participants were willing to provide healthier conditions for their children but they were insufficient in modeling this with their practices.

In a study analyzing the relation of socio-economic status and zoonotic diseases, it was shown that the poor people were exposed more often to infectious diseases most of which consisted of zoonotic and that the impact of the diseases were more destructive<sup>4</sup>. As Wagstaff stated, "poverty and illness are intertwined, poor countries tend to have worse health outcomes than better-off countries"<sup>28</sup>. In Turkey, poverty is severe in rural areas, such as Eastern Anatolia. The absolute poverty line for Turkey was US \$4 per capita per day (2006).

Saatçi and Akpınar had reported the highest poverty rates for agricultural workers (46.6%), and in Eastern and Southeastern Anatolia 65.6% of the people working in the agricultural sector were poor<sup>16</sup>.

Although the sufficient knowledge score in our study was low, the attitude score among those knowing was high and more than half of the knowing participants were practicing correctly. This result gave hope that in the event that the farmers are sufficiently informed, the positive attitudes may turn into positive practices in high levels. In Denmark, in a study where the bio-safety perception of milk producers were analyzed, it was emphasized that the farmers thought that taking precautions against zoonotic risks was mainly for the public health rather than themselves and therefore they were not willing at all to take precautions against such diseases. In this study where it was reported that from the farmers' point of view, international branding was behind cost and effort, and that the accurate leading should be provided insistently to provide a change in the practices in farmers regarding zoonotic diseases<sup>29</sup>. In a study in the UK with buffalo farmers, the authors showed that a change in practices was necessary for the implementation of zoonotic diseases control programs<sup>24</sup>.

The partnership of WHO, FAO and OIE for the zoonotic control in the world aims to eliminate the health risks encountered by the human-animal ecosystem<sup>9</sup>. In our country, within the scope of Ministry of Health, there are units established to fight against zoonotic diseases and the studies of the government on this matter continue effectively<sup>14</sup>. In a study conducted in Nairobi, it was reported that creating evidence based messages and communicating them to the public via press/broadcast channels might be effective in minimizing the zoonotic disease risks<sup>6</sup>. Surprisingly, in this study it was seen that the participants who were not receiving state support to practice livestock had statistically significantly higher practice score regarding the zoonotic diseases analyzed. This situation makes us think that the farmers who had to act all by their own responsibilities might felt an obligation to act properly in this direction.

Kersting et al, emphasized that the physicians were responsible for informing but it was not enough by itself and the healthcare providers, veterinarians and public health employees should provide farmers educative service in this subject<sup>10</sup>. Training of agricultural workers is also crucial to increase the agricultural quality and food safety.



In the findings of the study, it was determined that the knowledge level of the farmers in zoonotic diseases was low, they had the equipment to practice this knowledge but they did not reflect these to behavior. When the knowledge, attitude, and practice of the study group was reviewed in terms of education level, no differences were observed in attitude and practice but those with longer education period had significantly more knowledge about zoonotic disease. Nyangaga et al. showed that they provided a change in practice with the awareness training and brought healthy practice models<sup>27</sup>.

## Conclusion

This study was a preliminary study to determine the knowledge and skill requirements of livestock farmers regarding zoonotic diseases. The knowledge-attitude-practice of the farmers in regards to the zoonotic diseases seem below the desirable levels, thus providing training about the issue may provide beneficial effects.

## References

1. Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1842-7.
2. Mahendra P, Sihin T, Pratibha D. Zoonoses occupationally acquired by abattoir workers. *J Environ Occup Sci* 2013;2:155-62.
3. Weber DJ, Rutala WA. Zoonotic infections. *Occup Med* 1999;14:247-84.
4. Seimenis A. Zoonoses and poverty- A long road to the alleviation of suffering. *Vet Ital* 2012;48:5-13.
5. Umar AS, Nura A. Training needs and risk assessment among farmers and animal handlers on zoonoses in Sokoto metropolis. *Niger Postgrad Med J* 2008;15:168-74.
6. Kang'ethe E, Kimani V, Grace D, et al. Development and delivery of evidence-based messages to reduce the risk of zoonoses in Nairobi, Kenya. *Trop Anim Health Prod* 2012;44:41-6.
7. Collins JD, Wall PG. Food safety and animal production systems: controlling zoonoses at farm level. *Rev Sci Tech* 2004;23:685-700.
8. PAHO: Zoonoses and Communicable Diseases Common To Man And Animals. 3th ed. USA, 2001. (Cited 16 July 2013). Available at: [paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc](http://paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc).
9. FAO-OIE-WHO Collobaration, 2010. (Cited 16 July 2013). Available at: [www.who.int/tripartite/concept\\_note](http://www.who.int/tripartite/concept_note)
10. Kersting AL, Medeiros LC, LeJeune JT. Zoonoses and the physicians' role in educating farming patients. *J Agromedicine* 2009; 14:306-11.
11. Ospina JM, Manrique-Abril FG, Ariza NE. Educational intervention concerning knowledge and practices regarding work-related risks in potato farmers in Boyacá, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2009; 11:182-90.
12. TurkStat. [Turkish Statistical Institute, Statistics of Animal Husbandry] (Cited 28 May 2013): Available at <http://www.tuik.gov.tr>
13. TurkStat. [Turkish Statistical Institute, Statistics of Demography] (Cited 28 May 2013): Available at <http://www.tuik.gov.tr>
14. Tack DM, Blanton JD, Holman RC, et al. Evaluation of knowledge, attitudes, and practices of deer owners following identification of a cluster of captive deer with rabies in Pennsylvania in July 2010. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 242:1279-85.
15. Ministry of Health of Turkey. Zoonotic Diseases Book, Ankara, 2011.
16. Saatçi E, Akpınar E. Assessing poverty and related factors in Turkey. *Croat Med* 2007; 48: 628-35.
17. Brumby S, Smith A. 'Train the trainer' model: implications for health professionals and farm family health in Australia. *J Agromedicine* 2009; 14:112-8.
18. Kersting AL, Medeiros LC, LeJeune JT. Zoonoses and the physicians' role in educating farming patients. *J Agromedicine* 2009; 14:306-11.
19. Umar AS, Nura A. Training needs and risk assessment among farmers and animal handlers on zoonoses in Sokoto metropolis. *Niger Postgrad Med J* 2008; 15:168-74.
20. Dinçer B, Özaslan M, Kavasoglu T. Socio-economic development rankings of cities in Turkey. DPT, Ankara. 2003; 2671: 96-100.
21. Ministry of Health of Turkey Health Statistics Year Book Ankara, 2010.
22. Kimani VN, Mitoko G, McDermott B, et al. Social and gender determinants of risk of cryptosporidiosis, an emerging zoonotic, in Dagoretti, Nairobi, Kenya. *Trop Anim Health Prod* 2012; 1:17-23.
23. Das B. Agricultural work related injuries among the farmers of West Bengal, India. *Int J Inj Contr Saf Promot* 2014; 21:205-15.
24. Ellis-Iversen J, Cook AJ, Watson E, et al. Perceptions, circumstances and motivators that influence implementation of zoonotic control programs on cattle farms. *Prev Vet Med* 2010; 93:276-85.
25. Stull JW, Peregrine AS, Sargeant JM, et al. Pet husbandry and infection control practices related to zoonotic disease risks in Ontario, Canada. *BMC Public Health* 2013; 29:520-1.
26. Levallois P, Chevalier P, Gingras S, et al. Risk of infectious gastroenteritis in young children living in Québec rural areas with intensive animal farming: results of a case-control study (2004-2007). *Zoonoses Public Health* 2014; 61:28-38.
27. Nyangaga JN, Grace D, Kimani V, et al. Outcome mapping for fostering and measuring change in risk management behaviour among urban dairy farmers in Nairobi, Kenya. *Trop Anim Health Prod* 2012; 44:47-51.
28. Wagstaff A. Poverty and health sector inequalities. *Bulletin of World Health Organization* 2002; 80:97-105.
29. Kristensen E, Jakobsen EB. Danish dairy farmers' perception of biosecurity. *Prev Vet Med* 2011;99:122-9.

# Cerrahi Hastalarda Düşme Riski

## Risks of Falling in Surgical Patients

Zeynep Karaman Özlü<sup>1</sup>, Ayşegül Yayla<sup>1</sup>, Nadiye Özer<sup>1</sup>, Kenan Gümüş<sup>1</sup>, Semra Erdağı<sup>1</sup>, Zeynep Kaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hemşireliği, Erzurum; <sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Erzurum

### ABSTRACT

**AIM:** The aim of this study was to determine the risks of falling in surgical patients.

**METHODS:** This cross sectional study included 288 surgical patients hospitalized in various surgical clinics between February and March 2013. The data was collected by using a demographic data survey form and Itaki Fall Risk Assessment Scale. The data was presented with number and percentage. Comparisons were performed by using chi-square test.

**RESULTS:** The fall risk was found in 67.7% of surgical patients and 37.2% of them were over 65 years, 6.6% had a history of falling during the previous month, 44.4% had a chronic disease, 35.8% required physical support, 38.5% used more than four drugs and 27.4% used one risky medication during the previous week. Fall risks were higher at the postoperative period in comparison with the preoperative period. Comparison depending on age groups, education or marital status did not change fall risks.

**CONCLUSION:** Fall risk is higher in surgical patients, particularly during postoperative period in patients with orthopedic problems and using multiple drugs.

**Key words:** falling risk; patient; surgical clinic

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı cerrahi hastalarında düşme risklerini belirlemektir.

**YÖNTEM:** Bu kesitsel çalışmada Şubat ve Mart 2013 tarihleri arasında farklı cerrahi klinikte yatan 288 hasta yer aldı. Veriler tanımlayıcı veri anket formu ve Itaki düşme riski değerlendirme Skalası kullanılarak toplandı. Veriler sayı ve oranlar kullanılarak sunuldu. Karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı.

**BULGULAR:** Cerrahi hastalarda düşme riski %67,7'di. Hastaların %37,2'si 65 yaştan büyük, %6,6'sının son bir ayda düşme öyküsü, %44,4'ünün kronik hastalığı, %35,8'inin fiziksel destek ihtiyacı, %38,52'sinin dörtten fazla ilaç kullanımı ve %27,42'sinin son bir haftada riskli bir ilaç kullanım öyküsü vardı. Ameliyat öncesine

göre ameliyat sonrası düşme riski daha yüksekti. Yaş grupları, eğitim ya da medeni duruma göre karşılaştırmalar düşme riskini değiştirmedi.

**SONUÇ:** Düşme riski, özellikle ameliyat sonrası, çoklu ilaç kullanan ortopedi problemleri olan hastalar da olmak üzere, cerrahi hastalarda yüksektir.

**Anahtar kelimeler:** düşme riski; hasta; cerrahi klinik

### Giriş

Düşme, bireyin herhangi bir zorlayıcı kuvvet, baygınlık ya da inme olmadan, dikkatsizlik sonucu bulunduğu düzeyden daha aşağıdaki bir düzeyde hareketsiz hale gelmesidir<sup>1,2</sup>. Hastanelerde güvenli ortamın sağlanması, hastayı ikincil yaralanmalardan korumak için önemlidir<sup>3</sup>. Düşmeler, bütün dünyada sağlık bakım kurumlarında önemli bir hasta güvenliği problemi olarak belirtilmektedir ve aynı zamanda düşmeler hastanelerde en sık görülen kazalar içinde yer almaktadır<sup>3-5</sup>.

Düşme olasılığı insanlar için her zaman var olmasına karşın, bazı hastalıklarda ve tedavi şekillerinde daha fazla görülebilmektedir<sup>6</sup>. Cerrahi hastaları da bu gruptadır; çünkü cerrahi hastalarında hastaya özgü nedenler, ameliyat stresi, anestezi etkileri, sıvı elektrolit dengesi ve kan basıncı değişimleri, ağrı gibi birçok nedenlerin meydana gelmesi bu hastaları düşme yönünden riskli hale getirmektedir<sup>3</sup>.

İleri yaş, kronik hastalık, daha önce düşme nedeniyle bireyin taşıdığı düşme korkusu, alt ekstremitte kas gücünde azalma, denge ve görme bozuklukları, yürümeye yardımcı araç kullanımı, baş dönmesi, konfüzyon, kan basıncında düşme ve riskli ilaç kullanımı cerrahi hasta için düşme riski oluşturan durumlardandır<sup>3,6,7</sup>.

Risk faktörlerinin her biri için alınacak önlemler ve bu konuda oluşturulan hemşirelik protokolleri ile düşme

olayının ve düşme sonrası oluşacak yaralanmaların önüne geçilmeye çalışılmaktadır<sup>8</sup>. Bireye özel düşme riskini belirlemede kullanılan bazı risk değerlendirme araçları bulunmaktadır. Bu araçlar ile yapılan değerlendirme doğrultusunda hastanın düşme riski belirlenmekte ve ne tür önlemler alınacağına karar verilmektedir. Ülkemizde hasta güvenliği tehdit eden durumlardan biri olan düşmelerin önlenmesine yönelik işlemler sağlık kurum ve kuruluşlarında hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanması ve korunmasına yönelik usul ve esaslar hakkında tebliğ yayınlanmış ve hasta güvenliği hedefleri kapsamında belirlenmiştir<sup>9</sup>.

Hemşire hastaların düşme riskini belirleme, yol gösterici kontrol listelerini kullanma, hastayı kapsamlı bir şekilde değerlendirmede önemli roller oynar. Düşme açısından yüksek riskli hastanın değerlendirilmesi, hemşirelerin risklerin farkında olmasını sağlamaktadır<sup>10</sup>. Hemşirelerin, cerrahi işlem uygulanan ve düşme riski bulunan hastaların düşme riskini belirleme ve düşmeyi önlemeye yönelik girişimleri gerçekleştirme sorumluluğu hasta için güvenli çevre oluşturma fonksiyonu kapsamındadır<sup>5,11</sup>. Araştırmamız, cerrahi kliniklerde yatan hastaların düşme risklerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

## Yöntem

Tanımlayıcı türde olan araştırma, Şubat - Mart 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde ortopedi, genel cerrahi, beyin cerrahi, yoğun bakım, üroloji ve kalp-damar cerrahisi kliniklerinde yürütülmüştür. Araştırmaya başlamadan önce etik kurul izni ve hastane yönetiminden yazılı izin alınmış, araştırmaya katılan hasta bireylere çalışma hakkında bilgi verilip sözel izinleri alındıktan sonra formlar uygulanmıştır.

Araştırmanın evrenini, çalışma süresince (bir ay) cerrahi servislerde yatan bütün hastalar oluşturmuştur. Örneklemini ise araştırmaya katılmayı kabul eden ve belirtilen tarihlerde cerrahi kliniklerde yatan 288 hasta oluşturmuş ve evrenin %72'sine ulaşılmıştır. Veriler, literatür doğrultusunda oluşturulan Anket Formu ve "İtaki Düşme Riski Ölçeği" ile hastalarla yüz yüze görüşülerek toplanmıştır<sup>12</sup>. Soruları cevaplayamayacak durumda olan hastaların bilgileri hemşireler ve hasta yakınlarından alınmıştır.

## Veri Toplama Araçları

**Anket Formu:** Hastaların demografik ve hastalıkla ilgili özelliklerini belirlemek üzere literatür bilgisi incelemeye yönelik araştırmacılar tarafından hazırlandı. Yaş, cinsiyet,

hastanın yattığı bölüm, eğitim durumu, medeni durumu ve mesleğini belirten altı sorudan oluşturuldu.

**İtaki Düşme Riski Ölçeği:** Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı tarafından "İtaki Düşme Riski Ölçeği" 2011 yılında yayınlandı. Bu ölçek hasta düşmelerine neden olabilecek risk faktörlerini içeren, toplam 19 ifadeden oluşur. Risk faktörleri majör ve minör olarak kategorize edilerek minör risk faktörlerine bir puan, majör risk faktörlerine ise beş puan verilir.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi sonucu elde edilen toplam puan üzerinden düşük ve yüksek olmak üzere iki risk düzeyi belirlenir. Hastanın düşme riski düzeyi, toplam puanı beşin altında ise düşük risk, beş ya da beşin üzerinde ise yüksek risk olarak değerlendirir ve gerekli önlemler alınır. Ölçek 11 minör ve sekiz majör olmak üzere, toplam 19 risk faktöründen oluşmaktadır. Hastaların ölçekten aldığı toplam puan arttıkça düşme riski artar<sup>12</sup>.

Çalışma verileri, ortopedi (n:49; katılım oranı %26,5), genel cerrahi (n:238; katılım oranı %87), beyin cerrahi (n:31; katılım oranı %38,7), yoğun bakım (n:24; katılım oranı %15), üroloji (n:25; katılım oranı %60) ve kalp-damar cerrahisi (n:34; katılım oranı %76,5) kliniklerinden toplanmıştır.

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 13 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde yüzde oranı, ortalamalar ve ki-kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 düzeyinde kabul edilmişti.

## Bulgular

Çalışmamızda toplam 288 katılımcı yer aldı. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Katılımcıların çoğunluğu 40 yaş üstünde, ilköğretim mezunu ve evli kadınlardı. Hastaların çoğunluğu genel cerrahi ile ilgili bir hastalık sebebiyle genel cerrahi kliniğinde yatmaktaydı ve çoğunluğu ameliyat sonrası dönemde düşme riski açısından değerlendirildi.

Çalışmaya katılan 93 (%32,3) hastanın düşme riski düşük (0-4 puan) bulunurken, 195 (%67,7) hastanın düşme riski yüksek ( $\geq 5$  puan) bulundu.

Çalışmada yer alan hastaların majör ve minör risk faktörleri Tablo 2'de özetlendi. En sık görülen minör risk bir kronik hastalığın varlığıyken, en sık görülen majör risk dörtten fazla ilaç kullanımının olmasıydı.

**Tablo 1. Cerrahi kliniklerinde yatan hastaların tanımlayıcı özellikleri ve düşme risklerini etkileyen özelliklerin karşılaştırılması**

	Toplam N (%)	Düşük risk N (%)	Yüksek risk N (%)	P değeri
<b>Yaş Grupları</b>				
18-41	67 (23,3)	28 (41,8)	39 (58,2)	$\chi^2= 4.55$ p=0.102
42-65	128 (44,4)	41 (32,0)	87 (68,0)	
66-89	93 (32,3)	24 (32,3)	69 (67,7)	
<b>Eğitim Durumu</b>				
Okur yazar değil	82 (28,5)	25 (30,5)	57 (69,5)	$\chi^2=0.32$ p=0.956
İlköğretim	152 (52,8)	51 (33,6)	101 (66,4)	
Lise	40 (13,9)	13 (32,5)	27 (67,5)	
Yüksekokul	14 (4,8)	4 (28,6)	10 (71,4)	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	181 (62,8)	62 (34,3)	119 (65,7)	$\chi^2=0.85$ p=0.354
Erkek	107 (37,2)	31 (29,0)	76 (71,0)	
<b>Medeni Durum</b>				
Evli	224 (77,8)	68 (30,4)	156 (69,6)	$\chi^2=1.72$ p=0.189
Bekar	64 (22,2)	25 (39,1)	39 (60,9)	
<b>Yattığı Klinik</b>				
Ortopedi	13 (4,5)	0 (0)	13 (100)	$\chi^2=24.74$ p=0.000
Genel cerrahi	207 (71,9)	84 (40,6)	123 (59,4)	
Beyin cerrahi	12 (4,2)	2 (16,7)	10 (83,3)	
Yoğun bakım	15 (5,2)	2 (13,3)	13 (86,7)	
Üroloji	15 (5,2)	3 (20,0)	12 (80,0)	
Kalp damar cerrahisi	26 (9,0)	2 (7,7)	24 (92,3)	
<b>Ameliyat Dönemi</b>				
Preoperatif Dönem	127 (44,1)	60 (47,2)	67 (52,8)	$\chi^2=23.23$ p=0.000
Postoperatif Dönem	161 (55,9)	33 (20,5)	128 (79,5)	

**Tablo 2. Cerrahi kliniklerde yatan hastaların düşme risklerini etkileyen özelliklerin dağılımı**

	VAR N (%)	YOK N (%)
<b>Minör Risk Faktörleri</b>		
65 yaş üstünde olmak	107 (37,2)	181 (62,8)
Bilinç kapallığı	9 (3,1)	279 (96,9)
Son bir ay içinde düşme öyküsü	19 (6,6)	269 (93,4)
Kronik hastalık öyküsü	128 (44,4)	160 (55,6)
Fiziksel desteğe ihtiyaç duyma	103 (35,8)	185 (64,2)
Üriner/fekal kontinans bozukluğu	35 (12,2)	253 (87,8)
Görmede zayıflık	70 (24,3)	218 (75,7)
Dörtten fazla ilaç kullanımı	111 (38,5)	177 (61,5)
Üçün altında bakım ekipmanı	66 (22,9)	222 (77,1)
Yatak korkuluklarının eksikliği	19 (6,6)	66 (22,9)
Yürüme alanlarında fiziksel engeller	45 (15,6)	243 (84,4)
<b>Majör Risk Faktörleri</b>		
Bilinç kapalı ve ya ko-operasyon bozuk	29 (10,1)	259 (89,9)
Ayakta yürürken denge problemi	70 (24,3)	218 (75,7)
Baş dönmesi	58 (20,1)	230 (79,9)
Ortostatik hipotansiyonu	36 (12,5)	252 (87,5)
Görme engeli	14 (4,9)	274 (95,1)
Bedensel engel	17 (5,9)	271 (94,1)
Hastaya bağlı uç ve üstü bakım ekipmanı	23 (8,0)	265 (92,0)
Son bir hafta içinde riskli ilaç kullanımı	79 (27,4)	209 (72,6)

Tablo 1' de belirtildiği gibi hastaların ameliyat dönemi ve yattığı klinik ile düşme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0.05$ ). Ameliyat sonrası dönemde olan ve ortopedi kliniğinde yatan hastalarda düşme riski belirgin olarak daha fazlaydı. Ortopedik bir hastalığın olması diğer cerrahi hastalıklara göre düşme riskini belirgin olarak artırırken ( $p < 0.001$ ), yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim düzeyi gruplarında düşme riski farklı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

## Tartışma

Düşme yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan, sonrasında yaşanan komplikasyonların ortaya çıkardığı yetersizlikler nedeniyle fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir sorundur<sup>6,7</sup>. Bu nedenle cerrahi hastalarda düşmenin tanımlanması ve risk faktörlerinin belirlenmesi, ortadan kaldırılması ya da önlemlerin alınması düşme insidansını azaltacaktır.

Çalışmamızda hastaların % 67,7'sinin düşme riskinin yüksek olduğu bulundu. Bu duruma, cerrahi hastalarına ameliyat öncesinde yapılan ve ameliyatta verilen anestetik ilaçların etkisinin, ayrıca ameliyat anksiyetesine bağlı olarak yaşanan dikkat eksikliğinin neden olduğu söylenebilir.

Hastaların % 37,2'sinin 65 yaş üstü olduğu saptandı. Literatürde düşme için risk faktörleri arasında 65 yaş ve üzeri yaş grubunda olmanın riski artırdığı belirtilmişti<sup>13-16</sup>. Savcı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 61 ve üzeri yaş grubunda yer alan hastaların %56,52'sinin düşme riskinin yüksek olduğu bildirilmekteydi<sup>13</sup>. Aynı zamanda Özden ve arkadaşlarının hastaların düşme riskini belirlediği çalışmada, 65 ve üzeri yaş grubunda yer alan hastaların %53,8' inin düşme açısından riskli olduğunu belirtmişti<sup>17</sup>. Sözü edilen araştırma bulgularından hareketle bu çalışma da yaşlı popülasyonunun yüksek olması düşme riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, ileri yaşlarda kronik hastalıkların artması, fiziksel aktivitenin azalması, kas güçsüzlüğü ve denge bozukluğunun artması ile 65 ve üzeri yaş grubunda düşme riskinin yüksek olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda hastaların % 6,6' sının son bir ay içinde düştüğü belirlenmişti. Literatürde düşme risk değerlendirmesinde düşme hikâyesinin bulunması bir risk faktörü olarak yer alır<sup>15,18</sup>.

Schwendimann ve arkadaşları ve Davenport ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, hastanelerde günlük

düşme oranları her 1000 hastada 3,1 ile 25,4 arasında bulundu<sup>15,19</sup>. Literatürdeki çalışmalarda düşme oranları daha uzun süre izlem yapılarak ve sağlık çalışanlarının düşme raporlarına dayanılarak belirlenmişti. Bizim çalışmamızda ise sağlık çalışanlarının kaydettiği düşme raporu olmaması sebebiyle katılımcıların düşme ile ilgili sorulara verdikleri cevapların dikkate alınması nedeniyle düşme oranının daha az olduğu söylenebilir. Çünkü hastalar yaşadıkları düşme durumlarını hatırlamıyor veya yaşadığı travmayı düşme olarak değerlendirmiyor olabilir.

Çalışmadaki hastaların % 35,8'inin fiziksel desteğe ihtiyacı vardı. Düşme nedenleri arasında yürüme veya denge bozuklukları, kas kuvvetinde azalma ve koordinasyon bozuklukları sonucu yürüme yardımcılarının (baston, koltuk değneği, yürüteç gibi) kullanılması düşme için risk faktörü olarak ele alınır<sup>7</sup>. Bu çalışmadan elde edilen sonuç ile literatür sonuçları uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların % 24,3'ü yeterli düzeyde göremiyordu. Literatürde görme durumuna ait yetersizlikler düşme risk faktörleri arasında yer alır<sup>13</sup>. Hastanenin farklı kliniklerinde meydana gelen toplam düşme olaylarının %32,4' ünün yetersiz görme nedeni ile oluştuğundan Oliver ve arkadaşları hastaların düşme riskini belirlemede görme yetersizliği durumunun değerlendirilmesinin gerekli olduğunu belirtirler<sup>20</sup>. Rosendahl ve arkadaşları yaşlı bakım hizmetlerinde yaşanan düşme olaylarında yetersiz görmenin düşmeyi etkilediğini bildirdiler<sup>21</sup>.

Çalışmamızda hastaların % 38,5'inin dörtten fazla ilaç kullandığı saptandı. Benzer olarak Kallin ile Reifkolh ve arkadaşları dört ve daha fazla sayıda ilaç kullanımının düşme riskini daha da artırdığını belirtirler<sup>22,23</sup>. Sözü edilen araştırma bulgularından hareketle bu çalışmada dörtten fazla ilaç kullanımı hastalarda düşme riskini artırır. Bazı ilaçların baş dönmesi, bilinç bulanıklığı ve kan basıncında düşme gibi etkiler yaptıklarından dolayı düşme riskini artırdığı düşünülebilir.

Çalışmamızda ortostatik hipotansiyonun %12,5 oranında tespit edildi. Hipotansiyon; daha önceki çalışmalarda da düşme sebeplerinden birisi olarak gösterilmişti<sup>24</sup>. Tinetti ve arkadaşları, düşme için risk faktörü olarak; postural hipotansiyon, hareketin oranı ya da kol ya da bacak gücünde kas zayıflaması, sedatiflerin kullanımı, dörtten fazla ilaç kullanımı, denge ve yürüme, tuvalet, banyo, sandalye ya da yataktan güvenli taşınmayı belirlediler.<sup>25</sup> Bütün bu riskler günümüzde de geçerliliğini korumaktadır<sup>26</sup>. Ameliyat sonrası dönemde ağrı ve anestezinin hipotansiyona yol açarak düşme

riskini arttırdığı söylenebilir. Hastalarda ortostatik hipotansiyonun olması düşme riskini artırır.

Tanıttıcı özelliklerine göre risk durumları karşılaştırıldığında, hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde olmaları ile düşme riski arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0.05$ ) ve postoperatif dönemde düşme riskinin yüksek olduğu belirlendi. Anestezi ve ameliyat sonrası oluşabilecek ağrının ortostatik hipotansiyona yatkınlık oluşturması ameliyat stresi, anestezi etkileri, sıvı elektrolit dengesi ve kan basıncı değişimleri gibi birçok nedenler, cerrahi hastaları düşme yönünden riskli hale getirebilir<sup>3,17</sup>. Yine hasta yatağının, sedyenin, ameliyat masasının yüksek olması veya aynı düzeyde olmaması transferler sırasında düşmeye neden olabilir<sup>27</sup>.

Çalışmamızda ortopedi kliniğinde yatan hastaların düşme riskinin daha yüksek olduğu bulundu. Ortopedi kliniğinde yatan hastaların daha fazla fiziksel desteğe ihtiyacının olması ve yürümekte zorlanması nedeniyle diğer kliniklerde yatan hastalara göre düşme riskinin yüksek olduğu söylenebilir.

Yaş grupları, cinsiyet ve medeni duruma göre yapılan kıyaslamalarda düşme riski açısından anlamlı farklılık bulunamadı. Yaş faktörünün düşmeye etkisinin olduğunu ve olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Yeşilbalkan ve arkadaşları yaptığı çalışmada 65-79 yaş grubundaki bireylerin %54,6'sının ve 80 yaş ve üstü grubundaki bireylerin ise % 46,2'sinin düşmediği ve yaşlı bireylerin yaşları ile düşme olayı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadı<sup>28</sup>. Savcı ve arkadaşları nöroloji ve nöroşirürji kliniklerinde yatan hastaların düşme risk düzeyini belirledikleri çalışmalarında, yaş grupları açısından anlamlı bir fark saptayamadılar<sup>13</sup>. Bu çalışmalarda 65 yaş üstü hasta popülasyonunun diğer yaş gruplarındaki hasta popülasyonundan fazla olması nedeniyle yaş grupları arasında anlamlı fark bulunamamış olabilir. Bizim çalışmamızda da 42-65 yaş aralığındaki hasta sayısının fazla olması nedeniyle yaş grupları arasında fark tespit edilmedi.

Çeçen ve Özbayır cerrahi kliniklerde yatan yaşlı hastaların düşme risklerinin belirlenmesi ve düşmeye yönelik alınan önlemlerin değerlendirmesi amacıyla yaptığı çalışmalarında cinsiyetin düşme riski ile ilişkisinin olmadığını belirttiler<sup>11</sup>. Kerzman ve arkadaşları İsrail'de 2000 yataklı bir hastanede hasta düşmelerinin özelliklerini belirledikleri çalışmada, cinsiyet ile düşme arasında bir ilişki olmadığını söylediler<sup>29</sup>. Benzer olarak, çalışmamızda cinsiyet düşme riski üzerinde etkisiz bulundu.

## Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın kısa zamanda yapılması ve soruları cevaplayamayacak durumda olan hastaların bilgilerinin hemşireler ve hasta yakınının beyanına dayalı olması, ortopedi, yoğun bakım ve beyin cerrahi kliniklerinde yatan hastaların çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, toplanan veri formlarında bilgilerin eksik ve hatalı olması nedeniyle katılım oranlarının düşük olması araştırmanın sınırlılıklarıdır.

## Sonuç

Cerrahi kliniklerinde yatan hastaların çoğunluğunun düşme riski yüksektir. Ameliyat sonrası, özellikle ortopedik sorunu olan çok sayıda ilaç kullanan hastalarda bu risk daha da yüksektir.

## Kaynaklar

1. Işık A, Cankurtaran M, Doruk H, et al. Geriatrik olgularda düşmelerin değerlendirilmesi. *Turkish J Geriatrics*, 2006; 9: 45-50.
2. Myers H. Hospital fall risk assessment tools: a critique of the literature. *Int J Nursing Pract* 2003; 9: 223-35.
3. Berke D, Aslan Eti F. Cerrahi hastalarını bekleyen bir risk: düşmeler, nedenleri ve önlemler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010; 13: 4.
4. Oliver D, Daly F, Martin FC, et al. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systemic review. *Age Ageing* 2004; 33: 122-30.
5. Atıcılar A. Cerrahi hastaların düşme riskine karşı hemşirelerin aldıkları önlemler. *İstanbul Üniversitesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Yüksek Lisans Tezi*, 2011.
6. Çapacı K. İnmede düşme ve kırıklar. *Türk Fizik Tıp Rehabilitasyon Dergisi* 2007; 53: 7-10.
7. Karataş G, Maral I. Ankara-Gölbaşı ilçesinde geriatrik popülasyonda 6 aylık dönemde düşme sıklığı ve düşme için risk faktörleri. *Gazi Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Geriatri Dergisi* 2001; 4: 152-8.
8. Madak KU. Bir üniversite hastanesindeki hastaların düşme risk düzeylerinin ve düşme önleme uygulamalarının değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*, 2010.
9. "Hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanmasına dair yönetmelik". 6 Nisan 2011 tarih ve 27897 sayılı Resmi Gazete. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110406-3.htm> erişim tarihi 29.04.2014.
10. Emiroğlu NO, Yıldırım N. Huzurevi çalışanlarının yaşlı düşme riskine ilişkin görüşleri, *Türk J Geriatrics*, 2007; 10: 184-96.
11. Çeçen D, Özbayır T. Cerrahi kliniklerinde yatan yaşlı hastalarda düşme riskinin belirlenmesi ve düşmeyi önlemeye yönelik yapılan girişimlerin değerlendirilmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 2011; 27: 11-23.

12. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı <http://www.kalite.saglik.gov.tr/index.php?lang=tr&page=267> erişim tarihi 29.04.2014
13. Savcı C, Kaya H, Acaroğlu R, et al. Nöroloji ve nöroşirurji kliniklerinde hastaların düşme riski ve alınan önlemlerin belirlenmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2009; 2: 19-25.
14. Krauss M, Evanoff B, Hitcho E, et al. A case-control study of patient, medication and care-related risk factors for in-patient falls. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 116-22.
15. Schwendimann R, De Geest S, Milisen K. Characteristics of hospital in-patient falls across clinical departments. *Gerontology* 2008; 54: 342-8.
16. Choi H, Trent R, Nishita C, Pynoos J. "Falls Among Older Adults in California: Public Health Surveillance Issues". [www.stopfalls.org](http://www.stopfalls.org).2007 erişim tarihi 29.04.2014
17. Özden D, Karagözoğlu Ş, Kurukız S. Hastaların iki ölçeğe göre düşme riskinin belirlenmesi ve bu ölçeklerin düşmeyi belirlemedeki duyarlılığı: pilot çalışma. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 15: 1.
18. Williams CR, Rush KL, Bendyk H, et al. Spantenburg Fall Risk Assessment Tool: a simple three-step process. *Appl Nurs Res* 2007; 20: 86-93.
19. Davenport, RD, Vaidean, GD, Jones, CB, et al. Falls following discharge after an in-hospital fall. *BMC Geriatr* 2009; 9: 53.
20. Oliver D, Britton M, Seed P, et al. Development and evaluation of evidence based risk assessment tool ( stratify) to predict which elderly in-patients will fall: case – control and cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1049-53.
21. Rosendahl E, Lundin-Olsson L, Kallin K, et al. Prediction of falls among older people in residential care facilities by the Downton index. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 142-47.
22. Kallin K, Jensen J, Olsson LL, et al. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract* 2004; 53: 41-52.
23. Reifkohl EZ, Bieber HL, Burlingame MB, et al. Medications and falls in the elderly: a review of the evidence and practical considerations. *Pharmacy Therapeutics* 2003; 28: 724 – 34.
24. Fonda D, Cook J, Sandler V, et al. Sustained reduction in serious fall –related injuries in older people in hospital. *MJA* 2006; 168: 379 – 82.
25. Tinetti EM, Baker ID, Mcavay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Eng J Med* 1994; 331: 821-7.
26. Joint Commission International. "National Patient Safety Goals", 2010. [http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/EADA6461-F238-4680-B4E2\\_07B433B2701/0/08\\_NPSG\\_ASL\\_gp.pdf](http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/EADA6461-F238-4680-B4E2_07B433B2701/0/08_NPSG_ASL_gp.pdf)
27. Beyea S. Preventing patient falls in perioperative settings. *AORN* 2005; 81: 393-5.
28. Yeşilbakan UÖ, Karadakovan A. Narlıdere dinlenme ve bakım evinde yaşayan yaşlı bireylerdeki düşme sıklığı ve düşmeyi etkileyen faktörleri. *Türk Geriatri Dergisi* 2005; 8: 72–7.
29. Kerzman H, Chetrit A, Brin L, et al. Characteristics of falls in hospitalized patients. *J Adv Nurs* 2004; 47: 223–9.

# Rize İli Akciğer Kanseri Hastalarının Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri

## Epidemiological and Clinical Characteristics of Lung Cancer Patients at the City of Rize

Yasin Sayıcı<sup>1</sup>, Fatih Demircioğlu<sup>2</sup>, Fatih Gökse<sup>3</sup>, Savaş Karyağar<sup>4</sup>, Aziz Gümüş<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Rize; <sup>2</sup>İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul; <sup>3</sup>Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara; <sup>4</sup>Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Merkezi, Trabzon; <sup>5</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

### ABSTRACT

**AIM:** To analyze the epidemiologic and clinic characteristics of primary lung cancer patients treated in Recep Tayyip Erdoğan University in Rize, Turkey.

**METHODS:** The records of 87 primary lung cancer patients treated in the university hospital of Rize between July 2011 and March 2013 were evaluated retrospectively.

The data including age, gender, smoking status, physical performance, diagnostic tools, histopathological diagnosis, disease stage, leukocyte, thrombocyte, lymphocyte, lactate dehydrogenase, protein and albumin levels, chemotherapeutic agent, therapeutic outcome, metastasis and recurrence was analyzed.

Interactions among parameters and cancer stage groups were tested with chi-square and Student T tests, respectively.

**RESULTS:** Over 95% of patients were male. Of the 87 participants with a mean age of 61.49, only seven did not have a smoking history. Bronchoscopic biopsy (48.3%) and transthoracic needle biopsy (23%) were the most common diagnostic techniques.

Small cell and non-small cell lung cancers in 24.1% and 75.9% of the patients, respectively, were identified on histopathological evaluation. Non-small cell lung cancers were mostly squamous cell carcinomas (56.1%). The tumor stage was classified as grade I-II and III-IV in 17 and 70 patients, respectively. Physical performance was significantly lower in patients with grade III-IV tumors ( $p=0.012$ ). In addition, lactate dehydrogenase level was significantly higher in grade IV patients compared with grade I-II patients ( $p=0.017$ ). Patients with metastasis had small cell, squamous cell and adenocarcinoma cancers in 37.5%, 31.3% and 20.8%, respectively.

**CONCLUSION:** Most lung cancer patients are smoking males at their sixth decades. The disease is mostly diagnosed at ad-

vanced stages and the physical performance is decreased during diagnosis.

**Key words:** lung cancer; epidemiology; stage

### ÖZET

**AMAÇ:** Rize’de Recep Tayyip Üniversitesi’nde tedavi edilen primer akciğer kanserli hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini incelemek.

**YÖNTEM:** Temmuz 2011 ve Mart 2013 tarihleri arasında Rize üniversite hastanesinde tedavi edilen 87 primer akciğer hastasının verileri retrospektif olarak incelendi.

Yaş, cinsiyet, sigara içim öyküsü, performans durumları, tanı yöntemi, histopatolojik tanıları, hastalığın evresi, kan tetkiklerinde lökosit, trombosit, lenfosit, laktat dehidrogenaz, protein ve albümin değerleri, uygulanan kemoterapi ajanlarından elde edilen yanıtlar, metastaz ve nüksü içeren veri analiz edildi.

Sırasıyla parametreler arası etkileşimler ve kanser evrelerine göre gruplar arası karşılaştırmalar ki-kare ve Student T testleri ile yapıldı.

**BULGULAR:** Hastaların %95’ten fazlası erkekti. Ortalama yaşları 61,49 olan katılımcılardan yalnızca yedi tanesinde sigara kullanım öyküsü yoktu. En sık tanı teknikleri bronkoskopik biyopsi (%48,3) ve transtoraksik iğne biyopsiydi (%23).

Histopatolojik değerlendirmede, %24,1 küçük hücreli ve %75,9 küçük hücre dışı akciğer kanseri saptandı. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin çoğu yassı hücreli akciğer kanseriydi (%56,1). Tümör evresi sırasıyla 17 ve 70 hastada Evre I-II ve Evre III-IV’dü. Evre III-IV hastalarda fiziksel performans anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.012$ ). Ek olarak, Evre IV hastalarda, evre I-II hastalarla kıyaslandığında laktat dehidrogenaz düzeyi anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.017$ ). Metastazı olan hastalar sırasıyla %37,5, %31,3 ve %20,8 oranında küçük hücreli, yassı hücreli ve adenokanser kanserleriydi.

**SONUÇ:** Çoğu akciğer kanseri hastası altıncı dekattaki erkek hastalardır. Hastalık çoğunlukla ileri evrelerde tanınmaktadır ve tanı sırasında fiziksel performans azalmıştır.

**Anahtar kelimeler:** akciğer kanseri; epidemiyoloji; evre

Uzm. Dr. Fatih Demircioğlu, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye, Tel. 0533 518 13 44 Email. fibdemircioglu@yahoo.com  
Geliş Tarihi: 12.09.2013 • Kabul Tarihi: 22.07.2014



## Giriş

Akciğer kanseri, dünyada cilt kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür ve tüm yaş gruplarında, kadın ve erkeklerde kansere bağlı en sık ölüm nedenidir. Uygulanan tedavilere ve yeni gelişmelere rağmen 5 yıllık sağ kalım oranı %16'dır<sup>1</sup>. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı'nın 2005 yılı verilerine göre %30,13'lük oranla en sık görülen kanser türüdür<sup>2</sup>.

Sigara kullanımı, başka birçok faktör sayılmakla birlikte, onkojen oluşumuna ve tümör supresör gen mutasyonlarına neden olması sebebiyle etiyolojik faktörlerin başında yer almaktadır<sup>3,4</sup>. Sigara içimi yanında son yıllarda sanayi gelişmeleri doğrultusunda endüstriyel atıklar, klorometil eter, asbestos ve radyoaktif atıklar gibi yeni etiyolojik faktörler de belirlenmiştir. Bunun yanında dünya genelinde sigara kullanımının azaltılmaya çalışılması, kadınlarda geçmiş yıllara göre sigara alışkanlığının artması ve sanayileşme nedeni ile hastalığın hücre tipinde ve kadın oranlarında değişimler gözlenmektedir. Histopatolojik tiplerdeki değişimlerin, cinsiyet ve yaşa göre dağılımın belirlenmesi ve bunları etkileyen faktörlerin saptanabilmesi gelecekte akciğer kanseri yönetiminde önemli katkılar sağlayacaktır<sup>5</sup>. Bu doğrultuda çalışmamızda, Rize ve Artvin bölgesindeki tek onkoloji merkezi olan hastanemize başvuran primer akciğer kanserli hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

## Yöntem

Çalışmada 06.07.2011-16.03.2013 tarihleri arasında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğine başvuran ve tedavi uygulanan 87 primer akciğer kanserli hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, sigara içim öyküsü, performans durumları, tanı yöntemi, histopatolojik tanıları, hastalık evreleri, kan tetkiklerinde lökosit, trombosit, lenfosit, laktat dehidrogenaz (LDH), protein ve albumin değerleri belirlendi. Normal aralıklara göre bu değerlerin normal, yüksek veya düşük olduğu belirlenerek hastalık evresi, histopatolojik tip ve performans durumlarına göre analiz yapıldı. Ayrıca uygulanan kemoterapi (KT) ajanlarına alınan yanıtlar, metastaz varlığı, nüks varlığı, ikinci seri KT ajanlarına yanıt da değerlendirildi.

Hastaların performans durumları Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans

durumu sınıflamasına göre değerlendirildi<sup>6</sup>. Tüm hastalar kendi onkoloji polikliniğimizde tedavi ve takip edildi ve bilgilerinin çalışma amaçlı kullanılması hususunda sözlü onayları alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyuldu.

İstatistik analizleri SPSS 17.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sigara kullanımı ile performans durumu, evre, metastaz gelişimi, nüks gelişimi ve birinci ve ikinci seri kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki ki-kare testiyle evre I ve II (erken evre) hastalar ile evre III ve IV (ileri evre) hastalar arası performans durum farklılıkları independent samples t testi ile sınılandı. Kan değerlerinin hastalık evresi ile ilişkisi ise varyans analizi ile test edildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmada yer alan 87 primer akciğer kanserli hastanın 83'ünün (%95,4) erkek, 4'ünün (%4,6) kadın olduğu belirlendi. Yaş ortalaması 61,49 (yaş aralığı: 41-82) erkeklerin yaş ortalaması 61,12ydi, kadınların yaş ortalamaları 69,25'di ve cinsiyete göre yaş ortalamalarında anlamlı fark yoktu ( $p=0.052$ ).

Erken ve ileri evre hastalığın yaş ortalamasına göre dağılımı incelendiğinde, evre I ve II hastalarda yaş ortalaması 60,7, evre III ve IV hastalarda yaş ortalaması 61,69 olarak bulundu; bu iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.743$ ).

Seksen hasta sigara kullanıcısıyken, yedi hasta sigara kullanıcısı değildi. Sigara kullanımı ile performans durumu, evre, metastaz gelişimi, nüks gelişimi ve birinci ve ikinci seri kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki değerlendirildi. İkinci seri tedaviye yanıt açısından sigara kullanımı olanlarda daha kötü sonuçlar saptandı ( $p=0.01$ ). Sigara kullanımının diğer parametrelere etkisi gösterilemedi.

Kullanılan tanı yöntemlerine bakıldığında 42 hastaya (%48,3) bronkoskopik biyopsi, 20 hastaya (%23) transtorasik iğne biyopsisi (TTİB), 14 hastaya (%16,1) kitle eksizyonu, yedi hastaya (%8) sitoloji, dört hastaya (%4,6) da metastazektomi ile tanı konduğu gözlemlendi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda 21 hastada (%24,1) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 66 hastada (%75,9) küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) saptandı. KHDAK'ler içerisinde 37 hasta (%56,1) ile skuamoz hücreli akciğer kanseri birinci sıradaydı. Bu hastaların 21'i (%31,8) adenokanser, beşi (%7,7) bronkoalveolar kanser, ikisi (%3)

adeno-skuamoz kanser ve biri (%1,5) büyük hücreli kanser tanısı almıştı. Hastaların hiçbirinde paraneoplastik sendrom saptanmamıştı. Tüm akciğer kanserli hastaların 17'si Evre I-II, 70'i Evre III-IV'dü. Evrelere göre performans durumları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tanı anındaki kan örneklerinden lökosit, trombosit ve lenfosit sayıları, LDH, protein ve albumin düzeyleri incelendi. İncelemelerde normal sınırlar için sırasıyla; lökosit 4,8-10,8; trombosit 130-400bin; lenfosit 1,3-2; LDH 0-248; protein 6,6-8,5 ve albumin 3,9-5,1 kabul edildi. Bu aralıklara göre kan örneklerinde normal, yüksek veya düşük düzey saptanan hasta sayıları saptandı. Bu sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Evre IV hastalarda evre I ve II hastalara göre LDH yüksekliği bakımından istatistiksel anlamlı fark ( $p=0.017$ ) saptandı, hipoalbuminemi bakımından ise istatistiksel fark ( $p=0.051$ ) yoktu. Kan değerleri ayrıca histopatolojik tiplere göre de incelendi ve LDH yüksekliği bakımından KHAK ile hem adenokanser ( $p=0.001$ ) hem skuamoz hücreli kanser ( $p=0.001$ ) arasında anlamlı istatistiksel fark elde edildi.

Hipoalbuminemi bakımından KHAK ile adenokanser ( $p=0.011$ ) ve skuamoz hücreli kanser ( $p=0.022$ )

arasında anlamlı fark saptandı. Hipoalbuminemi ile performans durumu ve lenfosit düzeyi arasındaki ilişki ayrı olarak incelendi, hipoalbuminemi saptanan hastalarda performans durumlarının kötü olduğu saptandı ( $p=0.026$ ), fakat lenfosit düzeyi ile hipoalbuminemi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0.089$ ).

Hastalarımızın 22'sine (%25,3) cerrahi sonrası adjuvan tedavi amacıyla, metastatik veya inoperabl kabul edilen 65'ine (%74,7) ise palyatif olarak kemoterapi uygulandı. Cerrahi uygulanan 22 hastanın sekizinde (%36,4) nüks gelişti. Palyatif kemoterapi uygulanan hastalarından 18'inde (%27,7) ilk seri kemoterapiye cevap alınmazken, 34'ünde (%52,3) parsiyel cevap, 13'ünde (%20) tam metabolik cevap elde edildi. İkinci seri kemoterapi uygulanan 29 hastanın ise 7'sinde (%24,1) parsiyel cevap elde edilirken 22'sinde (%75,9) cevap elde edilemedi.

Metastatik hastalık ile tanı konulan 48 hastanın metastaz yerleri Şekil 1'de özetlenmiştir. Bu hastaların 18'i (%37,5) KHAK, 15'i (%31,3) skuamoz hücreli kanser, 10'u (%20,8) adenokanser, üçü (%6,2) bronkoalveolar kanser, biri (%2,1) adeno-skuamoz hücreli kanser ve biri (%2,1) büyük hücreli kanserdi.

**Tablo 1.** Akciğer kanseri tanısı almış hastaların hastalık evrelerine göre performans durumları

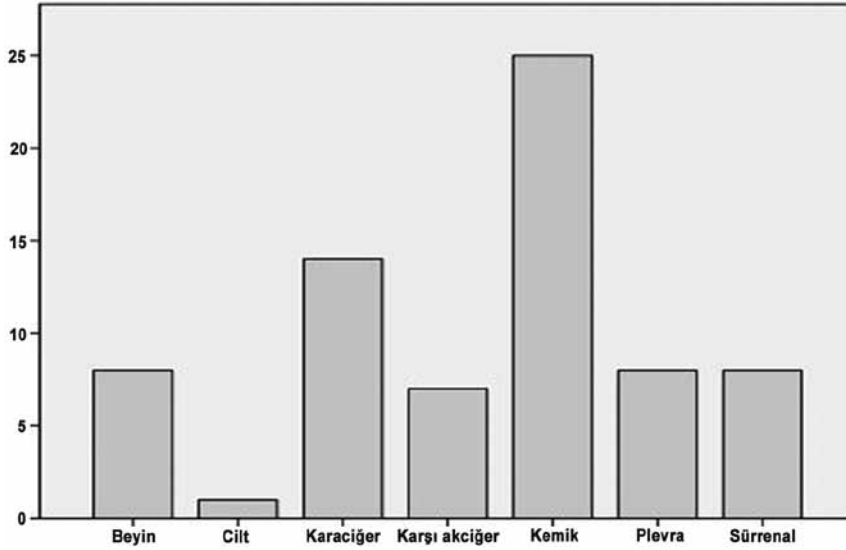
	Performans					Toplam
	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4	
Evre I	2	0	0	0	0	2
Evre II	11	3	1	0	0	15
Evre III	7	12	3	0	0	22
Evre IV	11	13	17	5	2	48
Toplam	31 (%35,6)	28 (%32,2)	21 (%24,1)	5 (%5,8)	2 (%2,3)	87

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

**Tablo 2.** Akciğer kanseri olan hastalarında elde edilen kan parametreleri

	Normal (n)	Yüksek (n)	Düşük (n)
Lökosit	64	21	2
Trombosit	70	17	0
Lenfosit	85	1	1
LDH	46	41	0
Protein	74	5	8
Albumin	68	0	19

LDH: Laktat Dehidrogenaz



Şekil 1. Akciğer kanseri tanısı sırasında bulunan metastaz bölgeleri.

## Tartışma

Çalışmamızda kadın/erkek oranı %4,76 olarak hesaplandı. Bu oran Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2008 verilerinde %11,1; Yılmaz ve arkadaşlarının İstanbul ilinde yaptıkları 3211 hastalık çalışmada %28,6 olarak bulundu<sup>7,8</sup>. Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bölgemizde erkek hasta yoğunluğu daha fazlaydı.

Yaşın prognostik önemi bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine önceki çalışmalarda yaygın evre hastalık ile düşük yaş ortalaması arasında doğrusal bir ilişki gösterilmişti<sup>9,10</sup>. Bizim çalışmamızda ise erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Akciğer kanseri tanısında bronkoskopik biyopsi ön plana çıkmakta, daha sonra da en sık TTİB kullanılmaktadır<sup>11</sup>. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da bronkoskopik biyopsi (%48,3) en sık kullanılan tanı aracıydı ve bunu TTİB (%23) izlemişti.

Histopatolojik tipler üzerine yapılan çalışmalarda, skuamoz hücreli kanser tüm akciğer kanser türleri içerisinde ilk sırada yer alırken bunu KHAK takip etmişti<sup>11-13</sup>. Son yıllardaysa sigara içiminde azalma ve teknolojinin ilerlemesi ile ortaya çıkan diğer kimyasallarla karşılaşmada artma nedeniyle adenokanser sıklığında artış izlendi<sup>14,15</sup>. Bizim geriye dönük incelememizde; %24,1 KHAK ve %75,9 KHDAK tanısı görüldü. KHDAK'ler içerisinde ise %56,1 oranda en

fazla skuamoz hücreli akciğer kansere, %31,8 oranda da adenokansere rastlandı. Tüm histopatolojik tipler incelendiğinde en fazla sıklıkta (%42,5) skuamoz hücreli kansere, aynı oranda (%24,1) KHAK ve adenokansere rastlandı ve literatürlerle uyumlu sonuç izlendi.

İleri evre akciğer kanserli hastalarda performans durumlarının daha kötü olarak saptandığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır<sup>16,17</sup>. Çalışmamızda evre I ve II hastalar ile evre III ve IV hastalar performans durumlarına göre incelendi ve evre III-IV hastalarda istatistiksel olarak anlamlı performans düşüklüğü saptandı. Bu bulgu literatürle uyumludur.

Serum LDH düzeylerinin KHAK'de yüksek olarak saptandığı ve önemli prognostik faktörler arasında olduğu bilinir<sup>18,19</sup>. Çalışmamızda KHAK'li hastalarda hem adenokanser hem de skuamoz hücreli kansere göre anlamlı derecede yüksek LDH düzeyi elde ettik. Ayrıca evre IV hastalarda evre I ve II hastalara göre LDH yüksekliği bakımından da istatistiksel anlamlı fark elde edildi. Çalışmamızda hipoalbuminemi bakımından da KHAK ile adenokanser ve skuamoz hücreli kanser arasında anlamlı fark saptandı. Hipoalbuminemi ile performans durumu ve lenfosit düzeyi arasındaki ilişki bağımsız olarak incelendi. Hipoalbuminemi saptanan hastaların performans durumlarının kötü olduğu saptandı, fakat hipoalbuminemi ile lenfosit düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Forrest ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipoalbuminemi saptanan

akciğer kanserli hastalarda ECOG performans durumu gözlenme oranının daha fazla olduğu gösterildi<sup>20</sup>. Bu bulgu çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızdan farklı olarak ise Wesselius ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipoalbuminemi ile lenfositopeni arasında anlamlı ilişki gösterdiler<sup>21</sup>.

Küçük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserleri içerisinde en agresif davranışlı ve en fazla ileri evre hastalık ile ilişkili tiptir<sup>22,23</sup>. Çalışmamızdaki metastatik hastaların incelenmesinde de %37,5 oranı ile en sık tipin, tıbbi literatüre benzer olarak KHAK olduğu görüldü.

Çalışmada bölgemizde görülen akciğer kanseri vakalarının ulusal ve uluslararası akciğer kanseri vakaları ile ortak yanları veya farklılıklarını araştırmak amacı ile retrospektif analizi yapılmıştır. Çalışmamızın eksik yönleri, hastanemizde radyasyon onkolojisi kliniği olmaması nedeni ile uygulanan radyoterapi ve eş zamanlı tedaviler hakkında bilgi verilememesi, takip sürelerimizin kısa olması nedeni ile sağ kalım verilerinin verilememesi ve hasta sayımızdaki yetersizlik olarak görülmektedir.

Bölgede akciğer kanserli hastalara hizmet veren tek merkez olan onkoloji kliniğimize başvuran hastaların demografik ve klinik özellikleri incelenmiş ve elde ettiğimiz veriler genel olarak ulusal ve uluslararası kaynaklarla uyumluluk göstermiştir. Önemli ve önlenabilir bir hastalık alan akciğer kanseri değerlendirilmesinde literatüre katkı sağlanmak amaçlanmıştır, fakat yine de çok merkezli geniş hasta gruplu çalışmalarla bu hastalığın ayrıntılı araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
2. Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri. Rapor no 5. Ankara, 2012.
3. Boyle P, Maissonneuve P. Lung cancer and tobacco smoking. *Lung Cancer* 1995;12:167-81.
4. Denissenko M, Pao A, Tang M, et al. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutation hotspot in p53. *Science* 1996;274:430-2.
5. Ünalp A. Kanser kayıt sisteminde patoloji biyopsi raporlarının kullanımı (The use of pathology biopsy reports on cancer registry system). *TÜBİTAK* 1994;15-8.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
7. Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri. Rapor no 6. Ankara, 2014.
8. Yılmaz A, Baran R, Bayramgürler B. Lung cancer in non-smokers. *Turkish Respir J* 2000;2:14-6.
9. Osterlind K, Ihde DC, Ettinger DS, et al. Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1983;67:3-9.
10. Maestu I, Pastor M, Gómez-Codina J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997;8:547-53.
11. Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı (The distribution of histological types of lung cancer). *Toraks Dergisi* 2002;3:59-65.
12. Gönllüğü U, Gönllüğü T. 407 Akciğer Kanseri Olgusunun Geriye Dönük Analizi (Retrospective Analysis of 407 Lung Cancer Patients). *Solunum Hastalıkları* 2008;19: 89-94.
13. Altıay G, Tabakoğlu E, Çağlar T. 1993-1994 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde saptanan bronş kanserli hastaların değerlendirilmesi (The evaluation of bronchus cancer patients diagnosed at Trakya University Medical School in 1993-1994). *Heybeliada Tıp Bülteni* 1995;1:29-33.
14. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:792-801.
15. Kim L, Kim KH, Yoon YH, et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of lung adenocarcinoma arising in young patients. *J Korean Med Sci* 2012;27:1027-36.
16. Özkaya Ş, Fındık S, Uzun O, ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarımızın epidemiyolojik ve klinik özellikleri (Epidemiological and clinical properties of non-small cell lung cancer Patients). *Solunum Hastalıkları* 2007;18:47-52.
17. Sönmez B, Ay B, Eldemir YÖ, ve ark. Küçük hücreli akciğer karsinomu olgularının demografik ve diğer özellikleri: Retrospektif analiz, tek merkez çalışması (Demographic and other characteristics of small cell lung cancer patients: single center retrospective study). *Türk Onkoloji Dergisi* 2012;27:107-10.
18. Hermes A, Gatzemeier U, Waschki B, et al. Lactate dehydrogenase as prognostic factor in limited and extensive disease stage small cell lung cancer - a retrospective single institution analysis. *Respir Med* 2010;104:1937-42.
19. Baldotto CS, Cronemberger EH, de Biasi P, et al. Palliative care in poor-performance status small cell lung cancer patients: is there a mandatory role for chemotherapy? *Support Care Cancer* 2012;20:2721-7.
20. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1028-30.
21. Wesselius LJ, Wheaton DL, Manahan-Wahl LJ, et al. Lymphocyte subsets in lung cancer. *Chest* 1987;91:725-9.
22. Sørensen M, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:71-2.
23. Daniel C. Lung cancer, a worrying epidemiological evolution. *Rev Infirm* 2012;184:14-6.

# Preoperatif Kırmızı Küre Dağılım Genişliği ile Mide Kanseri Ameliyat Sonrası Erken Dönem Ölüm İlişkisi

*The Relation Between Preoperative Red Cell Distribution Width and Early Postoperative Mortality in Patients with Gastric Cancer*

Gülay Özgehan<sup>1</sup>, Ali Cihat Yıldırım<sup>2</sup>, Gökşen İnanç İmamoğlu<sup>3</sup>, Turgut Anuk<sup>4</sup>, Hakan Güzel<sup>1</sup>, İsmail Emre Gökçe<sup>1</sup>, İsmail Burak İrem<sup>5</sup>, Saygı Gülkan<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye; <sup>2</sup>Kars Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kars, Türkiye; <sup>3</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye; <sup>4</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye; <sup>5</sup>Malkara Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Tekirdağ, Türkiye; <sup>6</sup>Sosyal Güvenlik Kurumu, Ankara, Türkiye

## ABSTRACT

**AIM:** In our study we aimed to investigate whether the preoperative red cell distribution width measurement can predict the early postoperative mortality within the first 30 days in patients with gastric cancer.

**METHODS:** The records of gastric cancer patients operated between January 2013 and November 2014 were retrospectively analyzed. Of the 137 operations, 116 were eligible for the study and allocated into two groups; Group 1 included the patients died within the first month after operation and Group 2 included the survived patients.

Besides the demographics, tumor characteristics and red cell distribution width were compared between groups.  $P < 0.05$  was set as the significance level.

**RESULTS:** The median age of the patients was 64. Male/female ratio was 1.9. The tumors were commonly localized at the distal one third of the stomach and most of them were adenocarcinoma.

Of the 116 patients, 21 died (Group 1) within the first 30 days of postoperative period. Mean red cell distribution width value in Group 1 was significantly higher than in Group 2 ( $p = 0.002$ ). ROC curve analysis revealed that the cut-off value of 14.75 for red cell distribution width has a sensitivity and specificity of 66.7% and 67.4%, respectively, to predict the early postoperative mortality in gastric cancer patients.

**CONCLUSION:** It seems that the rise in preoperative red cell distribution width can predict the early postoperative mortality in patients diagnosed with gastric cancer.

**Key words:** red cell distribution width; gastric cancer; mortality

## ÖZET

**AMAÇ:** Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi eritrosit dağılım genişliği ölçümünün, postoperatif ilk 30 gündeki erken dönemde mortaliteyi öngörüp göremeyeceğini araştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM:** Ocak 2013 ve Kasım 2014 arasında ameliyat edilen mide kanseri olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. 137 hastadan 116 tanesi çalışma için uygun görüldü ve iki gruba ayrıldılar: Grup 1 ameliyat sonrası ilk ay içinde ölenleri içerirken, Grup 2 sağ kalan hastaları içeriyordu.

Tanımsal değişkenlere ek olarak, tümör özellikleri ve kırmızı küre dağılım genişliği de gruplar arasında karşılaştırıldı.  $P$  değerinin anlamlılığı için  $< 0.05$  değeri kullanıldı.

**BULGULAR:** Hastaların ortalama yaşı 64'dü. Erkek/kadın oranı 1,9'du. Tümörler çoğunlukla midenin son üçte birlik bölümündeydi ve çoğunlukla adenokanserdi.

Yüz on altı hastadan 21'i (Grup 1) ilk 30 gün içinde öldüler. Ortalama kırmızı küre dağılım genişliği değeri Grup 1'de anlamlı olarak Grup 2'den daha yüksekti ( $p = 0.002$ ). ROC eğrisi analizi; kırmızı küre dağılım genişliği için 14,75 kesim noktası değerinin mide kanseri için ameliyat sonrası ölümü öngörebilmede sırasıyla %66,7 ve %67,4 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterdi.

**SONUÇ:** Ameliyat öncesi kırmızı küre dağılım genişliğinin artması, mide kanseri hastalarında ameliyat sonrası ölümü öngörebiliyor gibi görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** eritrosit dağılım genişliği; mide kanseri; mortalite

## Giriş

Mide kanseri (MK) tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık ikinci sebebidir. Tanı sırasında hastaların 2/3'ü tümörün rezeksiyonu için uygun değildirler<sup>1</sup>. Tanı ve tedavideki gelişmeler doğrultusunda mide kanserine bağlı ölüm oranları giderek azalmasına rağmen, halen

mide kanserine bağlı ölüm insidansının %3 ile %10 arasında değiştiği tahmin edilmektedir<sup>2,3</sup>.

Metastatik mide kanserlerinde de ortalama sağ kalım 6-9 ay kabul edilmektedir<sup>4</sup>. Günümüzde mide kanserlerinde en etkin tedavi seçeneğinin cerrahi olduğu kabul edilmektedir<sup>5</sup>. Mide kanserlerinde uzun dönem sağ kalım süresini etkileyen faktörler içerisinde en etkili TNM histopatoloji sınıflandırmasıdır<sup>6</sup>. Son yıllarda popüler olmaya başlayan özellikle çeşitli kanser tiplerinin sağ kalım sürelerinin tayin edilmesinde preoperatif dönemde elde edilen hematolojik parametrelerin preoperatif operabiliteyi veya metastatik hastalığı saptamakta faydalı olup olmayacağı araştırılmaya başlanmıştır. Bu hematolojik parametreler içerisinde en sık çalışılanları nötrofil/lenfosit oranı (NLO), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve platelet/lenfosit oranıdır (PLO)<sup>7-9</sup>.

RDW, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) boyut ve hacim değişkenliğini gösteren ve anizositozu işaret eden parametredir. Çok net açıklanamayan bir şekilde malignitelerdeki yüksek RDW düzeyleri kötü prognozu göstermektedir<sup>8</sup>.

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi eritrosit dağılım genişliği ölçümünün, postoperatif ilk 30 gündeki erken dönemde mortaliteyi öngörüp göremeyeceğini araştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Helsinki Deklarasyon kriterlerine uygun olarak, Ocak 2013 ile Kasım 2014 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniklerinde mide kanseri tanısıyla ameliyat olan 137 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin yanı sıra tümörün yerleşim lokalizasyonu, uygulanan cerrahi işlem ve ameliyat sonrası histopatolojik değerlendirme bulguları belirlendi.

Çalışmada yer alan hastalar postoperatif ilk 30 günde kayıp edilip edilmemeye göre iki gruba ayrıldılar. Grup 1'de ameliyat sonrası ilk ay içinde kayıp edilenler yer alırken, Grup 2'de yaşamaya devam eden hastalar yer aldı. Preoperatif dönemde bakılan eritrosit dağılım genişliği (RDW) ölçümleri dokümente edildi.

Preoperatif dönemde kan transfüzyonu yapılan, ek malignitesi ve hematolojik hastalık öyküsü olduğu bilinen 21 hasta çalışma kapsamından çıkartıldı. RDW düzeyleri Coulter Counter Model S-Plus Jr (Coulter Electronics, Hialeah, FL) ile hesaplandı.

## İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 17 (Chicago, İL, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle sınıandı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin ortak etkisi Cox multivaryans regresyon analizi ile saptandı. RDW değerlerinin sensitivite ve spesifite hesabı için Roc eğrisi analizi uygulandı.  $p < 0.05$  için bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya gerekli ölçütleri sağlayan 116 hasta alındı. Hastaların yaş için median değeri 64'dü (min: 24 max: 90). Yüz on altı hastanın 40'ı kadın, 76'sı erkekti.

Kanserin yerleşimi en sık mide 1/3 distalinde antrumdaydı ve 65 hastada (%56,0) bu bölge tutulmuştu. En sık uygulanan cerrahi prosedür total gastrektomiydi ve 47 (%40,5) hastada uygulanmıştı. On bir hastaya (%9,5) ise total gastrektomi ile birlikte ek organ rezeksiyonu uygulanmıştı.

Ameliyat materyalinin histopatolojik incelenmesi sonrası en sık adenokarsinom (%87,1) gözlenmişti. TNM evreleme sistemine göre değerlendirilen hastaların 47'sinde uzak organ metastazına bağlı evre 4 tümör tespit edildi.

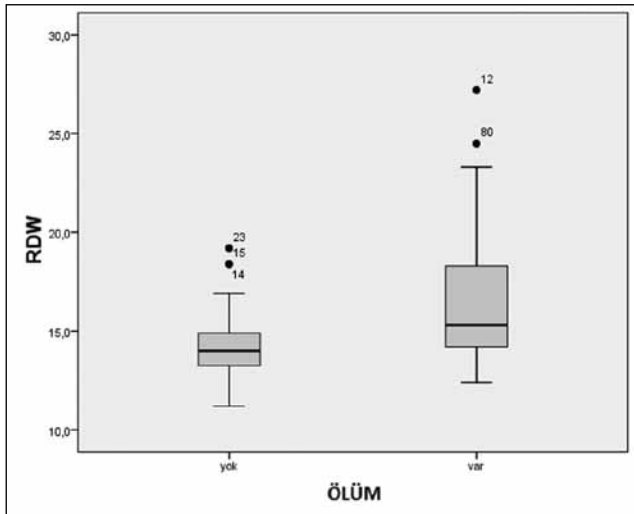
İlk bir aylık süreyi kapsayan postoperatif 30 günlük erken dönem takiplerde 21 (%18,1) hasta kaybedildi. Mortalite sebepleri sırasıyla çoklu organ yetmezliği (n=8), anastomoz kaçağı sonrası abdominal sepsis (n=7), pulmoner emboli (n=5), açıklanamayan mortaliteydi (n=1). Erken dönem kaybedilen hastalar ile yaşamaya devam edenlerin karşılaştırılmaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Gruplar arası ameliyat öncesi RDW düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'deki RDW değeri Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde yükseklik tespit edildi ( $17,0 \pm 4,2$  ve  $14,2 \pm 1,5$ ;  $p:0.002$ ) (Şekil 1). Gruplar arası RDW değerlerinin Roc curve analizinde cut-off değerinin  $14,75$  olduğu ve RDW'nin bu cut-off değeri temel alındığında mortaliteyi öngörmeye %66,7 duyarlılık (sensitivity) ve %67,4 özgüllüğe (specificity) sahip olduğu

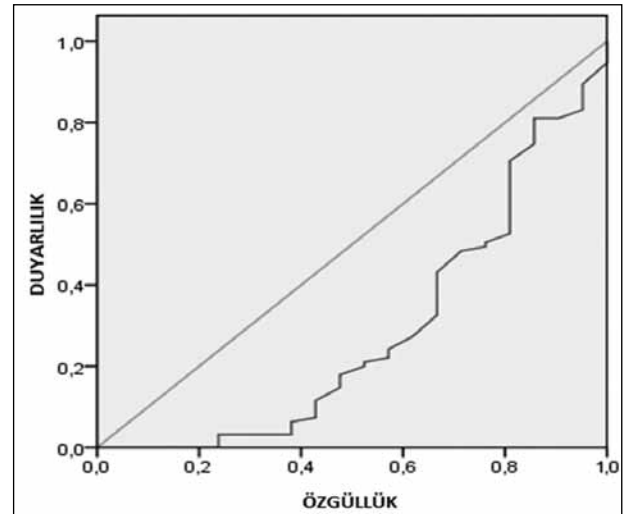
**Tablo 1.** Mide kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastaların özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Bütün hastalar
Yaş (yıl)	67.3±15.5	60.9±13.5	62.1±14.0
	<b>P= 0.033</b>		
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	8/13	32/63	40/76
	<b>P= 0.702</b>		
Mide segmenti	Proksimal 1/3 (n=2) Orta 1/3 (n=8) Distal 1/3 (n=11)	Proksimal 1/3 (n=13) Orta 1/3 (n=28) Dist. 1/3 (n=54)	Proksimal 1/3 (n=15) Orta 1/3 (n=36) Dist. 1/3 (n=65)
TNM evrelemesi	1A (n=2) 1B (n=1) 2 (n=1) 3A (n=3) 3B (n=3) 4 (n=11)	1A (n=13) 1B (n=11) 2 (n=11) 3A (n=15) 3B (n=9) 4 (n=36)	1A (n=15) 1B (n=12) 2 (n=12) 3A (n=18) 3B (n=12) 4 (n=47)
Patoloji	Adenokarsinom: 28 Taşlı yüzük hücre: 2 Müsinöz: 1	Adenokarsinom: 109 Taşlı yüzük hücre: 13 Müsinöz: 5	Adenokarsinom: 101 Taşlı yüzük hücre: 13 Müsinöz: 2
Hasta sayısı	21/116	95/116	116

Grup 1, postoperatif ilk 30 günde kaybedilen hastalar; Grup 2, postoperatif ilk 30 gün sonrası sağ kalan hastalar; TNM, tümör, lenf nodu, metastaz



**Şekil 1.** Mide kanserli hastalarda ameliyat sonrası ilk 30 günde mortaliteyi ön görebilme açısından kırmızı küre dağılım genişliğinin (RDW) karşılaştırılması.



**Şekil 2.** Mide kanserli hastalarda ameliyat sonrası ilk 30 günde mortaliteyi ön görebilmede kırmızı küre dağılım genişliğinin (RDW) ROC eğrisi.

hesaplandı (p:0.003, eğri altında kalan alan=0.710, CI %95: 0.573-0.846) (Şekil 2).

Yaş ve cinsiyetten etkilenen RDW değerlerinin, yaş ve cinsiyet ile birlikte ortak etkisi incelendiğinde, RDW'nin yaş, cinsiyet, metastaz varlığı, tümör evresinden bağımsız olarak mortaliteyi öngörebileceği sonucuna ulaşıldı (p:0.003).

## Tartışma

RDW kısaltması ile bilinen kırmızı kan hücrelerinin boyutlarına göre dağılım genişliği, tam kan sayımında kolaylıkla bakılan parametrelerden birisidir<sup>10</sup>. Klinikte sıklıkla aneminin tanısı, tipi ve derinliğinin kavranmasında kullanılmaktadır. Son yıllardaki araştırmalar sonucunda kardiyovasküler hastalıklarda kalp yetmezliğinin

ve yetmezliğe bağlı mortalitenin bağımsız prediktif bir değeri olduğu saptanmıştır<sup>11</sup>. Bizim çalışmamızda da RDW, ameliyat sonrası erken dönemde mortaliteyle seyreden mide kanserli olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.

Mide kanseri görülme sıklığı 40 yaştan sonra artarak yedinci dekatta pik yapar<sup>12</sup>. Literatürde MK'nin 55 ile 66,4 yaş arasında pik yaptığını gösteren yazılar bulunmaktadır<sup>13,14</sup>. Çalışmamızda gözlenen MK görülme yaş ortalaması da literatürle benzer özellikteydi. Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 1,5-2 kat daha fazla görülür<sup>13,15</sup>. Bizim hastalarımızdaki bu oran 1,9 olarak tespit edildi.

Mide kanserlerinin histopatolojik tipleri incelendiğinde, bizim çalışmamızda da olduğu gibi adenokarsinom %90 oranlarında görülmektedir<sup>16</sup>.

RDW ile malignitelerdeki mortalite arası ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Temelde RDW yüksekliğinden eritropoez sorumlu tutulmaktadır. Eritropoezden ise iki unsur sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan ilki kanserin neden olduğu nutrisyonel yetersizlik ve anemidir. İkinci faktör ise kansere karşı gelişen doku yanıtının, eritropoezi doğrudan uyararak, eritrosit membran deformitesine neden olması ve eritrosit yarı ömrünü azaltarak yüksek RDW düzeylerine neden olmasıdır. Bunların dışında metastatik malignitelerde, kemik iliği metastaz varlığının da RDW'yi artırdığını bildiren görüşler vardır<sup>17,18</sup>. Ayrıca RDW enflamasyondan ve ileri yaştan da etkilenmektedir<sup>19</sup>.

Spell ve arkadaşları kolon kanserinde yüksek RDW değerlerine rastladılar<sup>20</sup>. Yılmaz ve arkadaşları RDW'yi pankreas kanserinde morbidite ve mortaliteyi öngörmede, kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit bir prediktif belirteç olarak bildirdiler<sup>21</sup>. Riedl ve arkadaşları ise, yüksek RDW düzeylerinin yanında artmış RDW ile birlikte görülen klinik durumlardan biri olan aneminin kanser sağ kalımında kötü prognostik faktör olduğu sonucuna vardılar<sup>8</sup>. Patel ve arkadaşları her %1'lik RDW artışına karşılık, mortalitede %14 artış bildirdiler, ancak bu artışın ileri yaş ve hemoglobin konsantrasyonuna bağlı olduğunun altını çizdiler<sup>22</sup>.

## Sonuç

Ameliyat öncesi RDW düzeylerindeki artış mide kanseri olan hastaların ameliyat sonrası erken dönem mortalitelerini öngörebiliyor gibi görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.

3. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666-73.
4. Wöhler SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1585-95.
5. Jatre JP, Meyer HJ. Total gastrectomy in the surgical treatment of primary gastric adenocarcinoma- a 30 year single institution experience. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1222-6.
6. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, et al. Body mass index determines the success of lymph node dissection and predicts the outcome of gastric carcinoma patients. *Oncology* 2000; 59: 18-23.
7. Özgehan G, Kahramanca Ş, Kaya İO, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictive factor for tumor staging in colorectal cancer. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 365-8.
8. Riedl J, Posch J, Königsbrügge O, et al. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. *PLoS One* 2014; 9: 1-14.
9. Lee S, Oh SY, Kim SH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with Folfox Chemotherapy. *BMC Cancer* 2013; 13: 350-60.
10. England JM, Down MC. Red-cell-volume distribution curves and the measurement of anisocytosis. *Lancet* 1974; 1: 701-3.
11. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40-7.
12. Göçmen E, Kocaoğlu H. Mide kanseri epidemiyolojisi. *T Klin J Surg* 2000; 5: 161-2.
13. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, ve ark. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. *Van Tıp Dergisi*, 2001; 8; 10-3.
14. Ayar Y, Şahbaz N.A. Bolatkıran Y, et al. Bayburt ilinde yapılan üst gastrointestinal endoskopi sonuçları. *Haseki Tıp Bülteni* 2013; 51: 116-9.
15. Davis GR. Neoplasms of stomach. In: Sleisenger M, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 1993: 763-89.
16. Parkin DM. Epidemiology of cancer: Global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 227-34.
17. Cox D. R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B*. 1972; 34: 187-220.
18. Seitanides B, Giakoumakis G, Tsakona C. Increased red cell volume distribution width in patients with bone marrow metastases. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1246.
19. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169: 515-23.
20. Spell DW, Jones DV Jr, Harper WF, et al. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 37-42.
21. Yılmaz A, Malya F, Ozturk G, et al. Effect of pre-operative red blood cell distribution on cancer stage and morbidity rate in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3072-5.
22. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 258-65.



# Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis

## Endometrioziste Yeni Medikal Tedavi Yöntemleri

Gülsüm Uysal<sup>1</sup>, Fulya Çağrı<sup>1</sup>, Hüseyin Aksoy<sup>2</sup>, Ülkü Aksoy<sup>1</sup>, Başak Cingilloğlu<sup>1</sup>, Eda Karakılıç<sup>1</sup>, Gökhan Açmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kayseri Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Kayseri, Turkey; <sup>2</sup>Kayseri Military Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Kayseri, Turkey

### ABSTRACT

Endometriosis is a very common gynecological condition causing infertility and pelvic pain affecting 6%–10% of women at their reproductive ages. The prevalence is 20%–50% and 20%–70% in infertile women and women with chronic pelvic pain, respectively. The treatment of endometriosis is always challenging for health-care professionals and there is no curative treatment option for endometriosis.

The treatment options for endometriosis can be classified as medical, surgical or combinations of the two approaches. Different medical agents exist for treatment of endometriosis. The most commonly used of these medical agents are non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, gestagens or their derivatives, combined oral contraceptive pills, and more recently the levonorgestrel intrauterine system. Although there are numerous treatment options, available pharmacological treatment options in endometriosis are not fully satisfactory. Numerous new medical treatment agents are currently being tested in clinical trials in different phases. The purpose of the present review is to discuss the new medical treatment modalities in endometriosis.

**Key words:** endometriosis; medical treatment; pelvic pain

### ÖZET

Endometriozis üreme çağındaki kadınların %6–10'unu etkileyen infertilite ve pelvik ağrıya neden olan yaygın görülen jinekolojik bir durumdur. İnfertil kadınların %20–50'sinde, kronik pelvik ağrısı olan kadınların ise %20–70'inde görülür. Endometriozis tedavisi her zaman klinik açıdan zor bir durum olmakla beraber tam şifa ile sonuçlanan bir tedavi seçeneği yoktur.

Endometriozis tedavisi medikal ve cerrahi ya da her ikisinin beraber kullanımı şeklinde sınıflandırılabilir. Tedavide birçok farklı medikal ajanlar kullanılabilir. En sık kullanılan medikal ajanlar non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, analjezikler, gestajen ve türevleri, kombine oral kontraseptifler ve son zamanlarda levonorgestrel içeren rahim içi araçlardır. Kullanımda olan birçok farmakolojik tedavi seçeneği olmasına rağmen, hiçbirisi tam anlamıyla başarı sağlamamaktadır.

Çeşitli yeni medikal tedavi ajanları klinik denemelerden geçmektedir. Bu derlemenin amacı endometriozis tedavisinde yeni medikal tedavi yöntemlerini tartışmaktır.

**Anahtar kelimeler:** endometriyozis; medikal tedavi; pelvik ağrı

### Introduction

Endometriosis, defined as the presence of tissue that is morphologically and biologically similar to endometrial glands and stroma in locations outside the uterus. It is a common disease affecting up to 6–10% of women at their reproductive ages<sup>1–3</sup>.

Women with subfertility and pelvic pain have prevalence rates ranging from 20% to 50% and from 20% to 70%, respectively<sup>1–3</sup>. Ectopic implants of endometriosis are primarily located in pelvic organs; ovaries, anterior and posterior cul de sacs, broad ligaments, uterosacral ligaments, uterus, and fallopian tubes. Endometriosis can be defined as an estrogen-dependent chronic inflammatory disease that causes a broad spectrum of symptoms; however, the cardinal clinical features are infertility and pelvic pain<sup>3</sup>.

The definitive pathogenesis of endometriosis remains unclear, but several theories explaining different aspects and locations of disease have been proposed. Retrograde menstruation and coelomic metaplasia theories are the most widely accepted theories<sup>4</sup>. Although the exact pathogenesis of endometriosis is not completely elucidated, it is currently accepted that endometriosis is a complex and multifactorial condition of uncertain etiology. Hormonal, immunological, inflammatory, genetic, environmental, and possibly even lifestyle factors are implicated in the pathophysiology of the disease<sup>4–9</sup>.

The management of women with endometriosis is always challenging for healthcare professionals. There is no absolute cure for endometriosis. Treatment may be medical or surgical. The goal of surgical treatment of endometriosis is to remove endometriotic implants and scar tissue. Surgical intervention can be either conservative or definitive.

Medical treatment of endometriosis ranges from symptomatic control to treatments that aim to suppress the ovarian production of estrogen. Current medical treatment options include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and analgesics for symptomatic pain control, application of gestagens or their derivatives and combined oral contraceptive pills (COCPs) to suppress ovulation, gonadotrophin-releasing hormone agonists (GnRH) or GnRH antagonists, and danazol for menopausal simulation. More recently the levonorgestrel intrauterine system with/without the combination of the previous treatment options are available<sup>10-13</sup>. However, the present pharmacological treatment options in endometriosis are not fully satisfactory. Numerous new medical treatment agents are currently being tested in clinical trials in different phases. The purpose of the present review is to discuss the new medical treatment modalities used in the management of endometriosis.

## Current New Medical Agents in Endometriosis Treatment

### **Progesterone Receptor-Binding Molecules (PRBM)**

With a view to blocking or modifying downstream effects, progesterone receptor modulators interact with progesterone receptor. PRBM decrease not only progesterone but also estradiol. Progesterone antagonist mifepristone (RU-486) and the selective progesterone receptor modulators asoprisnil and CDB-4124 (a 21-substituted-19-nor-progestin) have been proposed as therapeutic agents for endometriosis<sup>14,15</sup>. Mefipristone is reported to have benefits in some patients in terms of reduced pain and regression of lesions<sup>16-18</sup>.

### **Selective Estrogen Receptor $\beta$ -agonist**

Inflammation and macrophages are known to lead to the over expression of estrogen receptor-a (ER-a) and estrogen receptor-b (ER-b) in women with endometriosis. Estrogen receptor-a agonists mediate most of the classic effects of estrogen. However, ER-b-selective

agonists possess anti-inflammatory properties<sup>19</sup>. In a mouse model of endometriosis, ERB-041 induced complete regression of lesions in 40% to 75% of animals from different series, and recovered lesions expressed ER-a, but not ER-b-mRNA<sup>20</sup>.

### **Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)**

Development and progression of endometriosis should be interfered with the drugs blocking the estrogen receptors. Stratton et al. showed in humans that endometriosis related pelvic pain is likely to be treated by raloxifene, which means that, SERMs may act in the modulation of lesions and chronic pelvic pain like an estrogen<sup>21</sup>.

## New Promising Groups of Drugs Tested in Animals and Humans

### **Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) Blockers**

The inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  with an increase of peritoneal fluid in women with endometriosis compared with women without endometriosis, appears to play a key role in the pathogenesis and progression of endometriosis<sup>22</sup>. Tumor necrosis factor alpha-blocking agent etanercept can cancel out the in vitro proliferative effect of TNF- $\alpha$  on endometriotic cells<sup>23</sup>. Anti TNF- $\alpha$  therapy has been showed to prevent the development of induced endometriosis in both rats and baboons, but human data is not available. Inhibition of TNF- $\alpha$  on endometriosis-associated subfertility has not yet been evaluated in preclinical models, and only one human study has been published<sup>24,25</sup>.

**Etanercept:** Etanercept which acts as a TNF inhibitor is a drug that is mainly used in treating autoimmune diseases. The effects of etanercept on endometriotic implants were evaluated in randomized controlled studies in a rat model. Treated animals showed significant changes in the volume of lesions, histopathologic scores, and molecular parameters such as serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), and TNF- $\alpha$ <sup>26,27</sup>. Barrier et al. suggested that etanercept effectively reduced the amount of spontaneous active endometriosis in the baboons tested in a randomized, controlled, blinded study that included 12 animals received either etanercept or placebo<sup>28</sup>.

**Anti Tumor Necrosis Factor Alpha-monoclonal antibody (TNF- $\alpha$ -mAb) (c5N):** The efficacy of c5N, a specific anti-TNF- $\alpha$ -mAb, in the reduction of established lesions of experimental endometriosis induced

in baboons was also tested in a randomized controlled study<sup>29</sup>. No impact on the menstrual cycle was found. In another study, anti TNF- $\alpha$ -mAb treatment significantly reduced the extent of endometriosis in baboons with induced endometriosis<sup>30</sup>.

### **Nuclear Factors kB(NF-kB) Inhibitors**

The NF-kB peptide family comprises the most important group of transcription factors involved in the inflammatory and immune responses seen in endometriosis. Nuclear factor kB is activated by cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-1b. It binds to DNA to determine favoring cell proliferation and inhibiting apoptosis in various cell types including endometrial and endometriotic cells<sup>31-34</sup>.

Cell proliferation, motility, adhesion, and invasion abilities were significantly reduced, and apoptosis was increased in vitro<sup>32-34</sup>. NF-kB suppression was useful in reducing endometriosis establishment and progression in animal models and diminishing endometriosis-associated symptoms in women.

### **Statins**

Statins are molecules that lower cholesterol synthesis by blocking the conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) into mevalonate, a cholesterol precursor. They also have been demonstrated to inhibit cell proliferation in a number of biologic systems, such as in vitro cultures of eutopic endometrial stromal cells, by mechanisms that have not been clarified, yet<sup>35</sup>. Several clinical trials have demonstrated that statins are effective for both the primary and secondary prevention of coronary artery diseases. In addition, statins have been shown to have anti-inflammatory and anti-angiogenic activity<sup>36</sup>.

**Lovastatin:** Esfandiari et al. suggest that lovastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, can negatively modulate both cell proliferation and angiogenesis in a concentration dependent manner. Lovastatin was also capable of inhibiting stromal cell invasion and angiogenesis in a three dimensional fibrin matrix culture system<sup>37</sup>. It is a potent inhibitor of expression of VEGF, which is most probably the mechanism behind the diminished blood-vessel formation. There are reports showing that statins can reduce endothelial cell proliferation and migration<sup>38</sup>.

**Other Statins (Simvastatin, Atorvastatin, Endostatin):** Simvastatin added a dose dependent reduction in the

number of viable cells and cell adhesion as well as increased apoptosis in cultures of human endometriotic stromal cells (hESCs). Statins have both preventive and therapeutic effects on endometriosis<sup>39</sup>. Atorvastatin significantly inhibited the expression of inflammatory and angiogenic genes cyclooxygenase-2 (COX-2) and VEGF, and increased the expression of anti-inflammatory genes such as peroxisome proliferator-activated receptor g (PPAR-g) in cultures of both eutopic stromal and human endometriotic stromal cells<sup>40</sup>. Yılmaz et al. tested atorvastatin on peritoneal model of endometriosis in rodents. However, it has achieved conflicting results in endometriosis-like lesions: in one study there was a statistically significant reduction in the lesions area, but in another study only intraperitoneal atorvastatin was able to reduce their weight and volume significantly<sup>41</sup>.

### **Melatonin**

A documented powerful free radical scavenger and broad-spectrum antioxidant molecule, melatonin, which is the major secretory product of the mammalian pineal gland, has emerged as an important analgesic, antioxidant, and anti-inflammatory agent. It caused regression and atrophy of endometriotic lesions in rats. It also, had a more pronounced regression of surgically induced endometriotic foci when compared with letrozole in a rat model<sup>42,43</sup>. The possible effect of melatonin on the regulation of endometriosis was tested by interfering with matrix metalloproteinase activity in the mice model. The preventive and therapeutic action in endometriosis-like lesions was confirmed, with an increased apoptotic index<sup>44,45</sup>.

### **Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Inhibitors**

**P38 MAPK inhibitors (FR167653 and SB203580):** P38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) is an intracellular signal-transducing molecule, playing an important role in the regulation of a variety of inflammatory responses, including expression of proinflammatory cytokines, leukocyte adhesion and chemotaxis<sup>46</sup>. Activation of p38 MAPK may be involved in the pathogenesis of endometriosis. Specific inhibitors of the p38 MAPK inhibitors SB203580 and FR167653 were tested in a murine model of endometriosis. Statistically significant reductions in p38 MAPK phosphorylation and in the weight and size of lesions were observed in the peritoneal fluid and cells of treated rodents<sup>47,48</sup>.

### **Immunomodulators**

Changes in both cell-mediated and humoral immunity in rhesus monkeys and in women with endometriosis have been observed. Investigators noticed reduced immune response to autologous endometrial tissue such as: decreased T cell-mediated cytotoxicity, decreased T cell-dependent B-cell proliferation and decreased lymphocytic infiltration in response to intradermal injection of autologous endometrial antigens<sup>49,50</sup>.

Decreases in natural killer (NK) cell activity, dysfunction of T lymphocytes, infiltration of macrophages, and aberrant concentrations of immune-related cytokines were observed in the peritoneal fluid of affected women<sup>51</sup>.

**IL-12:** Peritoneal administration of IL-12 enhanced the cytotoxicity of splenic NK cells and decreased the development of endometriosis-like lesions in rats with induced endometriosis<sup>51</sup>.

**Imiquimod:** Imiquimod, an imidazoquinoline, stimulates monocytes, macrophages, and dendritic cells to produce cytokines which are important inducers of cell mediated immunity. It is currently used as a topical immune modifier for the treatment of condylomata acuminata<sup>52</sup>.

**Leflunomide:** Leflunomide, used mainly in rheumatoid arthritis, has antiinflammatory, antipyretic, and analgesic effects. At high doses, its active metabolite A77 1726 suppresses IL-1 and TNF- $\alpha$  production<sup>53</sup>.

**Levamisole:** Levamisole is currently used as an anti-helminthic drug and as well as an adjuvant in the treatment of colorectal adenocarcinomas. Moreover, this molecule can stimulate the formation of antibodies to various antigens, enhance the cellular immune response provided by T cells, and potentiate monocyte, macrophage, and neutrophil functions<sup>54</sup>. All these agents were shown to significantly reduce the volume of endometriosis-like lesions, with regression of both glands and stroma, when compared with controls<sup>52-54</sup>. Ceyhan et al. have shown that treatment with immune modulators or aromatase inhibitors in an experimental model have the potential to regress endometriotic implant size<sup>55</sup>.

**Temsirolimus:** Temsirolimus is one of the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors that are currently available for clinical use and has been approved for the treatment of renal cell carcinoma<sup>56</sup>. Mammalian target of rapamycin inhibition by temsirolimus alters the phenotype in both in vitro and in vivo mouse

models of deep infiltrating endometriosis<sup>56</sup>. Blockage of the mTOR pathway may be considered a novel line of research in the treatment of endometriosis.

### **Matrix Metalloproteinase (MMPs) Inhibitors**

Matrix metalloproteinases are a family of endopeptidases that play a role in the degradation and turnover of extracellular matrix proteins. Their action is regulated by specific tissue inhibitors called tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs). Derangement of MMP regulation is considered to be a critical factor in the development of pathologic conditions such as endometriosis<sup>57</sup>. The mechanism for these actions, as well as many additional regulators of the system, is complex and reviewed elsewhere<sup>44,58</sup>.

**ONO-4817:** The MMP inhibitor ONO-4817 was used in the mouse model to determine the development of experimental adenomyosis<sup>58</sup>. During the use of MMP inhibitors in the prevention and treatment of endometriosis, care must be taken regarding the side effects of excessive TIMP activity on reproduction. In the rat model of endometriosis, recombinant TIMP-1 administration was associated with reproductive abnormalities such as fewer ovarian follicles and fewer and altered zygotes<sup>59</sup>.

### **Apoptotic Agents**

Previously published studies comparing patients with endometriosis with normal women showed decreased apoptotic index in ill ones<sup>60</sup>. Overexpression of anti-apoptotic protein (Bcl-2) was found in stromal cells of proliferative eutopic endometriosis compared to normal endometrium<sup>61</sup>.

Pro-apoptotic protein (Bax) expression was found to be absent in proliferative endometrium resulting in decreased apoptosis during establishment of endometriosis<sup>61</sup>. Random expressions of Fas were found in eutopic and ectopic endometrial tissues, suggesting less involvement of Fas as an apoptotic regulator<sup>62</sup>. Expression of FasL (Fas Ligand) in endometrial stromal cells may induce apoptosis in local immune cells, e.g. macrophage, lymphocyte to promote early endometriosis development<sup>63</sup>. Reports have also demonstrated the involvement of p53, a potent inducer of apoptosis, during malignant transformation of endometriosis in human, where p53 staining was found to be negative in benign endometriotic cysts but positive in malignant cysts<sup>64</sup>.

**Curcumin:** Curcumin, a natural polyphenolic compound used in popular medicine as an anti-inflammatory agent, is also reported to be a NF- $\kappa$ B inhibitor and to induce p53-mediated apoptosis<sup>65</sup>. Curcumin was capable of both preventing and treating induced endometriosis in rodents<sup>66</sup>. With the highest oral curcumin dose in use (150 mg/kg per day), ectopic glandular tissue disappeared, and VEGF expression and microvessel density were proportionately reduced. These findings suggest therapeutic potential of curcumin as an anti-endometriotic drug<sup>66</sup>.

### **Anti-angiogenic Agents**

It is now well known that angiogenesis and the balance of local pro- and anti-angiogenic factors play a key role in the organisation and growth of endometriotic lesions. Most prominent angiogenic factors in endometriosis are cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), VEGF, TNF- $\alpha$  and hormones (estrogen and progesterone). In endometriosis, VEGF is known as the most prominent and most studied proangiogenic factor and it is shown that VEGF is the main stimulus for angiogenesis and increased vessel permeability<sup>67</sup>. Various factors such as estrogen and progesterone, hypoxia, prostaglandin E<sub>2</sub>, IL-1 and IL-6 enhance VEGF expressions and concentrations. Donnez et al. discovered higher VEGF in the peritoneal fluid and lesions of endometriosis patients compared to controls<sup>68</sup>. It has been thought that inhibition of VEGF may be a novel therapeutic approach for the treatment of endometriosis<sup>69</sup>.

### **Angiogenesis Inhibitors (VEGF Blocking):**

Angiogenesis inhibitors can be divided into two different groups; the drugs in first group block proangiogenic cytokines or inhibit the interaction of cytokines with their cellular receptors; and the drugs in second group have a direct inhibitory effect on the endothelial cells<sup>70</sup>. We will review these angiogenesis inhibitor drugs as new future treatments.

*Endostatin:* Endostatin isolated from conditioned media of hemangio-endothelioma cells, is an endogenous angiogenesis inhibitor. Becker et al. showed inhibiting effects of endostatin in endometriosis lesions of mouse model with both continuous and twice daily subcutaneous doses. It was suggested that endostatin did not have any negative effect on reproduction system<sup>71</sup>. An analogous molecule called endostar has recently been tested

in phase III studies for cancer in China<sup>72</sup>. In future studies, endostatin may be a new promising hope of treatment of endometriosis.

*Angiostatin:* Derived from Lewis Lung carcinoma cells, a proteolytic fragment of plasminogen angiostatin acts directly on activated endothelial cells by inhibition of ATPase activity of endothelial cells<sup>73</sup>. Angiostatin also inhibits activation of intrinsic and extrinsic apoptosis pathways and VEGF which is elevated in the peritoneal fluid of endometriosis patients<sup>74</sup>. Angiostatin gene transfer in a mouse model of endometriosis was studied. A decrease in the number, size, and density of blood vessels and more importantly, endometriosis eradication were established in all treated mice within 18 days<sup>75</sup>. Direct injection of angiostatin into macaque preovulatory follicles neither altered ovarian morphology nor had an effect on serum progesterone levels<sup>76</sup>. In addition, in clinical phase I trials angiostatin was well tolerated<sup>77</sup>.

*Anginex:* It has a synthetic angiogenesis inhibitor role in blocking proliferation, adhesion and migration, and in triggering apoptosis of endothelial cells. Nap et al. showed that anginex reduces the number of established endometriotic lesions in a mouse model of endometriosis<sup>78</sup>. However, the effect of anginex upon reducing endometriosis lesions was modest and it has not been used in clinical trials.

*Dopamine Agonists (Cabergoline and Quinagolide):* Dopamine agonists cabergoline and quinagolide inhibit VEGF action and angiogenesis. Their effects have not been fully understood. In a human pilot study with 10 hyperprolactinemic patients who had severe endometriosis, it was shown that all noted endometriosis lesions disappeared in two out of nine patients<sup>79</sup>. Also dopamine agonists are being used in preventing ovarian hyperstimulation syndrome via inhibition of VEGF<sup>80</sup>.

### **Other VEGF-inhibitors**

*TNP-470:* A synthetic analogue fungus derived from antibiotic fumagilin, TNP-470 is an effective antiangiogenic agent. Unfortunately, it has inhibitor effects upon maturation of endometrium and corpus luteum and impairs neurons<sup>81</sup>.

*Rapamycin:* It is a kind of bacterial macrolide with antifungal and immunosuppressant activity and is used in organ transplanted patients

against rejection. The inhibitor effects of rapamycin were showed in a hamster model of induced endometriosis<sup>82</sup>.

*SU5416 and SU6668*: In an induced endometriosis study on rodents, it was showed that both VEGF-2 inhibitors SU5416 and SU6668 had significant blocking effects on vessel formation and both reduced the size of lesions<sup>83</sup>.

### **Drugs Effecting Peroxisome Proliferator-activated Receptors (PPAR)**

**Thiazolidinediones:** Thiazolidinediones (TZDs) are insulin sensitizers and clinically used antidiabetic drugs, that activate PPAR. PPAR- $\gamma$  may be an important factor in endometriosis as a new class of immunomodulators found in endometrial epithelial and stromal cells<sup>84</sup>. They have also been shown to decrease aromatase activity in cultured human granulosa cells<sup>85</sup>. In a baboon model of established endometriosis, PPAR- $\gamma$  agonist rosiglitazone was given 2 mg/day orally and after therapy significant decrease in size of endometriotic lesions was seen<sup>86</sup>. In reported human case series rosiglitazone has also reduced pain<sup>87</sup>. Although TZDs are clinically used drugs that makes them attractive options for use in clinical trials in endometriosis in the future, they have unwanted side effects.

**Fenofibrate:** Fenofibrates are used in dyslipidemia and atherosclerosis which is an inflammatory disease involving the immune response. A PPAR- $\alpha$  agonist fenofibrate showed significant reduction in established endometriosis implants in a rat model of study<sup>88</sup>.

### **Metformin**

Metformin is an insulin sensitizer agent from the biguanid family which is widely used in the treatment of diabetes and polycystic ovary syndrome. The antioxidant properties and beneficial effects upon inflammatory response has been showed<sup>89</sup>. In two rat studies, in which abdominal endometriosis was induced, significant reduction of size and volume of endometriotic lesions were shown compared to controls<sup>90</sup>. VEGF and matrix MMPs-9 levels were detected significantly lower in treated lesion in rats<sup>91</sup>. In a study where endometriosis diagnosed using laparoscopy in infertile patients treated with metformin for 3 to 6 months, the levels of VEGF, IL-6 and IL-8 were significantly decreased after metformin therapy compared to controls<sup>92</sup>.

### **Hyaluronic Acid (HA)**

Molecules that prevent implantation of endometrial tissues could be used for treatment. Although there is little known about mechanisms of tissue implantation in endometriosis, HA which has already been used clinically to prevent adhesion formation after abdominopelvic surgery could be a new candidate for treatment<sup>93</sup>. Hyaluronic acid reagent suppressed endometriotic lesion formation in a mouse model<sup>94</sup>.

### **Pentoxifylline (PTX)**

As a kind of methylxanthine with antiinflammatory and antioxidant properties, pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor, has been used for many years in the treatment of peripheral vascular diseases. The drug is known to suppress cytokine production, mainly TNF- $\alpha$  in macrophages which induces VEGF production<sup>95</sup>. In vitro animal models showed that the number, volume and weight of lesions were significantly reduced after PTX injection to endometriotic tissue<sup>96</sup>. Several human studies have evaluated PTX orally after surgery to limit recurrence of signs and symptoms of endometriosis, but no significant impact on pregnancy rate and recurrence of symptoms was noted<sup>97</sup>.

### **Anti-oxidants**

Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase/reductase are enzymatic antioxidants. Vitamin C, A, E and pyruvate and glutathione are also classified as non-enzymatic antioxidants. Lower antioxidant levels were found in the peritoneal fluid of infertile women with endometriosis<sup>98</sup>. Vitamin C (1000mg, 2 tablets of 500 mg each) and vitamin E (1200 IU, 3 capsules of 400 mg each) therapy given for two months reduced pelvic pain in women with endometriosis<sup>99</sup>. In an endometriosis established animal model study N-acetyl-L-cysteine (NAC) was administered by gavage with 100  $\mu$ L of a 10 mg/mL solution in water. At the end of the treatment COX-2 gene expression and MMP-9 activity were decreased. NAC reduces endometrial mass, by changing cell behavior from proliferation to differentiation and decreases tissue inflammation and cell invasion<sup>100</sup>. Although the antioxidant vitamins and drugs with antioxidant effects have been shown to have some benefits in endometriosis, further larger studies are needed because of lack of statistical results and small numbers in current attending studies.

### **Histone Deacetylase Inhibitors (HDACI)**

Because of reduced susceptibility to apoptosis in endometriosis, demethylation agents and histone deacetylase inhibitors (HDACI) might be used in treatment. Ectopic endometriotic cells survive with the help of down regulation of genes involved in apoptosis<sup>101</sup>.

**Romidepsin:** Romidepsin, one of the HDACI, reduced transcriptal activity of VEGF, inhibited cell proliferation and significantly increased apoptosis<sup>102</sup>. Originally isolated from culture of *Cromobacterium violaceum*, romidepsin induces p21 gene expression that negatively regulates cell cycle progression and is relevant for inhibition of tumoral cell proliferation. P21 and p27 may also play a role in endometriosis<sup>103</sup>.

**Tricostatin A and Valproic acid:** Histone Deacetylase Inhibitors, Tricostatin A and valproic acid, up-regulate p21 in endometriotic cells. Both of them reduced the size of lesions and relieved hyperalgesia in the murine model of endometriosis<sup>104</sup>. In a pilot study, three patients with endometriosis and adenomyosis were given a dose of 1000 mg/day valproic acid for 3 months. At the end of the therapy, a complete relief of pain in all cases was detected and one participant's uterine size was reduced<sup>105</sup>. Anti cancer agents can be an option for treatment of endometriosis as a benign disease in the future.

### **Flavonoids**

Structurally similar estrogen like molecules isoflavonoids which bind to estrogen receptors, competing with estradiol and having anti-estrogenic effects, might be a treatment option in patients with endometriosis.

**Puerarin:** Puerarin is an isoflavonoid derived from *Pueraria Lobata*, a Chinese medicine known as *Gegen* which improves pain and improves the quality of life in endometriosis. Significant reduction of lesions was shown in peritoneal endometriosis induced in rats treated with puerarin. Besides reducing estrogen levels puerarin needs high doses to affect, lowers blood calcium and causes osteoporosis<sup>106</sup>.

**Epigallocatechin-3-gallate:** Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) the major chemical component of green tea, is a flavonoid which has antioxidant, proapoptotic and angiogenic effects. There are only three animal model studies in the literature showing that EGCG significantly inhibited size, area, and numbers of the lesions, and the size of micro vessels<sup>107,108</sup>.

### **Discussion**

There are many new treatment modalities tested in humans and animals. To date, the most extensively used medications in treatment of endometriosis are still COCP and GnRH agonists. Their effectiveness has been clearly established, but especially side effects of GnRH agonists limit their use. Many exciting new classes of agents to treat endometriosis are presently being investigated. Most of these new medications have shown great efficacy in animal trials. Selective estrogen and progesterone receptor modulators are the most promising agents that are currently available on the markets and that cause less side effects than other drugs currently available. New anti-angiogenic agents, angiogenesis inhibitors and immunomodulators may provide a great improvement in treatment of endometriosis.

The evidence related with new experimental drugs is limited and larger double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trials of these new agents in humans are needed. On the other hand, the timing of treatment (to start as neo-adjuvant therapy or in post-operative period?) or the safe duration for treatment is unclear. It has been thought that inhibition of VEGF may be a novel therapeutic approach for the treatment of endometriosis.

Gene therapy applications such as viral vectors used for gene transfer have shown to promise in several pre-clinical studies. Anti cancer agents can be an option for treatment of endometriosis as a benign disease in the future. New medical agents for the treatment of endometriosis targeting both hormonal and non-hormonal pathways are promising, but their efficacy and safety are needed to be established in randomized human trials before they can be used in routine clinical practice.

### **References**

1. Zhao SZ, Wong JM, Davis MB et al. The cost of inpatient endometriosis treatment: an analysis based on the Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample. *Am J Manag Care* 1998;4:1127-34.
2. Gao X, Outley J, Botteman M et al. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006; 86:1561-72.
3. Juarez M, Tomas L. Endometriosis risk factors, symptoms and management. New York: Nova 2013 Chap 3, p77-111.
4. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511-9.

5. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:99-103.
6. Murphy AA, Palinski W, Rankin S et al. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1092-4.
7. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P et al. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009;1:444-54.
8. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:41-61.
9. Hayes EC, Rock JA. COX-2 inhibitors and their role in gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:768-80.
10. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:209-22.
11. Kappou D, Matalliotakis M, Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis. *Minerva Ginecol* 2010;62:415-32.
12. Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:283-8.
13. Ioffe OB, Zaino RJ, Mutter GL. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol* 2009;22:450-9.
14. Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Mol Endocrinol* 2007;21:1066-81.
15. Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF et al. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestosterone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56:402-7.
16. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ et al. Clinical efficacy of the antiprogestosterone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1994; 9:116-20.
17. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 1996;65:23-8.
18. Wang XL, Cheng WJ, Dai HH et al. ERB-041, a selective ERB agonist, inhibits iNOS in LPS activated peritoneal macrophages of endometriosis via suppression of NF- $\kappa$ B. *Mol Immunol* 2009;46:2413-8.
19. Harris HA, Bruner-Tran KL, Zhang X et al. A selective estrogen receptor-beta agonist causes lesion regression in an experimentally induced model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:936-41.
20. Stratton P, Sinaii N, Segars J, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:88-96.
21. Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. *Mol Hum Reprod* 1996;2:77-92.
22. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:727-32.
23. D'Hooghe TM, Cuneo S, Nugent N, et al. Recombinant human TNF binding protein-1 (r-h TBP-1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective randomized, placebo- and drug-controlled study. *Fertil Steril* 2001;76-81.
24. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12: 2046-50.
25. Yildirim G, Attar R, Ficicioglu C, et al. Etanercept causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1297-302.
26. Islimye M, Kilic S, Zulfikaroglu E, et al. Regression of endometrial autografts in a rat model of endometriosis treated with etanercept. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159:184-9.
27. Barrier FB, Bates GW, Leland MM, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril* 2004;81:775-9.
28. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC, et al. Treatment with anti-TNF monoclonal antibody (c5N) reduces the extent of induced endometriosis in the baboon. *Hum Reprod* 2006;21: 1856-62.
29. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC, et al. Effects of anti-TNF-mAb treatment on pregnancy in baboons with induced endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89: 1537-45.
30. González-Ramos R, Van Langendonck A, Defrère S, et al. Involvement of the nuclear factor- $\kappa$ B pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94: 1985-94.
31. Zhang JJ, Xu ZM, Zhang CM, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate inhibits nuclear factor- $\kappa$ B pathway activation and regulates adhesion, migration, invasion and apoptosis of endometriotic stromal cells. *Mol Hum Reprod* 2011;17:175-81.
32. Nasu K, Nishida M, Ueda T, et al. Application of the nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor BAY 11-7085 for the treatment of endometriosis: an in vitro study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:16-23.
33. Kim JH, Yang YI, Lee KT, et al. Costunolide induces apoptosis in human endometriotic cells through inhibition of the prosurvival Akt and nuclear factor kappa B signaling pathway. *Biol Pharm Bull* 2011;34:580-5.
34. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod* 2006;75:107-11.
35. Skaletz-Rorowski A, Walsh K. Statin therapy and angiogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:599-603.
36. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertility and Sterility* 2007 Feb; 87:257-62.
37. Vincent L, Chen W, Hong T, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett* 2001;495:159-66.



38. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, et al. Simvastatin inhibits the proliferation and the contractility of human endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92:2097–9.
39. Sharma I, Dhawan V, Mahajan N, et al. In vitro effects of atorvastatin on lipopolysaccharide-induced gene expression in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2010; 94:1639–46.
40. Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Reprod Biomed Online* 2010;20:291–9.
41. Guney M, Oral B, Karahan N, et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008;89: 934–42.
42. Yildirim G, Attar R, Ozkan F, et al. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertility and Sterility* 2010; 93: 1787-92.
43. Paul S, Sharma AV, Mahapatra PD, et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res* 2008;44:439–49.
44. Koc O, Gunduz B, Topcuoglu A, et al. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:72–6.
45. New L, Han J. The p38 MAP kinase pathway and its biological function. *Trends Cardiovasc Med* 1998;8:220–228.
46. Zhou WD, Yang HM, Wang Q, et al. SB203580, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis by down-regulating proinflammatory cytokines and proteolytic factors in a mouse model. *Hum Reprod* 2010;25: 3110–6.
47. Yoshino O, Osuga Y, Koga K, et al. FR 167653, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis in a murine model. *J Reprod Immunol* 2006;72:85–93.
48. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, et al. Natural killer activity in stage III and IV endometriosis: impaired cytotoxicity and retained lymphokine responsiveness of natural killer cells. *Gynecol Endocrinol.* 1995; 9:125-30.
49. D'Hooghe TM, Hill JA. Endometriosis. In: Berek JS, ed. *Novak's gynecology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002; p. 931–72.
50. Itoh H, Sashihara T, Hosono A, et al. Interleukin-12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. *Cytotechnology* 2011;63:133–41.
51. Altintas D, Kokcu A, Kandemir B, et al. Efficacy of imiquimod, an immunomodulatory agent, on experimental endometriosis. *Fertil Steril* 2008;90:401–5.
52. Aytan H, Caglar P, Uygur D, et al. Effect of the immunomodulator leflunomide on the induction of endometriosis in an experimental rat model. *Fertil Steril* 2007;87:698–701.
53. Ocal G, Kokcu A, Cetinkaya MB, et al. Efficacy of levamisole on experimental endometriosis. *Int J Gynaecology Obstet* 2007;99:38–42.
54. Ceyhan S.T, Onguru O., Fidan U et al. Comparison of aromatase inhibitor (letrozole) and immunomodulators (infliximab and etanercept) on the regression of endometriotic implants in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154: 100–4.
55. Leconte M, Nicco C, Ngo C, et al. The mTOR/AKT inhibitor temsirolimus prevents deep infiltrating endometriosis in mice. *Am J Pathol* 2011;179:880–9.
56. Osteen KG, Yeaman GR & Bruner-Tran K. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine* 2003; 21: 155–163.
57. Mori T, Yamasaki S, Masui F, et al. Suppression of the development of experimentally induced uterine adenomyosis by a novel matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817, in mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:429–33.
58. Stille JA, Birt JA, Nagel SC, et al. Neutralizing TIMP1 restores fecundity in a rat model of endometriosis and treating control rats with TIMP1 causes anomalies in ovarian function and embryo development. *Biol Reprod* 2010;83:185–94.
59. Harada M. Cell Proliferation and apoptosis: detection of apoptosis in human endometriotic tissues. *Mol Hum Reprod* 1996; 2:307–15.
60. Meresman GF. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000;74:760–6.
61. Selam B. Extracellular matrix-dependent regulation of Fas ligand expression in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod* 2002;66:1–5.
62. Lin Y-J. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 2006;147:1278–86.
63. Fauvet R. Expression of apoptosis-related proteins in endometriomas and benign and malignant ovarian tumours. *Virchows Arch* 2003;443:38–43.
64. Collett GP, Campbell FC. Curcumin induces c-jun N-terminal kinase dependent apoptosis in HCT116 human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004;25:2183–9.
65. Jana S, Paul S, Swarnakar S. Curcumin as anti-endometriotic agent: implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway. *Biochem Pharmacol* 2012;83:797–804.
66. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:89-100.
67. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13:1686-90.
68. Taylor RN, Mueller MD. Anti-angiogenic treatment of endometriosis: biochemical aspects. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57:54-6.
69. Tabruyn SP, Griffioen AW. Molecular pathways of angiogenesis inhibition. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 355:1-5.
70. Becker CM1, Sampson DA, Rupnick MA, et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril* 2005;84: 1144-55.
71. Whitworth A. Endostatin: are we waiting for Godot? *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:731-3.

72. Veitonmäki N, Cao R, Wu LH, et al. Endothelial cell surface ATP synthase-triggered caspase-apoptotic pathway is essential for k1–5-induced antiangiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:3679-86.
73. Chen YH, Wu HL, Li C, et al. Anti-angiogenesis mediated by angiostatin K1–3, K1–4 and K1–4.5. Involvement of p53, FasL, AKT and mRNA deregulation. *Thromb Haemost* 2006; 95:668-77.
74. Dabrosin C, Gyoffy S, Margetts P, et al. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol* 2002; 161:909–18.
75. Hazzard TM, Rohan RM, Molskness TA, et al. Injection of antiangiogenic agents into the macaque preovulatory follicle: disruption of corpus luteum development and function. *Endocrine* 2002; 17:199-206.
76. Beerepoot LV, Witteveen EO, Groenewegen G, et al. Recombinant human angiostatin by twice-daily subcutaneous injection in advanced cancer: a pharmacokinetic and longterm safety study. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4025-33.
77. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW et al. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2005; 83:793-5.
78. Gómez R, Abad A, Delgado F, et al. A. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2011; 95:882-8.
79. Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014; 101:664-75.
80. Herbst RS, Madden TL, Tran HT, et al. Safety and pharmacokinetic effects of TNP-470, an angiogenesis inhibitor, combined with paclitaxel in patients with solid tumors: evidence for activity in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4440-7.
81. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 2006; 149:137-44.
82. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, et al. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2006; 21:262-8.
83. Pritts EA, Zhao D, Ricke E, et al. PPAR-gamma decreases endometrial stromal cell transcription and translation of RANTES in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1841–4.
84. Fan W, Yanase T, Morinaga H, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor inhibits aromatase transcription via nuclear factor-kappaB. *Endocrinology* 2005; 146:85–92.
85. Lebovic DI, Mwenda JM, Chai DC, et al. T.PPAR-gamma receptor ligand induces regression of endometrial explants in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Fertil Steril* 2007; 88:1108-19.
86. Moravek MB, Ward EA, Lebovic DI. Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series. *Gynecol Obstet Invest.* 2009; 68:167-70.
87. Onalan G, Zeyneloglu HB, Bayraktar N. Fenofibrate causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Fertil Steril* 2009; 92:2100-2.
88. Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3213-8.
89. Oner G, Ozcelik B, Ozgun MT, et al. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum Reprod* 2010; 25:932-7.
90. Yilmaz B, Sucak A, Kilic S, et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:368.
91. Foda AA, Aal I. Metformin as a new therapy for endometriosis, its effects on both clinical picture and cytokines profile. *MEFSJ* 2012; 17: 262–7.
92. Dechaud H, Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, et al. Mesothelial cell associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium. *Fertil Steril* 2001; 76:1012–8.
93. Hasegawa A, Yoshino O, Osuga Y, et al. Hyaluronic acid reagent suppressed endometriotic lesion formation in Mouse model. *Fertil Steril* 2010; 93:2757-9.
94. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *Gen Pharmacol* 1997; 29:181–96.
95. Mohammadzadeh A, Heidari M, Soltanghorae H, et al. Evaluation of the effect of pentoxifylline on white blood cell count in serum and peritoneal fluid in female rats with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34:307-13.
96. Alborzi S, Ghotbi S, Parsanezhad ME, et al. Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:54-8.
97. Szczepańska M, Koźlik J, Skrzypczak J, et al. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril.* 2003; 79:1288-93.
98. Kavtaradze ND, Dominguez CE, Rock JA, et al. Vitamin E and C supplementation reduces endometriosis related pelvic pain. *Fertil Steril* 2003; 161:189-95.
99. Pittaluga E, Costa G, Krasnowska E, et al. More than antioxidant: N-acetyl-L-cysteine in a murine model of endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94:2905-8.

100. Wu Y, Guo SW. Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid induce cell cycle arrest and p21 expression in immortalized human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:198-203.
101. Imesch P, Fink D, Fedier A. Romidepsin reduces histone deacetylase activity, induces acetylation of histones, inhibits proliferation, and activates apoptosis in immortalized epithelial endometriotic cells. *Fertil Steril* 2010;94:2838-42.
102. Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, et al. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21<sup>WAF1</sup> expression and gene-associated histone acetylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10014-9.
103. Liu M, Liu X, Zhang Y, et al. Valproic acid and progestin inhibit lesion growth and reduce hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in rats. *Reprod Sci* 2012; 19:360-73.
104. Liu X, Guo SW. A pilot study on the off-label use of valproic acid to treat adenomyosis. *Fertil Steril* 2008; 89:246-50.
105. Chen Y, Chen C, Shi S, et al. Endometriotic implants regress in rat models treated with puerarin by decreasing estradiol level. *Reprod Sci*. 2011; 18:886-91.
106. Laschke MW, Schwender C, Scheuer C, et al. Epigallocatechin 3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions in vivo. *Hum Reprod*. 2008;23:2308-18.
107. Xu H, Lui WT, Chu CY, et al. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum Reprod* 2009; 24:608-18.

# Phyto Contact Dermatitis Caused by *Ranunculus Damascenus*: A Case Report

*Ranunculus Damascenus*'un Neden Olduğu Fito Kontakt Dermatit: Bir Olgu Sunumu

Ömer Elmas<sup>1</sup>, Okan Kızılyel<sup>1</sup>, Mahmut Sami Metin<sup>2</sup>, Handan Bilen<sup>1</sup>, Mustafa Atasoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Dermatology Department, Atatürk University, Erzurum, Turkey; <sup>2</sup>Afşin State Hospital, Dermatology Clinic, Kahramanmaraş, Turkey

## ABSTRACT

Phyto contact dermatitis is a skin reaction caused by plants. Allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis are the most common forms of the entity. Ranunculaceae is a family of plants that has irritant and toxic potential due to content of ranunculin. We have reported a 57 year-old woman with a phyto contact dermatitis following the application of *Ranunculus Damascenus* on her knees to relieve the joint pain. The patient was treated completely with wound dressing, topical antibiotics, systemic antihistamines and a short course of systemic methylprednisolone. According to our knowledge this is the second case report of phyto contact dermatitis in literature associated with *Ranunculus Damascenus*.

**Key words:** contact dermatitis; irritant dermatitis; ranunculus

## ÖZET

Fito kontakt dermatit bitkilerden kaynaklanan bir deri reaksiyonudur. Alerjik kontakt dermatit ve iritan kontakt dermatit bu antitenin en sık nedenleridir. Ranunculaceae, ranunculin içeriğinden dolayı iritan ve toksik potansiyele sahip bir bitki familyasıdır. Eklem ağrısı için dizlerine *Ranunculus Damascenus* uygulayan ve sonrasında fito kontakt dermatit gelişen 57 yaşında kadın hastayı sunduk. Hasta yara pansumanı, topikal antibiyotikler, sistemik antihistaminikler ve kısa süreli sistemik metilprednisolone ile tamamen tedavi edildi. Bildiğimiz kadarıyla bu *Ranunculus Damascenus*'a bağlı gelişen literatürdeki ikinci olgu sunumudur.

**Anahtar kelimeler:** kontakt dermatit; iritan dermatit; ranunculus

## Introduction

Some plants contain numerous different chemical substances which can cause allergic responses. A large number of skin reactions caused by plants have been identified. These reactions are also called phyto contact dermatitis and can be classified as allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, photo allergic contact dermatitis, photo toxic contact dermatitis and contact urticaria. The most common forms of phyto contact dermatitis are allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis<sup>1</sup>. Herein, we presented a case of irritant contact dermatitis developed after *Ranunculus Damascenus* application to relieve the joint pain.

## Case Report

A 57 year-old woman living in the rural area of Erzurum was admitted to our clinic with a complaint of redness, pain, burning and blister formation on both knees. She had applied a plant with yellow flowers and green leaves on her knees for about 20 minutes to relieve joint pain (Figure 1).

The lesions aroused approximately 6 hour after the removal of the occlusive cloth three days ago. Dermatological examination revealed intact and ruptured bullous lesions on erythematous bases, extending from the upper part of both knees to the proximal part of the lower legs (Figure 2). Lesions were limited to contact area and mucous membranes were unaffected.

Cultures obtained from the lesion were negative. Complete blood count revealed a white cell count of 12800/mm<sup>3</sup> (normal range:4.3–10.8×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) and

Asistan Okan Kızılyel, Atatürk Üniversitesi Dermatoloji Kliniği 5. kat  
Erzurum Merkez, 25000 Erzurum, Türkiye,  
Tel. 0554 230 46 03 Email. erester.34@botmail.com  
Geliş Tarihi: 08.11.2014 • Kabul Tarihi: 09.03.2015



**Figure 1.** *Ranunculus Damascenus*.



**Figure 2.** Intact and ruptured bullous lesions on erythematous base, extending from the upper part of both knees to the proximal part of the lower legs.

an erythrocyte sedimentation rate of 23 mm/hr. (normal range: 1–20 mm/hr.). Routine biochemical tests were within normal limits. There was not any history of medication and chronic diseases except degenerative osteoarthritis. The patient had used the plant for the first time.

The patient refused to have the patch test. The plant was identified as *Ranunculus Damascenus* by the help

of Botanic Department. The patient was diagnosed with phyto contact dermatitis caused by *Ranunculus Damascenus* and treated with topical wet dressings, topical antibiotics, systemic antihistamines and tapering course of systemic methylprednisolone (40 mg taper by 5 mg/day for 8 days). Her lesions began to recover in 2-3 days and healed completely within 17 days.

## Discussion

*Ranunculaceae* family includes about 1900 species and approximately 70 members of them are found in Turkey<sup>2,3</sup>. Some members of the *Ranunculaceae* are irritant and toxic due to their ranunculin content. *Ceratocephalus*, *Myosurus*, *Helleborus*, *Clematis*, *Ranunculus* and *Anemone* species also contain ranunculin<sup>4,5</sup>.

*Ranunculus Damascenus* derives from the Damascena region of Syria, and is also found in the middle and southern Anatolian region of Turkey. It flowers in April–May<sup>5,6</sup>. Our case was admitted in May.

Ranunculin is a toxic glycoside and broken down to protoanemonin. Protoanemonin leads to dermo-epidermal separation and formation of blisters<sup>6,7</sup>. It inhibits DNA polymerase and increases free oxygen radical levels, causing the toxicity and irritant features of ranunculin. Protoanemonin polymerizes rapidly to harmless crystal form called anemonin. Dried plants don't contain protoanemonin so they are not irritant<sup>8,9</sup>.

*Ranunculaceae* species are widely used as traditional treatments for many cases such as haemorrhoids, burns, lacerations, abrasions and herbal remedies for myalgia and arthralgia<sup>10-12</sup>. In Turkey, this herb is found in Mediterranean, Eastern Anatolian and South eastern Anatolian regions particularly<sup>4</sup>. The location of majority of cases presented from Turkey is from eastern Anatolia region. There are approximately 25 cases in the literature about phyto contact dermatitis caused by *Ranunculaceae* species. Akbulut et al. performed a review study with 25 cases diagnosed with phyto contact dermatitis due to the species of the *Ranunculaceae* family. In this review most of the cases were middle or advanced aged women and duration of contact to the plant varied from 25 minutes to 2 days. Our case was a 57 year-old woman as consistent with literature, however the duration of contact to the plant was about just 20 min. Despite the short contact duration, clinical picture was severe. Akbulut's study revealed that the degree of damage was increased by duration of contact<sup>9</sup>.

The most common forms of phyto contact dermatitis are allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. Our case is an irritant contact dermatitis because the lesions were limited to the exposure area and occurred after the first use of the plant.

Metin et al described the first case of phyto contact dermatitis associated with *Ranunculus Damascenus*<sup>8</sup>.

Our case is the second case in literature according to our investigation. Metin's case was a 45 year-old woman presented with open wounds on the abdomen, right knee and neck. She had applied the plant overnight and the lesions resolved completely in 12 days. In our case, complete healing was achieved at the 17<sup>th</sup> day, although we had to use corticosteroids. Patient's advanced age and more severe toxicity of the plant might have prolonged the healing period.

## Conclusion

*Ranunculaceae* phyto contact dermatitis is a rare clinical entity. Even though there are some beneficial effects of these plants, they may cause serious adverse skin reactions.

## References

1. Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N, Pinar SM. Phytodermatitis in eastern Turkey: a retrospective, observational study. *Dermatitis* 2014; 25:140-6.
2. Li R Z, Ji X J. The cytotoxicity and action mechanism of ranunculin in vitro. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1993; 28:326–31.
3. Calka O, Akdeniz N, Özkol HU, et al. Irritant contact dermatitis caused by *Ranunculus kotschy* Boiss in 6 cases. *Contact Dermatitis* 2011; 64:174-6.
4. Uçmak D, Ayhan E, Akkurt MZ, et al. Presentation of three cases with phyto contact dermatitis caused by *Ranunculus* and *Anthemis* genera. *J Dermatolog Treat* 2014; 25:467-9.
5. Davis PH. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh University Press 1965:172–4.
6. Metin A, Calka O, Akdeniz N, Behçet L. Phytodermatitis from *Ceratocephalus falcatus*. *Contact Dermatitis* 2005; 52:314–6.
7. Eskitascioglu T, Dogan F, Sahin G, et al: An extraordinary chemical burn injury cause: buttercup, a report of five cases. *Burns* 2008; 34:727-30.
8. Metin A, Calka O, Behçet L, Yildirim E, et al. Phytodermatitis from *Ranunculus damascenus*. *Contact Dermatitis* 2001; 44:183.
9. Akbulut S, Semur H, Kose O, et al. Phytocontact dermatitis due to *Ranunculus arvensis* mimicking burn injury: report of three cases and literature review. *Int J Emerg Med* 2011; 21:4-7.
10. Towsent C C. *Flora of Iraq*. Ministry of Agriculture and Agrarian Reform Public of Iraq. Baghdad, 1980:707.
11. Tanker N, Koyuncu M, Coskun M. *Farmasötik botanik*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları no. 78, Ankara 1998: 222–9.
12. Turner N J. Counter-irritant and other medicinal uses of plants in *Ranunculaceae* by native peoples in British Columbia and neighbouring areas. *J Ethnopharmacol* 1984; 11:181–201.

# Frontal Sinus Osteoma with Orbital Extension: A Case Report

## Orbital Uzanım Gösteren Frontal Sinus Osteomu: Bir Olgu Sunumu

Alper Mete<sup>1</sup>, Halil Hüseyin Çağatay<sup>2</sup>, Can Pamukçu<sup>3</sup>, Sabit Kimyon<sup>3</sup>, Metin Ekinci<sup>2</sup>, Duçem Mete<sup>4</sup>, Nihan Eryeğen<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Kafkas University, Kars, Turkey; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Şehitkamil Public Hospital, Gaziantep, Turkey; <sup>4</sup>Department of Radiology, Şehitkamil Public Hospital, Gaziantep, Turkey; <sup>5</sup>Department of Pathology, Kafkas University, Kars, Turkey

### ABSTRACT

A 56 years old male presented with a history of intermittent headache for 10 years and protrusion in his left eye downwards and outwards the last 3 years. Ophthalmological examination revealed diplopia and restriction in upward gaze. Computed Tomography scan showed a mass originating from left frontal sinus with an extension to the orbit. The mass was excised and histopathological examination revealed that it was compatible with mature type osteoma. In this report, we presented a case including the diagnosis and treatment of a frontal sinus osteoma with an extension into the orbit which is a very rare clinical entity in existing literature.

**Key words:** osteoma; orbital diseases; frontal sinus; exophthalmos

### ÖZET

Elli altı yaşında erkek olgu, 10 yıldır aralıklarla tedaviye cevap vermeyen baş ağrısı ve son 3 yıldır sol gözde dışa ve aşağı doğru yer değiştiren çıkıntı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Olgunun oftalmik muayenesinde diplopi ve yukarı bakış kısıtlılığı mevcuttu. Bilgisayarlı tomografi incelemesinde sol frontal sinüsten orbitaya uzanan kitle tespit edildi. Kitle eksize edildi ve yapılan histopatolojik incelemede matür tip osteoma ile uyumlu olduğu tespit edildi. Bu olgu sunumunda, literatürde oldukça nadir olan orbitaya uzanımı olan frontal sinüs osteomalı olgunun tanı ve tedavisi bildirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** osteom; orbital hastalıklar; frontal sinüs; ekzoftalmus

### Introduction

Osteomas are relatively rare, benign bone neoplasms and usually originate from the craniofacial and paranasal sinuses. Paranasal sinus osteomas are the most common slow-growing and benign tumors of paranasal sinuses<sup>1</sup>. They usually arise from the frontal sinus and are generally detected incidentally in sinus radiography because of their asymptomatic characteristics<sup>2</sup>. Previously it has been reported that osteomas become symptomatic most commonly in fifth and sixth decades<sup>3</sup>. In this report, we presented a case including the diagnosis and treatment of a frontal sinus osteoma with an extension into the orbit.

### Case Report

A 56 year old male presented with a history of intermittent headache for 10 years. The headaches had usually been experienced in the morning and had continued throughout the day. They had been unresponsive to analgesics and had recurred at 15–30 day intervals.

The patient had noticed an enlargement in his left eye. The enlargement had protruded outwards and downwards for the last three years. Previously, the patient have had a medical treatment with a diagnosis of sinusitis, however his complaints had not improved. He have had a history of trauma when he was 7 years old.

We performed a complete ophthalmologic examination. Best corrected visual acuity was 20/20 OU and there was not any pathological finding on bio-microscopic examination. The intraocular pressures were 17 mmHg and 21 mm Hg in the right and left eyes, respectively. The patient had diplopia and upward gaze

was slightly restricted in the left eye. Hertel exophthalmometry showed 4 mm exophthalmos in the left eye (Figure 1).

Computed tomography (CT) scan of paranasal sinuses revealed a 2x2x4 cm sized polylobulated dense mass which was arising from the left frontal sinus with an extension to the orbit. It was compatible with osteoma with its intense appearance (Figure 2). We consulted the patient with the Neurosurgery Department. Due to the skull base retention and large size of the lesion, after lifting a bicoronal flap with a superior approach to the orbit and frontal sinus, the mass was fragmented and removed with tours.

Macroscopically, the collected specimens looked like ivory. Histo-pathological examination of the specimens revealed light cream colored, dense, mature, compact cortical type haversian bone fragments. There were occasional immature bone tissue regions within the connective tissue (Figure 3). Loose connective tissue, adipose tissue and vascular structures

were detected at the interosseous space. These microscopic findings confirmed the diagnosis of a mature type osteoma.

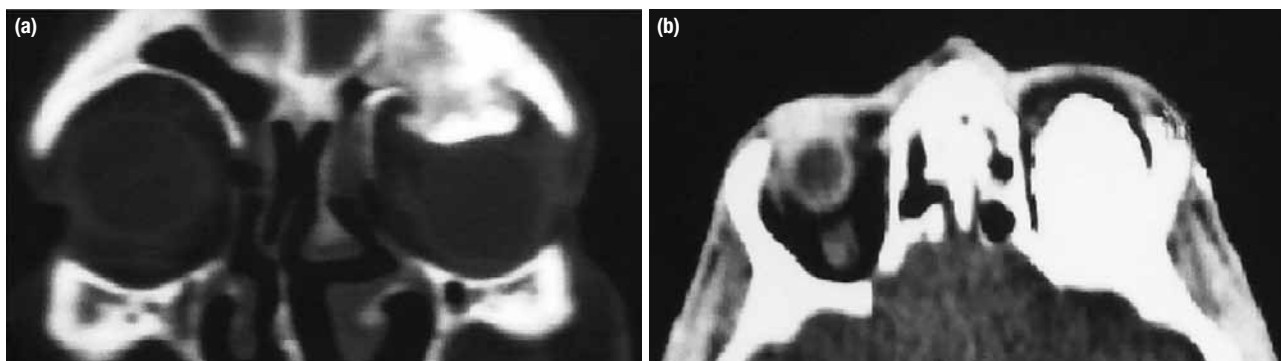
The patient showed an excellent recovery in the post-operative period. Proptosis, diplopia and headache resolved while the ocular movements remained intact (Figure 4).

## Discussion

Osteomas are the most common tumors of the paranasal sinuses (noted in up to 3% of the coronal CT images), but secondary extension in or primary involvement of the orbit is rare<sup>4</sup>. They are initially asymptomatic and almost always originate from the frontal sinus. They are generally detected incidentally in sinus radiography and CT with a rate of 1% and 3%, respectively<sup>1</sup>. Previously, osteomas were reported as the most common benign tumors of the bone. They are often observed in fifth and sixth decades with a male predominance of 2 to 1<sup>3,5</sup>.

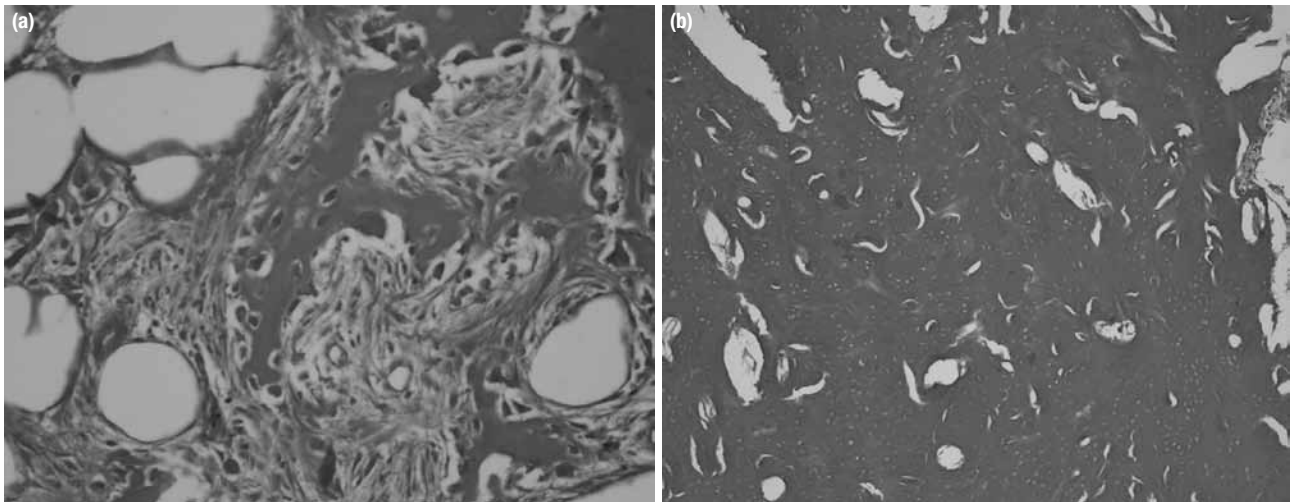


**Figure 1.** Patient had left proptosis and hypotropia before surgery.



**Figure 2. a, b.** Coronal CT scan revealed a left frontal sinus osteoma extending into the orbit (a). Axial CT scan (b).





**Figure 3. a, b.** Microscopic examination showed occasional immature bone tissue regions within the connective tissue and compact cortical type haversian bone fragments.



**Figure 4.** Patient had an excellent recovery postoperatively.

There are several theories aiming to explain the formation of the osteomas. Traumatic, inflammatory and embryologic etiologies are the most popular hypothesis. In our case, there was a history of trauma when the patient was seven years old.

Paranasal sinus osteomas are generally asymptomatic. They may become symptomatic with increasing volumes, however the location and extension of the tumor are also important. If they extend into the orbit, they may cause displacement of the globe, proptosis, restriction of extraocular movements and nasolacrimal duct obstruction<sup>6</sup>. If they extend into cranial fossa they may cause meningitides, cerebrospinal fluid leakage, pneumatocele or brain abscess<sup>7,8</sup>.

Histologically, these tumors consist of irregular osseous trabecular and fibrovascular tissues<sup>9</sup>. They are

divided into ivory, mature and mixed types according to their histopathological appearance. The histopathologic findings in our patient were compatible with a mature type of osteoma.

Osteomas radiologically appear as homogeneously calcified, lobulated, sharply defined tumors that fill the internal contour of the sinus of origin<sup>6</sup>. CT is an excellent diagnostic method for detecting the origin, size and integrity of bony walls of an osteoma. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is useful in the diagnosis of soft tissue complications adjacent to the lesion such as invasion to orbital apex or skull base. In our case, CT revealed a lobulated and sharply defined left frontal sinus osteoma.

Management of an osteoma depends on its clinical features. Observation and follow up is recommended

in most asymptomatic cases. When osteomas become symptomatic, the symptom is usually related to the location and extension of the tumor. The most common symptom is headache. Additionally, they may cause periorbital pain, rhinorrhea, anosmia, sinusitis and proptosis<sup>10</sup>.

Surgical intervention is reserved for symptomatic cases or the tumors located in the sphenoid sinus and threatening the optic canal or orbital apex<sup>6,10,11</sup>.

Surgical intervention can be carried out via either endoscopic or open surgery. This resection may be performed in a single block or by fragmentation. The surgical approach depends on the osteoma stage, determined by the various imaging examinations<sup>12,13</sup>. Complete surgical removal is not always necessary, and partial sculpting may relieve symptoms and cause less surgical morbidity in selected cases<sup>4</sup>. Endoscopic surgery is recommended for small and medium sized tumors and it reduces postoperative morbidity and hospitalization time. Surgical experience is needed to manage the potential peri-operative complications such as hemorrhage, inadequate control of the margins of the lesion. In this case, we preferred surgical excision via transcranial approach due to the size and extension of the osteogenic mass.

## Conclusion

Although osteomas are rare orbital masses, they should be taken under consideration in the differential diagnosis of space occupying lesions of the orbit. Annual clinical and radiological follow up is recommended for asymptomatic cases and surgical intervention should be reserved for symptomatic cases.

### **Financial Support (Conflicts of Interest and Source of Funding)**

The authors report no conflicts of interest and no financial support. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

## References

1. Huang MH, Liu CM, Lin KN, et al. Giant ethmoid osteoma with orbital extension, a nasoendoscopic approach using an intranasal drill. *Laryngoscope* 2001;111:430-2.
2. Hchars SS, Jones NS. Fronto-ethmoid osteoma: the place of surgery. *J Laryngol Otol* 1997;111:372-5.
3. Earwaker J. Paranasal sinus osteomas: a review of 46 cases. *Skeletal Radiol* 1993;22: 417-23.
4. Wei LA, Ramey NA, Durairaj VD, et al. Orbital osteoma: clinical features and management options. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014;30:168-74.
5. Gillman GS, Lampe HB, Allen LH. Orbitoethmoid osteoma: case report of an uncommon presentation of an uncommon tumor. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:218-20.
6. Selva D, White VA, O'Connell JX, et al. Primary bone tumors of the orbit. *Surv Ophthalmol* 2004;49:328-42.
7. Koyuncu M, Belet U, Şeşen T, et al. Huge osteoma of the frontoethmoidal sinus with secondary brain abscess. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:285-7.
8. Summers LE, Mascott CR, Tompkins JR, et al. Frontal sinus osteoma associated with cerebral abscess formation: a case report. *Surg Neurol* 2001;55:235-9.
9. Kotru M, Singh N. The value of recognizing suspect diagnoses in the triple diagnosis of giant cell tumor of bone. *Indian J Orthop* 2007;41:97-100.
10. Mansour AM, Salti H, Uwaydat S, et al. Ethmoid sinus osteoma presenting as epiphora and orbital cellulites: case report and literature review. *Surv Ophthalmol* 1999;43:413-26.
11. Naraghi M, Kashfi A. Endonasal endoscopic resection of ethmoido-orbital osteoma compressing the optic nerve. *Am J Otolaryngol* 2003;24:408-12.
12. Zouloumis L, Lazaridis N, Maria P, et al. Osteoma of the ethmoidal sinus: a rare case of recurrence. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:520-2.
13. Haddar S1, Nèji H, Dabbèche C, et al. Fronto-orbital osteoma. Answer to the e-quiz "Unilateral exophthalmos in a 30-year-old man". *Diagn Interv Imaging* 2013;94:119-22.

- Abdumelik Yıldız, 78  
Ahmet Kama, 65  
Ahmet Karakurt, 78  
Ali Cihat Yıldırım, 36, 65, 105  
Alper Mete, 28, 123  
Aslan Demir, 1, 18, 70  
Ayşe Nur Yeksan, 48  
Ayşe Sevde Özkan, 81  
Ayşegül Yayla, 94  
Aziz Gümüş, 100  
Başak Cıngıllıoğlu, 109  
Burak İrem, 65  
Cafer Mutlu Sarıkay, 28  
Can Pamukcu, 28, 123  
Caner Şahin, 75  
Cennet Yıldız, 78  
Cihangir Pınar Dağtaş Gülgün, 41  
Duçem Mete, 123  
Durdane Yılmaz, 81  
Eda Karakılıç, 109  
Emine Seda Güvendağ Güven, 25  
Emrah Coğuplugil, 1  
Emre Gökce, 65  
Ender Alagöz, 13  
Şenol Şentürk, 25  
Esra Kahraman, 87  
Fatih Demircioğlu, 100  
Fatih Göksel, 100  
Fatih Tekiner, 78  
Figen Datlı Özer, 36  
Fulya Çağlı, 109  
Funda Öztürk, 36  
Gökşen İnanç İmamoğlu, 105  
Gökhan Açmaz, 109  
Göktürk Gürsoy, 65  
Gülşah Balık, 25  
Gülay Özgehan, 65, 105  
Gülcihan Açış, 28  
Gülşen Çiğşar, 6, 65  
Gülsüm Uysal, 109  
Hakan Güzel, 65, 105  
Halil Hüseyin Çağatay, 28, 123  
Handan Bilen, 120  
Hasan Güçer, 25  
Hasan Turğut, 70  
Hatice Kaya, 41  
Hülya Çakmur, 87  
Hüseyin Aksoy, 109  
Işık Üstüner, 25  
İsmail Burak İrem, 105  
İsmail Emre Gökçe, 105  
Kadihan Yalçın Şafak, 54  
Kamran Sarı, 75  
Kenan Gümüş, 94  
Kerem Taken, 60  
Kürşat Çeçen, 1, 18, 60  
Leyla Akoğlu, 87  
Mahmut Sami Metin, 120  
Mehmet Akçipek, 54  
Mehmet Ali Baran, 13  
Mehmet Aziret, 36  
Mehmet Kağıtçı, 25  
Mert Ali Karadağ, 1, 18, 70  
Metin Ekinci, 123  
Murat Bağcıoğlu, 18, 70  
Mustafa Atasever, 87  
Mustafa Atasoy, 120  
Mustafa Güneş, 60  
Mustafa Sofi kerim, 18  
Nadiye Özer, 94  
Neşe Nur, 6  
Neriman Güleç, 48  
Neziha Karabulut, 81  
Nihan Eryeğen, 123  
Okan Kızılyel, 120  
Oktay Adanır, 13  
Ozan Beytemür, 13  
Ömer Elmas, 120  
Ömer Faruk Yağlı, 70  
Pelin Üstüner, 25  
Ramazan Kocaaslan, 1, 18  
Recep Eryılmaz, 60  
Sabit Kimyon, 28, 123  
Sait Yamiş, 60  
Savaş Karyağar, 100  
Saygı Gülkan, 65, 105  
Semra Erdağı, 94  
Serkan Özcan, 70  
Sever Çağlar, 13  
Sibel Oba, 48  
Tolga Karakan, 70  
Turgut Anuk, 65, 105  
Ülkü Aksoy, 109  
Yaşar Mahsut Dinçel, 13  
Yasin Sayıcı, 100  
Yavuz Daşdemir, 36  
Yeşim Yaman Aktaş, 81  
Zafer Bıçakçı, 31  
Zeynep Karaman Özlü, 94  
Zeynep Kaya, 94

## Konu Endeksi

- 5-fluorouracil, 78  
acıller, 6  
acil servis, 6  
akciğer kanseri, 41, 100  
akromiyoklaviküler eklem, 13  
akut, 36  
akut koroner sendrom, 78  
alternatif tıp, 41  
ambulans, 6  
appendisit, 36  
blefaropitoz, 28  
böbrek, 60  
böbrek taşı, 1  
böbrek taşları, 70  
cerrahi klinik, 94  
çevresel etkiler, 81  
çukuk, 13  
demografi, 54  
demografi, bilgi sunumu, 87  
derleme, 70  
desfluran, 48  
Doppler, 54  
düşme riski, 94  
ekokardiyografi, 54  
ekonomi, 6  
ekzoftalmus, 123  
endometriyozis, 109  
epidemioloji, 6, 100  
eritrosit dağılım genişliği, 105  
evre, 100  
frontal sinus, 123  
glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, 31  
hasta, 94  
hastane, 6  
hemolitik anemi, 31  
hepatit A, 31  
hipotiroidi, 36  
ileus, 65  
inme, 6  
irritan dermatit, 120  
kalp damar cerrahisi, 81  
kardiyotoksisite, 78  
kardiyovasküler hastalıklar, 54  
karnı, 36  
karotis intima-media kalınlığı, 54  
kolorektal kanser, 65  
komplikasyonlar, 60  
kontakt dermatit, 120  
koroner vasospazm, 78  
kritik bakım, 36  
kriyoterapi, 18  
litotripsisi, 1, 70  
medikal tedavi, 109  
mide kanseri, 105  
minimal invazif cerrahi işlemler, 18  
mortalite, 6, 105  
nefrolitotomi, 60  
neoplaziler, 25  
neostigmin, 48  
okülomotor-levator sinkinezi, 28  
orbita kırıkları, 28  
orbital hastalıklar, 123  
ortalama trombosit hacmi, 65  
osteom, 123  
pelvik ağrı, 109  
perkütan, 60  
plak, 13  
platelet, 65  
prostat neoplazileri, 18  
randomize kontrollü çalışma, 48  
ranunculus, 120  
risk, 54  
sialolit, 75  
siringom, 25  
sonuç değerlendirmesi, 60  
submandibuler bez, 75  
sugammadex, 48  
taş, 60  
talasemi, 31  
tamamlayıcı tıp, 41  
tarım işçileri hastalıkları, 87  
tedaviler, 18  
ter bezleri, 25  
tükrük bezi hastalıkları, 75  
üreter, 1  
üretroskopik cerrahi, 70  
vulva, 25  
vücut dışı şok dalga litotripsisi, 1  
yaşam kalitesi, 41  
yaralar ve hasarlar, 28  
yoğun bakım, 81  
yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, 18  
zoonozlar, 87

## Subject Index

- 5-fluorouracil, 78  
abdomen, 36  
acromioclavicular joint, 13  
acute, 36  
acute coronary syndrome, 78  
agricultural worker's diseases, 87  
alternative medicine, 41  
ambulances, 6  
appendicitis, 36  
blepharoptosis, 28  
cardiotoxicity, 78  
cardiovascular diseases, 54  
cardiovascular surgical procedure, 81  
carotid intima-media thickness, 54  
colorectal cancer, 65  
complementary therapies, 41  
complications, 60  
contact dermatitis, 120  
coronary vasospasm, 78  
critical care, 36, 81  
cryotherapy, 18  
demography, 54, 87  
desflurane, 48  
dislocation, 13  
Doppler, 54  
echocardiography, 54  
economics, 6  
emergencies, 6  
emergency service, 6  
endometriosis, 109  
environmental impacts, 81  
epidemiology, 6, 100  
exophthalmos, 123  
extracorporeal shock wave lithotripsy, 1  
falling risk, 94  
frontal sinus, 123  
gastric cancer, 105  
glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, 31  
hemolytic anemia, 31  
hepatitis A, 31  
high-intensity focused ultrasound ablation, 18  
hospital, 6  
hypothyroidism, 36  
ileus, 65  
information display, 87  
irritant dermatitis, 120  
kidney, 60  
kidney calculi, 1  
kidney stones, 70  
levator-oculomotor synkinesis, 28  
lithotripsy, 1, 70  
lung cancer, 100  
lung neoplasms, 41  
mean platelet volume, 65  
medical treatment, 109  
minimally invasive surgical procedures, 18  
mortality, 6, 105  
neoplasms, 25  
neostigmine, 48  
nephrolithotomy, 60  
orbital diseases, 123  
orbital fractures, 28  
osteoma, 123  
outcome assessment, 60  
patient, 94  
pelvic pain, 109  
percutaneous, 60  
plate, 13  
platelet, 65  
prostatic neoplasms, 18  
quality of life, 41  
randomized controlled trial, 48  
ranunculus, 120  
red cell distribution width, 105  
review, 70  
risk, 54  
salivary gland diseases, 75  
sialolithiasis, 75  
stage, 100  
stone, 60  
stroke, 6  
submandibular gland, 75  
sugammadex, 48  
surgical clinic, 94  
sweat glands, 25  
syringoma, 25  
thalassemia, 31  
therapeutics, 18  
ureter, 1  
ureteroscopy, 70  
wounds and injuries, 28  
zoonotic diseases, 87

## AMAÇ VE KAPSAM

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi (Dergi) Türkçe ve İngilizce yazılmış makaleleri kabul eden, hakemli bir genel tıp dergisidir. Dergi tıbbi bilimleri geliştiren ve aydınlatan ya da okuyucularını eğiten orijinal biyomedikal makaleleri (Tıp bilimleri ile ilgili araştırma, kısa bildiri, derleme, editöryal, editöre mektup, çeviri, tıbbi yayın tanıtma vb türlerden yazılar) yayımlar. Yılda 3 sayı halinde (Nisan, Ağustos, Aralık) tek cilt olarak, matbu ve elektronik ortamlarda basılır. Dünyanın her yerinden makaleler kabul edilir.

## MAKALE GÖNDERME

Makale toplama ve değerlendirme işlemleri <http://meddergi.kafkas.edu.tr> web adresinden online yapılır. Web adresinden giriş yapılmasını takiben "online makale gönder, takip et, değerlendir" butonunun tıklanması ile çıkacak direktiflerin takip edilmesi gereklidir.

## ETİK

Dergi, Yayın Etikleri Komitesi'nin (COPE) rehberlerindeki iyi yayın uygulamaları ilkelerine sıkı bir şekilde bağlıdır (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Makale başvurusunda bulunan yazarlar; çalışmalarının etik, hukuki ve bilimsel kurallara uygun olduğunu, daha önce yayınlanmamış ve başvuru sırasında başka bir yerde yayınlanmak için değerlendirme aşamasında olmadığını kabul ederler. Daha önce yayınlanmış tablo, şekil ve yazı makalede açıkça belirtilmeli ve yayın haklarını elinde tutanlardan izin alınmalıdır. Dergi, uygun etik kurul başvurularının yapılmış olmasını, bilgilendirilmiş onamların alınmasını ve bunların makalede bildirilmesini zorunlu tutar. İnsan ögesini içeren tıbbi çalışmalarda, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine sıkıca bağlıdır (<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>). Yazarlar, laboratuvar hayvanlarının kullanımında ve bakımında kurumsal ya da ulusal rehberlere uygun davrandıklarını bildirmek zorundadır.

## BAŞVURU SIRASINDA İSTENEN MAKALE NİTELİKLERİ

Dergi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi'nin (ICMJE) rehberlerine sıkıca bağlıdır (<http://www.icmje.org/index.html>). Türkçe makaleler için, Türkçe özete ek olarak İngilizce özet; İngilizce makaleler için, İngilizce özete ek olarak Türkçe özet istenmektedir.

## MAKALE HAZIRLANMASI

Tercihen Times New Romans yazı karakteri, 12 punto ve çift aralıklı yazılması önerilir. Makaleler açık, kısa ve akıcı bir Türkçe veya İngilizce ile yazılmalı, imla kurallarına uyulmalıdır. Dergi, özellikle giriş ve tartışma kısmı olmak üzere, makale uzunluğunu içerdikleri bilgiyle orantılı ölçüde kısa tutulmasını önerir. Bütün yazarlara bir istatistik uzmanı ile görüşmeleri önerilir.

**Başlangıç Sayfası:** Makale başlığı kısa ve devamlı nitelikte olmalıdır. Başlık indeksleme ve bilgi toplama açısından yararlı olacak biçimde tanımlayıcı ve bilgi verici olmalıdır. Bütün yazarların ad ve soyadları yazılmalıdır. Her yazar için çalıştığı bölüm, kurum belirtilmeli, iletişim yazarının şehir, ülke ve posta kodunu da içeren tam yazışma adresi, fax, telefon ve Email adresi sunulmalıdır.

**Özet:** Özetler anlaşılır olmalı ve yazının amaç ve belirgin sonuçlarını gösterebilmelidir. Yalnızca temel bulgu ve sonuçları belirterek, uyarlanmaya gerek duymadan özetleme servislerince kullanılabilir. Araştırma makalelerinde özet bölümü yazısını şu alt başlıklara (Giriş, yöntem, bulgular, sonuç) göre sıralamak gerekir. Derlemeler, olgu sunumlarında alt başlık gerekmez. Editöryal, editöre mektup gibi türlerde özetleme yapılmaz. Özetlemede yalnızca standart kısaltmalar kullanılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Yazıyla ilgili "Index Medicus: Medical Subject Headings ve Türkiye Bilim Terimleri" standartlarına uygun üç ile altı arası anahtar kelime özet altına yazılmalıdır.

**Giriş:** Anlaşılır ve kısa olmalı, son paragrafında çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir. Literatürün gözden geçirilmesi çalışmanın nedenselliğine yönelik olmalı ve önemli bilgileri içermelidir.

**Yöntem:** Gözlemsel ya da deneysel çalışma katılımcılarının neye göre seçildiği (hastalar, kontroller ya da laboratuvar hayvanları) açıkça tanımlanmalıdır. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve diğer önemli özellikleri belirlenmelidir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda etik standartlar açıkça tanımlanmalıdır. Yazarlar, diğer araştırmacılar tarafından da bulguların tekrarlanabilmesi için yöntem, cihaz ve işlemleri yeterli açıklıkta tanımlamalıdır. İstatistiksel yöntemler de dahil, daha önceden kabul görmüş yöntemler için referanslar sağlanmalıdır. Yeni ya da uyarlanmış eski yöntemler tanımlanmalı, neden kullanıldıkları ve sınırları açıklanmalıdır. Bütün ilaç ve kimyasallar jenerik isimleri, dozları ve uygulanma yolları sunulmalıdır. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, çalışmanın ana öğeleriyle ilgili, çalışma protokolü (çalışma popülasyonu, müdahaleler ya da maruziyetler, beklenen sonuçlar ve istatistik analizinin nedenselliği),

müdahalelerin belirlenmesi (randomizasyon yöntemi, gruplara ayırmada gizlilik) ve grupların maskelenmesini (körleme) içeren özellikler sunulmalıdır. Yapılan istatistiksel analiz yöntemi belirtilmelidir. Makalenin anlaşılması için özellikle gerekli değilse, istatistiksel testlerin ayrıntılarıyla anlatılması gerekmez. Ancak, özellik arz eden yöntemler kullanıldığında ve makale istatistik ağırlıklı olduğunda ayrıntılı tanımlar gereklidir.

**Bulgular:** Tablo, şekil ve yazıda sunulan bilgilerin gereksiz tekrarlanmasından kaçınılmalıdır. Yalnızca tartışma ve ana sonucun anlaşılması için gerekli olan önemli bilgiler sunulmalıdır. Veriler bütünlük içinde ve tutarlı olarak sunulmalı, raporun açık ve mantıksal ilerlemesi sağlanmalıdır. Tablo ve şekillerdeki veriler yazıda tekrarlanmamalıdır. Yalnızca önemli gözlemler vurgulanmalı ya da özetlenmelidir. Aynı veriler hem tablo hem de grafiklerde sunulmamalıdır. Verilerin yorumlanması tartışma bölümüne saklanmalıdır.

**Tartışma ve Sonuç:** Tartışma asıl bulguları anlatan kısa ve özlü bir cümle ile başlamalı, çalışmanın gücü ve zayıf yönlerini tanımlamalı, bulguları diğer çalışmalarla ilişkilendirerek tartışmalı, olası açıklamalar sağlamalı ve gelecekte yanıtlanabilecek sorulara işaret etmelidir. Tartışma, bulgular bölümünde zaten sunulmuş bulguların tekrarıyla değil, bunların yorumlanmasını ile ilgilienmelidir. Yeni bulgularla, zaten bilinenlerin ilişkisini kurmalı ve mantıksal çıkarımlar yapmalıdır. Sonuç çalışmanın amacıyla ilişkilendirilebilir ama nitelsiz önermelerden ve verilerle desteklenmeyen sonuçlardan kaçınmak gerekir. Çalışmanın üstünlüğü konusunda iddialarda bulunmaktan kaçınmak gerekir. Öneriler kesinlikle gerekli ve konuyla ilintiliyse tartışma bölümünde belirtilmelidir.

**Teşekkürler:** Teşekkürler kısa ve net olmalı, yalnızca bilimsel/teknik destek ve finansal kaynak için yapılmalıdır. Rutin kurum olanaklarının kullanılması, makale hazırlanmasındaki destek ya da yardımlar (yazma işi ya da sekreterlik işleri) gibi durumları içermemelidir.

**Kaynaklar:** Normalde toplam kaynak 30 adet ile sınırlanmalıdır. Literatüre atıfta bulunan kaynaklar ardışık olarak sıralanmalı ve makalenin sonunda yer almalıdır. Yazının bütününde atıflar üst karakterle cümle bitiminde yer almalıdır. Olabildiğince yazı içinde yazar isimleri kullanmaktan kaçınmak gerekir. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi aynı zamanda ulusal dergilerin kaynak gösterilmesini teşvik eder. Kaynaklar; Index Medicus stiline uygun yapılmalıdır. *Üç yazarlıya kadar makale:* Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002; 347:284-7. *Üçten fazla yazarlı makale:* Rose ME, Huerbin MB, Melick J, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res 2002; 935:40-6. *Kitap:* Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002:93-113.

**Tablolar:** Tablolar ayrı olarak yazılmalı ve verilen rakamlar ile sıralanmalıdır. Her tablo kendisi ile ilgili tanımları içermeli ve kısa tanımlayıcı başlık içermelidir. Tablo içindeki kısaltmalar, tablo altında açıklanmalıdır. Tablo (ilgili başlık, tanımlayıcı ve açıklayıcı bilgiler) ayrı bir sayfada sunulmalıdır.

**Şekiller:** Şekiller (ilgili başlık, tanımlayıcı ve açıklayıcı bilgiler) ayrı bir sayfada sunulmalıdır.

## MAKALE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Dergiye sunulan bütün yazılar en az iki hakem tarafından değerlendirme işlemine alınır. Karar hakem değerlendirme raporlarına göre verilir. Bütün kabul görmüş makaleler dergi kural ve formatına uygun olarak redaksiyon işlemine tabi tutulur.

## SON KONTROL

Yazının kabulünü takiben yapılacak editöryal işlemlerden sonra, yazının mizanpajlı şekli yazarların onayına sunulacak ve üç gün içinde telif hakkı devir formu ile birlikte geri istenecektir.

## Telif HAKKI DEVİR FORMU

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'ne yazı teslimi, çalışmanın daha önce hiçbir yerde yayımlanmadığı (özet şeklinde ya da bir sunu, inceleme ya da tezin bir parçası şeklinde yayımlanması dışında), başka bir yerde yayımlanmasının düşünülmeyeceği ve Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'nde yayımlanmasının tüm yazarlar tarafından uygun bulunduğu anlamına gelmektedir. Yazar(lar), çalışma ret edilmedikçe, yazıya ait tüm hakları Kafkas Üniversitesi ve Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'ne devretmektedir(ler). Yazar(lar), Kafkas Üniversitesi ve Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'nden izin almaksızın çalışmayı başka bir dilde ya da yerde yayımlamayacaklarını kabul eder(ler).

## DOI NUMARASI

Yayımlanan her bir makaleye dijital nesne tanımlayıcı numarası (doi) atanır.

## SCOPE

The Journal of Kafkas Medical Sciences (KJMS) is a peer-reviewed general medical journal and welcomes manuscripts in Turkish and English. The KJMS publishes original communications of biomedical research that advances or illuminates medical science or that educates the journal readers. It is issued three times per year, and distributed in written form and in electronic format. All manuscripts are accepted throughout the globe.

## MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts are submitted online from <http://meddergi.kafkas.edu.tr>. After registration, authors can send their manuscripts by clicking "online manuscripts submission, follow-up and review" button placed in web site and following directives written in site.

## ETHICS

KJMS adheres strictly to the Committee of Publication Ethics (COPE) guidelines (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>) on good publication practice. Authors submitting a manuscript accept that their work contains unpublished work and that it is not under consideration for publication elsewhere. Previously published tables, illustrations or text should be clearly indicated in the manuscript and the copyright holder's permission must be obtained. Copies of permission letters should be enclosed with the paper. Failure to comply with these guidelines will be considered as a double publishing and treated appropriately. KJMS anticipates appropriate ethical approval and, where relevant, the patients' written informed consent in studies involving humans and animals or human or animal material. KJMS respects to the Declaration of Helsinki for Medical Research involving Human Subjects (<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>). The authors should indicate whether the institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals were followed, when reporting experiments on animals.

## MANUSCRIPT REQUIREMENTS AT SUBMISSION

KJMS adheres strictly to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines (see <http://www.icmje.org/index.html>). For manuscripts in Turkish, in addition to the Turkish version, an English version of the abstract is recommended.

## MANUSCRIPT PREPARATION

Double spacing on one side of the paper only, use preferably Times New Roman, 12 point font size. Manuscripts should be written using clear and concise English or Turkish, with English standard spelling and conventions. KJMS advises the authors to restrict the length of manuscripts, especially Introduction and Discussion sections, to the appropriate amounts in relation to the information they contain. It is advisable for authors to refer a statistics expert before final submission.

**Title Page:** Title of the article should be short (less than 25 words), continuous (broken or hyphenated titles are not acceptable). It should be sufficiently descriptive and informative so as to be useful in indexing and information retrieval. Give initials and family name of all authors. The department, institution and e mail should be supplied for each author. The full postal address, city and country should be given with postal code for the corresponding author, who should be clearly identified. The corresponding phone and fax numbers should be provided.

**Abstract:** Abstract should be brief (of about 250 words) and indicate the scope and significant results of the paper. It should only highlight the principal findings and conclusions so that it can be used by abstracting services without modification. For original research articles, abstracts should be subdivided into four headings (Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusion). No subheadings are required for reviews and case reports. No abstracts are required for editorials and letters to the editor. Only standard abbreviations could be used in abstract section.

**Keywords:** Between three and six keywords that are suitable with "Index Medicus: Medical Subject Headings and Turkish Scientific Terms" standards should be written under abstract section.

**Introduction:** Introduction should be brief and state precisely the scope of the paper. Review of the literature should be restricted to reasons for undertaking the present study and provide only the most essential background.

**Materials and Methods:** The selection of the observational or experimental subjects (patients, controls or laboratory animals) should be described clearly. Identify the age, sex, and other important characteristics of the subjects. For experiments on human subjects and animals, the followed ethical standards regulated down by the national bodies or organizations of the particular country should be clearly mentioned. The authors should identify the methods, apparatus (list the manufacturer's name and original country in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. References should be supplied for established methods, including statistical methods. New or substantially modified methods should be described and reasons for using them with their limitations should be provided. All drugs and chemicals should be identified with their generic name (s), dose (s), and route (s) of administration. Reports of randomized clinical trials should include the information on all major study elements including the protocol (study

population, interventions or exposures, outcomes, and the rationale for statistical analysis), assignment of interventions (methods of randomization, concealment of allocation to treatment groups), and the method of masking (blinding). The statistical analysis done and statistical significance of the findings when appropriate, should be mentioned. Unless absolutely necessary for a clear understanding of the article, detailed description of statistical treatment may be avoided. Articles based heavily on statistical considerations, however, need to give details particularly when new or uncommon methods are employed.

**Results:** Unnecessary overlap between tables, figures and text should be avoided. Only such data as are essential for understanding the discussion and main conclusions emerging from the study should be included. The data should be arranged in unified and coherent sequence so that the report develops clearly and logically. Data presented in tables and figures should not be repeated in the text. Only important observations need to be emphasized or summarised. The same data should not be presented both in tabular and graphic forms. Interpretation of the data should be taken up only under the Discussion and not under Results.

**Discussion and Conclusion:** The discussion should begin with a succinct statement of the principal findings, outline the strengths and weaknesses of the study, discuss the findings in relation to other studies, provide possible explanations and indicate questions which remain to be answered in future research. The discussion should deal with the interpretation of results without repeating information already presented under Results. It should relate new findings to the known ones and include logical deductions. It should also mention any weaknesses of the study. The conclusions can be linked with the goals of the study but unqualified statements and conclusions not completely supported by the data should be avoided. Claiming of priority on work that is ongoing should also be avoided. All hypotheses should, if warranted, clearly be identified as such; recommendations may be included as part of the Discussion, only when considered absolutely necessary and relevant.

**Acknowledgements:** Acknowledgment should be brief and made for specific scientific/technical assistance and financial support only and not for providing routine departmental facilities and encouragement or for help in the preparation of the manuscripts (including typing or secretarial assistance).

**References:** The total number of References should normally be restricted to a maximum of 30. References to literature cited should be numbered consecutively and placed at the end of the manuscript. In the text they should be indicated above the line (superior). As far as possible mentioning names of author(s) under references should be avoided in text. Citations should be made according to Index Medicus Style. *Articles with up to three authors:* Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 347:284-7. *Articles with more than three authors:* Rose ME, Huerbin MB, Melick J, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002; 935(1-2):40-6. *Book Chapters:* Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

**Tables:** Tables should be typed separately and numbered consecutively with Roman numerals (I, II, III, etc). They should bear brief title and column headings should also be short. Abbreviations should be explained under associated table. Tables (short title and descriptive information) should be presented in separate pages.

**Figures:** Figures Tables (short title and descriptive information) should be presented in separate pages. Please note that only file formats with .jpeg extensions could be uploaded to system

## REVIEW PROCESS

All papers submitted to KJMS are subject to peer review process by at least two reviewers. Final decision is given by editor according to review results. All accepted articles are subject to redaction according to journal rules and format.

## PROOFS

Authors are sent page proofs for checking by the production editor after acceptance of the article. Proofs are sent by e mail as PDF files and should be checked and returned within 3 working days of receipt.

## COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT FORM

Submission of a manuscript to Kafkas Journal of Medical Sciences means that the manuscript has not been published anywhere (except as an abstract, summary of a presentation or part of an assessment or thesis), has not been submitted to anywhere to be considered for publication, and all contributors agreed publication in Kafkas Journal of Medical Sciences. Author(s) give all copyright transfer permissions to Kafkas University and Kafkas Journal of Medical Sciences until the manuscript is rejected by the journal. Without permission of Kafkas University and Kafkas Journal of Medical Sciences, all author(s) accept(s) that they will not publish the article in anywhere in any language.

## DOI NUMBER

A DOI (*digital object identifier*) number will be allocated to all accepted manuscripts.

## ARAŞTIRMA YAZISI / ORIGINAL ARTICLE

- Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Gören Hastaların Algıladıkları Çevresel Stresörler**..... 81  
Perception of Environmental Stressors by Critical Care Patients Treated in Cardiovascular Surgery Intensive Care Unit  
*Yeşim Yaman Aktaş, Neziha Karabulut, Durdane Yılmaz, Ayşe Sevede Özkan*  
doi: 10.5505/kjms.2015.29591
- Evaluation of Farmers' Knowledge-Attitude-Practice About Zoonotic Diseases in Kars, Turkey**..... 87  
Kars İlinde Çiftçilerin Zoonotik Hastalıklara Yönelik Bilgi-Tutum-Davranışlarının Değerlendirilmesi  
*Hülya Çakmur, Leyla Akoğlu, Esra Kahraman, Mustafa Atasever*  
doi: 10.5505/kjms.2015.83436
- Cerrahi Hastalarda Düşme Riski**..... 94  
Risks of Falling in Surgical Patients  
*Zeynep Karaman Özlü, Ayşegül Yayla, Nadiye Özer, Kenan Gümüş, Semra Erdağı, Zeynep Kaya*  
doi: 10.5505/kjms.2015.19870
- Rize İli Akciğer Kanseri Hastalarının Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri**..... 100  
Epidemiological and Clinical Characteristics of Lung Cancer Patients at the City of Rize  
*Yasin Sayıcı, Fatih Demircioğlu, Fatih Göksel, Savaş Karyağar, Aziz Gümüş*  
doi: 10.5505/kjms.2015.59455
- Preoperatif Kırmızı Küre Dağılım Genişliği ile Mide Kanseri Ameliyat Sonrası Erken Dönem Ölüm İlişkisi**..... 105  
The Relation Between Preoperative Red Cell Distribution Width and Early Postoperative Mortality in Patients with Gastric Cancer  
*Gülşay Özgehan, Ali Cihat Yıldırım, Gökşen İnanç İmamoğlu, Turgut Anuk, Hakan Güzel, İsmail Emre Gökçe, İsmail Burak İrem, Saygı Gülkan*  
doi: 10.5505/kjms.2015.32657
- DERLEME / REVIEW**
- Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis**..... 109  
Endometrioziste Yeni Medikal Tedavi Yöntemleri  
*Gülsüm Uysal, Fulya Çağlı, Hüseyin Aksoy, Ülkü Aksoy, Başak Cingilloğlu, Eda Karakılıç, Gökhan Açmaz*  
doi: 10.5505/kjms.2015.24572
- OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- Phyto Contact Dermatitis Caused by Ranunculus Damascenus: A Case Report**..... 120  
Ranunculus Damascenus'un Neden Olduğu Fito Kontakt Dermatit: Bir Olgu Sunumu  
*Ömer Elmas, Okan Kızılyel, Mahmut Sami Metin, Handan Bilen, Mustafa Atasoy*  
doi: 10.5505/kjms.2015.45087
- Frontal Sinus Osteoma with Orbital Extension: A Case Report**..... 123  
Orbital Uzanım Gösteren Frontal Sinus Osteomu: Bir Olgu Sunumu  
*Alper Mete, Halil Hüseyin Çağatay, Can Pamukçu, Sabit Kimyon, Metin Ekinci, Duçem Mete, Nihan Eryeğen*  
doi: 10.5505/kjms.2015.25633