



Medical Journal of  
**Süleyman Demirel University**

Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Tıp Fakültesi Dergisi**

# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine  
SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.

Bu dergi DOAJ, EBSCO, Infobase Index, Tr-Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline tarafından indekslenmektedir.  
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Infobase Index, Tr-Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline.

## Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına  
On Behalf of Suleyman Demirel University  
Prof. Dr. Alim KOŞAR  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı  
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

## Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

## Yardımcı Editör / Associate Editor

Doç. Dr. Rasih YAZKAN  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN

## İstatistik Editörü / Statistics Editor

Prof. Dr. Hikmet ORHAN

## Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU  
Prof. Dr. Mekin SEZİK  
Prof. Dr. Taylan OKSAY  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ  
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY  
Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ  
Doç. Dr. Levent DUMAN  
Doç. Dr. Rasih YAZKAN  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ  
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN  
Dr. Öğr. Üyesi A.Meriç ÜNAL  
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN  
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN

## Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

## Sekreteryası / Editorial Office

Şef Hakkı IŞIK

## Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

## Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA  
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165  
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sduftd





## Danışma Kurulu / Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Alim KOŞAR  
Dr. Öğr. Üyesi A. Meriç ÜNAL  
Prof. Dr. A. Sedat SOYUPEK  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DURSUN  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cemil TURAN  
Doç. Dr. Alper ÖZORAK  
Dr. Öğr. Üyesi Beyza ÜNALAN DEĞİRMENCI  
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BAYRAK  
Doç. Dr. Çığır BİRAY AVCI  
Dr. Öğr. Üyesi Eyüp Sabri ÖZDEN  
Dr. Öğr. Üyesi Elif BİLGİR  
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU  
Doç. Dr. Emrah KOVALAK  
Dr. Öğr. Üyesi Filiz ALKAYA SOLMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ  
Prof. Dr. Hakan Murat GÖKSEL  
Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ  
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY  
Doç. Dr. Kadriye AVCI  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE  
Doç. Dr. Kemal Kürşat BOZKURT  
Doç. Dr. Levent DUMAN  
Doç. Dr. Mehmet BÜLBÜL  
Dr. Mehmet AKDEMİR  
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU  
Doç. Dr. Mustafa SAYGIN  
Doç. Dr. Mustafa Burak HOŞCAN  
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ  
Doç. Dr. Nurgül ŞENOL  
Dr. Öğr. Üyesi Osman ERGÜN  
Doç. Dr. Tolga ERTEKİN  
Dr. Tuğba MORALI GÜLER  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR  
Doç. Dr. Pınar ASLAN KOŞAR  
Doç. Dr. Rasih YAZKAN  
Dr. Serdar YILDIRIM  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ  
Doç. Dr. Tefik KAPLAN  
Prof. Dr. Taylan OKSAY  
Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ  
Dr. Öğr. Üyesi Zehra SAFİ ÖZ



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yayın Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi / basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde; sağlık bilimleri alanındaki klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelelerine uyar (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.

• Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.

• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik oranının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerektiğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

## Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

## Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almalıdır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

## Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olgular için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD’de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullanımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla 3 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

#### **Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı**

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

#### **Kaynaklar**

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır. İki den fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa, ‘(2-6)’ gibi yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus’taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından ‘ve ark. (et al.)’ yazmalıdır.

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

#### **Dergi için;**

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

#### **Kitap için;**

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### **Kitap bölümü için;**

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray’s Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### **Web sitesi için;**

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### **Bildiriler için;**

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### **Tez için;**

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

#### **Geri Çekme veya Reddetme**

**Yazıyı Geri Çekme:** Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

**Yazı Reddi:** Yayınlaması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

#### **Kabul sonrası**

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu iki hafta içinde sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir.

Yazarlar, makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlatabilirler.

# Medical Journal of Süleyman Demirel University **Publication Guidelines**

Medical Journal of Suleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Suleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December.

Med J SDU is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO) and national (TR Dizin) indexes.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.

- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.

- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.

- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Med J SDU requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

## **Manuscript Preparation**

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

## **Authors are required to submit the following:**

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author(s)'s name, title and institution, corresponder author's contact information, Name of the organization supporting the research)
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

## **Preparation of the Main Document**

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts



and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum 3 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

#### **Preparation of the Figures and Tables**

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system.
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.

- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should be embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be listed at the end of the main document.

#### **References**

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)".

Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

#### **For journals;**

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8.

555For books;

Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### **For book section;**

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy* (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### **For website;**

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### **For conference proceeding;**

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### **For Thesis;**

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

#### **Retraction or Reject**

**Manuscript Retraction:** For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration.

**Manuscript Reject:** The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

#### **After Acceptance**

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

## İçindekiler

### Araştırma Makaleleri

<b>Sabit Protez Destek Dişlerinin Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi</b> Nurullah TÜRKER, Merve ÖZARSLAN, Ulviye Şebnem BÜYÜKKAPLAN, Mehmet Mustafa ÖZARSLAN	1
<b>SDÜTF Öğretim Üyelerinin Pobleme Dayalı Öğrenme Konusundaki Görüşlerinin Değerlendirilmesi</b> Giray KOLCU, Kevser VATANSEVER, Ayşenur BEYAZIT ÜÇGÜN, İbrahim TAMAM, Aysel BAŞER, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	8
<b>HIV Negatif Bireylerin Dental Foliküllerinde Patolojik Değişim Riski Açısından HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV ve HHV8 Markırlarının Araştırılması</b> Serap KESKİN TUNÇ , Cennet Neslihan EROĞLU, Sevinç ŞAHİN	16
<b>Hemşirelik Öğrencilerinde Problem Çözme Becerisinin Klinik Karar Verme Düzeylerine Etkisi</b> Canan DEMİR BARUTCU	22
<b>Pankreas Kanseri Prognoz Faktörleri</b> Şirin ÇETİN, İsa DEDE	30
<b>Obstrüktif Uyku Apnesi Cerrahisini Takiben Ekstübasyon Sonrası Sonuçların Belirleyicileri: Retrospektif Kohort Çalışma</b> Menekşe OKŞAR, Şemsettin OKUYUCU, Ertap AKOĞLU, Sait ÇOLAK, Selim TURHANOĞLU	35
<b>Ön Çapraz Bağ Yırtığına Eşlik Eden Anterolateral Bağ Yırtığı Ön Çapraz Bağ Tamiri Sonuçlarını Etkilemez</b> Uğur YARADILMIŞ, Mustafa Caner OKKAOĞLU, Hakan ŞEŞEN, Mahmut ÖZDEMİR, İsmail DEMİRKALE, Murat ALTAY	46
<b>Fetüslerde Nervus Fibularis Communis'in Terminal Motor Dallarının Giriş Noktaları</b> Büşra CANDAN, Soner ALBAY	51
<b>Epigallocateşin-3- Gallat Uygulamasına Bağlı Olarak Kronik Miyeloid Lösemi Hücrelerinde Genetik ve Epigenetik Otofaji Regülatörlerinin Ekspresyon Değişimlerinin Değerlendirilmesi</b> Çiğir BİRAY AVCI, Bakiye GÖKER BAĞCA	57
<b>Tarsal Tunel Sendromu Tedavi Seçenekleri ve Cerrahi Müdahale Sonuçlarının İncelenmesi</b> Kemal ERTİLAV, Zeki Serdar ATAİZİ, Serdar ERCAN	67
<b>Robot Yardımlı Parsiyel Nefrektomi: İlk 56 Hastamızda Cerrahi Teknik ve Onkolojik Sonuçların Değerlendirilmesi</b> Ekrem İSLAMOĞLU, Çağatay ÖZSOY, Kaan KARAMIK, İbrahim EROL, Mutlu ATEŞ, Murat SAVAŞ	72
<b>Üniversite Öğrencilerinin Beden İmajı Üzerine Etkili Sosyal Baskılar Var mı?</b> Fatma Selcen ÇİFTÇİ, Ersin USKUN	80
<b>Bir Tıp Fakültesi 3. Sınıf Öğrencilerinin Sigara İle İlgili Bilgi ve Görüş Durumları</b> Fatih AKSOY, Kaya KAYA, Zeynep Tuba KIZILKAYA, Selin Nur ÇOT, Hamide Figen BATU, İşve HASOĞLU, Gül BIÇAK	90
<b>Shilajit'in Hızlı Maksiller Genişletme Tedavisinde Yeni Kemik Şekillenmesi Üzerine Etkisi Var mı? Biyokimyasal, Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal Bir Çalışma</b> Mine GEÇGELİN CESUR, Gözde ÖĞRENİM, Kanat GÜLLE, Fevziye Burcu ŞİRİN, Meryem AKPOLAT, Gökhan CESUR	96
<b>Olgu Sunumları</b>	
<b>Nadir Rastlanan Bir Olgu: Torakolitiazis</b> Selçuk GÜRZ, Yasemin BİLGİN BÜYÜKKARABACAK, Volkan YILMAZ, Necmiye Gül TEMEL, Ahmet BAŞOĞLU	104
<b>İki Yıl Boyunca Bilateral Multilobar Rezorbe Olmayan Konsolidasyonlarla Seyreden Mikropapiller Adenokarsinoma</b> Hıdır ESME, Meryem İlkay EREN KARANİS	107
<b>Derlemeler</b>	
<b>Nonobstrüktif Azospermi Olgularında Yeni Yaklaşımlar</b> Murat Serkant ÜNAL, Mehmet Caner ÖZER	111
<b>Lösemi Patogenezinde MiRNA 15A/16-1 Lokus Delesyonlarının ve Protein L-İzoaspartat O-Metiltransferaz (PCMT1) Enziminin Rolü</b> Burcu BİTERGE SÜT, Dilara Fatma BALI	117



## Contents

---

### Clinical Investigations

<b>Radiographical Assessment Of Fixed Partial Denture Abutment Teeth</b> Nurullah TÜRKER, Merve ÖZARSLAN, Ulviye Şebnem BÜYÜKKAPLAN, Mehmet Mustafa ÖZARSLAN	1
<b>Evaluation Of SDUTF Faculty Members' Views About PobleM Based Learning</b> Giray KOLCU, Kevser VATANSEVER, Ayşenur BEYAZIT ÜÇGÜN, İbrahim TAMAM, Aysel BAŞER, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	8
<b>Investigation Of HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV And HHV8 Markers In Terms Of The Pathological Changes In Dental Follicles Of HIV Negative Persons</b> Serap KESKİN TUNÇ , Cennet Neslihan EROĞLU, Sevinç ŞAHİN	16
<b>The Effect Of Problem Solving Ability On Clinical Decision Making Levels In Nursing Students</b> Canan DEMİR BARUTCU	22
<b>Prognostic Factors In Pancreatic Cancer</b> Şirin ÇETİN, İsa DEDE	30
<b>Predictors Of Postextubational Outcomes Following Obstructive Sleep Apnea Surgery: A Retrospective Cohort Study</b> Menekşe OKŞAR, Şemsettin OKUYUCU, Ertap AKOĞLU, Sait ÇOLAK, Selim TURHANOĞLU	35
<b>Contaminant Anterolateral Ligament Rupture Does Effect Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Outcome</b> Uğur Yaradılmış, Mustafa Caner Okkaoğlu, Hakan Şeşen, Mahmut Özdemir, İsmail DEMİRKALE, Murat ALTAY	46
<b>Entry Points Of The Terminal Motor Branches Of Common Fibular Nerve In Fetuses</b> Büşra CANDAN, Soner ALBAY	51
<b>Evaluation Of Expression Changes Of Genetic And Epigenetic Autophagy Regulators In Chronic Myeloid Leukemia Cells Due To Epigallocatechin-3-Gallate Treatment</b> Çığır BİRAY AVCI, Bakiye GÖKER BAĞCA	57
<b>The Treatment Options Of Tarsal Tunnel Syndrome And The Results Of Surgical Therapy</b> Kemal ERTİLAV, Zeki Serdar ATAİZİ, Serdar ERCAN	67
<b>Robot-Assisted Partial Nephrectomy: Evaluation Of Surgical Technique And Oncological Outcomes Of Our First 56 Patients</b> Ekrem İSLAMOĞLU, Çağatay ÖZSOY, Kaan KARAMIK, İbrahim EROL, Mutlu ATEŞ, Murat SAVAŞ	72
<b>Are There Any Social Pressures Affecting The Body Image Of University Students?</b> Fatma Selcen ÇİFTÇİ, Ersin USKUN	80
<b>3rd Classroom Of A Medicine Faculty Students' Information And Opinions About Smoking</b> Fatih AKSOY, Kaya KAYA, Zeynep Tuba KIZILKAYA, Selin Nur ÇOT, Hamide Figen BATU, İşve HASOĞLU, Gül BIÇAK	90
<b>Does Shilajit Have An Effect On New Bone Remodelling In The Rapid Maxillary Expansion Treatment? A Biochemical, Histopathological And Immunohistochemical Study</b> Mine GEÇGELEN CESUR, Gözde ÖĞRENİM, Kanat GÜLLE, Fevziye Burcu ŞİRİN, Meryem AKPOLAT, Gökhan CESUR	96
<b>Case Reports</b>	
<b>A Rare Case: Thoracolithiasis</b> Selçuk GÜRZ, Yasemin BİLGİN BÜYÜKKARABACAK, Volkan YILMAZ, Necmiye Gül TEMEL, Ahmet BAŞOĞLU	104
<b>Micropapillary Type Adenocarcinoma Presenting As A Bilateral Multilobar Non-Resolving Consolidation For Two Years</b> Hıdır ESME, Meryem İlkay EREN KARANİS	107
<b>Reviews</b>	
<b>Approaches In Nonobstructive Azoopermia Cases</b> Murat Serkant ÜNAL, Mehmet Caner ÖZER	111
<b>A New Perspective On Carcinogenesis: MiRNA 15A/16-1 Cluster Deletions Promote Cell Survival Via Protein L-Isoaspartate O-Methyltransferase (PCMT1) Activity</b> Burcu BİTERGE SÜT, Dilara Fatma BALI	117



## RADIOGRAPHICAL ASSESSMENT OF FIXED PARTIAL DENTURE ABUTMENT TEETH

### SABİT PROTEZ DESTEK DİŞLERİNİN RADYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Nurullah TÜRKER, Merve ÖZARSLAN, Ulviye Şebnem BÜYÜKKAPLAN, Mehmet Mustafa ÖZARSLAN  
Akdeniz University Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Antalya, Turkey

**Cite this article as:** Türker N, Özarslan M, Büyükkaplan UŞ, Özarslan MM. Radiographical assessment of fixed partial denture abutment teeth. Med J SDU 2019; 26(1): 1-7.

#### Öz

##### Amaç

Dişsizlik problemi çeken hastaların çoğu, psikolojik ve sosyal nedenler ve ayrıca sağladığı konfor nedeniyle hareketli protezler yerine sabit protezleri tercih etmektedir. Bununla birlikte, temel standartları sağlamayan bir sabit protez çeşitli problemlere sebep olabilir. Bu çalışmanın amacı sabit protezlerin Ante kuralına uyumluluk, sekonder çürük oluşumu ve periapikal lezyon açısından incelenmesidir.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran 380 hastaya ait panoramik radyograf incelendi. Üzerinde sabit protetik restorasyon bulunan destek dişler sekonder çürük ve periapikal lezyon açısından, restorasyonlar Ante kuralına uyup uymamaları açısından değerlendirildi. Periapikal lezyon sınıflandırması Periapikal İndeks'e (PAI) göre yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 20.1 ve Microsoft Excel yazılımları kullanıldı.

##### Bulgular

İncelenen radyografların 166'sı kadınlar, 214'ü erkekler aitti ve yaş aralığı 25-83' tü (46.0+- 11.1 erkekler ve 49,4+-11,0 kadınlar). Cinsiyet ve çürük oluşumu arasında anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Periapikal İndekse göre lezyon dağılımı %23 sınıf III, %1,8 sınıf IV, %1,3 sınıf V şeklindeydi. Ante kuralına uymayan restorasyonlarda daha fazla çürük oluşumu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

#### Sonuç

Çalışma sonuçlarına göre dişsiz bölgelerin geleneksel sabit protezler ile tedavisi periapikal patoloji ve çürük oluşumuna sebebiyet verebilir. Destek dişlerin periapikal açıdan ve Ante kuralına uyum açısından dikkatli değerlendirilmesi sabit protezlerde oluşacak uzun dönem komplikasyonları azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sabit protez, periapikal indeks, Ante kuralı

#### Abstract

##### Objective

Most of dental patients prefer reconstruction with fixed partial dentures (FPD) rather than removable ones because of comfort, psychological and social advantages of FPDs. However, a FPD which does not implement required standards and rules of FPDs may cause different dental problems. The aim of the present study was evaluation FPDs in terms of complying Ante's law, secondary caries and periapical lesions radiographically.

##### Material and Methods

Panoramic radiographs belonging to 380 patients who applied to Akdeniz University Faculty of Dentistry were examined in the present study. Current abutments of FPDs were evaluated in terms of complies with the Ante's law, secondary caries and periapical lesions radiographically. Periapical lesion classification was performed according to periapical index (PAI). Statistical analysis were performed using SPSS 20.1 and Microsoft Excel software program.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** nurullahturker@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 25.05.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.07.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

## Results

The present study comprised panoramic radiographs belongs to 166 women and 214 men with an age range of 25 to 83 years old (46.0± 11.1 years for men and 49.4± 11.0 years for women). No relationship was observed between gender and caries formation ( $p>0,05$ ). Distribution of periapical lesions was found 23% class III, 1.8% class IV, 1.3% class V according to PAI. More caries were observed among the restorations which doesn't meet the requirements of Ante's law ( $p<0,05$ ).

## Introduction

Clinical experience of dentists and evidence based dental practices together with patient preference determines treatment planning for tooth loss (1). Alternative treatment methods such as tooth supported, implant supported or adhesive dentistry are making the proper treatment options for clinicians challenging in contemporary fixed prosthodontics. Thus, evidence based dentistry is important in prosthodontic planning stage.

While their approved long term success (2) and low cost make fixed partial dentures (FPD) still the most preferred therapy for both clinicians and patients, tooth preparation for FPDs causes extensive loss of intact enamel and dentin. In the dental literature numerous papers describe the failures caused from biological factors such as secondary caries, periapical lesions and tooth loss related to FPD treatments because of extensive tooth substance loss, use of variety of dental materials and operative procedures harmful to the dental pulp (3-5).

In the dental literature there are also numerous papers evaluated treatment outcomes of FPDs. Most of research papers investigating the survival of restorations define the survive of a FPD as remaining the prosthesis in situ or without modification over the study period. On the other hand, periapical status of a FPD has a major importance related to survival rate of treatment because the periapical status and caries formation determine the prognosis of abutments and also FPDs. In the current dental literature, almost whole of the observation studies about FPDs are related to dental implants. As a result of this situation, although there are a lot of advancements in the materials and techniques in the modern dentistry, there is a lack of data in the current dental literature related to periapical and caries status of the tooth supported FPDs. It is only possible to observe the patterns and rates of changes and determine causes of failures like secondary caries or periapical status in longitudinal studies. Pol et al. (6) mentioned that radiographic

## Conclusions

According to the results of the present study, the rehabilitation of edentulous regions with conventional FPDs may cause different periapical pathologies and caries. Careful evaluation of abutments regarding to Ante's law and periapical status may decrease the complications that could be observed in long term prognosis of FPDs.

**Keywords:** fixed partial denture, periapical index, Ante's law

outcomes were rarely reported for teeth-supported 3 unit FPD in the dental literature. Thus, the aim of the present study was evaluation the FPDs abutments in regards to complying the Ante's law, secondary caries and periapical lesions to give an idea to the clinicians and also patients via dentists about the prognosis of a natural tooth as an abutment for a FPD which may be valuable in planning stage of the FPDs or implant supported therapies and to guide dental practice

## Material and Methods

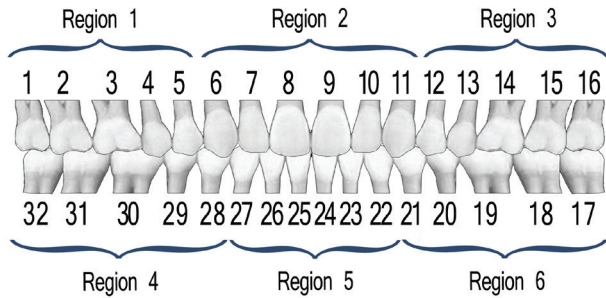
### Study Sample

Present study was conducted on the Department of Prosthodontics clinics of the Akdeniz University Faculty of Dentistry. Informed consent was obtained from all subjects on a written form approved by the Ethical Committee of the Medical Faculty of the Akdeniz University. Panoramic radiographs evaluated in the present study were routine dental radiographs taken in the first appointment of the patients and none of the panoramic radiograph was taken for the methodology of the present study. Totally 380 panoramic radiographs (166 females and 214 male) were evaluated that belongs to the patients applied to the clinics of Akdeniz University Faculty of Dentistry. Current FPDs were evaluated in terms of complying Ante's law, secondary caries and periapical lesions of abutments radiographically. A total of 786 FPDs (597 bridges and 189 single crowns) of participants were evaluated radiographically.

### Data Records

Information registered for each patient comprehended age and gender. Figure 1. shows the division of regions in the maxilla and mandible for the methodology of the present study. Maxilla and mandible were sectioned three part as right first premolar to third molar, anterior teeth from canine to canine and left premolar to third molar teeth respectively Region 1, Region 2 and Region 3."Universal numbering system", also called the "American system", was used for describing the tooth evaluated (5). Numbers between 1 and 32

were used for permanent teeth. The tooth designated "1" is the maxillary right third molar and the count continues along the upper teeth to the left side. Then the count begins at the mandibular left third molar, designated number 17, and continues along the bottom teeth to the right side. Each tooth has a unique number or letter, allowing for easier use on keyboards (Fig. 1).



**Figure 1.** Division of maxillary and mandibular teeth into regions in the present study and universal numbering system

The data obtained were registered to Microsoft Excel program (Microsoft Excel 2002, Microsoft Corp, Redmond, Wash) by two observers.

### Radiographic Measurements

Radiographs were routine diagnostic digital images which were taken using a Promax® Dimax 3 (Planmeca Oy, Helsinki, Finland) with standard exposure values (66 Kvp, 9 Ma, 16 sec) in order to evaluation current status of patients before any dental approach. Measurement and interpretation were performed with Planmeca Romexis version 2.4.2.R (2010). Evaluations were performed by two observers and each observer evaluated the radiographs two different times. Assessment of secondary caries presence based on radiographic image saved as "exist" or "not". Lesions were determined with visual examination of periapical radiolucency and evaluated according to PAI. (7). Classification of periapical lesions of abutments was performed according to PAI which is prepared by Ørstavik et al. Description of the PAI scoring system is; I- Normal periapical structures, II- Small changes in bone structure, III- Changes in bone structure with some mineral loss, IV- Periodontitis with well-defined radiolucent area, V- Severe periodontitis with exacerbating features. Ørstavik et al. (7). was considered to be a sign of periapical pathology PAI III, IV and V (PAI > 2). Class II is a stage to observe histological symptoms and there is no a visible sign of bone destruction. Class II stage is included in the Class I stage because that evaluation was made on the radiographically in the present study.

Abutments and missing teeth were recorded. Canti-

levers were recorded with number of missing tooth. Regions of restorations were recorded as previously stated. Restorations were assessed in terms of complying the requirements of Ante's law and recorded as "complies" or "does not comply". Calculation of the periodontal surface was carried out using the averages of Jepsen (8).

### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 20.1 and Microsoft Excel software program. Percentage data between two groups were compared with the Mann-Whitney U test. Categorical data were analyzed with the chi-square test. Significance level used was  $p < 0.05$ . Graphs of the results was performed using by Microsoft Excel program.

### Results

The present study comprised a convenience sample of 380 patients (166 women and 214 men) with an age range of 25 to 83 years old (46.0± 11.1 years for men and 49,4±11,0 years for women). While the amount of restoration was highest in the upper jaw with 56%, it was observed that the least restorations were in the lower anterior region with 8%. The most commonly used abutment tooth were lower right second premolar teeth with 5.4%.

Third molar teeth were the most missing teeth and the least teeth used as abutment. Least used abutment third molar was upper right third molar teeth with the 0,5% (Fig. 2,3).

10.2% of restorations didn't meet the requirements of Ante's law. No significant relationship was observed between periapical lesion formation and compliance with Ante's law ( $p > 0,05$   $p = 0,839$ ). Periapical lesion was observed among the 28,2% of restorations which meet the requirements of Ante's law and 26,7% of restorations which doesn't meet the requirements Ante's law. More caries were observed among the restorations which doesn't meet the requirements of Ante's law ( $p < 0,05$   $= 0,01$ ) (Table 1). No relationship was detected between gender and number or type of restoration.

21% of patients had cantilever on their FPDs. Cantilevers were mostly used on the lower and upper first molar teeth region. The number of cantilevers used on first molar teeth was 46,2% of all cantilevers (Fig. 4).

Caries formation on abutment teeth was observed in 40.5% of patients. No relationship was observed between gender and caries formation ( $p > 0.05$ ) (Table



2). The results of the statistical analysis showed that there wasn't any significant relationship between restoration type (crown, bridge, crown and bridge) and caries formation. ( $p>0,05$ )

Periapical lesion on abutment teeth was observed in 26,2% of patients. The significant relationship was found between gender and periapical lesion ( $p=0,038$ ). While the abutment teeth with periapical lesion was 22,4% among female, it was 31,9% for male. Table 3. shows the lesion distribution among genders. No relationship was observed between restoration type and periapical lesion existence. ( $p>0,05$ )

12% of abutments had endodontic treatment. Periapical lesions were observed on 16.5% of endodontically treated teeth. Distribution of periapical lesions was found 23% class III, 1.8% class IV, 1.3% class V according to PAI (Fig. 5).

### Discussion

In the dental literature there are many of studies on the survival and success of fixed partial dentures defining the survival of the restorations including the definition "crown not removed" (9-17).

**Table 1** Relationship between decay and Ante's law

Decay		Ante's Law		Total
		Not Comply	Comply	
Not Exist	(n)	16	209	225
	(percent)	7,1%	92,9%	59,2%
Exist	(n)	23	132	155
	(percent)	14,8%	85,2%	40,8%
<b>Total</b>	<b>Count</b>	<b>39</b>	<b>341</b>	<b>380</b>
		<b>10,3%</b>	<b>89,7%</b>	<b>100%</b>

**Table 2** Relationship between decay and sex

Decay		Sex		Total
		Women	Men	
Not Exist	(n)	94	131	225
	(percent)	41,8%	58,2%	59,2%
Exist	(n)	73	82	155
	(percent)	47,1%	52,9%	40,8%
<b>Total</b>		<b>167</b>	<b>213</b>	<b>380</b>
		<b>43,8%</b>	<b>56,2%</b>	<b>100%</b>

**Table 3** Relationship between periapical lesion and sex

Periapical lesion		Sex		Total
		Women	Men	
Not Exist	(n)	113	166	279
	(percent)	40,5%	59,5%	73,4%
Exist	(n)	53	48	101
	(percent)	52,4%	47,6%	26,6%
<b>Total</b>		<b>166</b>	<b>214</b>	<b>380</b>
		<b>43,7%</b>	<b>56,3%</b>	<b>100%</b>

In the decision -making process for fixed partial dentures and their abutment teeth evidence-based clinical complications and data have a great importance. In addition to this, metal-ceramic FPDs have been gold standard in fixed prosthodontics for a long time. In contemporary dental literature, most of the studies about the survival and success of the fixed partial denture are focused on to dental implants and in the current dental literature research studies on the tooth supported metal-ceramic FPDs are limited (2). Thus, the results of the present study may be useful regarding to treatment planning for tooth supported FPDs. According to the results of the present study mandibular anterior region is the least FPD applied region in the oral cavity. It was determined that the most used abutment tooth for FPDs were second premolars and the percentage was 17,4%. The most observed tooth loss was third molars with the percentage of 26.3%. The reason may be originated from the eruption problems and ignorance of restorative requirements of third molars that finally result with extraction of third molars. Following third molars, most observed tooth loss was first molars with a percentage of 23,6%. The reason may be originated from the early loss of mandibular first molars since first molars were the first teeth erupted in the oral cavity. This finding might be taken into consideration during the restorative operations such as orthodontic extractions, filling, root-canal treatment etc. on the mandibular premolars.

Caries has been observed radiographically in 40.5% of patients at least one of the abutment teeth, and this is a significant proportion. This finding is similar with findings of other studies (4, 17-20). This suggests that patients with high risk caries who will be treated with fixed partial dentures should take anti-caries measures such as special diets and better oral care.

The frequency of teeth with periapical lesion varies from 0.6% to 9.8% in other studies (21-23). In this study %6.3 of abutment teeth had periapical lesion. Less periapical lesions were exist on females but it was not statistically significant (p=0,038). Any information wasn't founded about existing less periapical lesions on female patients in the dental literature. The most used cantilevers were first molars with the percentage of 46,2%. Hence, protecting the second premolars is important during the dental treatments.

Pak et al.(24) examined 300,861 teeth with a review study. They reported that 10% of the teeth had endodontic treatment and 36% of the endodontically treated teeth had periapical radiolucency. In the present study, periapical lesions were observed in the 16.5% of endodontically treated abutment teeth. Also, 12% of the abutment teeth had root-canal treatment. In comparison the result of the present study with report of Pak et al. (24); it can be criticized that less lesions are observed on endodontically treated teeth with

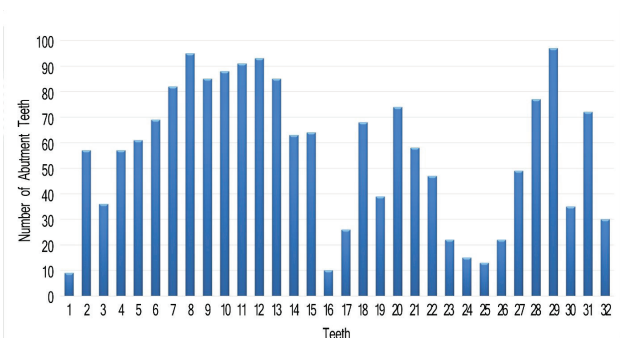


Figure 2. Distribution of abutment teeth in the present study

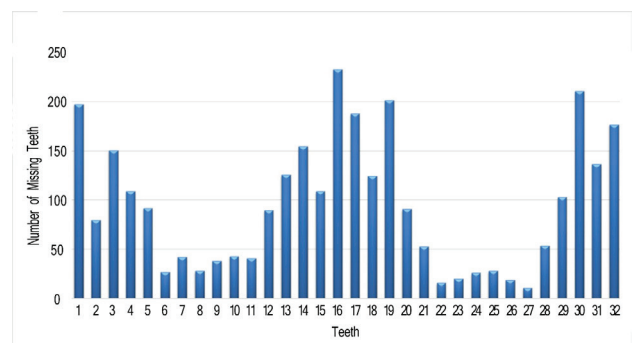


Figure 3. Distribution of missing teeth in the present study

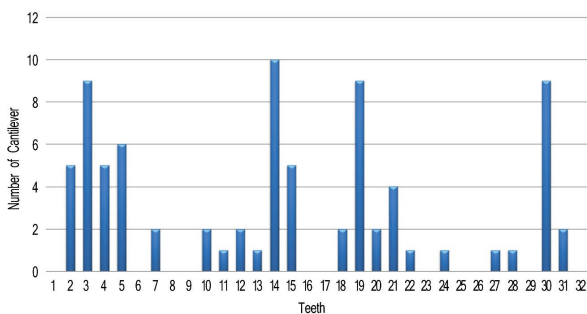


Figure 4. Distribution of cantilevers in the present study

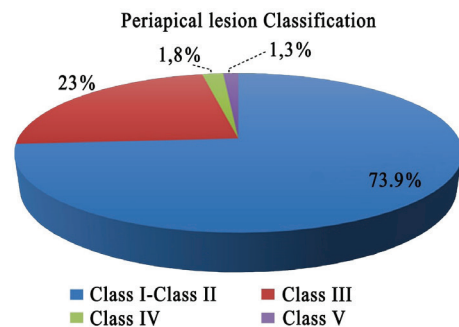


Figure 5. Distribution of periapical lesions according to periapical index

FPD compared teeth without FPD treatment.

Periapical lesion status and size of the periapical bone destruction were evaluated using by the PAI in the present study. Actually, periapical index was described for periapical radiographs firstly, but several studies have used panoramic radiographs in the dental literature (25-28). The percentage of Class III lesions were 23% and this percentage was the highest percentage between visible lesion classes on radiographs. This finding is similar to the findings of the Ridao-Sacie et al. (28).

Ante's law (29) defined as "The total periodontal membrane area of the abutment teeth must equal or exceed that of the teeth to be replaced" by Ante in 1926. Validity of Ante's law has been discussed until today (30), but there is no any other index that evaluates abutment teeth and its relationship with the missing tooth or pontic. Leempoel et al observed that 14,90 % and 13 % of restorations were not meet with Ante's law respectively in their two studies about the restorations' compliance with Ante's law (31, 32). In the present study, 10.2% of restorations with abutment teeth were not meet the requirements of Ante's law, according to radiographic data. Walton's et al accepted that the restorations which have 4 or more pontics are not comply with Ante's Law in their study about the comparison of implant and abutment teeth (33). Most of the FPDs which were not meet the requirements of Ante's law also had 4 or more pontics with two abutments in the present study.

Balevi (30) claimed that Ante's law is not evidence based. Nyman and Ericsson (34) monitored the restorations which didn't meet the requirements of Ante's Law about 8-11 years and they observed that there were not periodontal problem or bone loss. 167 bridge were assessed for their compliance to Ante's law by Leempoel et al (35). They stated that the bridges which didn't meet the requirements of Ante's law had shorter survival rate. Although Balevi et al. claimed that Ante's law is not "evidence based", the authors of the present study did not found an objective rule that helps decision of treatment planning and also selection of abutment teeth objectively to young and new graduated dentists other than Ante's Law in the dental literature. Periapical status, secondary caries presence and their relationship with Ante's law were assessed in our study since the long span bridges bend much more than short. Bending of bridge restorations may cause degeneration of marginal integrity of the long-span bridges. According to the results of the present study it was observed that the presence of secondary caries on the abutments which didn't meet

Ante's law were higher than the others and it was statistically significant ( $p=0,02$ ).

Caries formation may be increased because of periodontal changes on abutment teeth which received excessive occlusal loading. This finding support's Ante's law contrary to Balevi (30) and Nyman's (34) findings. Perhaps the most important limitation of the present study was that there were no any clinical or radiographical information about condition of abutment teeth and periodontal tissues prior to FPD treatment. Another limitation of the present study is the lifetime of the restorations did not investigated in the present study since the study was retrospective and performed only on the dental radiograph. In the dental literature, there are a lot of study investigating the lifetime of FPDs, success and failures. However, the results of the present study are worthwhile regarding the relationship between Ante's law, secondary caries and periapical lesions in the present study.

Dikbaş et al. (3) investigated the reasons of extractions with crowned teeth in their study. Although the study design was different from the present study, their study investigated the failures of crowned teeth in their study. Dikbaş et al. showed that caries was the most observed extraction reason for crowned teeth after periodontal disease and the percentage of caries for extraction was 26.9%. In the present study, the secondary caries percentage was 40.5%. The extraction because of periapical lesion and endodontic lesion had 12% totally in the extraction reasons. In the present study, the periapical lesion ratio in FPDs was 26.1%. The results of the periapical lesion and caries were higher than Dikbaş et al.'s study since they were investigated only the extraction reason with crowned in their study.

In the perspective of the present study, it is important to discuss the superiority of the dental implant therapy to the FPD. Mostly, a FPD needs tooth preparation that causes extensive removal of enamel and dentin. Although the tooth preparation is performed by a highly talented and good educated clinician, the biological and living nature of the tooth structure and some of the dental materials such as luting cements, poorly adapted temporary crowns etc. may cause the undesired the effects of FPDs such as pulp necrosis and secondary caries. Preventing tooth preparation may cause protection of the vitality and unity of natural tooth structure from the undesired effects of FPDs. Thus, dental implant therapy is the key for protecting the unity of the natural tooth structure in the rehabilitation of tooth loss

## Conclusion

According to the results of the present study, the rehabilitation of patients with conventional FPDs may cause different periapical pathologies and caries. Careful evaluation of the abutments, periapical status and ideal planning of FPDs may decrease the complications would be observed. Considering to Ante's law in the planning stage of FPDs may cause better prognosis of abutment teeth regarding to secondary caries prevention. Follow up appointments may be a critical point in evaluation of abutments both clinically and radiographically. Finally, the advantages of dental implants are obvious according to the results of the present study.

## References

- Ballini A, Capodiferro S, Toia M, Cantore S, Favia G, De Frenza G, et al. Evidence-based dentistry: what's new? *International journal of medical sciences*. 2007;4(3):174.
- Pjetursson BE, Sailer I, Makarov NA, Zwahlen M, Thoma DS. All-ceramic or metal-ceramic tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs)? A systematic review of the survival and complication rates. Part II: Multiple-unit FDPs. *Dental materials*. 2015;31(6):624-39.
- Jun S, Mahapatra C, Lee H, Kim H, Lee J. Biological effects of provisional resin materials on human dental pulp stem cells. *Operative dentistry*. 2017;42(2):E81-E92.
- Schmalz G, Galler KM. Biocompatibility of biomaterials—Lessons learned and considerations for the design of novel materials. *Dental Materials*. 2017;33(4):382-93.
- Janeczek M, Herman K, Fita K, Dudek K, Kowalczyk-Zajac M, Czajczyńska-Waszkiwicz A, et al. Assessment of Heat Hazard during the Polymerization of Selected Light-Sensitive Dental Materials. *BioMed research international*. 2016;2016.
- Pol C, Raghoebar G, Kerdijk W, Boven C, Cune M, Meijer H. A systematic review and meta-analysis of three-unit fixed dental prostheses: are the results of two abutment implants comparable to the results of two abutment teeth? *Journal of oral rehabilitation*. 2017.
- Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*. 1986;2(1):20-34.
- Jepsen A. Root surface measurement and a method for x-ray determination of root surface area. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1963;21(1):35-46.
- Walter MH, Wolf BH, Wolf AE, Boening KW. Six-year clinical performance of all-ceramic crowns with alumina cores. *International Journal of Prosthodontics*. 2006;19(2).
- Valderhaug J, Jokstad A, Ambjørnsen E, Norheim P. Assessment of the periapical and clinical status of crowned teeth over 25 years. *Journal of Dentistry*. 1997;25(2):97-105.
- Fradeani M, Redemagni M. An 11-year clinical evaluation of leucite-reinforced glass-ceramic crowns: A retrospective study. *Quintessence international*. 2002;33(7).
- Bart I, Dobler B, Schmidlin K, Zwahlen M, Salvi GE, Lang NP, et al. Complication and failure rates of tooth-supported fixed dental prostheses after 7 to 19 years in function. *International journal of prosthodontics*. 2012;25(4).
- Näpänkangas R, Raustia A. Twenty-year follow-up of metal-ceramic single crowns: a retrospective study. *International Journal of Prosthodontics*. 2008;21(4).
- Näpänkangas R, Raustia A. An 18-year retrospective analysis of treatment outcomes with metal-ceramic fixed partial dentures. *International Journal of Prosthodontics*. 2011;24(4).
- Brägger U, Aeschlimann S, Bürgin W, Hämmerle CH, Lang NP. Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of function. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(1):26-34.
- De Backer H, Van Maele G, De Moor N, Van den Berghe L. Survival of complete crowns and periodontal health: 18-year retrospective study. *International Journal of Prosthodontics*. 2007;20(2).
- Hochman N, Mitelman L, Hadani P, Zalkind M. A clinical and radiographic evaluation of fixed partial dentures (FPDs) prepared by dental school students: a retrospective study. *Journal of oral rehabilitation*. 2003;30(2):165-70.
- Randow K GP, Zoger B. Technical failures and some related clinical complications in extensive fixed prosthodontics. An epidemiological study of long-term clinical quality. *Acta odontologica Scandinavica*. 1986;44(4):241-55.
- Walton JN, Gardner FM, Agar JR. A survey of crown and fixed partial denture failures: length of service and reasons for replacement. *J Prosthet Dent*. 1986;56(4):416-21.
- Libby G, Arcuri MR, LaVelle WE, Hebl L. Longevity of fixed partial dentures. *J Prosthet Dent*. 1997;78(2):127-31.
- Ridao-Sacie C, Segura-Egea J, Fernández-Palacín A, Bullón-Fernández P, Ríos-Santos J. Radiological assessment of periapical status using the periapical index: comparison of periapical radiography and digital panoramic radiography. *International endodontic journal*. 2007;40(6):433-40.
- Eriksen HM, Bjertness E, Brstavik D. Prevalence and quality of endodontic treatment in an urban adult population in Norway. *Dental Traumatology*. 1988;4(3):122-6.
- Allard U, Palmqvist S. A radiographic survey of periapical conditions in elderly people in a Swedish county population. *Dental Traumatology*. 1986;2(3):103-8.
- Pak JG, Fayazi S, White SN. Prevalence of periapical radiolucency and root canal treatment: a systematic review of cross-sectional studies. *Journal of endodontics*. 2012;38(9):1170-6.
- De Cleen MJ, Schuur AH, Wesselink PR, Wu MK. Periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Dutch population. *Int Endod J*. 1993;26(2):112-9.
- De Moor RJ, Hommez GM, De Boever JG, Delme KI, Martens GE. Periapical health related to the quality of root canal treatment in a Belgian population. *Int Endod J*. 2000;33(2):113-20.
- Lupi-Pegurier L, Bertrand MF, Muller-Bolla M, Rocca JP, Bolla M. Periapical status, prevalence and quality of endodontic treatment in an adult French population. *Int Endod J*. 2002;35(8):690-7.
- Ridao-Sacie C, Segura-Egea JJ, Fernandez-Palacin A, Bullon P, Rios-Santos JV. Radiological assessment of periapical status using the periapical index: comparison of periapical radiography and digital panoramic radiography. *International Endodontic Journal*. 2007;40(6):433-40.
- Ante I. The fundamental principles of abutments. *Mich State Dent Soc Bull*. 1926;8(14):232-57.
- Balevi B. Ante's law is not evidence based. *The Journal of the American Dental Association*. 2012;143(9):1011-2.
- Leempoel PJ, Eschen S, De Haan AF, Van't Hof MA. An evaluation of crowns and bridges in a general dental practice. *J Oral Rehabil*. 1985;12(6):515-28.
- Leempoel PJ, van Rossum GM, de Haan AF, Reintjes AG. Bridges in general dental practices: a descriptive study of the types of bridges and patients. *J Oral Rehabil*. 1989;16(4):381-6.
- Walton TR. Changes in patient and FDP profiles following the introduction of osseointegrated implant dentistry in a prosthodontic practice. *Int J Prosthodont*. 2009;22(2):127-35.
- Nyman S, Ericsson I. The capacity of reduced periodontal tissues to support fixed bridgework. *Journal of clinical periodontology*. 1982;9(5):409-14.
- Leempoel P, Käyser A, Rossum G, HAAN A. The survival rate of bridges. A study of 1674 bridges in 40 Dutch general practices. *Journal of oral rehabilitation*. 1995;22(5):327-30.

## SDÜTF ÖĞRETİM ÜYELERİNİN POBLEME DAYALI ÖĞRENME KONUSUNDAKİ GÖRÜŞLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF SDUTF FACULTY MEMBERS' VIEWS ABOUT POBLEM BASED LEARING

Giray KOLCU<sup>1</sup>, Kevser VATANSEVER<sup>1</sup>, Ayşenur BEYAZIT ÜÇGÜN<sup>2</sup>, İbrahim TAMAM<sup>2</sup>, Aysel BAŞER<sup>3</sup>, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>SDÜ Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>SDÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

<sup>3</sup>EÜTF Tıp Eğitimi Anabilim Dalı

**Cite this article as:** Kolcu G, Vatansever K, Beyazit Üçgün A, Tamam İ, Başer A, Kişioğlu AN. Evaluation Of Sdutf Faculty Members' Views About PobleM Based Learing. Med J SDU 2019; 26(1): 8-15.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDÜTF) Öğretim Üyelerinin probleme dayalı öğrenme yaklaşımı ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

##### Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Evreni olarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017-2018 eğitim-öğretim yılında aktif görevli olan öğretim üyelerinden oluşmaktadır. Çalışmada izinli/görevli olma nedeni ile 93 (%74,4) öğretim üyesine ulaşılabilmektedir (n:93). Anket dört ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar; birinci bölümde öğretim üyelerinin sosyodemografik özelliklerini sorgulayan 4 soru, ikinci bölümde öğretim üyelerinin Probleme Dayalı Öğrenme (PDÖ) konusundaki görüşlerini etkileyebilecek faktörleri sorgulayan 8 soru, üçüncü bölümde öğretim üyelerinin SDÜTF eğitim programının mevcut hali ile ilgili görüşlerini sorgulayan 12 soru, dördüncü bölümde öğretim üyelerinin PDÖ ile ilgili görüşlerini sorgulayan 12 sorudan oluşmaktadır.

##### Bulgular

Bu çalışmada SDÜTF eğitim programının mevcut hali "orta" PDÖ ile ilgili görüşleri "iyi" olarak değerlendirilmiştir. Cevaplar beşli ölçekle değerlendirildi-

ğinde katılımcıların SDÜTF eğitim programı ile ilgili puanların ortalaması 33,34±19,63 (Min: 0, maks: 60), Bununla birlikte PDÖ ile ilgili puanların ortalaması 40,54±11,43(Min:12, Maks:60) olarak bulunmuştur.

Çalışmanın analizlerinde öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşleri ile eğitim programını geliştirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almayı isteme, eğitim programını değerlendirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almayı isteme, eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatacağını düşünme, SDÜ mevcut eğitim programının öğrencilerin kazanımlarına ve ilgi/motivasyon üzerine etkisi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

##### Tartışma

Fakültemiz öğretim üyeleri için PDÖ yaklaşımını bir gelişim alanı olarak değerlendirebiliriz. PDÖ etkinliklerinin öğretim üyelerinin rutin çalışma düzenini etkilemeyecek düzenlenmelerle planlanması bu yaklaşımın kabullenilmesi ve uygulanmasını olumlu etkileyebilir. Çalışmamızda öğretim üyelerinin fakültenin mevcut eğitim programının ilgi ve motivasyon üzerine olumlu görüşlerinin aynı şekilde PDÖ ile ilgili görüşlerini de etkileyeceği bulunmuştur. Bu bağlamda öğretim üyesi sayısı ve öğrenme ortamlarının planlanması, eğitim programı geliştirme konusunda eğitici eğitimlerinin tasarlanması ve mevcut eğitim programının öğrenmeye yönelik ilgi ve motivasyon artırıcı etkisi ile öğretim

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: giraykolcu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.11.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 12.11.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

üyelerinin PDÖ konusundaki görüşlerini olumlu etkilediği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Tıp Eğitimi, Eğitim Programı, Probleme Dayalı Öğrenme.

## Abstract

### Objective

The aim of this study was to evaluate the views of the faculty members of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine on problem based learning approach.

### Material and Method

As the universe of the study, 93 (74.4%) faculty members who were active in the 2017-2018 academic year in the Faculty of Medicine of Süleyman Demirel University were reached (n: 93). The questionnaire consists of four main sections. These; In the first part, 4 questions about the sociodemographic characteristics of the faculty members, 8 questions about the factors that may affect the opinions and experiences of the faculty members about PBL in the second part, in the third section, 12 questions about the thoughts and experiences of the lecturers about the current state of the SDUTF training program, It consists of 12 questions that question their thoughts and experiences.

### Results

In our study, the current state of the SDUTF training program was evaluated as eğitim good hali in terms

of Ö middle "PBL. The mean score of the participants in the SDÜTF training program was  $33.34 \pm 19.63$  (Min: 0.00, max: 60.00). 12.00, Max: 60.00). In the analysis of the study, the opinions and experiences of the lecturers on the PBL and the request to take part in a commission related to the development process of the education program, request to take part in a commission related to the evaluation process of the education program, and to disrupt the service and research activities of the educational guidance, There was a significant relationship between interest and motivation.

### Discussion

We can evaluate PBL approach as a development area for faculty members. Planning of PBL activities with arrangements that will not affect the routine working order of faculty members can positively affect the acceptance and implementation of this approach. In our study, it was found that the positive views of faculty members on the interest and motivation of the current education program will also affect their opinions about PBL. In this context, we believe that the number of faculty members and the planning of the learning environments, the design of the training of trainers in the development of the training program, and the interest and motivation effect of the current training program on learning positively influenced the opinions and experiences of the faculty members about PBL.

**Keywords:** Medical Education, Curriculum, Problem Based Learning

## Giriş

Modern tıp eğitimine yön veren önemli araştırmalardan biri 1910 yılında yayınlanan Flexner raporudur (1). Bu raporla birlikte tıp eğitiminde disiplin temelli eğitim modeli tanımlanmıştır. Bu modelin temel özellikleri temel ve klinik bilimler ayrılması ve öğrencilere sınıflarda büyük grup eğitimleri planlanmasıdır. Bu model uzun yıllar tıp eğitiminde kullanılmış ve eğiticiyi aktif olarak bilgiyi veren bir rolde tanımlamıştır. Daha sonra toplumun sağlık düzeyi, sağlık hizmeti maliyeti ve artan bilgi yükü ile tıp fakültesi eğitimleri arasındaki uyumsuzluktan dolayı tıp eğitiminde paradigma değişikliği ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

McMaster Üniversitesi 1965 yılında 4 yıllık eğitim programı geliştirme çalışmasının sonunda 1969 yılında tıp eğitiminde probleme dayalı öğrenme (PDÖ) yaklaşımını geliştirmiştir (2). Bu yaklaşımın teorik

arka planı modern eğitim kuramlarından beslenmektedir (3). Bu kuramlar; yapılandırmacı öğrenme kuramı, bilgiyi işleme kuramı, işbirlikli öğrenme kuramı, öz yönelimli öğrenme yaklaşımıdır.

PDÖ yaklaşımının avantajları arasında eğitim programı içeriği ile öğrenme arasındaki ilişkinin sık karşılaşılan klinik problemler üzerinden tartışılması, çekirdek eğitim programı üzerine odaklanarak bilgi yüklenmesini önlemesi, genel yetkinliklerin edinilmesine hizmet etmesi (problem çözme, iletişim, takım çalışması vb.), öğrenci merkezli olması, entegrasyon düzeyinin yüksek olması, olumlu öğrenme ortamına bağlı motivasyon sağlanması, öğrenmeye derin ve yapılandırmacı yaklaşım sağlaması ve prototip olgular ile yetişkin öğrenmesine hitap etmesi sayılmaktadır(4). Bu avantajlarla birlikte eğitim yönlendiricisinin kolaylaştırıcıdan rol-modele dönüşmesi, yönlendiriciden kaynaklı organize olmamış bilgi edinme sürecine bağlı öğrenme hedef boşlukları, kompleks bilgiler karşısında altyapı

yetersizliğine bağlı bilişsel yüklenme yaşanması gibi dezavantajlar da tartışılmaktadır (5–7).

PDÖ yaklaşımının etkinliği üzerine birçok çalışma planlanmıştır. Özellikle problem çözme ve öz-yönelimli öğrenme becerisi gibi alanlarda etkinliği kabul görmüştür (8). Fakat PDÖ yaklaşımının bir tıp fakültesinin eğitim programı içerisine implantasyonu ekonomik ve politik olarak kolay değildir ve eğitim çıktılarına ulaşmak kapsamlı çaba gerektirir (9). Kaliteli senaryolar, eğitilmiş yönlendiriciler, iyi organize bir ekip ve uygun öğrenme ortamları gereklidir (10). Bu eğitimsel kararın verilebilmesi için öncelikle mevcut durumun analizi gereklidir. Ülkemizdeki birçok çalışmada paydaş görüşlerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (11).

## Amaç

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinin PDÖ konusundaki görüşlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntem

Çalışma kesitsel analitik tipte gözlemsel araştırma deseninde tasarlanmıştır. Araştırmanın Evreni olarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017-2018 eğitim-öğretim yılında çalışmanın verilerinin toplandığı tarihte aktif olarak görevde olan ve iznli olmayan öğretim üyeleri tercih edilmiştir (N=136). Çalışmada evrene ulaşılması hedeflendiği için örneklem seçilmesine ihtiyaç duyulmamıştır.

Etik Kurul Onayı araştırmanın yapıldığı fakültenin Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Öğretim üyelerine veri formu uygulama öncesi araştırma ile ilgili bilgi verilerek sözlü izinleri ve araştırmanın yürütülmesi için üniversiteden izinler alınmıştır.

Çalışmada 93 (%74,4) öğretim üyesine ulaşılabilmştir (n:93). Veri toplama yöntemi olarak gözlem altında anket tercih edilmiştir. Çalışmanın anketi araştırma ekibi tarafına oluşturulmuştur. Pilot çalışmasının ardından hedef popülasyonda uygulanmıştır. Anket içerisindeki bağımlı değişken olarak kullanılan ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,97, Guttman Split half değeri 0,98 olarak bulunmuştur.

Anket dört ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar; birinci bölümde öğretim üyelerinin sosyodemografik özelliklerini sorgulayan 4 soru, ikinci bölümde öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşlerini etkileyebilecek faktörleri sorgulayan 8 soru, üçüncü bölümde öğretim üyelerinin SDÜTF eğitim programının mevcut hali ile ilgili görüşlerini sorgulayan 12 soru, dördüncü bölüm-

de öğretim üyelerinin PDÖ ile ilgili görüşlerini sorgulayan 12 sorudan oluşmaktadır.

Çalışmanın veri analizinde veriler istatistik paket programında (SPSS, Version 17.0), tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, en az ve en çok değerler) bağımsız gruplarda t-testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde değişkenlerin parametrik koşulları sağladığı durumlarda (n≥30 ve normal dağılıma uygun) parametrik testler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<,05 olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Anketin birinci bölümündeki verilere göre çalışma grubunun yaş ortalaması 44,9±6,8 (Min: 30, Maks: 62) yılıdır. Akademik ünvanlarına göre 38'i (%40,9) profesör doktor, 17'si (%18,2) doçent doktor, 38'i (%40,9) doktor öğretim üyesiydi. Katılımcıların 42'si (%45,2) dahili tıp bilimleri bölümünden, 35'i (%37,6) cerrahi tıp bilimleri bölümünden, 16'sı (%17,2) temel tıp bilimleri bölümündendi. Katılımcıların öğretim üyesi olarak çalıştıkları süre ortalaması 10,2±7,5 (Min: 0, Maks: 35) idi.

Anketin ikinci bölümünde öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşlerini etkileyebilecek faktörleri sorgulayan soruların cevaplarının dağılımları tabloda belirtilmiştir (Tablo 1). Çalışmada fakültemiz öğretim üyelerinin çoğunluğu daha önce başka bir üniversitede çalışmamıştı. Katılımcıların çoğunluğu klasik veya entegre eğitim sistemine sahip fakültelerden mezundu. Katılımcılar yarı yarıya PDÖ ile ilgili eğitim almıştı ve PDÖ oturumlarına katılmıştı fakat çoğunluğu bir oturum yönlendirme deneyimine sahip değildi. Katılımcıların yarıya yakını PDÖ için eğitim yönlendiricisi eğitim programına katılmayı ve PDÖ oturumlarına eğitim yönlendiricisi olarak katılmayı istemekteydi. Çalışmada katılımcıların çoğunluğu eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatacağını düşünmektedir. Bu bulgulara ilave olarak katılımcıların çoğunluğu fakültemizde eğitim geliştirme veya eğitim değerlendirme komisyonunda görev almayı istememekteydi. Anketin üçüncü bölümünde SDÜTF eğitim programının mevcut halini sorgulayan soruların dağılımları değerlendirilmiştir (Tablo2). Bu değerlendirmeye göre çalışmada katılımcıların büyük çoğunluğu SDÜTF mezuniyet öncesi tıp eğitimi programının mevcut halini "orta" olarak değerlendirmiştir.

Anketin dördüncü bölümünde Öğretim Üyelerinin PDÖ Konusundaki Görüşlerini Sorgulayan Soruların dağılımları tabloda verilmiştir (Tablo3). Bu değeren-

Tablo 1

Öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşlerini etkileyebilecek faktörleri sorgulayan soruların cevaplarının dağılımları

Faktörler		n	%
Daha önce başka bir üniversitede çalışma durumu	Hayır	72	77,4
	Evet	21	22,6
Daha önce çalışılan kurumun eğitim stratejisi	Klasik sistem	11	52,3
	Entegre sistem	8	38,2
	PDÖ	2	9,5
PDÖ ile ilgili eğitim alma	Evet	48	51,6
	Hayır	45	48,4
PDÖ oturumuna katılma	Evet	49	52,7
	Hayır	44	47,3
PDÖ oturumu yönlendirme	Evet	37	39,8
	Hayır	56	60,2
PDÖ için eğitim yönlendiricisi eğitim programına katılmayı isteme	Evet	47	50,5
	Hayır	46	49,5
PDÖ oturumlarına eğitim yönlendiricisi olarak katılmayı isteme	Evet	47	50,5
	Hayır	46	49,5
Eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatacağını düşünme	Evet	39	41,9
	Hayır	32	34,4
	Fikrim yok	22	23,7
Fakültemizde eğitim geliştirme komisyonunda görev almayı isteme	Evet	36	38,7
	Hayır	57	61,3
Fakültemizde eğitim değerlendirme komisyonunda görev almayı isteme	Evet	38	40,9
	Hayır	55	59,1
<b>TOPLAM</b>		93	100,0

dirmeye göre çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğu PDÖ ile ilgili görüşlerini "iyi" olarak değerlendirmiştir.

Cevaplara "çok kötü" 1, "kötü" 2, "orta" 3, "iyi" 4, "çok iyi" 5 olarak puan verildiğinde katılımcıların SDÜTF eğitim programı ile ilgili 12 sorudan aldıkları puanların ortalaması  $33,34 \pm 19,63$  (Min: 0,, maks: 60,) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte PDÖ ile ilgili aynı 12 sorudan aldıkları puanların ortalaması  $40,54 \pm 11,43$  (Min: 12,00, Maks:60,00) olarak bulunmuştur.

Çalışmanın tek değişkenli analizlerinde öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşleri ile eğitim programını geliştirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almayı isteme, eğitim programını değerlendirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almayı isteme, eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatacağını düşünme, SDÜ mevcut eğitim programının

öğrencilerin kazanımlarına ve ilgi/motivasyon üzerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4).

Öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşleri bağımlı değişken, bu bağımlı değişken ile tekli analizlerde istatistiksel anlamlı ilişki bulunan değişkenler geriye doğru eleme (backward elimination) yöntemiyle oluşturulan lojistik regresyon modelinde değerlendirilmiştir (Tablo 5). Bu modelde eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatmayacağını düşünme, eğitim programını geliştirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almak isteme, SDÜ mevcut eğitim programı için ilgi ve motivasyon üzerine etki modelde kalmıştır. Lojistik regresyon modelindeki bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin derecesi Cox-Snell'e göre %25,2 ve Nagelkerkeye göre %33,6 bulunmuştur.



Tablo 2 SDÜTF eğitim programının mevcut halini sorgulayan soruların dağılımı

SDÜTF eğitim programının mevcut hali;	Fikrim Yok	Çok Kötü	Kötü	Orta	İyi	Çok İyi
1. Öğrencilerin kazanımları üzerine etki	14,0	9,7	10,8	<b>44,1</b>	19,4	2,2
2. İlgil ve motivasyon üzerine etki	11,8	8,6	23,7	<b>40,9</b>	14,0	1,1
3. Temel bilgilerin öğrenimi üzerine etki	12,9	8,6	18,3	<b>36,6</b>	21,5	2,2
4. Temel ve klinik bilimlerin entegrasyonu üzerine etki	6,5	21,5	37,6	<b>18,3</b>	2,2	
5. Öğrenmenin etkinliği/kalıcılığı üzerine etki	14,0	6,5	20,4	<b>44,1</b>	14,0	1,1
6. Sorgulama becerisi kazandırılması üzerine etki	12,9	10,8	22,6	<b>34,4</b>	17,2	2,2
7. Bağımsız çalışma becerisi kazandırılması	15,1	8,6	21,5	<b>35,5</b>	17,2	2,2
8. Değerlendirme becerilerini geliştirmesine etkisi	14,0	8,6	12,9	<b>46,2</b>	16,1	2,2
9. Problem çözme becerisi	14,0	8,6	20,4	<b>43,0</b>	11,8	2,2
10. Genel olarak sağladığı kazanımlara etkisi	15,1	7,5	15,1	<b>43,0</b>	17,2	2,2
11. Eğiticilere sağladığı doyuma etkisi	14,0	11,8	17,2	<b>40,9</b>	12,9	3,2
12. Öğrencileri mesleğe hazırlamadaki başarısı/yeterliliği	12,9	9,7	11,8	<b>39,8</b>	23,7	2,2

Tablo 3 Öğretim Üyelerinin PDÖ Konusundaki Görüşlerini Sorgulayan Soruların Dağılımları

Öğretim Üyelerinin PDÖ Konusundaki Görüşleri;	Fikrim Yok	Çok Kötü	Kötü	Orta	İyi	Çok İyi
1. Öğrencilerin kazanımları üzerine etki	21,5	6,5	5,4	22,6	32,3	11,8
2. İlgil ve motivasyon üzerine etki	21,5	6,5	7,5	17,2	32,3	15,1
3. Temel bilgilerin öğrenimi üzerine etki	20,4	7,5	12,9	22,6	25,8	10,8
4. Temel ve klinik bilimlerin entegrasyonu üzerine etki	20,4	7,5	5,4	23,7	25,8	17,2
5. Öğrenmenin etkinliği/kalıcılığı üzerine etki	19,4	4,3	12,9	14,0	26,9	22,6
6. Sorgulama becerisi kazandırılması üzerine etki	18,5	5,4	9,8	19,6	26,1	20,7
7. Bağımsız çalışma becerisi kazandırılması	18,3	8,6	6,5	29,0	20,4	17,2
8. Değerlendirme becerilerini geliştirmesine etkisi	18,3	5,4	9,7	18,3	31,2	17,2
9. Problem çözme becerisi	18,3	5,4	9,7	18,3	31,2	17,2
10. Genel olarak sağladığı kazanımlara etkisi	19,4	7,5	5,4	20,4	34,4	12,9
11. Eğiticilere sağladığı doyuma etkisi	22,6	6,5	12,9	20,4	24,7	12,9
12. Öğrencileri mesleğe hazırlamadaki başarısı/yeterliliği	20,4	7,5	8,6	23,7	22,6	17,2

Tablo 4

Öğretim Üyelerinin PDÖ Konusundaki Görüşleri İle Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki

		Öğretim Üyelerinin PDÖ Konusundaki Görüşleri		Toplam	X <sup>2</sup>	p
		Olumlu	Olumsuz			
1-Eğitim programını geliştirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almak ister misiniz?	Evet	25	11	36	8,400 <sup>a</sup>	0,004
	Hayır	22	35	57		
2-Eğitim programını değerlendirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almak ister misiniz?	Evet	25	13	38	5,979 <sup>a</sup>	0,014
	Hayır	22	33	55		
3-Eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatacağını düşünüyor musunuz?	Evet	9	23	32	22.590 <sup>a</sup>	<0,001
	Hayır	31	8	39		
4-SDÜ mevcut eğitim programı için öğrencilerin kazanımları	Olumlu	25	16	41	11,407 <sup>a</sup>	0,044
	Olumsuz	22	30	52		
5- SDÜ mevcut eğitim programı için ilgi ve motivasyon üzerine etki	Olumlu	28	16	44	11.753 <sup>a</sup>	0,038
	Olumsuz	19	30	49		
Toplam		47	56	93		

Tablo 5

Öğretim üyelerinin PDÖ Konusundaki Görüşleri Regresyon Tablosu

	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	p
Eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatmayacağını düşünüyor musunuz?	5,027	1,800-14,040	0,002
Eğitim programını geliştirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almak ister misiniz?	4,441	1,616-12,201	0,004
SDÜ mevcut eğitim programı için ilgi ve motivasyon üzerine etki	3,063	1,184-7,925	0,021
Cox&Snell R Square: 0,252			
Nagelkerke R Square: 0,336			

## Tartışma

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi 1994 yılında kurulmuş, kendini kanıtlamış köklü bir üniversitedir. Fakültemiz akreditasyon sürecinde öğrenci merkezli yaklaşımları ön plan alma kararı almıştır. Bu yaklaşımlar içerisinde PDÖ yaklaşımının eğitime olumlu etkisi kabul görmekle birlikte eğitimcilerin uygulamaları ile ilgili geliştirilmesi gereken alanlar tartışılmaktadır (12,13). Probleme dayalı öğrenme yaklaşımında eğitici donanımı ve yaklaşımı oldukça önemli

bir gerilim alanıdır (12). Bu amaçla planlanan çalışmamızda öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşleri etkileyebilecek faktörler incelendiğinde öğretim üyelerinin çoğunluğu daha önce başka bir üniversitede çalışmamış olduğu ve çoğunluğunun klasik veya entegre eğitim sistemine sahip fakültelerden mezun olduğu görüldü. Ayrıca PDÖ yaklaşımında yönlendiricinin grubu etkin yönlendirebilmesi için birçok beceriye sahip olması gerekmektedir (8,14). Bu amaçla sürekli mesleki gelişim kapsamında yönlendirici eğitimleri planlanmaktadır. Çalışmada katılımcılar yarı

yarıya PDÖ ile ilgili eğitim almıştı ve PDÖ oturumlarına katılmıştı fakat çoğunluğu bir oturum yönlendirme deneyimine sahip değildi. Bununla birlikte katılımcıların yine yarıya yakını PDÖ için eğitim yönlendiricisi eğitim programına katılmayı ve PDÖ oturumlarına eğitim yönlendiricisi olarak katılmayı istemekteydi. Çalışmada katılımcıların çoğunluğu eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatmayacağını düşünmektedir. Bu bağlamda fakültemiz öğretim üyeleri için PDÖ yaklaşımını bir gelişim alanı olarak değerlendirebiliriz. Fakat bu bulgulara ilave olarak katılımcıların çoğunluğu fakültemizde eğitim geliştirme veya eğitim değerlendirme komisyonunda görev almayı istememektedir. Bu nedenle eğiticilerin, kurumun ve eğitim programının gereksinimlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Eğitim programında öğrenci merkezli yaklaşımlar için değişim yönetimi planlandığında etkinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için programın mevcut halinin de sorgulanması gerekmektedir (15). SDÜTF eğitim programının mevcut halini sorgulayan soruların dağılımları değerlendirildiğinde çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğu SDÜTF mezuniyet öncesi tıp eğitimi programının mevcut halini “orta” olarak değerlendirmiştir. Bu değerlendirmeye göre çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğu PDÖ ile ilgili görüşlerini “iyi” olarak değerlendirmiştir.

PDÖ yaklaşımı eğiticiler tarafından ilgi çekici olarak değerlendirilmekle birlikte bu yaklaşıma temkinli yaklaşılmaktadır (15). Çalışmamızın tek değişkenli analizlerinde de öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşleri ile eğitim programını geliştirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almayı isteme, eğitim programını değerlendirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almayı isteme, eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatacağını düşünme, SDÜ mevcut eğitim programının öğrencilerin kazanımlarına ve ilgi/motivasyon üzerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu bağlamda PDÖ yaklaşımı ile ilgili olumsuz intiba ve ön yargıların gözden geçirilmesi için PDÖ yaklaşımının öğretim üyelerine kurum kültürü içerisinde içselleştirilerek aktarılması gerektiği söylenebilir. Lojistik regresyon modeli sonuçlarında öğretim üyelerinin eğitim yönlendiriciliğinin hizmet ve araştırma etkinliklerini aksatmayacağını düşünmeleri PDÖ konusundaki görüşlerine olumlu katkı sağlayacağı ön görülmektedir. Bu bağlamda, PDÖ etkinliklerinin öğretim üyelerinin rutin çalışma düzenini etkilemeyecek düzenlenmelerle planlanması bu modelin kabullenilmesi ve uygulanmasını olumlu etkileyebilir. Benzer şekilde eğitim programı geliştirme süreci ile ilgili bir komisyonda görev almanın da PDÖ konusundaki görüşlerini olumlu etkileyeceği belirlen-

miştir. Program geliştirmenin temel unsurlarından biri paydaş desteğini arttırmaktır. Bu bağlamda, eğitim modelinde planlanan değişikliklerin uygulanması öncesinde paydaşların görüşleri kadar desteklerinin de alınması önemlidir. Eğitim programının olumlu unsurları mevcut programı olduğu gibi gelişim alanlarını desteklemektedir. Bu nedenledir ki, lojistik regresyon analizinde öğretim üyelerinin fakültenin mevcut eğitim programının ilgi ve motivasyon üzerine olumlu görüşlerini aynı şekilde PDÖ ile ilgili görüşlerini de etkileyeceği bulunmuştur. Bu bağlamda öğretim üyesi sayısı ve öğrenme ortamlarının planlanması, eğitim programı geliştirme konusunda eğitici eğitimlerinin tasarlanması ve mevcut eğitim programının öğrenmeye yönelik ilgi ve motivasyon artırıcı etkisi ile öğretim üyelerinin PDÖ konusundaki görüşlerinin olumlu etkileeneceği kanaatindeyiz.

### Kaynaklar

1. Flexner A. Medical Education in the United States and Canada [Internet]. 1910 [cited 2018 Mar 12]. Available from: [http://archive.carnegiefoundation.org/pdfs/elibrary/Carnegie\\_Flexner\\_Report.pdf](http://archive.carnegiefoundation.org/pdfs/elibrary/Carnegie_Flexner_Report.pdf)
2. Universty MMP. Problem Based Learning (PBL) [Internet]. [cited 2018 Mar 29]. Available from: <http://mdprogram.mcmaster.ca/mcmaster-md-program/overview/pbl---problem-based-learning>
3. Camp G. Problem-Based Learning: A Paradigm Shift or a Passing Fad?\*. MEO [Internet]. 1996 [cited 2018 Mar 29];1(1):2. Available from: [https://www.cc-seas.columbia.edu/sites/dsa/files/PBL\\_Paradigm\\_or\\_Fad.pdf](https://www.cc-seas.columbia.edu/sites/dsa/files/PBL_Paradigm_or_Fad.pdf)
4. Davis MH, Harden RM. AMEE Medical Education Guide No. 15: Problem-based learning: A practical guide. Med Teach. 1999;21(2):130–40.
5. Hemker HC. Critical Perceptions on Problem-based Learning. Adv Heal Sci Educ. 1998;3(1):71–6.
6. Kirschner PA, Sweller J, Clark RE. Why Minimal Guidance During Instruction Does Not Work: An Analysis of the Failure of Constructivist, Discovery, Problem-Based, Experiential, and Inquiry-Based Teaching. Educ Psychol. 2006 Jun;41(2):75–86.
7. Sweller J. Instructional design in technical areas. Camberwell, Australia: ACER Press.; 1999.
8. Wosinski J, Belcher AE, Dürrenberger Y, Allin AC, Stormacq C, Gerson L. Facilitating problem-based learning among undergraduate nursing students: A qualitative systematic review. Nurse Educ Today [Internet]. 2018;60(August 2017):67–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2017.08.015>
9. Donner RS, Bickley H. Problem-based learning in American medical education: an overview. Bull Med Libr Assoc. 1993;81(3):294–8.
10. Mahir BIBERÇİ NB. PROBLEME DAYALI ÖĞRENME SURECİNE YÖNELİK NİTEL BİR DEĞERLENDİRME. Hasan Ali Yücel Eğitim Fakültesi Derg. 2012;17(2):12–33.
11. Ercan AKPINAR ÖE. Probleme Dayalı Öğrenme Yaklaşımına Yönelik Öğrenci Görüşleri. İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg [Internet]. 2005 [cited 2018 Oct 16];9. Available from: <https://www.pegem.net/Akademi/3-8252-Probleme-Dayali-Ogrenme-Yaklasimina-Yonelik-Ogrenci-Gorusleri.aspx>
12. Rowan CJ, Mccourt C, Bick D, Beake S. Problem based learning in midwifery-The teachers perspective. [cited 2018 Oct 17]; Available from: [https://ac.els-cdn.com/S0260691706000505/1-s2.0-S0260691706000505-main.pdf?\\_tid=2c7f3b0d-04ba-4960-917d-57726f5c7d1f&acd-](https://ac.els-cdn.com/S0260691706000505/1-s2.0-S0260691706000505-main.pdf?_tid=2c7f3b0d-04ba-4960-917d-57726f5c7d1f&acd-)

- nat=1539759546\_c72bbc23400691823ec772eac0b1fce6
13. Sangestani G, Khatiban M. Comparison of problem-based learning and lecture-based learning in midwifery. *Nurse Educ Today* [Internet]. 2013;33(8):791–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2012.03.010>
  14. Beşer A MS ve SH. Probleme Dayalı Öğrenmede Eğitim Yönlendiricisi Nasıl Olmalı? *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Derg.* 2004;8(2):32–8.
  15. Gholami M, Moghadam PK, Mohammadipoor F, Tarahi MJ, Sak M, Toulabi T, et al. Comparing the effects of problem-based learning and the traditional lecture method on critical thinking skills and metacognitive awareness in nursing students in a critical care nursing course. *Nurse Educ Today* [Internet]. 2016;45:16–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2016.06.007>

## HIV NEGATİF BİREYLERİN DENTAL FOLİKÜLLERİNDE PATOLOJİK DEĞİŞİM RİSKİ AÇISINDAN HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV VE HHV8 MARKIRLARININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV AND HHV8 MARKERS IN TERMS OF THE PATHOLOGICAL CHANGES IN DENTAL FOLLICLES OF HIV NEGATIVE PERSONS

Serap KESKİN TUNÇ<sup>1</sup>, Cennet Neslihan EROĞLU<sup>1</sup>, Sevinç ŞAHİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Diş Hekimliği Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye

<sup>2</sup> Tıbbi Patoloji AD, Tıp Fakültesi, Bozok Üniversitesi, Yozgat, Türkiye

**Cite this article as:** Keskin Tunç S, Eroğlu CN, Şahin S. Investigation of HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV and HHV8 Markers in Terms Of the Pathological Changes in Dental FollICLES of HIV Negative Persons. Med J SDU 2019; 26(1): 16–21.

### Öz

#### Giriş

Literatürde çeşitli virüslerin ağız kanserlerinin patogeneğinde rol alabileceği öne sürülmektedir. Ancak bu konu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı; gömülü diş foliküllerinde olası prekanseröz viral markirlerin (HPV, HHV8, HSV1, HSV2, and EBV) varlığını araştırmaktır.

#### Materyal ve Metod

18 yaşından büyük 100 gönüllü hasta araştırmaya dahil edildi. Gömülü diş çekimi sonrasında diş folikülü çıkartılarak %10'luk formaldehit içinde fikse edildi. Histopatolojik ve immünohistokimyasal araştırma için HPV (HPV8, HPV11 ve HPV18), p16 (HPV16), HHV8, HSV1, HSV2, EBV antikorları kullanılmıştır. Ayrıca immünohistokimyasal sonuçların klinikopatolojik veriler (yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu) ile ilişkisi Ki-Kare Testi ile değerlendirilmiştir. 55 erkek ve 45 kadın araştırmaya dahil edilmiştir.

#### Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların yaşları 17-56 (ortalama: 25) arasındadır. Elde edilen örneklerde histopatolojik olarak inflamasyon, granülasyon dokusu ve psödöepitelyomatöz hiperplazi varlığı araştırıldı. Ör-

neklerin hiç birinde displazi veya neoplaziye rastlanmadı. İmmünohistokimyasal boyamada ise %62 oranında p16, %32 oranında EBV ve %26 oranında HSV1 pozitiflik saptanmıştır. Tüm vakalarda HPV, HSV2 ve HHV8 immünonegatifdir. Bu bilinen diş folikülünde p16, EBV ve HSV1 varlığını gösteren ilk çalışmadır.

#### Sonuç

Gömülü diş foliküllerinin, incelenen virüslerin tropizmi için uygun bir rezervuar olduğunu söyleyebiliriz. Herhangi bir displazi veya neoplastik değişim tespit edilmemesine karşın viral etkilerin (özellikle p16 ve EBV için) uzun süre gömülü kalan dişlerde displazi ve neoplazm için tehdit olarak kabul edilebilir. Sonuç olarak olası viral onkogenezi önlemek için gömülü kalan dişlerin çekimi ve sonrasında tüm foliküllerin histopatolojik incelenmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Dental folikül, HPV, p16, HSV1, HSV2, EBV, HHV8.

#### Abstract

#### Objective

Several viruses have been suggested to play a role in the pathogenesis of oral cancers in the literature. However, this issue has not yet been clarified. The

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: serapkeskin0165@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 28.02.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 30.05.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

aim of this study is to investigate the presence of possible precancerous viral markers (HPV, HHV8, HSV1, HSV2 and EBV) in the impacted teeth follicles.

### Material and Method

100 patient aged 18 years or older was included in the study. Following the tooth extraction, the dental follicle was removed and fixed in 10% formaldehyde. HPV (HPV 8, HPV 11 and HPV 18), p16 (HPV 16), HHV8, HSV1, HSV2 and EBV antibodies were used for histopathological and immunohistochemical studies. In addition, the immunohistochemical results were evaluated by Chi-square test in relation to clinicopathological information (age, sex and smoking status). Total of 55 men and 45 women were included in the survey.

### Results

The age of the patients who participated in the study ranged between 17 and 56 (mean: 25). Histopathologically, inflammation, granulation tissue and pseu-

doepitheliomatous hyperplasia were investigated. No dysplasia or neoplasm was found. Immunohistochemical staining showed p16% 62, EBV 32% and HSV-1 26% positivity. In all cases HPV, HSV2 and HHV-8 are immunonegative. It is the first study to show the presence of HPV 16, EBV and HSV1 in dental follicles.

### Conclusion

We can claim that these viruses can act as reservoirs to show tropism in dental follicles. Although dysplasia or neoplastic changes were not detected in this study, viral effects (especially for HPV16 and EBV) may be seen as a threat leading to dysplasia and neoplasia in long term impacted wisdom teeth. As a result, for the possible viral oncogenesis and tumorigenesis, the impacted teeth should be removed and histopathologic examination of all follicles should be performed.

**Keywords:** Dental follicle, HPV, p16, HSV1, HSV2, EBV, HHV8.

## Giriş

Gömülü yirmi yaş dişleri, alt ve üst çenelerde bulunan ve çekimi en sık yapılan dişlerdir.<sup>1</sup> Bu dişler belirti vermeden yıllarca ağızda kalabildikleri gibi bazen komşu dişlerde rezorpsiyon, ağrı, enfeksiyon, kist ve tümör gibi patolojilere yol açabilmektedir.<sup>2</sup> Semptom vermeyen gömülü dişlerin çekiminin gerekliliği konusunda halen fikir birliğine varılamamıştır. Radyolojik olarak perikoronar aralığın 2.5 mm' den az olduğu gömülü dişler asemptomatik olarak kabul edilmesine rağmen yapılan histolojik çalışmalar asemptomatik gömülü yirmi yaş dişlerin perikoronar dokularında patolojik değişikliklerin olabileceğini göstermektedir.<sup>3</sup>

Oral mukozada oluşan malign ve premalign lezyonların etiyolojisinde bazı virüslerin de adı geçmektedir. Bunlardan Human Papilloma Virüs (HPV) ve bir alt grubu olan Human Papilloma Virüs-16 (p16)'nın baş boyun bölgesinde görülen epitelyal displazi ve skuamoz hücreli karsinomanın patogenezinde önemli bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>4</sup> Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC) HPV alt tiplerini; insanlar için karsinojenik tip (p16, 18), yüksek olasılıklı karsinojenik tip (HPV31, 33) ve düşük olasılıklı karsinojenik tip (p16, 18, 31 ve 33 dışındaki diğer tipler) olarak sınıflandırmaktadır.<sup>5</sup> Epstein-Barr Virüs (EBV) ise enfeksiyöz mononükleaz hastalığının ana etkeni olup, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. EBV'nin iki tipinden biri olan EBV Tip- 1, B lenfositleri enfekte etmekte daha aktif bulunduğu onkogenik potansiyeli olduğu savunulmaktadır.<sup>6</sup> Herpesviridae ailesinden Herpes Simplex Virüs-1 (HSV1)'in ağızda lezyon

oluşturduğu ve Herpes Simplex Virüs-2 (HSV2)'nin genital bölgede prekanseröz lezyon oluşturduğu bilinmektedir.<sup>7</sup> HHV8 ise lenfositlerde latent enfeksiyon gelişimine, hücre proliferasyonuna sebep olan ve kanserle (Kaposi sarkom) ilişkisi olduğu iddia edilen başka bir virüstür.<sup>8,9</sup>

Literatür incelendiğinde genetik ve çevresel faktörlerin gelişim patogenezinde rollerinin araştırıldığı çok sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Fakat incelenen çalışmalar içinde gömülü diş foliküllerinde viral etkinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada asemptomatik gömülü dişlerin foliküllerinde viral ve çevresel faktörlerin ilişkisi ve potansiyel patolojik rollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Yaşları 18-60 arasında olan asemptomatik gömülü dişlerine profilaktik olarak çekim endikasyonu konmuş HIV negatif 300 hastadan örnekler alınmıştır. Bu örneklerden dosya numarasının sonu çift rakamla biten 100 hasta rastgele seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; çekim endikasyonu konmuş asemptomatik yirmi yaş dişlerinin olması, sağlıklı ASA1 gönüllüleri olması (Amerikan Anestezi Derneğine göre sınıf 1 bireyler; çalışmada kullanılacak ilaçlara alerji olmaması; hastaların hamile olmaması ve/veya emzirmemesi, herhangi bir sistemik ilaç kullanmaması), radyografra perikoronar aralığın 2,5 mm'den az olması olarak belirlendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik durumu, sigara kullanma durumları,

çekilen dişin ağız ortamıyla olan ilişkileri (tam ya da yarı gömülü olma) kaydedildi.

Standart cerrahi diş çekim prosedürlerine uyularak diş çekimleri yapıldı. Perikoronar folikül tek parça halinde, zedelenmeden çıkarıldı. Dental folliküller %10'luk nötral formalin solüsyonuna alınarak histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeye gönderildi. Doku örnekleri patoloj tarafından histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme için hazırlandı ve lamlara aktarıldı. Elde edilen 9 lamdan biri otomatize lam boyama cihazında hematoksil-eozin (HE) ile boyandı. Kalan 6 lam otomatize immünohistokimya boyama cihazında (Leica Bond Max) HPV (tip 6, 11, 18) (NCL-HPV-C4), p16<sup>INK4a</sup> (ACR3007 A, C, Biocare medical), EBV (NCL-EBV-CS1-4), HSV1 (NCL-HSV-1), HSV2 (NCL-HSV-2), HHV8 (NCL-HHV8-LNA, Novocastra) proteinlerine karşı geliştirilmiş antikorlar ile pozitif eksternal kontroller kullanılarak boyandı. HE boyalı kesitler benign ve malign histopatolojik bulgular açısından ışık mikroskobu altında incelendi. Histolojik kesitler aktif ve kronik inflamasyon açısından da değerlendirildi.

### İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

Dental folikül epitelinde HSV1, HSV2, HPV (HPV6, HPV8, HPV11) ve HHV8 için nükleer boyanma, EBV için sitoplazmik ve membranöz boyanma ve p16 için nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma "pozitif" olarak değerlendirildi. Boyanma izlenmeyen olgular söz konusu antikorlar açısından "negatif" kabul edildi.

### İstatistiksel Yöntem

Çalışmada sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasın-

daki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver.20) paket programı kullanılmıştır.

### Bulgular

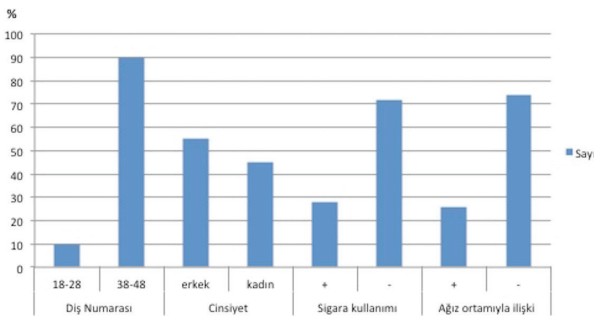
Çalışmada yaş ortalaması 24.71 olan yaşları 18-56 arasında değişen, 45'i kadın 55'i erkek 100 hastanın asemptomatik gömülü/yarı gömülü diş folikülleri incelenmiştir. Hastaların %28'i sigara kullanan, %72'si sigara kullanmayan bireylerdir. İncelenen foliküllerin %10'u üst, %90'ı alt 20 yaş diş folikülüdür. Çalışmaya dahil edilen 20 yaş dişlerinin 26'sı ağız ortamına açık iken, 74'ü tamamen kapalıdır (Şekil 1).

İncelenen gömülü diş foliküllerinin %62'sinde HPV-16, %32'sinde EBV ve %26'sında HSV1 pozitif boyanma gözlemlendi. HPV karma boya (HPV6, HPV11, HPV18), HSV2 ve HHV8 markırları için hiçbir preparatta pozitif boyanma gözlenmedi (Şekil 2).

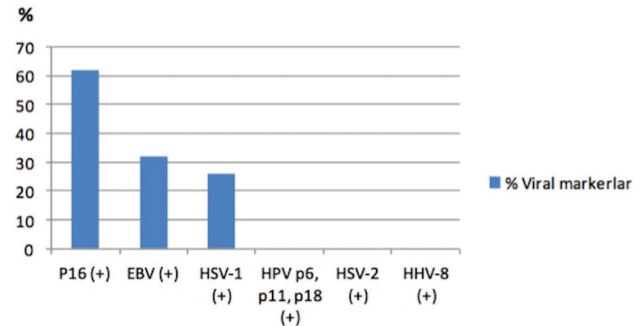
Pozitif çıkan viral markırların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; yalnızca p16'nın pozitifliğinin cinsiyete göre değerlendirilmesinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Genel olarak erkeklerde viral markırların pozitif boyanma oranı kadınlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.042).

HSV1 ile p16 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup (p=0.022), HSV1 pozitif boyanan 18 kişi aynı zamanda p16 pozitif boyanma göstermiştir (Tablo 1).

Tüm markırlar sigara içme, gömülü dişin ağız ile ilişki durumuna göre değerlendirilmiştir. HSV1 ve EBV markırlarının gömülü dişin ağız ortamı ile ilişkisi arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Ağız ortamıyla ilişki p16 pozitifliğine göre değişmektedir ve bu değişim istatistiksel olarak önemlidir (p=0.022). Ağız orta-

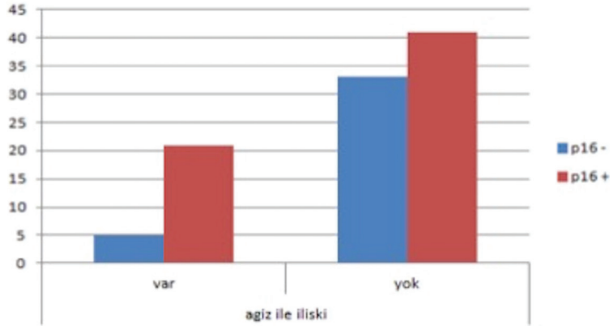


**Şekil 1.** Çalışmaya dahil edilen gruplar: diş numaraları, cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, gömülü / yarı gömülü durumu



**Şekil 2.** Viral Markırların Dental Folliküllerde Görülme Oranları

mıyla ilişkisi olan dişlerin p16 pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. (Şekil 3).



**Şekil 3.** P16 ve Gömülü Dişin Ağız Ortamı ile İlişkisi Arasındaki İlişki

	HSV-1			HPV-16			EBV		
	-	+	p.	-	+	p.	-	+	p.
HSV-1	-	74		33	41	,022 #	54	20	,072 #
	+		26	5	21		14	12	
HPV-16	-	33	41	,022 #	38		27	11	,608 #
	+	5	21		62		41	21	
EBV	-	54	20	,072 #	27	11	,608 #	68	
	+	14	12		41	21		32	

**Tablo 1.** Viral Markırların Birbirleriyle Olan İlişkisi

## Tartışma

Doku örneklerinin hiçbirinde neoplazi ya da displaziye rastlanmamış olup kronik inflamasyon dışında herhangi bir proliferasyon bulgusu tespit edilmemiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda sigara ve alkol gibi çevresel faktörlerin HPV'yi aktive ederek kanser oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> Bu çalışmada ise sigara ve çalışılan tüm virüs tipleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Sigara içen ve içmeyen bireylerin eşit dağılım göstermemesi ulaştığımız sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir. Sigara içen bireylerin günlük kullanım miktarlarının da bu ekspresyonlar üzerindeki etkisi ayrıca incelenmesi gereken bir konudur.

Literatürde HPV nin yüksek risk grubu sayılan tiplerinden olan p16 ve HPV18'in ekspresyonu, oral skuamöz hücreli karsinom, ameloblastoma açısından risk faktörü olarak ele alınmaktadır.<sup>4</sup> Yüksek risk grubundaki HPV tipleri premalign lezyonlarda bile faz-

la oranda gösterilebilmektedir.<sup>12</sup> P16 ve HPV18 gibi yüksek risk grubu olan virüslerde bulunan bir protein olan E6, p53 süpressör genini (oral skuamöz hücreli karsinomda, baş boyun ve ağız kanserlerindeki değişimlere maruz kaldığı bilinen bir tümör baskılayıcı genini) inaktive etmektedir. HPV16 ve HPV18 gibi yüksek riskli HPV tiplerinin E6 proteini, düşük riskli HPV tiplerinin E6 proteinine kıyasla p53'e daha büyük bir afinite gösterir. Düşük risk HPV'lerdeki (örneğin HPV6, HPV11 gibi) E6 proteini hücre degradasyonu oluşturma yeteneğine sahip değildir.<sup>13</sup> Bu çalışmada alt ve üst gömülü yirmi yaş diş foliküllerinde p16, EBV, HSV1, immünopozitifliği ve bunların bir arada görülebildiği tespit edilmiştir. Ek olarak literatürde HPV-16 pozitif boyanmasının kanser gelişimiyle ilgili kesin bir bilgi vermediğini ve sağlıklı dokularda bile % 2.4 pozitif boyanma görülebildiğini savunan raporlar da mevcuttur.<sup>14</sup>

Çalışmamızda herhangi bir proliferatif değişikliğe rastlanmamış olmasına rağmen, bu üç markırın (p16, EBV ve HSV1) birlikte tespiti dokuların proliferatif prognozu açısından düşündürücüdür. Çalışmada yüksek karsinogenik etkili bir diğer HPV tipi olan HPV18 hiçbir örnekte ekspresyon göstermemiştir. Oral mukozanın premalign ve malign lezyonlarında HPV18 in p16 ile birlikte ekspresyon göstermesi ırklara göre hatta aynı ırkın farklı coğrafik bölgelerine göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada da çalıştığımız dokularda p16 görülmesine rağmen HPV18 görülmemesinde dokularda proliferasyona rastlanmamış olmasından kaynaklanabilir. Proliferasyon gösteren dokularda her iki markırın da birlikte tespit edilme oranı daha yüksek rapor edilmiştir.<sup>15</sup> Ayrıca çalışılan popülasyon ırk açısından da her iki markırın birlikte ekspresyonuna elverişli bir örneklem oluşturmamış olabilir. Düşük risk grubunda olan HPV6 ve HPV11 örneklerin hiçbirinde ekspresyon göstermemiştir. Birey sayısı artırılarak yapılacak bir çalışmada HPV'nin birlikte ekspresyon görülebilecek alt tiplerinde (HPV6, HPV11, HPV18) ko-ekspresyon görülebilir.

P16 pozitifliği ve yaş arasındaki ilişki açısından farklı sonuçlar sunan çalışmalar mevcuttur.<sup>16,17</sup> Bununla birlikte farklı HPV tipleri ile ne yaş ne de cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşan raporlar da vardır.<sup>18</sup> Bu çalışmada ise p16 ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken yaş ile herhangi bir HPV alt tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Erkeklerde p16 pozitifliği kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürle uyumludur<sup>19</sup> ve erkekler p16'nın sebep olabileceği tüm kanser veya prekanseröz lezyonlar için daha fazla risk altındadır.



B-lenfositler üzerindeki rolü dolayısıyla onkojenik süreçteki potansiyel şüpheli konumu tanımlanmış olan EBV; lenfoma, nazofarengeal karsinom, oral skuamoz cell karsinomunun gibi olgulara sebep olarak gösterilebilmektedir.<sup>6,20</sup> EBV'nin kanser olgularından başka doku yıkımı gözlenen periodontitis vakalarının da yaklaşık yarısında pozitif olduğu tespit edilmiştir. <sup>21</sup> Bu çalışmada da benzer şekilde örneklerin % 32' sinde EBV tespit edilmiştir. EBV incelenen dokuda proliferasyon var ise tümör gelişimi için şüpheli bir etken olabilir fakat bizim çalışmamızda proliferasyon olmaksızın EBV ve diğer tümör markırlarında görülen pozitif sonuç onkojenik süreç için, EBV ve tümör markırlarının varlığından çok daha kompleks bir işleyişin olduğunu desteklemektedir.

EBV tespit edilen vakaların %28'inde aynı zamanda HSV1 ve p16'da da ko-ekspresyon gözlenmiştir. HSV1 pozitif olanların % 35'i, p16 pozitif olanların da %14.5'i aynı zamanda EBV pozitif olarak bulunmuştur. Özellikle HSV1 tespit edilen olgularda EBV'nin de araştırılması patolojik olasılıkları değerlendirmek için faydalı olabilir. HPV16 ve EBV salgı ve gingival dokuları rezervuar olarak kullanarak gen tropizmine neden olmaktadır.<sup>22</sup> Yani ilerdeki olası bir tümör patogenezi için bu virüslerle enfekte olan bireylerde negatif bir kazanım söz konusu olmaktadır. Küçük bir vaka grubunda (n=20) yapılan çalışmada HIV negatif ve HIV pozitif vakalarda eşit oranda EBV pozitifliği tespit edilmiştir.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızda da tamamı HIV negatif olan 100 bireyde EBV'nin 1/3 oranında pozitif olduğu ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğu belirlenmiştir. P16, HIV, HSV1 ile enfekte olan ve immün yetmezliği bulunan hastalarda EBV'nin de görülebileceği bilinmeli ve takip ve tedavi yaklaşımı buna göre düzenlenmelidir.

Günümüzde HSV1 onkolitik stratejide popülerlik kazanmaktadır.<sup>24</sup> Skeate ve ark.<sup>25</sup> çalışmalarında HSV1 ve HSV2 ile HPV-16'nın kanser etyolojisindeki rollerine açıklama getirmiş ve HSV enfeksiyonunda keratinositlerin p16 enfeksiyonuna daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda HSV1 ile pozitif boyanan örneklerin % 69'unda HPV16'nın da pozitif boyanma gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu sonuç Skeate ve ark.<sup>25</sup> bulduğu HSV1'in varlığında p16 enfeksiyonuna daha yakınlık görüleceği sonucunu desteklemektedir. HSV2 ise hiçbir örnekte pozitif boyanma göstermemiştir. HSV tiplerinin patolojik potansiyeli ve prognoz açısından literatür halen zayıftır.

HHV8 de tıpkı EBV gibi, lenfositlerde latent enfeksiyon gelişimi, hücre proliferasyonu ve kanser gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca HIV ile enfekte olanların 1/3 'ünde ve kaposi sarkomlu hastaların % 80

inde HHV8 pozitif boyanmaktadır.<sup>26,27</sup> Mardirossian ve ark.<sup>28</sup> periodontitisli hastalarda yaptığı çalışmada HIV pozitif hastaların %24 ünde HHV8'e rastlarken, HIV-negatif hastalarda HHV8'e rastlanmamıştır. Buna karşın HHV8'in HIV negatif olgularda da pozitif bulgu verdiğini savunan araştırmacılar vardır.<sup>9</sup> Yaptığımız çalışmaya katılan hastalar HIV negatif olup HHV8'e hiçbir vakada rastlanmamıştır. HHV8, HIV gibi immün sistem bozukluklarına neden olabilecek durumlarda konağı enfekte etme potansiyeli yüksek virüslerden biri olduğu için bu şekilde bir sonuç gözlenmiş olabilir. Araştırmayı kısıtlayan koşullardan biri maliyeti nedeniyle hasta popülasyonunun sınırlı tutulmasıydı. 300 hastanın tamamının histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi yapılabilsen daha farklı sonuçlar çıkabilirdi. Bu tür araştırmaların örnek sayısının artırılarak ve ileri tetkik yöntemleriyle (örn. PCR ile) desteklenerek tekrar değerlendirilmesinin iyi olacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışma limitleri dahilinde; p16 ile enfekte birey sayısı çalışılan popülasyonda oldukça yüksek orandadır. P16 erkeklerde daha fazla gözlenmiştir, dolayısıyla p16'nın neden olabileceği tüm patolojilerde erkekler daha fazla risk altındadır. HSV-1 tespit edilen olgularda HPV16 ve EBV'nin araştırılması patolojik olasılıkları değerlendirmek için faydalı olabilir. Çalışmaya katılan tüm bireyler HIV negatif olup hiçbirinde HHV8 tespit edilmemiştir. Yarı gömülü dişlerin de patogenezi süreci tıpkı tam gömülü dişler gibi değerlendirilmelidir. Viral ve genetik etkenli onkogenezi önlemek için gömülü kalan dişlerin çekimi ve foliküllerin histopatolojik incelemesi atlanmamalıdır.

### Bilgilendirme

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (13032014/07) tarafından onaylanmış ve tüm aşamaları Helsinki Bildirgesinin koşulları sağlanarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar, çalışmanın başında yazılı bilgilendirilmiş onam vermişlerdir.

İstatistiki değerlendirmeler için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biostatistik Bölümünden Sadi Elasan'a teşekkür ederiz.

Çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Başkanlığı tarafından (2014-SBE-D014) desteklenmiştir.

### Kaynaklar

1. Adelsperger J, Campbell JH, Coates DB, Summerlin DJ, Tomich CE (2000). Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Oral Endodontics*. 2000; 89(4):402-406.

2. Adeyemo WL. Do the pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of literature. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontic*. 2006;102:448-452.
3. Leitner C, Hoffmann J, Kröber S, Reinert S. Low-grade malignant fibrosarcoma of the dental follicle of an unerupted third molar without clinical evidence of any follicular lesion. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2007;35:48-51.
4. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-20.
5. Chen G, Stenlund A. The E1 initiator recognizes multiple overlapping sites in the papillomavirus origin of DNA replication. *J Virol*. 2001;75(1):292-302.
6. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontol Res*. 2006;41(4):235-44. Review.
7. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*. 4th ed., Saunders, St. Louis, 2003; p. 1-11.
8. Pérez CL, Tous MI, Zala N, Camino S. Human herpesvirus 8 in healthy blood donors, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(1):150-1.
9. Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie*. 2006;29(7):329-33
10. Reyes M, Rojas-Alcayaga G, Pennacchiotti G, Carrillo D, Muñoz JP, Peña N, Montes R, Lobos N, Aguayo F. Human Papillomavirus infection in oral Squamous cell carcinomas from Chilean patients. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015;6(99,1):95-99.
11. Elamin F, Steingrimsdottir H, Wanakulasuriya NJ, Tavassoli M. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesions of the oral cavity in U.K. subjects: a novel method of detection. *Oral Oncology*. 1998;34:191-197.
12. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K ve Barten M. Human Papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Medical Microbiology and Immunology*. 2003;192:145-148.
13. ortugal LG, Goldenberg JD, Wenig BL ve Ferrer KT. Human papilloma expression and p53 gene mutations in squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surgery*. 1997;123:1230-1234.
14. Lambropoulos AF, Dimitrakopoulos J, Frangoulides E, Katopodi R, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *European Journal of Oral Science*. 1997;105: 294-297.
15. Balaran P, Nalinakumari KR, Abraham E, Balan A, Hareendran NK, Bernard HU, Chan SY. Human papillomaviruses in 91 oral cancers from Indian betel quid chewers--high prevalence and multiplicity of infections. *Int J Cancer*. 1995;61(4):450-4.
16. Lazzari CM, Krug LP, Quadros OF, Baldi CB, Bozzetti MC. Human papillomavirus frequency in oral epithelial lesions. *Journal of Oral Pathology Medicine*. 2004;33:260-265.
17. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang DH, Haugen TH, Turek LP. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection oral cavity and oropharyngeal cancers. *International Journal of Cancer*. 2004;108:766-772.
18. Antonsson A, Neale RE, Boros S, Lampe G, Coman WB, Pryor DI, Porceddu SV, Whiteman DC. Human papillomavirus status and p16(INK4A) expression in patients with mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in Queensland, Australia. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(2):174-181.
19. Rosen BJ, Walter L, Gilman RH, Cabrera L, Gravitt PE, Marks MA. Prevalence and correlates of oral human papillomavirus infection among healthy males and females in Lima, Peru. *Sex Transm Infect*. 2015;8:14.
20. Polz-Gruszka D, Morshed K, Stec A, Polz-Dacewicz M. Prevalence of Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in south-eastern Poland. *Infect Agent Cancer*. 2015;12(10):37.
21. Klemenc P, Skalerič U, Artnik B, Nograšek P, Marin J. Prevalence of some herpesviruses in gingival crevicular fluid. *Journal Clinical Virology*. 2005;34(2): 147-152.
22. Cassai E, Galvan M, Trombelli L, Rotola A. HHV-6, HHV-7, HHV-8 in gingival biopsies from chronic adult periodontitis patients. A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003;30(3):184-191.
23. Madinier I, Doglio A, Cagnon L, Lefèbvre JC, Monteil RA. Epstein-Barr virus DNA detection in gingival tissues of patients undergoing surgical extractions. *British Journal Oral Maxillofacial Surgery*. 1992;30(4):237-243.
24. Kuruppu D, Tanabe KK. HSV-1 as a novel therapy for breast cancer meningeal metastases. *Cancer Gene Ther*. 2015;22(10):506-8.
25. Skeate JG, Porras TB, Woodham AW, Jang JK, Taylor JR, Brand HE, Kelly TJ, Jung JU, Da Silva DM, Yuan W, Kast WM. Herpes Simplex Virus downregulation of secretory leukocyte protease inhibitor enhances Human Papillomavirus type 16 infection. *J Gen Virol*. 2015;11:10.
26. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol*. 2004;87(3):146-51.
27. Régulier EG, Reiss K, Khalili K, Amini S, Zagury JF, Katsikis PD, Rappaport J. T-cell and neuronal apoptosis in HIV infection: implications for therapeutic intervention. *Int Rev Immunol*. 2004;23(1-2):25-59.
28. Mardirossian A, Contreras A, Navazesh M, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses 6, 7 and 8 in HIV- and non-HIV-associated periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2000;35(5):278-284.

## HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNDE PROBLEM ÇÖZME BECERİSİNİN KLİNİK KARAR VERME DÜZEYLERİNE ETKİSİ

### THE EFFECT OF PROBLEM SOLVING ABILITY ON CLINICAL DECISION MAKING LEVELS IN NURSING STUDENTS

Canan DEMİR BARUTCU

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD

**Cite this article as:** Demir Barutcu C. The Effect of Problem Solving Ability on Clinical Decision Making Levels in Nursing Students. Med J SDU 2019; 26(1): 22-29.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışma hemşirelik öğrencilerinde problem çözme becerisinin klinik karar verme düzeylerine etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

##### Materyal ve Metod

Tanımlayıcı ve korelasyonel nitelikte olan araştırmanın örneklemini bir devlet üniversitesinin sağlık bilimleri fakültesi hemşirelik bölümünde eğitim gören 231 öğrenci oluşturmuştur. Veriler, problem çözme envanteri ve hemşirelikte klinik karar verme ölçeği kullanılarak toplanmıştır.

##### Bulgular

Öğrencilerin yaş ortalaması  $21.07 \pm 1.64$ , % 68.4'ü kadın, %39'u ikinci sınıf öğrencisi olarak bulunmuştur. Öğrencilerin problem çözme becerilerinin yüksek olduğu, cinsiyet ve sınıf düzeyinin problem çözme becerileri anlamında fark yaratmadığı buna karşın bölümü isteyerek seçme, mesleği sevme, teorik bilgiyi uygulamaya yansıtma ve klinik uygulamada sorun yaşama durumlarına göre farklılıklar olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Öğrencilerin klinik karar verme durumlarının iyi düzeyde olduğu, problem çözme becerileri ile hemşirelikte klinik karar verme ölçeği puan ortalamaları arasında güçlü, negatif yönde, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r = -.565$ ,  $p = .000$ ). Öğrencilerinin problem çözme becerilerinin klinik karar verme becerilerini olumlu yönde etkilediği bulunmuştur.

#### Sonuç

Elde edilen bulgular çerçevesinde hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerilerinin klinik karar verme becerilerini etkilediği, öğrencinin klinik karar verme becerilerini arttırmak için eğitim müfredatlarında problem çözme becerilerini geliştirmek adına girişimler planlanması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemşirelik öğrencisi, klinik karar verme, problem çözme

#### Abstract

##### Objective

This study was undertaken to evaluate the effect of problem solving skills on clinical decision making levels in nursing students.

##### Material and Method

The sample of the study which has descriptive and correlational characteristics was composed of 231 students who get educated in the faculty of health sciences nursing department of a state university. The data were collected through problem-solving inventory and clinical decision-making scale in nursing.

##### Results

The average age of the students was determined as  $21.07 \pm 1.64$ , 68.4% were female and 39% were at their second year of education. It was determined that problem solving skills of the students were high, gen-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** canandemir2209@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 09.05.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.09.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

der and level of class did not make any difference in terms of problem solving skills, on the other hand, differences were observed due to voluntarily choosing the department, loving the profession, having problems in implementing theoretical knowledge and clinical implementation ( $p < 0.05$ ). It was determined that the condition of decision making of the students are at high level, and there was strong, negative statistically advanced level meaningful relation between the average scores of decision making skills and clinically decision making scale in nursing ( $r = -.565$ ,  $p = .000$ ). It has been found that problem-solving skills of students positively influenced clinical decision-making skills.

## Conclusion

Within the scope of findings obtained, it was determined that problem solving skills of nursing students effected clinical decision making skills and thus planning of initiatives is recommended to improve problem solving skills in education programs to improve clinical decision making skills of the student.

**Keywords:** Nursing student, clinical decision making, problem solving

## Giriş

Problem; araştırılıp öğrenilmesi, üzerinde düşünülüp çözümlenmesi ve bir sonuca bağlanması gereken durum, problem çözme ise akılcı, bilinçli ve çaba gerektiren çok yönlü bir beceri olarak tanımlanmaktadır (1). Problem çözme sürecini etkileyen faktörler; zekâ, alışkanlık, toplumsal beklentiler, özgüven, düşünme yeteneği ve yaratıcılık düzeyi olarak belirlenmiştir (1-3). Günümüzde hızla gelişen teknoloji ve değişen sağlık bakım gereksinimleri nedeniyle hemşirelik mesleği problem çözebilen, araştırıcı, yaratıcı meslek üyelerine ihtiyaç duymaktadır (4). Hemşireler uygulama ortamlarında birçok problemle karşılaşmaktadır. Hemşirelerin güvenli ve kaliteli bakım sunmalarını belirleyen faktörlerden biri de problem çözme becerilerine sahip olma durumlarıdır. Klinik ortamda farklı sorunları olan bireylerle çalışmak durumunda kalan hemşirelerin problem çözme becerilerinin yüksek olması beklenmektedir (5). Hemşirelerin problem çözme becerilerinin gelişmiş olması, bakım verdiği bireylerin yaşamını koruma ve yaşam kalitesini artırma sorumlulukları gereğidir (6). Hemşireler problem çözme becerilerini geliştirdiklerinde toplumun sağlığını koruma, geliştirme ve yaşam kalitesini artırma yönünde daha etkili hizmet verebilirler. Problem çözme becerisi yüksek bireylerin yaratıcı, yenilikçi, eleştirel düşünebilen, değişime açık bireyler olduğu belirtilmektedir (7). Problem çözme becerisi yüksek olan bireylerin sahip olduğu bu özellikler, profesyonel bir hemşireden beklenen mesleki özelliklerdir. Bu nedenle hemşirelik eğitiminde öğrencilerin problem çözme becerilerinin geliştirilmesi önemlidir (6). Hemşirelik öğrencilerinin problem çözme beceri düzeylerini inceleyen çalışmalarda, öğrencilerin problem çözme becerilerinin orta düzeyde olduğu ve birinci sınıfta öğrenim gören öğrencilerin problem çözme beceri düzeylerinin iki, üç ve dördüncü sınıf öğrencilerine göre daha düşük düzeyde olduğu bulunmuştur (8-10). Bireylerin problem çözme yöntemlerini bilmesi karşılaştığı problemleri çöze-

bilmesi için yeterli olmayabilir bunun yanı sıra karşılaştığı soruna yönelik yaratıcı çözümler üretebilmesi gereklidir. Problemlerin çözülebilmesi için, disiplinler arası bilgi, çok yönlü yaratıcı düşünme ve karar verme becerisi gereklidir (11). Karar verme literatürde bir iş veya sorun hakkında düşünülerek verilen kesin yargı olarak tanımlanmaktadır (12). Karar verme süreci, birey tarafından bir durumun problem olarak tanımlanıp algılanması ile başlar, ulaşmak istenilen amaç için seçenekler arasından bir davranışın seçilmesini içeren zihinsel bir süreçtir (13). Karar verme süreci eleştirel düşünme becerisinin kullanılmasını gerektirir. Problemlere karşı çözüm üretmek için karar verme süreci önem taşımaktadır (14,15). Karar verme üzerinde etkili bir değişken olan problem çözme becerisinin etkisine yönelik hemşirelik öğrencileriyle yapılan çalışmalar sınırlıdır. Hemşirelik öğrencilerinde problem çözme ve klinik karar verme düzeylerinin saptanması, buna yönelik girişimler planlanmasını, geliştirilmesini sağlayabilir ve farkındalık yaratabilir. Bu nedenle çalışma, hemşirelik öğrencilerin problem çözme becerisinin klinik karar verme düzeyine etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

## Araştırma Soruları

- Hemşirelik öğrencilerin problem çözme becerileri ne düzeydedir?
- Hemşirelik öğrencilerin klinik karar verme becerilerine ne düzeydedir?
- Hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerisinin klinik karar verme becerisine etkisi ne düzeydedir?
- Hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerisi ile klinik karar verme becerisi arasında ilişki var mıdır?

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma hemşirelik öğrencilerin problem çözme becerisinin klinik karar verme düzeyine etkisinin in-

celenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde 2017-2018 yılında eğitim gören, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ikinci, üçüncü ve dördüncü sınıf toplam 231 öğrenci oluşturmuştur. Araştırmaya katılan 12 öğrenci anket maddelerini eksik doldurduğu için örneklem dışında bırakılmıştır. Birinci sınıf hemşirelik öğrencilerinin örneklem dışı bırakılmasının nedeni klinik uygulama alanlarına çıkmamış olmalarıdır.

### Veri Toplama Araçları Kişisel Bilgi Formu

Öğrencilerin yaşı, cinsiyeti, sınıfı, bölümünü isteyerek seçme durumu, mesleği sevme durumu, teorik bilgiyi uygulamada kullanma durumu ve uygulamada sorun yaşama durumu olmak üzere yedi sorudan oluşmaktadır.

### Problem Çözme Envanteri (PÇE)

Problem Çözme Envanteri; Heppner ve Peterson (1982) tarafından geliştirilmiş, Şahin ve Heppner (1993) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Ölçek 35 maddeden oluşan altılı likert tipinde bir ölçektir. Orijinal ölçeğin cronbach alfa güvenilirlik katsayısı .90, Türkçe uyarlama çalışmasında bulunan güvenilirlik katsayısı .88 (16), bu çalışmada ise .86 olarak bulunmuştur. Ölçek seçenekleri "her zaman böyle davranırım" ile "hiçbir zaman böyle davranmam" şeklinde bir ve altı arası puanlanmaktadır. Ölçeğin puanlamasında 9, 22 ve 29 numaralı maddelere puan verilmez. 1, 2, 3, 4, 11, 13, 14, 15, 17, 21, 25, 26, 30 ve 34 numaralı maddeler ters olarak puanlandırılır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 32, en yüksek puan 192 olarak belirlenmiştir. Ölçeğin kesme noktası bulunmamaktadır. Ölçekten alınan puanın düşük olması problem çözme becerisinin yüksek olduğunu, yüksek olması problem çözme becerisinin zayıf olduğunu göstermektedir.

### Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği (HKKVÖ)

Jenkins (1983) tarafından geliştirilen ölçek Durmaz-Edeer ve Sarıkaya (2015) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Orijinal ölçeğin cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0.83 olarak, Türkçe formunun güvenilirlik katsayısı ise 0.78 olarak bulunmuştur. Bu çalışma da ölçeğin cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0.83 olarak bulunmuştur. Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği, 40 madde ve dört alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçeğin alt boyutları; "Seçenek ve fikirleri araştırmak", "Amaçları ve değerleri soruşturmak", "Sonuçları değerlendirmek" ve "Bilgiyi araştırmak ve bilgiyi tarafsız olarak benimsemek" olarak belirlenmiştir. Her alt boyut 10 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte 22 madde (1, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 20, 26, 27, 28, 29, 33,

35, 36, 37, 38) pozitif anlamlı iken 18 madde (2, 4, 6, 12, 13, 15, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 34, 39, 40) negatif anlamlıdır. Negatif anlamlı 18 madde ters puanlandırılmaktadır. Ölçeğin her bir maddesi 5 = Her zaman, 4 = sık sık, 3 = Ara sıra, 2 = Nadiren, 1 = Asla olarak değerlendirilmektedir (17). Ölçekten toplam 40 ile 200 arasında, her alt boyuttan 10 ile 50 arasında puan alınmaktadır. Ölçeğin kesme noktası bulunmamaktadır. Ölçekten alınan yüksek puan karar verme becerisinin yüksek olduğunu, düşük puan ise karar verme becerisinin düşük olduğunu göstermektedir (17,18).

### Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler, SPSS 24.0 programı kullanılarak sayı, yüzde dağılımları, korelasyon, Student t-testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Sınıflara göre öğrencilerin problem çözme ve klinik karar verme becerilerini karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Problem çözme ve klinik karar verme becerisi arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon gücü  $r=0.00-0.24$  zayıf,  $r= 0.25-0.49$  orta,  $r= 0.50-0.74$  güçlü,  $r= 0.75-1.00$  çok güçlü şeklinde değerlendirmeye alınmıştır (19).

### Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölüm Başkanlığı'ndan ve Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (GO 2018/71) yazılı izin alınmış, öğrencilere çalışmanın amacı açıklandıktan sonra gönüllü olarak katılmayı kabul eden öğrencilerden sözel izin alınmıştır.

### Bulgular

Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması  $21.07 \pm 1.64$ , % 68.4'ü kadın, % 39'u ikinci sınıf öğrencisi olarak bulunmuştur.

Öğrencilerin Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği (HKKVÖ) puan ortalaması  $144.26 \pm 15.39$ 'dir. Öğrencilerin Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeğinin alt boyut puan ortalaması incelendiğinde; "Seçenek ve fikirleri araştırmak"  $37.88 \pm 5.09$ , "Amaçları ve değerleri soruşturmak"  $34.44 \pm 3.89$ , "Sonuçları değerlendirmek"  $36.97 \pm 5.35$ , Bilgiyi araştırmak ve bilgiyi tarafsız olarak benimsemek" ise  $34.96 \pm 4.11$  olarak saptanmıştır. Öğrencilerin problem çözme envanterinden aldıkları puan ortalaması ise  $89.39 \pm 18.58$  olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 2'de öğrencilerin Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği (HKKVÖ) alt boyut puan ortalamaları ve

Tablo 1

Öğrencilerin Problem Çözme Envanteri ve Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği (HKKVÖ) Alt Boyutları Puan Ortalamaları (n = 231)

Ölçekler		Alınan en düşük - en yüksek puan	X ± SS
Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği Alt Boyutları	Seçenek ve fikirleri araştırmak	24-49	37.88 ± 5.09
	Amaçları ve değerleri soruşturmak	21-45	34.44 ± 3.89
	Sonuçları değerlendirmek	23-50	36.97 ± 5.35
	Bilgiyi araştırmak ve bilgiyi tarafsız olarak benimsemek	24-46	34.96 ± 4.11
	<b>Toplam Ölçek Puanı</b>	116-185	144.26 ± 15.39
<b>Problem Çözme Envanteri</b>	<b>Toplam Ölçek Puanı</b>	48-151	89.39 ± 18.58

problem çözme envanteri puan ortalamalarının bireysel özelliklerine göre dağılımları yer almaktadır. Hemşirelik 2., 3., ve 4. sınıf öğrencilerin HKKVÖ puan ortalamaları sırasıyla; 149.84 ± 13.31; 141.79 ± 16.22; 139.30 ± 14.79 olarak bulunmuştur. Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği toplam puan ortalamalarının ve alt boyut ortalamalarının en yüksek 2. sınıfta olduğu ve sınıf arttıkça puanın azaldığı, farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır (p<.01). Öğrencilerin HKKVÖ alt boyut puan ortalamalarının sınıflara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<.05). Farkın hangi sınıftan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Tukey testi yapılmıştır. İkinci sınıf öğrencilerinin klinik karar verme ölçeği puanlarının üçüncü ve dördüncü sınıflara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, farkın ikinci sınıf puan ortalamasından kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 2).

Öğrencilerin cinsiyete göre hemşirelikte klinik karar verme ölçeği puan ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu, kız öğrencilerin puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Cinsiyete göre öğrencilerin hemşirelikte klinik karar verme ölçeği alt boyutları değerlendirildiğinde kız öğrenciler ile erkek öğrenciler arasındaki farkın anlamlı olduğu, kız öğrencilerin her alt boyutta puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<.05). Öğrencilerin mesleği sevme durumlarına göre hemşirelikte klinik karar verme ölçeği puan ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu, mesleğini seven öğrencilerin puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aldığı teorik eğitimi uygulamaya yansıtın öğrencilerin hemşirelikte klinik karar verme ölçeği toplam puan ve alt boyut

puan ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu, teorik eğitimi uygulamaya yansıtın öğrencilerin yansıtmayan öğrencilere kıyasla puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (p < .05).

Öğrencilerin problem çözme envanteri puan ortalamaları bireysel özelliklere göre karşılaştırıldığında bölümü isteyerek seçme, mesleği sevme, teoriyi uygulamaya yansıtma ve uygulamada problem yaşama durumları arasında istatistiksel olarak fark olduğu (p < .05), bunun yanı sıra cinsiyet, sınıf düzeyine göre puan ortalamaları arasında fark olmadığı bulunmuştur (p > .05).

Öğrencilerin problem çözme becerileri ile hemşirelikte klinik karar verme ölçeği puan ortalamaları arasında güçlü, negatif yönde, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (r = -.565, p = .000). Öğrencilerin problem çözme becerileri ile hemşirelikte klinik karar verme ölçeğinin alt boyutları karşılaştırıldığında seçenek ve fikirleri araştırmak boyutuyla güçlü, negatif yönde, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu (r = -.556, p = .000), amaçları ve değerleri soruşturmak alt boyutuyla orta, negatif yönde, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu (r = -.359, p = .000), sonuçları değerlendirmek alt boyutuyla karşılaştırıldığında orta, negatif yönde, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu (r = -.470, p = .000), bilgiyi araştırmak ve bilgiyi tarafsız olarak benimsemek alt boyutuyla karşılaştırıldığında orta, negatif yönde, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu (r = -.473, p = .000) bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 2

## Öğrencilerin Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği (HKKVÖ) Alt Boyutları ve Problem Çözme Envanteri Puan Ortalamalarının Bireysel Özelliklere Göre Karşılaştırılması

	HKKVÖ	HKKVÖ	HKKVÖ	HKKVÖ	HKKVÖ	PÇE
	Seçenek ve fikirleri araştırmak	Amaçları ve değerleri so-ruşturmak	Sonuçları değerlendirmek	Bilgiyi araştırmak ve bilgiyi tarafsız olarak benimsemek	Toplam	Toplam
Yaş					r= -.210 p=.001*	r=.096 p=.147
(n)	X±SS	X±SS	X±SS	X±SS	X±SS	X±SS
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın (158)	38.72 ± 4.96	34.96 ± 3.96	38.18 ± 4.92	35.71 ± 3.96	147.58 ± 14.82	88.05 ± 18.11
Erkek (73)	36.05 ± 4.92	33.31 ± 3.48	34.36 ± 5.34	33.32 ± 4.00	137.06 ± 14.16	92.31 ± 19.37
t	3.812	3.192	5.321	4.242	5.084	-1.627
p	.000*	.002*	.000*	.000*	.000*	.105
<b>Sınıf düzeyi</b>						
2.sınıf (90)	39.14 ± 4.74	35.45 ± 3.59	38.71 ± 4.36	36.53 ± 3.51	149.84 ± 13.31	86.52 ± 19.01
3.sınıf (79)	37.30 ± 5.44	34.06 ± 4.22	36.16 ± 5.79	34.26 ± 4.39	141.79 ± 16.22	92.37 ± 18.74
4.sınıf (62)	36.70 ± 4.82	33.45 ± 3.56	35.50 ± 5.46	33.56 ± 3.86	139.30 ± 14.79	89.77 ± 17.37
F	4.846	5.658	8.503	12.355	11.033	2.127
p	.009*	.004*	.000*	.000*	.000*	.122
<b>Bölümü isteyerek seçme durumu</b>						
Evet (154)	38.24 ± 5.11	34.67 ± 3.96	37.26 ± 5.52	35.34 ± 4.29	145.52 ± 15.81	87.60 ± 18.50
Hayır (77)	37.16 ± 5.01	33.97 ± 3.71	36.40 ± 4.99	34.19 ± 3.65	141.74 ± 14.26	92.98 ± 18.33
t	1.510	1.293	1.156	2.012	1.833	-2.090
p	.132	.197	.249	.045*	.069	.038*
<b>Mesleği sevmeye durumu</b>						
Evet (177)	38.27 ± 4.98	34.71 ± 3.84	37.30 ± 5.27	35.25 ± 4.12	145.55 ± 15.04	87.83 ± 17.96
Hayır (54)	36.59 ± 5.30	33.55 ± 3.94	35.90 ± 5.52	33.98 ± 3.99	140.03 ± 15.90	94.51 ± 19.81
t	2.142	1.923	1.685	2.009	2.328	-2.335
p	.033*	.056	.093	.046*	.021*	.020*
<b>Teoriyi uygulamaya yansıtma</b>						
Evet (174)	38.44 ± 5.02	34.80 ± 3.92	37.48 ± 5.21	35.54 ± 4.23	146.27 ± 15.40	86.74 ± 18.44
Hayır (57)	36.17 ± 4.98	33.33 ± 3.59	35.42 ± 5.53	33.19 ± 3.17	138.12 ± 13.75	97.50 ± 16.71
t	2.963	2.506	2.559	3.844	3.558	-3.912
p	.003*	.013*	.011*	.000*	.000*	.000*
<b>Uygulamada problem yaşayan</b>						
Evet (111)	37.40 ± 5.16					
Hayır (120)	38.32 ± 5.01	34.38 ± 3.90	37.05 ± 5.26	34.74 ± 4.30	143.59 ± 15.46	91.89 ± 17.72
		34.49 ± 3.88	36.90 ± 5.46	35.15 ± 3.94	144.88 ± 15.35	87.09 ± 19.13
t	-1.372	-2.203	.206	-.756	-.635	1.979
p	.171	.039	.837	.450	.526	.049*

\*p&lt;0.05

Tablo 3

Öğrencilerin Problem Çözme Becerileri İle Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği Puan Ortalamaları Arasındaki İlişki (n: 231)

	Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği		Hemşirelikte Klinik Karar Verme Ölçeği Alt Boyutları							
			Seçenek ve fikirleri araştırmak Amaçları ve değerleri değerleri araştırmak		Amaçları ve değerleri araştırmak		Sonuçları Değerlendirmek		Bilgiyi araştırmak ve bilgiyi tarafsız olarak benimsemek	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Problem Çözme Becerisi Ölçeği	-.565	.000*	-.556	.000*	-.359	.000*	-.470	.000*	-.473	.000*

\*p < 0.01 düzeyinde anlamlı

## Tartışma

Hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerilerinin klinik karar verme düzeyine etkisini ve aralarındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada, hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerilerin oldukça iyi düzeyde olduğu bulunmuştur. Araştırma bulgularına göre öğrencilerin problem çözme becerileri puan ortalamalarının ortalama değerden daha düşük olması problem çözme becerilerinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Öğrencilerin cinsiyeti ve sınıf düzeyi problem çözme becerileri anlamında fark yaratmamaktadır. Buna karşın bölümü isteyerek seçme durumları, mesleği sevmeye durumları, teorik bilgiyi uygulamaya yansıtma durumları ve klinik uygulamada sorun yaşama durumlarına göre farklılıklar bulunmaktadır. Literatürde öğrencilerin sınıf düzeylerine göre problem çözme becerilerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Öğrencilerin sınıf düzeyi arttıkça problem çözme becerilerinde farklılık yaratıldığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (10, 18, 20). Bu çalışmalardan farklı olarak öğrencilerin sınıf düzeyinin problem çözme becerisine etkisinin olmadığı sonucuna ulaşan çalışmalarda bulunmaktadır (21, 22). Çalışmamızda problem çözme beceri puan ortalaması en düşük başka bir deyişle problem çözme becerisi en yüksek olan sınıf ikinci sınıf olarak bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Kız öğrencilerin puan ortalamalarının erkek öğrencilere göre daha düşük olması problem çözme becerilerin daha iyi olduğunu göstermektedir ancak arada istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır. Kız öğrencilerin sayısının erkek öğrencilere oranla fazla olmasının, gruplarının homojen olmamasının sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Batıgün ve Kayış'ın (2014) üniversite öğrencilerinde problem çözme becerilerini incelediği çalışmada problem çözme becerileri toplam puan ortalaması çalışmamızın puan ortalaması açısından benzerlik göstermektedir. Yıldırım ve arkadaşlarının (2011) öğrencilerin problem çözme becerilerini ve etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmada öğrencilerin problem çözme beceri puan ortalaması çalışmamızın puan ortalaması oldukça yakındır. Problem çözme becerisi sonradan öğrenilebilen ve geliştirilebilen beceriler olması nedeniyle eğitimin her aşamasında yer almalıdır (23). Abaan ve Altıntoprak'ın (2005) hemşirelerin problem çözme yeteneklerini değerlendirdiklerini çalışmada hemşirelerin problem çözme envanteri puan ortalaması çalışmamızın puan ortalaması ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Bu anlamda çalışmamızdaki hemşirelik öğrencilerinin puan ortalamalarının daha yüksek olması nedeniyle hemşirelerin hemşirelik öğrencilerine göre daha iyi problem çözdükleri düşünülmektedir. Kliniklerde sürekli problemlerle karşılaşan ve bu konuda deneyim kazanan hemşirelerin mesleğe yeni adım atan ve klinik uygulamadaki problemlerle yeni karşılaşan meslek adaylarına karşın daha iyi olmaları beklendiği bir sonuçtur. Kanbay ve arkadaşlarının (2013) hemşirelik lisans öğrencilerinin problem çözme ve eleştirel düşünme becerilerini inceledikleri çalışmada sınıflara göre problem çözme beceri puan ortalamaları arasında farklılıklar bulunmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırma sonucu hem sınıflar arası farklılık olmaması hem de puan ortalaması açısından bizim puan ortalamamızla benzerlik göstermektedir. Tok ve Sevinç'in (2010) verilen eğitimin eleştirel düşünme ve problem çözme becerilerine etkisini inceledikleri çalışmada



eğitim sonrasında öğrencilerin problem çözme becerileri puanlarının azaldığı bulunmuştur. Bu anlamda eğitimin problem çözme becerileri üzerine olumlu etkisi olduğu bulunmuştur.

Öğrencilerin klinik karar verme durumlarının ise iyi düzeyde olduğu bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde çalışmamıza katılan öğrencilerin puan ortalamalarının, yapılan bazı çalışmalardan daha düşük ya da daha yüksek olduğu bulunmuştur (24-27). Öğrencilerin puan ortalamalarındaki farklılığın nedeni, bu çalışmaların farklı ülkeler, farklı eğitim sistemleri ve farklı müfredat içerikleri, farklı uygulama ortamlarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Literatürde öğrencilerin klinik karar verme becerilerinin sınıf düzeyi arttıkça klinik deneyim ile arttığı bildirilmektedir (25, 28, 29). Ancak çalışmamızda hemşirelikte klinik karar verme ölçeği toplam puan ve alt boyut ortalamaları yönünden sınıf düzeyi arttıkça puan ortalaması azalmakta başka bir deyişle klinik karar verme düzeyi azalmaktadır. Son sınıf öğrencilerin puan ortalaması ikinci ve üçüncü sınıf öğrencileri puan ortalamasına göre düşüktür. Araştırma bulgumuza benzer şekilde Dicle ve Edeer (2013), ikinci, üçüncü, dördüncü sınıf hemşirelik öğrencilerin klinik karar verme toplam puan ve alt boyut puan ortalamaları arasında fark olduğunu, ikinci sınıf öğrencilerin klinik karar verme puanlarının diğer sınıflara göre daha yüksek olduğunu bulmuştur. Öğrencilerin sınıfları arttıkça bilgi düzeylerinin artacağı düşünüldüğünde, çalışmamızda ikinci sınıf öğrencilerin hem klinik karar verme toplam puan hem de alt boyut puanlarının üçüncü sınıfa ve dördüncü sınıfa göre daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. İkinci sınıf öğrencilerin klinik uygulamaya yeni başlamaları, daha az hastaya bakım vermeleri ve bu süreçten deneyim kazanmaları ile diğer sınıflara kıyasla hem problem çözme becerileri hem de klinik süreçte problemlere karşı karar vermede daha güçlü ve daha yetkili hissettikleri görülmektedir. Bu durum mesleki uygulamaya yeni başlayan ve problemlerle yeni karşılaşan, teorik bilgi düzeyi eksik olan öğrencilerin kendilerini daha yetkin ve problem çözücü olarak görmelerinin ilerleyen süreçte sıkıntı yaratabileceği bu nedenle öğrencilerin bu tutumlarının yakından takip edilip değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Çalışmamızda cinsiyetin öğrencilerin klinik karar verme düzeyi üzerinde etkisi olduğu bulunmuştur. Kız öğrencilerin erkek öğrencilere oranla karar verme düzeylerinin daha iyi olduğu bulunmuştur. Aradaki farkın örneklem sayısındaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, hemşirelik bölümünü isteyerek seçen, hemşirelik mesleğini seven, teorik bilgisini uygulamaya yansıtan öğrencilerin klinik karar verme puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucumuzla benzer olarak Özden

ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada hemşirelik mesleğinden memnun olan, bölüme isteyerek gelen öğrencilerin klinik karar verme düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Hemşirelerin kendine güvenmesinin; etkili ve doğru karar vermede önemli rol oynadığı bilinmektedir (30). Bu anlamda çalışma sonucumuz literatürü destekler niteliktedir.

Öğrencilerin problem çözme becerileri ile hemşirelikte klinik karar verme ölçeği toplam puan ve alt boyut puan ortalamaları incelendiğinde öğrencilerin problem çözme becerileri geliştikçe klinik karar verme becerilerinin arttığı bulunmuştur.

Problem çözme ve karar verme faaliyetlerin ilk bölümü hedeflerin belirlenmesi ve hareket tarzlarının oluşturulması, problem çözme olarak tanımlanırken, değerlendirme ve seçim, karar verme basamakları olarak adlandırılır. Karar verme davranışları; bireylerin psikolojik, kişilik, demografik özelliklerine göre değişmektedir (13). Bu nedenle bireylerin karar verme davranışları değerlendirilirken bu parametrelerin incelenmesi gerekmektedir. Öğrenciler klinik ortamlarda, teorik bilgi ve beceri eksikliği, iletişim problemleri gibi problemler yaşayabilmekte bu da öğrencilerin klinik karar vermelerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (31).

## Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma sonucunda öğrencilerin problem çözme becerilerinin ve klinik karar verme durumlarının iyi düzeyde olduğu belirlenmiştir. Hemşireler, bakım verme sürecinde karşılaştıkları problemlere çözüm bulmada, gelişen teknolojiye uyum sağlamada ve bakımın kalitesini artırmada becerilerini geliştirmelidir. Hemşirelik eğitimi veren okullarda problem çözme becerilerini geliştirecek girişimler planlanmalı, çözüm önerileri yaratılmalı ve kliniğe yansıtılmalıdır. Çalışma sonucuna göre öğrencilerin klinik karar verme düzeyini bölüme isteyerek gelme, hemşirelik mesleğini sevmeye, klinik uygulamada sorun yaşamama, teorik bilgiyi klinik uygulamada kullandığını düşünme gibi değişkenlerin etkilediği saptanmıştır. Sınıf düzeyi arttıkça klinik karar verme düzeyinin azalması, karar verme beceri puan ortalamalarının en yüksek ikinci sınıf öğrencilerinde olmasının nedeninin kalitatif çalışmalarla ortaya çıkarılması gerektiği düşünülmektedir. Problem çözme, klinik karar verme düzeyini etkileyen değişkenlerden sadece biridir, bu anlamda karar vermeyi etkileyebilecek farklı değişkenlerle farklı örneklem gruplarında araştırılması önerilmektedir.

## Sonuçların Uygulamada Kullanımı

Elde edilen bulgular çerçevesinde hemşirelik öğren-

cilerinin problem çözme becerilerin klinik karar verme becerilerini etkilediği, öğrencinin klinik karar verme becerilerini arttırmak için eğitim müfredatlarının problem çözme becerilerini geliştirmek adına gözden geçirilmesi yararlı olabilir.

## Kaynaklar

- Gomez JG. What do we know about creativity? *Journal of Effective Teaching* 2007;7 (1): 31–43.
- Otacıoğlu SG. "Comparison of Problem Solving Skills Levels of Students in Different Branches of Education Faculties ", *Journal of Eurasian Educational Researches* 2007; 29: 73-83
- Özer B, Gelen İ, Öcal S. Analysis of the Effect of the Leisure Habits of the Secondary Grade Students on the Problem Solving Abilities of the Daily Students Mustafa Kemal University *Journal of Social Sciences* 2009; 6 (2): 235-257
- Şen H, Yılmaz F, Gürdoğan P. Creativity in Nursing *Journal of Academic Review* 2103; 38: 1-8.
- McEwen M, Brown SC. Conceptual frameworks in undergraduate nursing curricula: report of a national survey. *Journal of Nursing Education* 2002;41(1): 5–14
- Abaan S, Altıntoprak A. Problem solving skills in nurses: analysis of self-evaluation results. *Hacettepe University University Journal of Nursing School* 2005:62-76.
- Nezu AM, Nezu MN. Problem solving therapy. *Journal of Psychotherapy Integration* 2001;11: 197-205.
- Yurttaş A, Yetkin A. Comparison of empathic skills and problem solving skills of health college students. *Ataturk University Journal of Nursing School* 2003; 6 (1): 1-6
- Gönülal A, Bahar Z. Self-learning and problem-solving skills in nursing students' probing-based learning model. II. Active Education Congress Book (Congress Book). Izmir. 4-5 June 2005; 332-343.
- Günüşen N, Üstün B. The Relationship Between Problem Solving Skills Levels of Nursing Students and Control Parents. *DEUHYO ED* 2011; 4 (2): 72-77
- Mertoğlu H, Öztuna A. "How Does Individual Use of Technology Relate to Problem Solving Abilities? ", *The Turkish Online Journal of Educational Technology* 2004; 3(1): 12.
- www.tdk.gov.tr (Accessed:12.04.2018)
- Yaşar O. Behavioral Decision Making Thinking, Problem Solving, 1st Edition, Detay Publishing, Ankara, 2016
- Cüceloğlu D. İyi Düşün Doğru Karar Ver. System Publishing. İstanbul 2000.
- Taşçı S. Problem Solving Process in Nursing The Problem Solving Process In Nursing *Journal of Health Sciences (Supplement: Nursing Special Issue)* 2005; 14: 73-78.
- Şahin N, Heppner P. Psychometric properties of the problem solving in a group of turkish university students. *Cognitive Therapy and Research* 1993;17(4): 379- 396.
- Jenkins H. Perceptions of decision making among baccalaureate nursing students as measured by the clinical decision making in nursing scale. University of Maryland, Doctors of the sess. 1983. Erişim tarihi: Şubat 2018.
- Durmaz Ş, Kaçar Z, Can S, Koca R, Yeşilova D, Tortumluoğlu G. Problem solving skills and some factors affecting Çanakkale health college students. *Ataturk University Journal of Nursing School* 2007; 10 (4): 63-71.
- Aksakoğlu G. Health Research and Analysis, 2nd Printing, Izmir, D.E.U. Rectorate Printing House 2006; 283-300
- Beşer A, Kıssal A. Critical thinking dispositions and problem solving skills among nursing students. *Dokuz Eylül University School of Nursing Electronic Journal* 2009;2(3): 88-94.
- Altun İ. The perceived problem solving ability and values of student nurses and midwives. *Nurse Education Today* 2003;23: 575-584.
- Tezel A, Arslan S, Topal M, Aydoğan Ö, Koç Ç, Şenlik M. Examination of problem solving skills and depression levels of nursing students. *Atatürk University Nursing School Magazine* 2009;12 (4): 63-71.
- Yıldırım A, Hacıhasanoğlu R, Karakurt P, Türkleş S. Problem Solving Skills and Affecting Factors of High School Students, *International Journal of Human Sciences* 2011;8(1):906-921.
- Özden D, Özveren H, Gülnar E. Clinical Decision Making Levels and Factors Affecting Nursing Students.*DEUHFED* 2018; 11 (1): 41-47
- Dicle A, & Edeer AD. Examination of clinical decision making perceptions of nursing students. *The New Educational Review* 2013;33 (3): 134-144.
- Ho SE Koo, YL, Ismail S, Hing HL, Widad O, Chung HT, et al. Clinical decision making ability of nursing students in a tertiary hospital. *Medicine & Health* 2013;8: 73–80.
- Krumwiede AK. An examination of accelerated and basic baccalaureate nursing students' perceptions of clinical decision making, Capella University, Doctor of Philosophy, UMI Number: 2010.
- Atasoy I, Sütütemiz N. A group of nursing senior students' views on nursing education. *Florence Nightingale Nursing Journal* 2014;22 (2): 94–104.
- Bulut S, Ertem G, Sevil Ü. Examination of nursing students' level of critical thinking. *Dokuz Eylül University Faculty of Nursing Electronic Journal* 2009; 2 (2): 27-38.
- Sucu G, Dicle A, Saka O. Clinical decision making in nursing, affecting factors and decision making models. *Education and Research Journal in Nursing* 2012;9 (1): 52-60.
- Bektaş İ, Yardımcı F, Bektaş M, White KA. Psychometric properties of the Turkish version of nursing anxiety and self confidence with clinical decision making scale (NASC-CDM-T). *Dokuz Eylül University Faculty of Nursing Electronic Journal* 2017;10 (2): 83-92.

## PANKREAS KANSERİNDE PROGROSTİK FAKTÖRLER PROGNOSTIC FACTORS IN PANCREATIC CANCER

Şirin ÇETİN<sup>1</sup>, İsa DEDE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun,

<sup>2</sup>Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Cite this article as:** Çetin Ş, Dede İ. Prognostic Factors in Pancreatic Cancer. Med J SDU 2019; 26(1): 30-34.

### Öz

#### Giriş

Bu çalışmada amaç pankreas kanseri tanısı alan olguların klinik özelliklerinin ve risk faktörleri ile ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve pankreatik kanserli hastaların yaşam süresini etkileyen prognostik faktörlerin araştırılmasıdır.

#### Materyal ve Metot

Çalışmada pankreas tanısı almış 144 hastanın demografik ve klinik özellikleri incelendi. Demografik ve klinik özelliklerin sağkalım ile ilişkisini incelemek için istatistiksel analizler yapıldı. Sağkalım eğrilerinin çiziminde Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Prognostik faktörlerin sağkalım analizleri log-rank testi kullanılarak hesaplandı.

#### Bulgular

Pankreatik kanserli 144 hastanın ortanca sağkalım süresi 11 ay (%95 CI 8.92-13.07) olarak bulundu. Cox regresyon analizi sonucunda yaş, diyabet, kilo kaybı ve alkol kullanımının pankreatik kanserli hastalarda sağkalımla ilişkilerinin anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.005$ ).

#### Sonuç

Çalışmamızda pankreas kanserli hastaların sağkalım süresini etkileyen prognostik faktörlerin etkisi değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas kanseri, prognostik faktörler, demografik özellikler

### Abstract

#### Introduction

This study aims to determine the clinical features of cases with pancreatic cancer as well as their association with risk factors and investigate prognostic factors affecting survival retrospectively.

#### Materials and Methods

Demographic and clinical features of 144 patients with pancreatic cancer were evaluated. Statistical analysis was performed to identify the relation between such features and survival. Survival rates were obtained using Kaplan–Meier estimator using.

#### Results

Median overall survival of 144 patients with pancreatic cancer were estimated to be 11 months (95% CI 8.92–13.07). Cox regression analysis revealed that age, presence of diabetes, weight loss and consuming alcohol were significantly associated with survival in patients with pancreatic cancer.

#### Discussion

This study evaluated the impact of prognostic factors that influence survival rate of patients with pancreatic cancer.

**Keywords:** Pancreatic cancer, prognostic factors, demographic features.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: cetinsirin55@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 16.05.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 20.09.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

## Giriş

Pankreas kanseri dünyada kansere bağlı mortalitede dördüncü ve en yaygın kanserler sıralamasında beşinci sırada yer almaktadır (1). Pankreas kanseri gastrointestinal kanserler arasında son yıllarda giderek artan sıklığı ile dikkat çekmekte ve gastrointestinal kanser ile ilişkili ölümlerde ülkemizde mide ve kolon kanserinden sonra gelmektedir (2). Pankreas kanseri 1 yıllık genel sağkalım oranı %26 ve 5 yıllık sağkalım oranı %5'ten daha az olan son derece malign solid bir tümördür. Tanı ve tedavide büyük çabalar gösterilmesine rağmen, hastalığın prognozu kötüdür. Tanı anında genellikle hastalığın ileri evresi ve uzak organ metastazı ile karşılaşılır. Burada en önemli etken, hastalığın erken evresinde belirgin spesifik semptomların olmayışıdır. Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında kütatif rezeksiyon şansını kaybetmiştir (3) Hastaların yalnız % 20'si cerrahi rezeksiyon şansına sahiptir (4) Pankreas kanserinde hastaya bağlı pek çok faktörün sağkalımı etkilediği bildirilmiştir. Tümörün boyutu, lokasyonu, graydi, lenf nodu ilişkisi klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (5). Pankreas kanseri insidansı ve ölüm oranı, ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır (6). Pankreas kanseri ileri yaşlarda görülmekle birlikte, nadiren 45 yaş öncesi rastlanır ve 50 yaş üstünde görülme oranı çok yüksektir. Erkeklerde daha sık rastlanmakla birlikte siyah ırkta daha fazla görülmektedir. Afrika ve Amerikalılarda yıllık insidans oranı 15.3/100.000 iken, beyaz popülasyonda bu oran 11.6/100000'e gerilemiştir (7).

Kalitsal etiyolojiler pankreas kanserlerinde %10'dan daha az olsa bile kalitsal pankreatit en önemli etkenlerden birisidir. Kronik pankreatitin kalitsal olmayan formları pankreas kanseri geliştirme olasılığına sahiptir. Sigara ve alkol kullanımı kronik pankreatitte tümör gelişimini etkileyebilir (8).

Pankreas kanserinde çevresel faktörler arasında beslenmenin daha az etkisi olabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda fazla miktarda kırmızı et veya işlenmiş et tüketiminin kanser gelişiminde risk oluşturabileceği ileri sürülmüştür (9).

Pankreas kanserinde Diabetes mellitus'un risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (10). Yapılan araştırmalar sonucu Diyabet hastalığı, siroz ve kolesistektomi öyküsü, artan kanser riskiyle ilişkili bulunmuştur (11). Düşük düzeyde fiziksel aktivitenin, pankreas kanser riskini artırdığı ifade edilmektedir (12).

Bu çalışmanın amacı pankreatik kanserli hastaların yaşam süresini etkileyen prognostik faktörleri araştırmaktır.

## Gereç Yöntem

Ocak 2014 ve Aralık 2017 yılları arasında Antakya Devlet Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğine kabul edilen pankreas kanseri tanısı almış olan 144 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışmada hastaların ECOG performans skorları da değerlendirilmiştir. Değerlendirmede ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlenmiştir. Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, kilo kaybı, alkol, sigara, diyabet öyküsü, metastaz yerleri ve sayısı, ECOG Performans skalasına göre değerlendirilmiş performans durumları, ölüm tarihleri, hayatta olanlar için en son poliklinik kontrol tarihleri tespit edilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS (version 21; IBM, Armonk, NY) paket programı kullanıldı. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkilerini araştırmak için Log-rank testi ve sağkalım eğrilerinin çiziminde Kaplan-Meier metodu uygulanmıştır.

## Bulgular

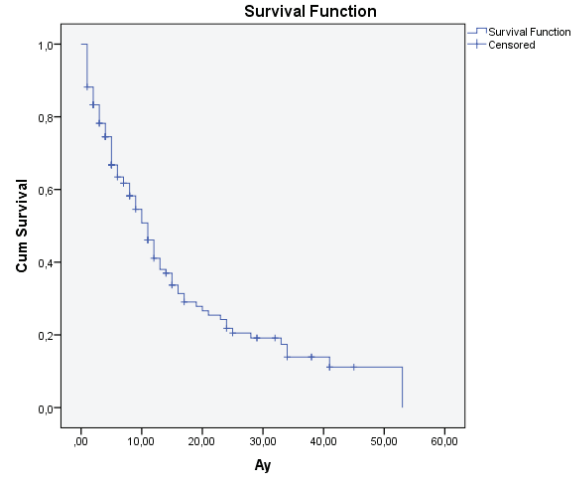
Genel sağkalım, tanı başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan 144 hastanın 95 (%62.10) erkek, 49 (%32.0) kadındı. Hastaların tanı anındaki yaşı 40-91 arasında değişmekte olup ortalama yaş 66.78 ±9.59 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 66.46 kadınların yaş ortalaması ise 67.40 olarak saptandı. Hastaların takip süresi sonunda 98 (%68.10)'inin exitus olduğu gözlemlendi. ex olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada hastaların ortanca sağkalım süresi 11 ay (%95 CI 8.92-13.07) olarak bulundu. Çalışmaya alınan 144 hastada tanı anında 32 (%22.20)sinde metastaz yokken 112 (%77.80)'inde metastaz vardı. Metastaz bölgeleri incelendiğinde; 65 (%45.10 )hastanın bir bölgesinde metastaz, 32 (%22.20) hastanın iki bölgesinde metastaz, 13 (%9) hastanın üç bölgesinde metastaz ve 2 (%1.40) hastanın dört bölgesinde metastaz bulunmaktaydı.

144 hastanın 51 (%35.4)'ında ECOG performans skoru 0, 78(%54.2)ında ECOG performans skoru 1, 12(%8.3)inde ECOG performans skoru 2, 2 (%1,4) inde ECOG performans skoru 3, 1(%0,7)inde ECOG performans skoru 4 dü.

Çalışmamızdaki 144 hastanın 70(%48.60)'ında diyabet yokken, 74(%51.40) hastada diyabet vardı. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı (Tablo1).

Analize alınan 144 hastanın ortanca sağkalım süresi 11 ay (%95 CI 8.92-13.07) olarak bulundu (Şekil 1). Erkek hastaların sağkalım süresi 10 ay (%95 CI 3.60- 16.39) idi (Tablo 1). Kadın hastaların sağkalım süresi 11 ay (%95 CI 8.90-13.09) olarak bulunurken cinsiyetler ile sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ( $p=0.700$ ). 65 yaş altı pankreatik kanserli hastaların sağkalım süresi 15.00 ay (%95 CI 10.72- 19.27) olarak bulundu. (Tablo 1). 65 yaş ve üzeri büyük pankreatik kanserli hastaların sağkalım süresi 8.00 ay (%95 CI 4.58-11.41) olarak bulunurken yaş ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p=0.013$ ). Diyabet hastası olmayan hastaların sağkalım süresi 13 ay (%95 CI 8.41-17.58) olarak bulundu. Diyabet hastası olan hastaların sağkalım süresi 9 ay (%95 CI 5.82-12.17) olarak bulunurken diyabet hastalığı ile sağkalım arasında önemli fark bulundu ( $p=0.005$ ). Kilo kaybı olmayan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 15 ay (%95 CI 10.17-19.82) bulundu. Kilo kaybı olan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi ise 8 ay (%95 CI 4.93 -11.06) bulunurken kilo kaybı ile sağkalım arasında istatistiki olarak önemli fark bulundu ( $p=0.001$ ). Alkol kullanmayan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 15 ay (%95 CI 6.72-23.27) bulundu. Alkol kul-

lanan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 6 ay (%95 CI 3.15-8.84) bulunurken alkol kullanma ile sağkalım arasında istatistiki olarak önemli fark bulundu ( $p<0.001$ ). Sigara kullanmayan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 12 ay (%95 CI 7.88- 16.11) bulunmuştur. Sigara kullanan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 9 ay (%95 CI



Şekil 1. Tüm hastalara ilişkin genel sağkalım eğrisi

Tablo 1

Sağkalımda etkili olan parametrelerin tek değişkenli analiz sonucu

	Hasta Sayısı	Ortanca Sağkalım Ay (%95 Güven Aralığı)	p
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	49	11 ( 8.90-13.09)	0.700
Erkek	95	10 (3.60- 16.39)	
<b>Yaş</b>			
<65	56	15 (10.72- 19.27)	0.013
≥ 65	88	8 (4.58-11.41)	
<b>Diyabet öyküsü</b>			
Yok	70	13 (8.41-17.58)	0.005
Var	74	9 (5.82-12.17)	
<b>Kilo kaybı</b>			
Yok	67	15(10.17-19.82)	0.001
Var	77	8 ( 4.93 -11.06)	
<b>Alkol</b>			
Yok	84	15 (%95 CI 6.72-23.27)	<0.001
Var	60	6 (%95 CI 3.15-8.84)	
<b>Sigara</b>			
Yok	88	12 (%95 CI 7.88- 16.11)	0.052
Var	56	9 (%95 CI 5.50-12.49)	
<b>ECOG PS</b>			
0-2	129	16 (%95 CI 7.20-24.79)	0.323
2>	15	10(%95 CI 7.61-12.38)	

5.50-12.49) bulunurken sigara kullanma ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.052$ ). ECOG performans skoru 0 ile 2 arasında olan hastaların sağkalım süresi 16 ay (%95 CI 7.20-24.79) bulundu. ECOG performans skoru 2 den büyük olan hastaların sağkalım süresi 10 ay (%95 CI 7.61-12.38) olarak bulunurken ECOG performans skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.323$ ).

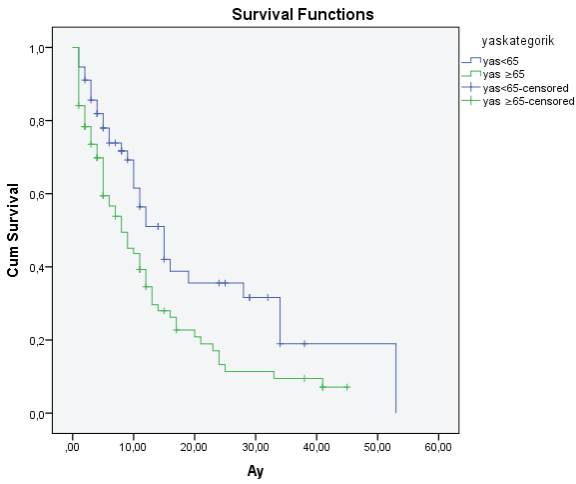
Yaş<65 olan pankreatik kanserli hastaların sağkalım süresi 15.00 ay (%95 CI 10.72- 19.27) ve yaş  $\geq 65$  olan pankreatik kanserli hastaların sağkalım süresi 8.00 ay (%95 CI 4.58-11.41) olarak bulundu (Şekil 2).

Diyabet hastası olmayan hastaların sağkalım süresi 13 ay (%95 CI 8.41-17.58) iken Diyabet hastası olan

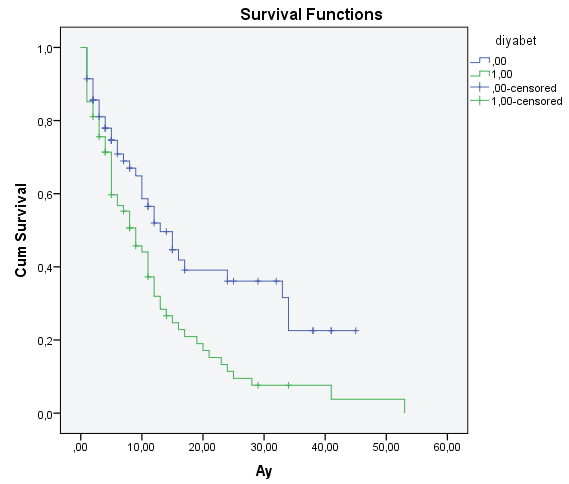
hastaların sağkalım süresi 9 ay (%95 CI 5.82-12.17) olarak bulundu (Şekil 3).

Alkol kullanan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 6 ay (%95 CI 3.15-8.84) bulunurken Alkol kullanmayan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 15 ay (%95 CI 6.72-23.27) bulunmuştur (Şekil 4). Alkol kullanımının genel sağkalım üzerindeki etkisi olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

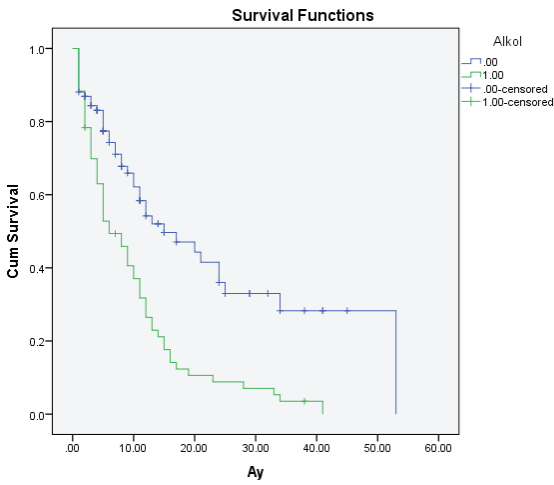
Kilo kaybı olan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi ise 8 ay (%95 CI 4.93 -11.06) iken; Kilo kaybı olmayan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 15 ay (%95 CI 10.17-19.82) olarak bulundu (Şekil 5). Kilo kaybının genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).



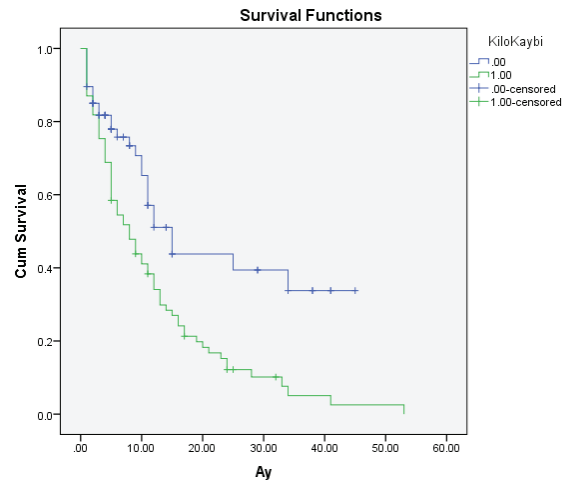
Şekil 2. Yaşa göre sağkalım eğrisi



Şekil 3. Diyabet durumuna göre sağkalım eğrisi



Şekil 4. Alkol kullanımına göre sağkalım eğrisi



Şekil 5. Kilo kaybına göre sağkalım eğrisi

## Tartışma

Cox regresyon analizi sonucunda yaş, diyabet, kilo kaybı ve alkol kullanımının pankreatik kanserli hastalarda sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Gao ve ark. 122 pankreas kanseri hastasının 25 aylık takibi sonucu ortanca sağkalım süresini 10 ay (9.73-10.27 ay) olarak bildirmiştir (13). Çalışmamızda 144 pankreatik kanserli hastanın ortanca sağkalım süresi 11 ay (%95 CI 8.92-13.07) olarak bulunmuştur. Peixoto ve ark. pankreas kanserli hastalarda ortanca sağkalım süresini 11.7 ay bulmuşlardır (14).

Çalışmamızda hastalarımızın alkol tüketimi incelendiğinde; 60(%41.66) hastanın alkol öyküsü bulunurken, 84 (%58.33) hastanın alkol öyküsü yoktu. Alkol kullanan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 6 ay (%95 CI 3.15-8.84) bulunurken alkol kullanmayan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 15 ay (%95 CI 6.72-23.27) bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda alkol tüketiminin pankreas kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (15) Pankreas kanseri ile diyabet arasındaki ilişki literatürde tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Diyabet pankreas kanserinin klinik bir belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi, diyabet de pankreas kanseri gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Yapılan bir çalışmada diyabet tanısı konmuş hastaların pankreas kanseri olma riskinin olmayanlara göre 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda Diyabet hastası olmayan hastaların sağkalım süresi 13 ay (%95 CI 8.41-17.58) bulunurken Diyabet hastası olan hastaların sağkalım süresi 9 ay (%95 CI 5.82-12.17) olarak bulundu. Yapılan bir çalışmada, diyabet ve aşırı alkol tüketiminin önemli oranda pankreas kanserini riskini arttırdığı bulunmuştur (17) Sarılık, ağrı, iştahsızlık ve kilo kaybı pankreas kanserli hastalarda en sık görülen semptomlar olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kilo kaybı olan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi ise 8 ay (%95 CI 4.93 -11.06) iken; kilo kaybı olmayan pankreatik kanserli hastalarda sağkalım süresi 15 ay (%95 CI 10.17-19.82) olarak bulundu. Kilo kaybı ile sağkalım arasındaki fark önemli bulunmuştur (p=0.001). Yapılan bir çalışmada 40 yaş ve üzerinde pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmiştir (18).

Çalışmamızdaki hastaların sonuçları genel olarak literatür sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuştur. Pankreas kanseri, insidansı giderek artan, etyolojisi tam olarak açıklığa çıkarılamamıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest. Financial Disclosure: No financial support was received.

## Kaynaklar

1. Warshaw, A. L. & Castillo, C. F.-d. Pancreatic carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 455-465.
2. Ozkan H, Ozturk H. Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. *MN-Klinik Bilimler* 2000; 6(1):39-43.
3. Howlader N, Noone A, Kracho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2012.
4. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J and Petersen GM: Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 19: 1727-1733, 2008
5. Fortner JG, Klimstra DS, Senie RT, et al. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy. *Ann Surg.* 1996;223:147-153.
6. Muniraj T, Jamidar PA, Aslanian HR, 2013. Pancreatic cancer: a comprehensive review and update. *Dis Mon*, 59, 368-402.
7. Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
8. Yadav D, Lowenfels A. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144:1252-61.
9. Larsson SC, Wolk A, Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2012 ;106(3):603- 607
10. Chari S, Leibson C, Rabe K, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134:95-101.
11. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 197-209.
12. Ryan DP, Grossbard ML. Pancreatic cancer: local success and distant failure. *Oncologist* 1998; 3: 178-188.
13. Gao Y, Wang WJ, Zhi Q, Shen M, Jiang M, Bian X, Gong FR, Zhou C, Lian L, Wu MY, Feng J, Tao M, Li W. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2017 Sep 27;8(51):88835-88844
14. Peixoto RD, Speers C, McGahan CE, Renouf DJ, Schaeffer DF, Kennecke HF. Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2015 Aug;4(8):1171-7.
15. Go VLW, Gukovskaya A, Pandol SJ, Alcohol and pancreatic cancer. 2005;35(3):205-211
16. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 1994; 331: 81-84
17. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer. *American Journal of Gastroenterology.* 2007;102(12):2696-2707
18. AbelloffMD, Armitage JO, Niederhuber JE, Carcinoma of the Pancreas. *Clinical Oncology*. 4 th ed. Philadelphia 2008.p. 1596

## PREDICTORS OF POSTEXTUBATIONAL OUTCOMES FOLLOWING OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SURGERY: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

### OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ CERRAHİSİNİ TAKİBEN EKSTÜBASYON SONRASI SONUÇLARIN BELİRLEYİCİLERİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA

Menekşe OKŞAR<sup>1</sup>, Şemsettin OKUYUCU<sup>2</sup>, Ertap AKOĞLU<sup>2</sup>, Sait ÇOLAK<sup>2</sup>, Selim TURHANOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Reanimation, Mustafa Kemal University Medical School, Hatay, Turkey

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Mustafa Kemal University Medical School, Hatay, Turkey

**Cite this article as:** Okşar M, Okuyucu Ş, Akoğlu E, Çolak S, Turhanoğlu S. Predictors of postextubational outcomes following obstructive sleep apnea surgery: A retrospective cohort study. Med J SDU 2019; 26(1): 35-45.

#### Öz

#### Amaç

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) hastaları ekstübasyon sırasında sık sık çeşitli komplikasyonlarla karşılaşır. Bu retrospektif çalışmada, OSA cerrahi olgularında ekstübasyonda görülen çeşitli komplikasyonların sıklıkları ve postoperatif ekstübasyon sonrası komplikasyonlar ile ilişkisi araştırıldı.

#### Yöntem

Bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğine başvuran ve tek başına veya diğer OSA ile ilgili prosedürlere ek olarak uvulofaringoplasti yapılması planlanan ve Ekim 2011 ile Aralık 2013 arasında 22 OSA hastasını kapsamaktadır. Veri toplamak için OSA cerrahisi vakalarının, OSA ve OSA'lı hastaların özellikleri, ve ayrıca OSA ile ilişkili komplikasyonların tipi ve sıklığı konularında literatüre dayanan bir araştırma protokolü kullanıldı. Veriler hasta ve hasta yakınları ile temas kurularak doğrulandı. OSA cerrahisi olgularında ekstübasyonda ve postoperatif ekstübasyon sonrası dönemde görülen başlıca komplikasyonlar ve bu komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırıldı.

#### Bulgular

En sık görülen ekstübasyon komplikasyonu hipertansiyondu (% 31.8), en sık görülen postoperatif komp-

likasyonlar ise hemoglobin oksijen desatürasyonu (% 18.2) idi ve bunu yutma zorluğu (% 13.6) izledi. Aşağıdaki komplikasyonlar arasında anlamlı ilişkiler vardı ( $p < 0.05$ ): ekstübasyonda üst hava yolu obstrüksiyonu ile hem postoperatif deliryum hem de yutma güçlüğü arasında, ekstübasyonda öksürük ile hem postoperatif deliryum hem de desatürasyon, ekstübasyonda larengomalazi-pulmoner aspirasyon ile postoperatif tekrar entübasyon, ekstübasyonda hipertansiyon ile postoperatif desatürasyon, ekstübasyonda taşikardi ile postoperatif desatürasyon ve ekstübasyonda ritim bozukluğu ile postoperatif deliryum, yoğun bakım ünitesine beklenmedik kabul ve desatürasyon.

#### Sonuç

Ekstübasyon komplikasyonları postoperatif komplikasyonları tahmin etmek için kullanılabilir. Ek olarak, ekstübasyonda disritmi gösteren hastalar yakından izlenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstübasyon, postoperatif komplikasyon, obstrüktif uyku apnesi, kardiyak ritim bozukluğu.

#### Abstract

#### Objective

Obstructive sleep apnea (OSA) patients often present with various complications during extubation.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** menekseoksar@mku.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.02.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.04.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.



This retrospective study investigated the frequencies of various complications during extubation and their associations with postextubation/postoperative complications in OSA surgery cases.

### Material and Methods

This study comprised 22 OSA patients admitted to the otolaryngology clinic of Mustafa Kemal University Hospital, Turkey. The patients underwent uvulopharyngoplasty alone or with other OSA-related procedures between October 2011 and December 2013. We reviewed the literature on the management of OSA surgery cases, the related characteristics of OSA and patients with OSA, and the type and frequency of the complications associated with OSA surgery. The collected data were verified by contacting the patients and their relatives. The chief complications seen during and after extubation in the OSA surgery cases, as well as the relationship between these complications, were investigated.

### Results

Hypertension was the most frequent extubation

complication (31.8%). The most frequent postoperative complications were hemoglobin oxygen desaturation (18.2%) and difficulty swallowing (13.6%). Significant associations ( $P < 0.05$ ) were noted between the following complications during extubation and postoperatively: upper airway obstruction and delirium/difficulty swallowing, respectively; cough and delirium/desaturation, respectively; laryngomalacia–pulmonary aspiration and reintubation, respectively; hypertension and desaturation, respectively; tachycardia and desaturation, respectively; and dysrhythmia and delirium/unexpected need for intensive care unit admission/desaturation, respectively.

### Conclusion

Extubation complications can be used to predict postoperative complications. Furthermore, patients exhibiting dysrhythmia at extubation should be monitored closely.

**Keywords:** extubation; postoperative complication; obstructive sleep apnea; cardiac dysrhythmia

## Introduction

Risk factors obtained from patient history, physical examination, and polysomnography are currently considered in various perioperative protocols, screening tools, and guidelines for the management of obstructive sleep apnea (OSA) patients during surgery (1). Polysomnography and clinical examinations are the best methods to diagnosis high-risk OSA (2). However, sleep tests are expensive and time consuming because they require the identification of alternative preoperative or perioperative signs to predict postoperative complications in OSA. A majority of existing protocols and guidelines are based on expert opinions accrued from clinical experience, but few predictors of surgical complications due to OSA have been validated in clinical trials. Moreover, the currently used protocols are not entirely successful in predicting postoperative complications. We assessed various extubation complications after an otherwise uneventful surgical procedure as predictors of postoperative complications when guiding postoperative management decisions. We focused on extubation complications that could not be predicted pre- or intraoperatively.

### Material and Method

#### Study Design

This study comprised 22 patients admitted to the

otolaryngology clinic of Mustafa Kemal University Hospital, Turkey, with complaints of snoring and sleep apnea. Patients were diagnosed with OSA and underwent uvulopharyngoplasty alone or with other OSA-related procedures at our hospital between October 2011 and December 2013. Data were obtained from patient records and the hospital information system. All patients were contacted by phone to retrieve any missing data. The main data categories used were demographics and postoperative complications. The complications recorded at extubation were as follows: (1) hypoventilation leading to hypercapnia as measured by arterial blood gas analysis ( $\text{PaCO}_2$ ) and clinically significant hypoxemia; (2) upper airway obstruction (obstruction of the larynx and airway structures above it) determined by difficulty breathing and voice followed by increased heart rate and blood pressure with rapidly developing cyanosis; (3) laryngo-bronchospasm (obstruction of the larynx and lower airway and shortness of breath and voice with no chest movement or intercostal and supraclavicular retractions); (4) uninterrupted coughing for several minutes immediately after extubation; (5) laryngeal failure and pulmonary aspiration due to OSA and/or OSA surgery; (6) hypertension (HT) at extubation (systolic  $\geq 180$  and/or diastolic  $\geq 110$  mmHg); (7) tachycardia ( $\geq 100$  beats per min); and (8) dysrhythmia. The complications assessed postoperatively or those that appeared secondary to the extubation complications were as follows: (1) delirium (assessed using the Delirium Rating Scale); (2) unexpected intensive

care unit (ICU) admission needed before extubation; (3) hemoglobin (Hb) oxygen desaturation ( $\leq 90\%$ ); (4) need for reintubation; (5) difficulty swallowing due to OSA surgery, particularly tongue base and/or hyoid suspension interventions; and (6) sore throat, which is not considered a severe complication but is a common complaint among patients and could last for weeks postoperatively.

### Statistical Analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; Released 2012, IBM SPSS statistics for Windows, Version 21.0; IBM Corp. Armonk, NY).  $\chi^2$  tests were used to assess the relationship between two categorical variables. However, during analysis, Fisher's exact test was used because of the insufficient number of patients.

### Results

The majority of patients were males (77.3%) and were overweight or obese (mean body mass index (BMI)  $28.77 \pm 3.54$  kg; range, 21.99–33.91 kg), with most (16; 81.8%) gaining substantial weight ( $>10$  kg) over the past decade (Table 1). All 22 patients complained of snoring and sleep apnea. The most frequent preoperative comorbidity was anxiety disorder (18.2%), followed by ischemic cardiac disease (13.6%), HT (9.1%), attention deficit disorder (9.1%), and lung disease (9.1%). Tables 2 and 3 list the extubation and postoperative complications, respectively. All statistical tests for the association are presented in Tables 4 to 9. Significant associations were noted during extubation and postoperatively with respect to the following: upper airway obstructions and delirium ( $P = 0.014$ )/difficulty swallowing ( $P = 0.041$ ), respectively; cough and postoperative delirium ( $P = 0.043$ )/Hb oxygen desaturation ( $P = 0.024$ ), respectively; laryngomalacia–pulmonary aspiration and reintubation ( $P = 0.045$ ), respectively; HT and desaturation ( $P = 0.005$ ), respectively; tachycardia and desaturation ( $P = 0.002$ ), respectively; and dysrhythmia and delirium ( $P = 0.043$ )/unexpected ICU admission ( $P = 0.043$ )/Hb oxygen desaturation ( $P = 0.001$ ), respectively. No correlations in hypoventilation or laryngospasm were observed between the extubation and postoperative complications.

### Discussion

We identified several extubation complications that were significantly associated with serious postoperative complications. Although many institutions use preoperative screening tools, we used the extubation complications seen in our study population to predict the postoperative complications. We demonstrated

that extubation complications could be reliable predictors for postoperative complications in OSA surgery cases. For instance, dysrhythmia at extubation was associated with delirium, unexpected ICU admission, and Hb oxygen desaturation. Persistent sore throat was a common postoperative complaint; therefore, it has no prognostic value. Furthermore, consistent with previous reports (3), Hb oxygen desaturation was a frequent postoperative complication and was associated significantly with cough, HT, and tachycardia at extubation. However, the most serious extubation complication requiring ICU transfer was dysrhythmia. Dysrhythmias can be caused by patient- and/or surgery-related perioperative factors. Patient-related causes of postoperative dysrhythmias in OSA include common comorbidities, such as structural heart disease, HT, and previous history of postoperative dysrhythmias (4). Obesity and chronic obstructive pulmonary disease are possible extracardiac reasons for postoperative dysrhythmias in OSA patients (5, 6). Although the surgery-related causes of complications were unclear because of the variety of surgical procedures used in this patient group, hyoid suspension and tongue base interventions, as well as the presence of airway edema, can cause difficulty swallowing. Therefore, these procedures may be indirectly responsible for subsequent complications, such as cough, Hb desaturation, hypercapnia, dysrhythmia, and HT. Only one of our patients was transferred to the ICU because of tachycardia unresponsive to treatment.

Keziran et al. (7) reported a serious nonfatal complication rate of 1.5% and a 30-day mortality rate of 0.2% after uvulopalatopharyngoplasty. In our study, unexpected ICU admission and monitoring rates were 9.1% with no mortality. Kim et al. (8) found Hb oxygen desaturation in 8 (8.9%) of their 90 patients. The Hb oxygen desaturation rate of 18.2% in our study was higher than that reported by Kim et al. (8) and may be attributed to differences in the apnea–hypopnea index between the two study populations.

Postoperative complications in OSA cases treated with different types of non-OSA surgery were investigated by Liao et al. (9) in a retrospective matched cohort study. The most frequent complication in their study was Hb oxygen desaturation ( $\leq 90\%$ ), which was similar to our findings of a 17% Hb oxygen desaturation rate. However, the most frequent complications in our study were HT (31.8%), tachycardia (27.3%), and cough and dysrhythmia (both 22.7%). Furthermore, sore throat, although not considered a severe complication of OSA surgery, was the most frequent complaint in the study group. Liao et al. (9) reported rates of bronchospasm (2%), laryngospasm (8%), need

for reintubation (4%), dysrhythmia (8%), tachycardia (3%), and HT (7%) lower than those observed in our study. Despite the relatively uneventful intraoperative period in our study, the extubation and postextubation periods were problematic depending on the specific surgical procedure used and the presence of edema in the airway. As mentioned earlier, hyoid suspension and tongue base interventions, which require the patient to be placed in head upright and lateral decubitus positions, appear to be the major causes for extubation complications in our study.

Considering the preoperative risk factors, the most predisposing factors for OSA-associated airway narrowing were male gender and elevated BMI in our study population. Advanced age, male gender (particularly with central obesity), menopause, general obesity, large neck circumference, macroglossia, micrognathia, and maxillary constriction were reported by different investigators for the same reason (10, 11). In our study, the majority of patients (14/22) were smokers, and most of them experienced regular nasal congestion, which can be considered a potentially modifiable risk factor for the disease.

**Table 1** Demographic and baseline clinical characteristics of the OSA cases (N = 22)

	<b>N</b>	<b>%</b>
Sex (F/M)	5/17	22.7/77.3
ASA I/II/III	12/7/1	63.6/31.8/4.5
	<b>Min–Max</b>	<b>Mean ± SD</b>
Age (years)	17–61	40.82 ± 11.198
Height (m)	1.57–1.92	1.72 ± 0.075
Weight (kg)	57–123	85.57 ± 14.750
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.99–33.91	28.77 ± 3.544
<b>Medical history</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Alcohol	8	36.4
Smoking	14	63.6
Family history	4	19.0
Dyspnea	13	61.9
Snoring	22	100.0
Sleep apnoea	22	100.0
Difficulty swallowing	1	4.5
<b>Underlying medical disease(s)</b>		
Hypertension	2	9.1
Ischemic cardiac disease	3	13.6
Cardiac failure	0	0.0
Cerebral ischemia	0	0.0
Depression	2	9.1
Anxiety disorder	4	18.2
Attention deficit	2	9.1
No weight gain in the last decade	4	18.2
Weight gain in the last decade*	18	81.8
Lung disease	2	9.1
Stiffness	18	81.8
Allergic rhinitis	1	4.5
Previous Ear, Nose, Throat operations	4	18.2

SD, standard deviation; BMI, body mass index; \* weight gain between 10 and 20 kg

In our study, it was not possible to document the relationships between the apnea–hypopnea index and extubation, as well as postoperative outcomes, because polysomnography was performed preoperatively in selected patients only. Moreover, associations between extubation, postoperative complications, underlying medical conditions, and specific surgeries were also not evaluated because of the limited number of cases. Thus, large-scale studies are needed for this purpose.

The complications that are specifically related to anesthesia in OSA patients are difficult intubation and extubation due to facial structural differences between patients and/or ventilatory control. In general, the intraoperative period can be uneventful when airway patency is maintained. Therefore, early complications related to anesthesia are generally encountered at extubation and may extend to the postoperative period.

However, complications related to OSA surgery can vary from one patient to another because of patient characteristics and the various symptoms presented by OSA patients, which may require different types of surgeries. Thus, we believe that extubation complications can predict postoperative complications and may help in planning the postoperative care required for OSA patients.

#### Conflicts Of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### Funding

This research did not receive any grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Congresses

TARK 2014, Ankara, Turkey

**Table 2** Frequencies of tracheal extubation complications

Complication	N	%
Hypoventilation	3	13.6
Upper airway obstruction	3	13.6
Laryngo-bronchospasm	2	9.1
Cough	5	22.7
Laryngeal failure and pulmonary aspiration	1	4.5
Hypertension	7	31.8
Tachycardia	6	27.3
Dysrhythmia	5	22.7
Myocardial infarct/ischemia	0	0.0

N, number

**Table 3** Frequencies of postoperative complications

Complication	N	%
Delirium	2	9.1
Unexpected ICU admission	2	9.1
Hemoglobin desaturation	4	18.2
Reintubation	1	4.5
Difficulty swallowing	3	13.6
Sore throat	22	100.0

ICU, intensive care unit; N, number

Table 4

Associations between upper airway obstruction during tracheal extubation and postoperative complications

			Upper Airway Obstruction		Total	$\chi^2$	P
			0*	1**			
Delirium	0*	N	18	1	19	13.263	<b>0.014***</b>
		%	94.7	5.3	100.0		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0		
Unexpected ICU admission	0*	N	17	2	19	2.303	0.271
		%	89.5	10.5	100.0		
	1**	N	1	1	2		
		%	50.0	50.0	100.0		
Desaturation	0*	N	16	1	17	5.147	0.080
		%	94.1	5.9	100.0		
	1**	N	2	2	4		
		%	50.0	50.0	100.0		
Reintubation	0*	N	18	2	20	6.300	0.143
		%	90.0	10.0	100.0		
	1**	N	0	1	1		
		%	0.0	100.0	100.0		
Difficulty swallowing	0*	N	17	1	18	7.843	<b>0.041***</b>
		%	94.4	5.6	100.0		
	1**	N	1	2	3		
		%	33.3	66.7	100.0		
Total		N	18	3	21		
		%	85.7	14.3	21 21		

\* No symptom; \*\* Yes; \*\*\* P < 0.05 ( $\chi^2$  test).

Table 5

Associations between cough during tracheal extubation and postoperative complications

			Cough		Total	$\chi^2$	P
			0*	1**			
Delirium	0*	N	17	3	20	7.480	<b>0.043***</b>
		%	85.0	15.0	100.0%		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0%		
Unexpected ICU admission	0*	N	16	4	20	0.932	0.411
		%	80.0	20.0	100.0%		
	1**	N	1	1	2		
		%	50.0	50.0	100.0%		
Desaturation	0*	N	16	2	18	7.607	<b>0.024***</b>
		%	88.9	11.1	100.0%		
	1**	N	1	3	4		
		%	25.0	75.0	100.0%		
Reintubation	0*	N	17	4	21	3.562	0.227
		%	81.0	19.0	100.0%		
	1**	N	0	1	1		
		%	0.0	100.0	100.0%		
Difficulty swallowing	0*	N	16	3	19	3.819	0.117
		%	84.2	15.8	100.0%		
	1**	N	1	2	3		
		%	33.3	66.7	100.0%		
Total	N	17	5	22			
	%	77.3	22.7	100.0			

\* No symptom; \*\* Yes; \*\*\* P < 0.05 ( $\chi^2$  test).

Table 6

Associations between laryngeal dysfunction / failure and pulmonary aspiration during tracheal extubation and postoperative complications

			Laryngeal dysfunction/failure		Total	$\chi^2$	P
			0*	1**			
Delirium	0*	N	20	0	20	10.476	0.091
		%	100.0	0.0	100.0		
	1**	N	1	1	2		
		%	50.0	50.0	100.0		
Unexpected ICU admission	0*	N	20	0	20	10.476	0.091
		%	100.0	0.0	100.0		
	1**	N	1	1	2		
		%	50.0	50.0	100.0		
Desaturation	0*	N	18	0	18	4.714	0.182
		%	100.0	0.0	100.0		
	1**	N	3	1	4		
		%	75.0	25.0	100.0		
Reintubation	0*	N	21	0	21	22.000	<b>0.045***</b>
		%	100.0	0.0	100.0		
	1**	N	0	1	1		
		%	0.0	100.0	100.0		
Difficulty swallowing	0*	N	19	0	19	6.635	0.136
		%	100.0	0.0	100.0		
	1**	N	2	1	3		
		%	66.7	33.3	100.0		
Total	N	21	1	22			
	%	95.5	4.5	100.0			

\* No symptom; \*\* Yes; \*\*\* P < 0.05 ( $\chi^2$  test).

Table 7

Associations between hypertension during tracheal extubation and postoperative complications

			HT at the extubation		Total	$\chi^2$	P
			0*	1**			
Delirium	0*	N	15	5	20	4.714	0.091
		%	75.0	25.0	100.0		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0		
Unexpected ICU need	0*	N	15	5	20	4.714	0.091
		%	75.0	25.0	100.0		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0		
Desaturation	0*	N	15	3	18	10.476	<b>0.005***</b>
		%	83.3	16.7	100.0		
	1**	N	0	4	4		
		%	0.0	100.0	100.0		
Reintubation	0*	N	15	6	21	2.245	0.318
		%	71.4	28.6	100.0		
	1**	N	0	1	1		
		%	0.0	100.0	100.0		
Difficulty Swallowing	0*	N	14	5	19	1.945	0.227
		%	73.7	26.3	100.0		
	1**	N	1	2	3		
		%	33.3	66.7	100.0		
Total	N	15	7	22			
	%	68.2	31.8	100.0			

\* No symptom; \*\* Yes; \*\*\* P < 0.05 ( $\chi^2$  test).



**Table 8** Associations between tachycardia during tracheal extubation and postoperative complications

			Tachycardia		Total	$\chi^2$	P
			0*	1**			
Delirium	0*	N	16	4	20	5.867	0.065
		%	80.0	20.0	100.0		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0		
Unexpected ICU admission	0*	N	16	4	20	5.867	0.065
		%	80.0	20.0	100.0		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0		
Desaturation	0*	N	16	2	18	13.037	<b>0.002***</b>
		%	88.9	11.1	100.0		
	1**	N	0	4	4		
		%	0.0	100.0	100.0		
Reintubation	0*	N	16	5	21	2.794	0.273
		%	76.2	23.8	100.0		
	1**	N	0	1	1		
		%	0.0	100.0	100.0		
Difficulty swallowing	0*	N	15	4	19	2.718	0.169
		%	78.9	21.1	100.0		
	1**	N	1	2	3		
		%	33.3	66.7	100.0		
Total		N	16	6	22		
		%	72.7	27.3	100.0		

\* No symptom; \*\* Yes; \*\*\* P < 0.01 ( $\chi^2$  test)

Table 9

Associations between dysrhythmia during tracheal extubation and postoperative complications

			Dysrhythmia		Total	$\chi^2$	P
			0*	1**			
Delirium	0*	N	17	3	20	7.480	<b>0.043***</b>
		%	85.0	15.0	100.0		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0		
Unexpected ICU admission	0*	N	17	3	20	7.480	<b>0.043***</b>
		%	85.0	15.0	100.0		
	1**	N	0	2	2		
		%	0.0	100.0	100.0		
Desaturation	0*	N	17	1	18	16.622	<b>0.001****</b>
		%	94.4	5.6	100.0		
	1**	N	0	4	4		
		%	0.0	100.0	100.0		
Reintubation	0*	N	17	4	21	3.562	0.227
		%	81.0	19.0	100.0		
	1**	N	0	1	1		
		%	0.0	100.0	100.0		
Difficulty swallowing	0*	N	16	3	19	3.819	0.117
		%	84.2	15.8	100.0		
	1**	N	1	2	3		
		%	33.3	66.7	100.0		
Total		N	17	5	22		
		%	77.3	22.7	100.0		

\* No symptom; \*\* Yes; \*\*\* P < 0.05, \*\*\*\* P < 0.01 ( $\chi^2$  test).

## References

- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 812–21.
- Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese: indicators for polysomnography. *Chest* 2003;123(4):1134–41.
- Boushra NN. Anaesthetic management of patients with sleep apnoea syndrome. *Canadian J Anaesth.* 1996;43(6):599–616.
- Mendes LA, Connelly GP, McKenney PA, Podrid PJ, Cupples LA, Shemin RJ, et al. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(1):198–202.
- Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005;112(21):3247–55.
- Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012 Feb;14(2):159–74.
- Kezirian EJ, Weaver EM, Yueh B, Deyo RA, Khuri SF, Daley J, et al. Incidence of serious complications after uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 2004; 114: 450–53.
- Kim JA, Lee JJ, Jung HH. Predictive factors of immediate postoperative complications after uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 2005; 115: 1837–40.
- Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth* 2009; 56: 819–28.
- Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR. Anesthesia, sleep, and upper airway collapsibility. *Anesthesiol Clin* 2010; 28: 443–55.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010; 137: 711–19.

## ÖN ÇAPRAZ BAĞ YIRTIĞINA EŞLİK EDEN ANTEROLATERAL BAĞ YIRTIĞI ÖN ÇAPRAZ BAĞ TAMİRİ SONUÇLARINI ETKİLEMEZ

### CONTAMINANT ANTEROLATERAL LIGAMENT RUPTURE DOES EFFECT ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION OUTCOME

Uğur YARADILMIŞ<sup>1</sup>, Mustafa Caner OKKAOĞLU<sup>1</sup>, Hakan ŞEŞEN<sup>1</sup>, Mahmut ÖZDEMİR<sup>2</sup>, İsmail DEMİRKALE<sup>1</sup>, Murat ALTAY

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğt. ve Araş. Hast., Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

<sup>2</sup>Tunceli Devlet Hastanesi, Tunceli/Türkiye

**Cite this article as:** Yaradılmış U, Okkaoğlu MC, Şeşen H, Özdemir M, Demirkale İ, Altay M. Contaminant anterolateral ligament rupture does effect anterior cruciate ligament reconstruction outcome. Med J SDU 2019; 26(1): 46-50.

#### Öz

#### Amaç

Ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanmasına eşlik eden anterolateral bağ (ALL) yaralanmalarını MR görüntüleme ile değerlendirmek ve ALL yaralanmasının ÖÇB tamiri sonuçlarına etkisini araştırmak. Çalışmamızın hipotezi ise; yaralanmış ALL, ÖÇB tamiri sonrası fonksiyonel sonuçlarına etkisinin olmadığıdır.

#### Materyal ve Metod

Kliniğimizde 2012-2016 yılları arasında ÖÇB tamiri yapılan (en az iki yıllık takip) 62 hastanın MR görüntüleri ALL yaralanması açısından retrospektif incelendi. ALL açısından hastalar sağlam (normal) ve hasarlı (anormal) olarak iki gruba ayrıldı. ALL açısından tedavi görmeyen hastalara tek bant anterolateral (anatomik) ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulandı. Gruplar fonksiyonel sonuçlar açısından Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi'nin (IKDC) diz skoru ve Lysholm skoru testleri ile değerlendirildi.

#### Sonuç

Hastanın 36'sında (%58) ALL yaralanmasının eşlik ettiği gözlemlendi. Bu ALL yaralanması olan hastaların 6'sında Segond kırığı gözlemlendi (%10). IKDC skorları son kontrolde; ALL sağlam olan grupta A ve B, ALL hasarlı olan grupta A ve B olarak bulundu. Lysholm skorları son kontrolde; ALL sağlam olan grupta mü-

kemmel-iyi sonuç ortalama 92,2 (86-100) ALL hasarlı olan grupta mükemmel-iyi sonuç ortalama 91,4 (82-100) olarak bulundu. IKDC, Lysholm skoru bakımından her iki grupta da sonuçlar tatmin ediciydi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0.186,p:0.680).

#### Çıkarımlar

ÖÇB rüptürüne eşlik eden ALL hasarı, tamir edilmese de ÖÇB tamiri sonuçlarını fonksiyonel olarak etkilememektedir.

**Anaktar kelimeler:** Anterolateral bağ yaralanması, Ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu, MR görüntüleme

#### Abstract

#### Objective

To evaluate the anterolateral ligament (ALL) injuries associated with anterior cruciate ligament (ACL) injury by MR imaging and to investigate the effect of ALL injury on ACL repair results. The hypothesis of our study is as follows; injured ALL, has no effect on functional outcomes after ACL repair.

#### Material and Metod

We retrospectively reviewed the MR images of 62 patients who underwent ACL repair (with at least two years follow-up) between 2012 and 2016 in our clinic. In terms of ALL, patients were divided into two

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ugur\_yaradilmis@outlook.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.05.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 11.08.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

groups one as healthy (normal) and the other as damaged (abnormal). Patients not being treated for ALL had only one band anterolateral (anatomic) ACL reconstruction performed. Groups were assessed by knee score and Lysholm score test of the International Knee Documentation Committee (IKDC) for functional outcomes.

## Results

During the study it was found that 36 of the study's patients (58%) were accompanied by anterolateral ligament injury. Of these patients with anterolateral ligament injury, 6 of the patients had a second fracture observed (10%). ICDC scores were recorded on the final follow-up; A and B were found in the ALL intact

group, and A and B in the ALL tie group. Excellent-good results in the ALL intact group and excellent-good results in the group with an average 92.2 (86-100) ALL rupture were 91.4 (82-100). IKDC, Lysholm scores were satisfactory in both groups, and there was no significant difference between the groups ( $p$ : 0.186,  $p$ : 0.680).

## Conclusion

ALL injury associated with the ACL rupture does not functionally affect the repair results, even if not repaired.

**Keywords:** Anterolateral ligament injury, Anterior cruciate ligament reconstruction, MR imaging

## Giriş

Ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanması sıklıkla indirekt ve pivot yaralanmaları ile olmaktadır (1). Yaralanmanın şiddetine göre sıklıkla anterolateral kapsül ve lateral menisküs yaralanmaları eşlik etmektedir (2). Anterolateral yaralanmalar, ÖÇB tamiri başarısını artırmak için araştırılmış ve anterolateral bağ (ALL) izole edilmiştir. ALL ilk olarak Segond avulziyon kırıklarında anterolateralde kemiğe yapışan bağ olarak izole edilmiştir (3,4). ALL kadavra çalışmalarında yüksek oranda (%92-97) izole edilmiştir (5,6). Aynı zamanda radyolojik olarak da MR ile de yüksek oranlarda görülmüş ve değerlendirilmiştir (7-10).

Dizin iç rotasyonunun kontrolünde ALL'in fonksiyonu biyomekanik olarak gösterilmiştir (11,12). Rotasyonel stabilite için ÖÇB tamire ALL tamirinin de eklenmesi önerilmiş ve kombine prosedürler uygulanmış (13-15). Kombine prosedürlerin endikasyonları; halen tartışmalı olmakla birlikte 3+ pivot shift testi, kronik ÖÇB lezyonu, ÖÇB revizyonu, yüksek spor aktivesi isteği ve ilişkili segond kırığı olarak literatürde görülmektedir. Fakat ÖÇB tamirinde, ALL tamiri eklenmesinin fonksiyonel sonuçlara katkısı literatürde tartışmalıdır. Bu çalışmada kliniğimizde ÖÇB tamiri olan hastalar ALL yaralanması açısından incelendi ve ALL'nin ÖÇB tamiri sonuçlarına etkisi araştırıldı.

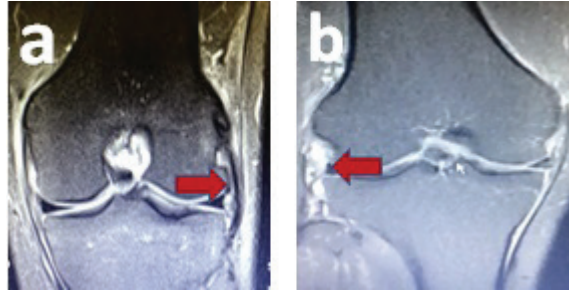
## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Eylül 2012- Aralık 2016 yılları arasında ÖÇB tamiri yapılan 70 hastanın ameliyat öncesi MR görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Dahil edilme kriteri, en az iki yıllık takibi olan ön çapraz bağ tamiri yapılan ve yaralanma sonrası ilk ay MR görüntüleri olan hastalar olarak belirlendi. Altı hastada ALL yaralanması MR görüntülerinin yetersizliği sebebiyle

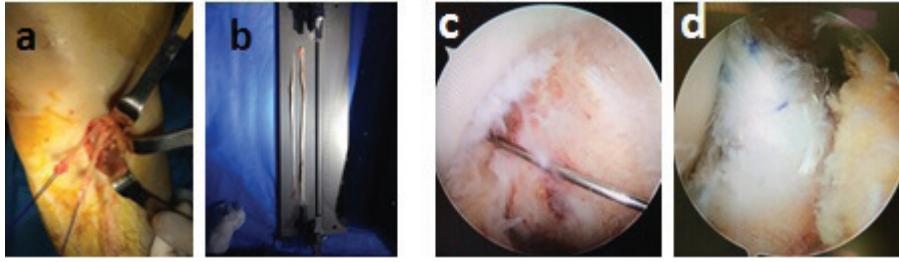
değerlendirilemedi ve çalışma dışı bırakıldı. ALL ve ÖÇB'in birlikte olduğu yaralanmalar dışındaki çoklu bağ yaralanmaları çalışma dışı bırakıldı (iki hasta). Hastaların 62'sinin MR görüntülerinde ALL yaralanması açısından üç ortopedi ve travmatoloji uzmanı tarafından değerlendirilebildi. MR görüntülemeye ALL bütünlüğü gözlenenler hastalar sağlam, bütünlüğü gözlenmeyenler hasarlı olarak gruplandırıldı (Şekil 1). Ameliyat öncesi MR incelemesinde hastaların 36'sında (% 58) ön çapraz bağı yırtığına anterolateral bağ yırtığı eşlik etmekteydi. ÖÇB tamiri yapılan 62 hastanın hiçbirisi ameliyat öncesi ALL yaralanması açısından değerlendirilmedi ve hastalara anterolateral bağ yaralanması için özel bir tedavi uygulanmadı. ALL sağlam olan hastalar [Group 1 (n = 26)] ile ALL yaralanması olan hastaların [Group 2 (n = 36)] ameliyat sonrası klinik fonksiyonel sonuçları karşılaştırıldı.

Hastaların hepsine tek cerrah tarafından hamstring otogreft tek bant yöntemi ile ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu yapıldı (Şekil 2). Her iki grupta eşlik eden menisküs yaralanmaları endikasyonuna göre eksizyon veya dikiş tamiri ile tedavi edildi. Ameliyat sonrası açılı ayarlı dizlik ile eklem hareketi başlandı ve mobilize edildi. Ameliyat sonrası 1. Gün 30 derece ile eklem hareketleri başlandı ve her 5 günde 15 derece eklem hareket açıklığı artırıldı. İki hafta aralıklarla poliklinik kontrolüne çağrıldı. Ameliyat sonrası 6. Hafta tam eklem hareket açıklığı elde edildi. Quadriceps egzersizi ameliyat sonrası 1. Günde başlandı ve 6. Hafta 3 kilogram yük ile izometrik quadriceps egzersizi tamamlandı. Anterolateral bağ yaralanması olan 36 hasta ile anterolateral bağı sağlam olan 26 hastanın ameliyat sonrası en az birinci yıl Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi'nin (IKDC) diz skoru ve Lysholm skoru testleri değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS v. 22 ile yapıldı. PASS



Şekil 1. ALL MR görüntüleri; a: Sağlam, b: Hasarlı



Şekil 2. Cerrahi teknik; a: Greft alınması, b: Greft hazırlanması, c: Greft öncesi artroskopik görünüm, d: Greft sonrası artroskopik görünüm

11 (Power and Sample Size, version 11, for Windows) aracılığıyla Bağımsız Örneklem T Testi için yapılan güç analizi en az 52 birey ile %80,22 olarak ölçüldü. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ( $\pm$ ) standart sapma, ortanca (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi'nin (IKDC) skoru ve Lysholm skoru sonuçlarında normal dağılım gözlemlendi ve parametrik test olarak sample t testi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 28 (16-48) idi. Bunların 56'sı erkek 6'sı kadındı (E/K:10/1). Hastaların ortalama takip süreleri 28 (24-60) ay idi. İki grup demografik bilgileri yaş, cinsiyet dağılımı, ameliyat edilen taraf, ameliyat öncesi süre ve eşlik eden yaralanmalar ve komplikasyonlar açısından kaydedildi.

Çalışmamızda ÖÇB yaralanması olan 62 hastanın 36'sında anterolateral bağ yaralanması olduğu gözlemlendi (%58). Bu anterolateral bağ yaralanması olan hastaların 6'sında Segond kırığı gözlemlendi (%10). Her iki grupta menisküs yaralanması açısından anlamlı fark olmamakla birlikte ALL hasarlı grupta daha sık gözlemlendi ( $p:0.182$ ). Hastaların hiçbirinde revizyon ihtiyacı duyulmadı. Bir hastaya ameliyat sonrası endobutonun kemiğe oturmaması nedeniyle ameliyat sonrası birinci günde greft redüksiyonu yapıldı. Bir hastaya staple irritasyonu nedeniyle implant çıkarımı

uygulandı. IKDC skorları son kontrolde; ALL sağlam olan grupta A ve B, ALL hasarlı olan grupta A ve B olarak bulundu. Lysholm skorları son kontrolde; ALL sağlam olan grupta mükemmel-iyi sonuç ortalama 92,2 (86-100) ALL hasarlı olan grupta mükemmel-iyi sonuç ortalama 91,4 (82-100) olarak bulundu. IKDC, Lysholm, performans bakımından her iki grupta da sonuçlar tatmin ediciydi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

## Tartışma

İlk olarak Segond kırığının ligamanı olarak gözlenen ALL, kadavra çalışmaları ile de anatomik olarak izole edilmiştir. Biyomekanik çalışmalar göstermiştir ki dizin iç rotasyon stabilitesinde ALL majör bir yapıdır (11,12). ÖÇB yaralanmalarına ALL yaralanmaları yüksek oranda eşlik etmektedir. Literatür ÖÇB tamirine ALL tamirini eklemenin gerekliliğini araştırmaktadır.

Çalışmamızda ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan hastalarımızın MR görüntülerini ALL hasarı açısından retrospektif olarak değerlendirdik ve ALL yaralanmasının ÖÇB tamiri yapılan hastalarda klinik sonuçlarına etkisini araştırdık.

Çalışmamızda hastaların ALL yaralanması MR ile değerlendirilerek normal ve hasarlı olarak sınıflandırıldı. Son çalışmalarla birlikte hastaların MR ile ALL değerlendirilmesi kullanılmaktadır ve önerilmektedir ve MR ile ALL'ın %72-100 arasında görüntülediğini

**Tablo 1** Hastaların demografik verileri

	ALL sağlam (n:26)	ALL hasarlı (n:36)	Toplam (n/%)
Yaş	28,9 (16-42)	26.2 (19-48)	28 (16-48)
Cinsiyet (E/K)	24/2	32/4	56/6
BMI	26,6 (21-34)	27,4 (22-37)	27,2 (21-37)
Takip süresi	27 (25-58)	29 (24-60)	28 (24-60) ay
Menisküs yaralanması	9 (%34)	17 (%47)	26 (%41)

ALL: Anterolateral ligaman

**Tablo 2** IKDC ve Lsyholm skoru

	ALL sağlam	ALL hasarlı	p değeri
IKDC	A-B	A-B	0,186*
Lsyholm	91,4(82-100)	92,2(86-100)	0,680*

\*: Sample t testi

ALL: Anterolateral ligaman, Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi'nin (IKDC)

gösteren çalışmalar mevcuttur (7-9). Çalışmamızda 68 hastadan 62 sinde (%91) ALL MR ile değerlendirilebildi.

Charles ve ark. 206 ÖÇB yaralanması diz incelemiş ve 156'sında (%76) ALL yaralanmasının eşlik ettiğini gözlemişler(16).Başka bir çalışmada ise 167 hastanın 66'sında (%39,5) ALL anormalliği ve 4'ünde (%6,1) Segond kırığı görüldü (17). Bizim çalışmamızda ALL anormalliği 36 hastada (%58) olarak gözlemlendi. Literatüre de bakıldığında yüksek oranda ALL yaralanması ÖÇB yaralanmasına eşlik etmektedir. Segond kırığı ise % 6-12 oranında ÖÇB yaralanmasına eşlik etmektedir. Çalışmamızda (%9) ile literatür ile benzer bulunmuştur (16,17).

Çalışmamızda IKDC ve Lysholm skoru bakımından her iki grupta da sonuçlar tatmin ediciydi ancak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. (p:0.186,p:0.680). Literatürde ALL tamiri ya da rekonstrüksiyonunu biyomekanik ve klinik açıdan değerlendirilmiş çalışmalar olmakla birlikte sonuçları halen tartışmalıdır. Biyomekanik olarak 2007'de Monaco ve ark. lateral tenodezin iç rotasyonda stabilizeyi anlamlı arttırdığını bulmuş (18). Zaffagnini ve ark. 2012 de biyomekanik olarak benzer sonuca ulaşmıştır (19). Klinik olarak 2009'da Marcacci ve ark . teknikleriyle 10 yıllık so-

nuçlarında ALL tamirinin diz stabilitesinin korunmasıyla birlikte tatmin edici sonuçlar verdiğini belirtti. Marcacci, tekniğinden sonra diz osteoartritinin klasik ÖÇB rekonstrüksiyon prosedürlerinden sonra daha fazla görünmediğini göstermiştir. (20) 2012'de Dejour ve arkadaşlarının çalışmasında en az 2 yıllık izlemde lateral tenodez uygulanan hasta grubunda diğer gruplara göre pivot shift ve IKDC açısından fark yoktu.(21) Ön çapraz bağın anterolateral bağ ile rekonstrükte edilmesi için kombine bir prosedüre ilişkin endikasyonlar 3+ pivot shift testi, kronik ÖÇB lezyonu, ÖÇB revizyonu, yüksek spor aktivesi isteği ve ilişkili segond kırığını içerir (13,14). 2015 yılında derlemede belirgin rotasyonel instabilite ve üst düzey sporcularda ALL tamiri eklenmesi önerilmiş (22). 2018 yılında bazı üst düzey sporcular durumunda, ÖÇB ameliyatı revizyonu önerilmiş. Endikasyonlar hala tartışmalı olmakla birlikte yıllar içerisinde endikasyonlarda daralma gözlenmektedir.

Çalışmamızın eksik yönleri; ALL yaralanmanın sadece MR ile değerlendirilmiş olması ve retrospektif olmasıdır. Diğer bir eksik yan ise çalışmamızda hastaların iki yıllık takiplerinin olduğu için hastaların kısa ve orta dönem sonuçlarını yorumlayabilmekteyiz. Kronik ÖÇB ve revizyon ÖÇB hastaları çalışmadan dışlandığı için çalışmamız bu konuda yorum yapamamaktadır.

## Sonuç

ALL ile birlikte ÖÇB yaralanması da çoklu bağ yaralanması olarak değerlendirilmelidir. ÖÇB tamirinin anteroposterior stabiliteyi tedavi etmekle birlikte rotasyonel stabiliteye de katkısı bulunmaktadır. Biz ÖÇB rekonstrüksiyonunun rotasyonel stabiliteye yeterli olacağını düşünmekteyiz. ALL yaralanması olanlar ve olmayanlar arasında tamir olamaması durumunda fonksiyonel açıdan bir fark bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Boden B, Dean GS, Feagin JA, Garrett WE. Mechanisms of anterior cruciate ligament Injury Orthopedics. 2000 ;23(6):573-578
2. Musahl V, Rahnama-Azar AA, Costello J, Arner JW, Fu FH, Hoshino Y et al. The Influence of Meniscal and Anterolateral Capsular Injury on Knee Laxity in Patients With Anterior Cruciate Ligament Injuries. Am J Sports Med. 2016 Dec;44(12):3126-3131
3. Segond P. Recherches cliniques et expérimentales sur les épanchements sanguins du genou par entorse. 1879 Progrès Médical (Paris) ,1-85
4. Campos JC, Chung CB, Lektrakul N, et al. Pathogenesis of the Segond fracture: anatomical and MR imaging evidence of an iliotibial tract or anterior oblique band avulsion. Radiology 2001;219:381-386.
5. Kosy JD, Soni A, Venkatesh R and Mandalia VI. The anterolateral ligament of the knee: unwrapping the enigma. Anatomical study and comparison to previous reports. J Orthop Traumatol 2016 Dec; 17(4): 303-308.
6. Claes S, Vereecke E, Maes M, Victor J, Verdonk P and Bellemans J . Anatomy of the anterolateral ligament of the knee. J Anat. 2013 Oct; 223(4): 321-328. doi: 10.1111/joa.12087
7. Helito CP, Helito PV, Costa HP, Bordalo-Rodrigues M, Pecora JR, Camanho GL, Demange MK. MRI evaluation of the anterolateral ligament of the knee: assessment in routine 1.5-T scans. Skeletal Radiol. 2014 Oct;43(10):1421-7.
8. Coquart B, Le Corroller T, Laurent PE, Ollivier M, Pradel V, Champsaur P, Guenoun D. Anterolateral ligament of the knee: myth or reality? Surg Radiol Anat. 2016 Oct;38(8):955-62.
9. Van Dyck P, De Smet E, Lambrecht V, Heusdens CH, Van Glabbeek F, Vanhoenacker FM et al The Anterolateral Ligament of the Knee: What the Radiologist Needs to Know. . Semin Musculoskelet Radiol. 2016 Feb;20(1):26-32.
10. Alan M. Hirahara, M.D., FRCS Board Certified in Orthopaedic Surgery & Orthopaedic Sports Medicine Specializing in arthroscopic shoulder surgery
11. Parsons E.M., Gee A.O., Spiekerman C., Cavanagh P.R. The biomechanical function of the anterolateral ligament of the knee. Am J Sports Med. 2015;20:669-674.
12. Monaco E., Maestri B., Labianca L. Navigated knee kinematics after tear of the ACL and its secondary restraints: Preliminary results. Orthopedics. 2010;33(suppl):87-93.
13. Sonnery-Cottet B., Thauinat M., Freychet B., Pupim B.H., Murphy C.G., Claes S. Outcome of a combined anterior cruciate ligament and anterolateral ligament reconstruction technique with a minimum 2-year follow-up. Am J Sports Med. 2015;43:1598-1605.
14. Assem Zein, Mohamed Ali, Hesham Ali, Ahmed Nady Saleh Elsaid, Alaa Zenhom Mahmoud, Mohamed K. Osman and Amr Mohamed Mohamed Soliman. Combined Anatomic Reconstruction of the Anterior Cruciate and Anterolateral Ligaments Using Hamstring Graft Through a Single Femoral Tunnel and With a Single Femoral Fixation. Arthrosc tech. 2017 Jun 6(3):e567-e577
15. Imbert, P. Minimally invasive extra-articular anterolateral reinforcement: a new technique. Arthroscopy. 2007;23(8):907.e1-4.
16. Claes S, Bartholomeeusen S, Bellemans J. Ön çapraz bağ yaralanan dizlerin manyetik rezonans görüntülerinde anterolateral ligaman anomalilerinin yüksek prevalansı . Acta Orthop Belgica 2014; 80 : 45-9
17. Helito CP, Helito PVP, Leão RV, Demange MK, Bordalo-Rodrigues M. Anterolateral ligament abnormalities are associated with peripheral ligament and osseous injuries in acute ruptures of the anterior cruciate ligament. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Apr;25(4):1140-1148.
18. Monaco E, Ferretti A, Labianca L, et al. ACL'nin kesilmesinden sonra diz kinematikte gezindi ve sekonder kısıtlaması . Diz Surgu Spor Travmatolojisi Arthrosc 2012; 20 : 870-7
19. Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Lopomo N, et al. Can the pivot-shift be eliminated by anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.2012;20:743-751.
20. Marcacci M, Zaffagnini S, Giordano G, ve ark. Anterior cruciate ligament reconstruction associated with extra-articular tenodesis: A prospective clinical and radiographic evaluation with 10- to 13-year follow-up. Am J Sports Med 2009; 37 : 707-14
21. Dejour D, Vanconcelos W, Bonin N and Saggin PRF. Comparative study between mono-bundle bone-patellar tendon-bone, double-bundle hamstring and mono-bundle bone-patellar tendon-bone combined with a modified Lemaire extra-articular procedure in anterior cruciate ligament reconstruction. Int Orthop. 2013 Feb; 37(2): 193-199.
22. Bonasia DE, D'Amelio A, Pellegrino P, Rosso F and Rossi R. Anterolateral Ligament of the Knee: Back to the Future in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. Orthop Rev (Pavia) 2015 Jun 3; 7(2): 5773

## ENTRY POINTS OF THE TERMINAL MOTOR BRANCHES OF COMMON FIBULAR NERVE IN FETUSES

### FETÜSLERDE NERVUS FİBULARIS COMMUNIS'İN TERMİNAL MOTOR DALLARININ GİRİŞ NOKTALARI

Büşra CANDAN<sup>1</sup>, Soner ALBAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Alanya Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Alanya, Turkey.

<sup>2</sup>Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Isparta, Turkey.

**Cite this article as:** Candan B, Albay S. Entry Points of the Terminal Motor Branches of Common Fibular Nerve in Fetuses. Med J SDU 2019; 26(1): 51-56.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmanın amacı, nervus fibularis communis'in ve terminal dallarının seyrini, fetal kadavralarda motor dallarının giriş noktalarını tanımlamaktır.

##### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 100 formaldehit ile fikse edilmiş fetal kadavranın (54 erkek ve 46 kadın) 200 alt ekstremitesi çalışıldı. Nervus fibularis communis'in terminal motor dallarının giriş noktaları diseksiyon ile gözlemlendi. Nervus fibularis communis'in bifurkasyon noktasından epikondilus lateralis'e ve malleolus lateralis'e olan mesafeleri ölçüldü. Terminal motor dalların giriş noktaları ile bacağın anterior ve lateral kasları arasındaki mesafeler, nervus fibularis superficialis'in seyrini incelenerek, nervus fibularis superficialis'in bifurkasyon seviyesi ile malleolus lateralis arasındaki mesafe ölçümleri yapıldı.

##### Bulgular

Fetal dönemde tüm parametrelerin yaşla birlikte arttığı saptandı ( $p < 0,05$ ). Herhangi bir parametre için cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Bacağın anterior ve lateral kasları arasında terminal motor dalların giriş noktalarının sayısındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nervus fibularis superficialis, kadavraların % 77,5'inde sadece bacağın lateral kompartmanında, % 22,5'inde hem anterior hem lateral kompartmanlarda seyir göstermekteydi.

#### Sonuç

Bu çalışma, fetal dönemde nervus fibularis communis'in seyrini ve terminal motor dallarının giriş noktalarının yerini ortaya koymuştur. Umuyoruz ki, bu çalışma ileri çalışmalar için yararlı bir temel sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** nervus fibularis communis, fetüs, motor dallar, motor sinir giriş noktası, nervus fibularis superficialis

#### Abstract

##### Objective

The aim of this study was to describe the course of the common fibular nerve and its terminal branches with a special emphasis on the entry points of the motor branches on fetal cadavers.

##### Material and Methods

In this study, 200 limbs from 100 embalmed fetuses (54 males and 46 females) were studied. Location and the entry points of the motor of terminal branches of common fibular nerve were observed via dissection. The distances from bifurcation of common fibular nerve to the lateral epicondyle and lateral malleolus were measured. Distances between the entry points of the motor branches of the anterior and lateral muscles of the leg and lateral malleolus were measured. Furthermore, we examined the course of the superficial fibular nerve and measured the distance between the bifurcation level of superficial fibular nerve and the lateral malleolus.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** soneralbay@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 17.09.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.10.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.



## Results

We found that all parameters were increased with age during the fetal period ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between genders for any parameter ( $p > 0.05$ ). The difference in the number of the entry points of the motor branches among the anterior and lateral muscles of the leg was statistically significant. Superficial fibular nerve coursed only in the lateral compartment of the leg in 77.5% of the cases, and both in the anterior and lateral compartments in 22.5%.

## Introduction

The common fibular nerve (CFN) is one of two terminal branches of the sciatic nerve (1), it descends obliquely along the lateral side of the popliteal fossa to the fibular head. The nerve is medial to the biceps femoris and lies between its tendon and the lateral head of the gastrocnemius (2). The CFN then becomes palpable where it gets superficial and runs parallel to the tendon of biceps femoris, until the tendon attaches to the fibular head. The nerve wraps around the fibular neck; it is closely attached to the bone at this point (3). It then passes through the fibular tunnel, which is demarcated deeply by the aponeurosis of the soleus muscle, and superficially by a fibrous arch of two bands, deep one formed by the aponeurosis of the fibularis longus muscle (FLM), superficial one extending from the soleus to the fibularis longus (4). Within or after the fibular tunnel, the CFN divides into the superficial fibular nerve (SFN) with motor branches to the fibularis longus and the fibularis brevis muscles (FBM); and the deep fibular nerve (DFN), which innervates the tibialis anterior (TAM), extensor digitorum longus (EDLM), and extensor hallucis longus (EHLM) muscles in the extensor or anterior compartment of the leg (5). SFN pierces the superficial fascia in the lower third of the leg. The SFN descends further to the foot, where it divides into terminal branches, namely the medial dorsal cutaneous nerve (MDCN) and the intermediate dorsal cutaneous nerve (IDCN) (6). The above course and distribution are the textbook description of the nerve. However, the SFN may have different anatomical variations, which need to be taken into account during surgery (7). Thirty per cent of the nerve injuries in the lower limb are to the CFN (8). The CFN coursing at the lateral region of the proximal fibula is a "hot spot" in traumatology and reconstructive surgery (5). Given the high frequency of injury to the CFN, it is imperative to further clarify its anatomical course and branching patterns.

The aim of this study was to investigate the anatomy and variability of the branching pattern of the CFN, and define the location of the entry points of the terminal motor branches (MEP) of CFN on fetal cadavers.

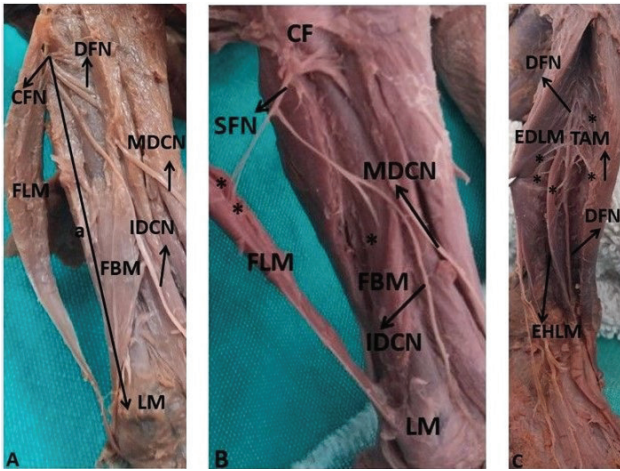
## Conclusion

The present study has revealed the course of common fibular nerve and location of the entry points of the motor branches of its branches during the fetal period. Hopefully, the present study will provide useful base for further studies.

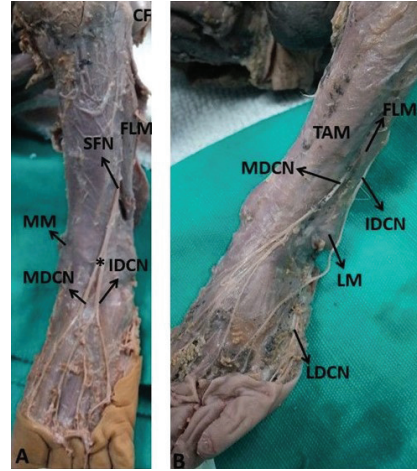
**Keywords:** common fibular nerve, fetus, motor branches, motor nerve entry point, superficial fibular nerve

## Material and Methods

We dissected the proximal fibular region, lateral and extensor compartments in 200 legs of 100 fetal cadavers (46 females and 54 males, ranging 19-40 weeks of gestation). The fetuses were embalmed in 10% formalin solution. Dissections were performed in the Department of Anatomy, Suleyman Demirel University Faculty of Medicine. Written consents from the families and approval from the Ethics Board of the Suleyman Demirel University Faculty of Medicine (11/19/2014, No:182) were obtained at the beginning of the study, prior to fetal dissections. The gestational ages of the fetuses were determined using biparietal diameter, head circumference, femur and foot length. Fetuses were divided into the following three groups according the gestational age: Group 1, 13–25 weeks (2nd trimester); Group 2, 26–37 weeks (3rd trimester) and Group 3, 38–40 weeks (full term). After the removal of the skin, the deep fascia of the leg was incised longitudinally and the trunk of the CFN was identified. The CFN was dissected from its emergence beneath the biceps femoris muscle to its DFN and SFN branches. Location of CFN and MEP of its terminal branches were revealed via dissection. The distances from bifurcation level of CFN to lateral malleolus and lateral epicondyle were measured (Figure 1A). Number of MEP to the FLM and FBM were noted, and distances between MEP of these muscles and lateral malleolus were measured (Figure 1B). Furthermore, the course of SFN was identified and distance between bifurcation level of SFN and lateral malleolus was measured. The number of MEP to the EDLM, EHLM and TAM were specified, and distances between MEP of these muscles and lateral malleolus were measured (Figure 1C). The mean of each parameter was computed according groups using SPSS 17.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The significance level was set at 0.05. The data with respect to groups were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. The variance (One Way ANOVA) was analyzed to compare the groups. Significance level was assessed with the Bonferroni correction. Student's t test was used for all cases to compare the gender and the right-left sides.



**Figure 1.** (A) The distances from bifurcation level of CFN to lateral malleolus and lateral epicondyle (B-C) MEP of lateral and anterior muscles of the leg (CFN: common fibular nerve, DFN: deep fibular nerve, MDCN: medial dorsal cutaneous nerve, IDCN: intermediate dorsal cutaneous nerve, FLM: fibularis longus muscle, FBM: fibularis brevis muscle, a: measured distance, CF: caput fibulae, SFN: superficial fibular nerve, TAM: tibialis anterior muscle, EDLM: extensor digitorum longus muscle, EHLM: extensor hallucis longus muscle, LM: lateral malleolus, \*: entry points of the motor branches to the leg muscles)



**Figure 2.** Course of SFN. (A) first group; SFN travels in the lateral compartment (B) second group; SFN travels both in the anterior and lateral compartment (MDCN: medial dorsal cutaneous nerve, IDCN: intermediate dorsal cutaneous nerve, LDCN: lateral dorsal cutaneous nerve FLM: fibularis longus muscle, SFN: superficial fibular nerve, TAM: tibialis anterior muscle, MM: medial malleolus, LM: lateral malleolus, \*: division point of SFN)

**Results**

The distances from bifurcation level of CFN to lateral malleolus and lateral epicondyle were increased with age during the fetal period ( $p < 0.05$ ). No statistically significant difference was found between genders ( $p > 0.05$ ) (Table 1). Number of MEP of the FLM, FBM, TAM, EHLM and EDLM were listed in Table 2. FLM had often 2 MEPs (63%, 59.6%, 56%, for the groups, respectively), FBM had 1 MEP (96.3%, 95.7%, 88%). Among the anterior leg muscles, TAM had 2 MEPs (74.1%, 81.3%, 80%), EHLM had 1 MEP (100%, 89.4%, 76) and EDLM had 2 MEPs (66.7%, 66%, 76%)

(Table 2). The distance between MEP of these muscles and lateral malleolus were increased with gestational age ( $p < 0.05$ ). No statistically significant difference was identified between genders ( $p > 0.05$ ) (Table 3).

We also focused on the course of the SFN. We studied the level at which SFN separated into MDCN and IDCN, in two different ways. In the first group we measured the distance from where SFN was branched from CFN and became superficial at the lateral malleolus (distance from its origin to lateral malleolus). Furthermore, we measured the distance from the division point of the SFN on dorsum of the foot to the lateral

**Table 1** The distances from bifurcation level of CFN to lateral malleolus and lateral epicondyle (mean (mm) ± SD).

Trimester	N	Lateral Malleolus		Lateral Epicondyle	
		Right	Left	Right	Left
2	26	37.62±4.91	37.80±4.73	12.67±3.60	12.34±3.37
3	49	50.18±6.95	50.34±7.20	18.62±3.77	19.16±3.87
Full Term	25	63.28±5.79	63.25±5.21	25.26±4.40	25.48±5.28

P < 0.05, differences between groups.

malleolus. These parameters increased with gestational age during ( $p < 0.05$ ) (Table 4). In this group, SFN traveled within the lateral compartment (Figure 2A). Number of this pattern was 40, 73 and 42 according to age groups, respectively. In the second group, the SFN was branched from the CFN in the deep fascia without becoming superficial, and MDCN and IDCN pierced the deep fascia of the leg individually in the lower leg (Figure 2B). In this group SFN traveled both in the anterior and lateral compartments of the leg. Number of cases in this group was 12, 25 and 8 according to age groups, respectively. We measured the distance from penetration point of MDCN and IDCN to lateral malleolus. These parameters increased with age during the fetal period ( $p < 0.05$ ) (Table 4).

### Discussion

The CFN and its superficial course in the lateral aspect of the proximal leg is a “hot spot” in traumatology

and reconstructive surgery. Iatrogenic nerve damage during osteosynthesis of the proximal tibia or correction osteotomies at the leg are followed by consecutive loss of sensory and “foot drop” syndromes (5). In the lower limb 30% of nerve injuries are to the common fibular nerve (9). Considering the high frequency and morbidity of CFN damage, the localization and the branching pattern of the nerve must be known more clearly. Although branching model of CFN is very important for surgeons and anatomists, few studies have been performed on fetuses (1). Our study is the first detailed study of the CFN during the fetal period. We hope that the study provides useful data for the improvement of the interventions to the CFN in the newborn.

CFN is divided into superficial and deep parts. DFN innervates the anterior leg muscles and terminates in a cutaneous branch between the first and second toes. SFN innervates two peroneal muscles and provides cutaneous innervations to the lateral portion of

**Table 2** Percentage of number of MEP of the FLM, FBM, TAM, EHLM and EDLM.

		FLM		FBM		TAM		EHLM		EDLM	
		Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
<b>Trimester 2 (N=26)</b>	<b>1 MEP (%)</b>	33.3	33.3	92.6	96.3	22.2	51.9	92.6	100	29.6	33.3
	<b>2 MEP (%)</b>	63	63	7.4	3.7	74.1	48.1	7.4	-	66.7	59.3
	<b>3 MEP (%)</b>	3.7	3.7	-	-	3.7	-	-	-	3.7	3.7
	<b>4 MEP (%)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.7
<b>Trimester 3 (N=49)</b>	<b>1 MEP (%)</b>	42.6	40.4	95.7	95.7	16.7	20.8	76.6	89.4	31.9	19.1
	<b>2 MEP (%)</b>	55.3	59.6	4.3	4.3	81.3	77.1	21.3	10.6	59.6	66
	<b>3 MEP (%)</b>	2.1	-	-	-	2.1	2.1	2.1	-	8.5	12.8
	<b>4 MEP (%)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.1
<b>Full Term (N=25)</b>	<b>1 MEP (%)</b>	52	44	88	80	12	36	72	76	24	24
	<b>2 MEP (%)</b>	48	56	12	20	80	64	24	20	60	76
	<b>3 MEP (%)</b>	-	-	-	-	8	-	4	4	16	-

$P > 0.05$  FLM  $\chi^2$ : 2.47 (right);  $\chi^2$ : 3.17 (left); FBM  $\chi^2$ : 1.49 (right);  $\chi^2$ : 6.40 (left), TAM  $\chi^2$ : 2.36 (right);  $\chi^2$ : 8.42 (left); EHLM  $\chi^2$ : 4.27 (right);  $\chi^2$ : 8.96 (left); EDLM  $\chi^2$ : 2.69 (right);  $\chi^2$ : 7.22 (left)

the leg below the knee. Peroneal neuropathy occurs is the most common neuropathy in the lower extremity. Typically, peroneal neuropathy involves the branches of both SFN and DFN that cause weakness of eversion, extension and dorsiflexion (10 - 12). Therefore, MEP of SFN and DFN are clinically important. When comparing the number of MEP of lateral and anterior leg muscles with other studies, our results were quite different (9, 11). Number of MEP to FLM was consistent with Lee et al.'s study; they studied on 43 legs and reported FLM has two MEP (53.8%) predominantly (11) (in our study 56%). However, number of MEP to FLM was reported as three in all cases (100%) in a study conducted by Reebye on 20 cadaver legs (9). In both studies, authors reported that FBM had two MEPs predominantly (53.8% and 90%) (9, 11); however, in our study we found FBM had 1 MEP in the great majority of the cases (88%). Moreover, Reebye stated that TAM, EHLM and EDLM had 3 MEPs (80%, 65% and 100%, respectively). However, we found that TAM had 2 MEP (80%), EHLM had 1 MEP (76%) and EDLM had 2 MEPs (76%) predominantly (Table 2). It is of clinical importance to be aware of the regional topography of the DFN within the proximal fibular compartment, especially regarding the distribution of its muscular branches, for instance while performing correction osteoto-

mies of the leg, osteosynthesis after knee fracture, or luxation and microsurgical fibular nerve reconstruction (5). Also, we measured the distance between MEP of these muscles and lateral malleolus (Table 3); however, no similar measurements were found in the literature for a comparison. Our study is the first detailed study about the location of MEP in this regard and we think that it will be beneficial for the protection of muscle and nerve function in related interventional procedures in newborns.

Also, we described the course of SFN. In the first group SFN traveled in the lateral compartment (77.5%). In the second group, SFN traveled both in the anterior and lateral compartments (22.5%). Our findings were consistent with other studies (7, 13 - 18) (Table 5). Knowing the variability and damage risk of SFN in the lateral or anterior compartment of the leg will be of considerable benefit to the clinicians in the lower extremity surgeon. In conclusion, this study revealed the anatomy and variability of the branching pattern of the CFN and SFN, also described anatomic location of the MEP of the anterior and lateral leg muscles on fetal cadavers. We hope that our study might be useful in future studies.

Table 3

Distances between MEP of the FLM, FBM, TAM, EHLM and EDLM and lateral malleolus (mean (mm)  $\pm$  SD).

Trimester	N	FLM		FBM		TAM		EHLM		EDLM	
		Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
2	26	31.69 $\pm$ 7.31	30.83 $\pm$ 7.46	23.94 $\pm$ 5.76	22.94 $\pm$ 5.63	30.71 $\pm$ 7.03	27.76 $\pm$ 5.69	24.56 $\pm$ 6.06	21.03 $\pm$ 5.58	29.83 $\pm$ 8.23	29.21 $\pm$ 8.34
3	49	41.95 $\pm$ 10.97	41.66 $\pm$ 10.57	30.86 $\pm$ 8.04	30.24 $\pm$ 8.77	36.84 $\pm$ 9.35	37.15 $\pm$ 8.75	27.34 $\pm$ 7.56	27.42 $\pm$ 8.05	37.61 $\pm$ 12.85	34.84 $\pm$ 12.94
Full Term	25	50.62 $\pm$ 10.55	47.95 $\pm$ 12.86	38.79 $\pm$ 9.17	38.55 $\pm$ 9.63	43.67 $\pm$ 9.35	42.98 $\pm$ 9.02	33.25 $\pm$ 9.49	33.52 $\pm$ 7.41	41.02 $\pm$ 14.99	40.93 $\pm$ 15.44

P < 0.05, differences between groups.

Table 4

Distance from where SFN was branched from CFN and became superficial at the lateral malleolus (distance from its origin to lateral malleolus); distance from penetration point of MDCN and IDCN to lateral malleolus (mean (mm)  $\pm$  SD).

Trimester	N	First Group				Second Group				
		SFN		Division Point		N	MDCN		IDCN	
		Right	Left	Right	Left		Right	Left	Right	Left
2	40	23.43 $\pm$ 7.31	21.25 $\pm$ 5.68	9.85 $\pm$ 4.63	10.42 $\pm$ 4.82	12	16.76 $\pm$ 3.73	16.20 $\pm$ 7.95	11.23 $\pm$ 4.18	12.69 $\pm$ 10.30
3	73	26.63 $\pm$ 6.75	25.81 $\pm$ 7.77	13.13 $\pm$ 3.90	12.41 $\pm$ 3.08	25	25.03 $\pm$ 6.80	24.13 $\pm$ 7.33	15.33 $\pm$ 5.26	16.54 $\pm$ 5.60
Full Term	42	30.83 $\pm$ 6.21	31.15 $\pm$ 7.41	16.42 $\pm$ 3.85	16.29 $\pm$ 2.97	8	29.64 $\pm$ 7.23	25.11 $\pm$ 1.19	18.47 $\pm$ 5.18	9.80 $\pm$ 3.24

P < 0.05, differences between groups.

Table 5 Comparison of course of SFN with other studies

Author	Year	Ant.-Lat. Compartment	Lat. Compartment
Adkison et al.[1]	1991	26%	73%
Barrett et al.[5]	2006	23%	77%
Solomon et al. [16]	2001	35%	64.7%
Uçerler et İkiz [17]	2005	-	63.3%
Apaydın et al. [4]	2008	23.7%	71%
Prakash et al. [13]	2010	28.3%	71.7%
Agthong et al.[2]	2008	28.2%	71.8%
Our study	2017	22.5%	77.5%

**Acknowledgments:** We declare that study design, data collection, data analysis and manuscript preparation of the study were carried out by the authors.

**Conflict of interest:** We declare that we have no conflict of interest with the organization that sponsored this research.

The abstract of the study was presented as a poster presentation in the 18. National Congress of Anatomy of the Turkish Society of Anatomy and Clinical Anatomy at September 25-27, 2017, Abant / TURKEY

## References

- Kurtoglu Z, Aktekin M, Uluutku MH (2006) Branching patterns of the common and superficial fibular nerves in fetus. *Clin Anat* 19:621-626. doi: 10.1002/ca.20235
- Watt T, Hariharan AR, Brzezinski DW, Caird MS, Zeller JL (2014) Branching patterns and localization of the common fibular (peroneal) nerve: an anatomical basis for planning safe surgical approaches. *Surg Radiol Anat* 36:821-828. doi: 10.1007/s00276-013-1242-x
- Ryan W, Mahony N, Delaney M, O'Brien M, Murray P (2003) Relationship of the common peroneal nerve and its branches to the head and neck of the fibula. *Clin Anat* 16:501-505. doi: 10.1002/ca.10155
- Gloobe H, Chain D (1973) Fibular fibrous arch. Anatomical considerations in fibular tunnel syndrome. *Acta Anat* 85:84-87
- Aigner F, Longato S, Gardetto A, Deibl M, Fritsch H, Piza-Katzer H (2004) Anatomic survey of the common fibular nerve and its branching pattern with regard to the intermuscular septa of the leg. *Clin Anat* 17:503-512. doi: 10.1002/ca.20007
- Pacha D, Carrera A, Llusa M, Permanyer E, Molona O, Morro R (2003) Clinical anatomy of the superficial peroneal nerve in the distal leg. *Eur J Anat* 1: 15-20
- Barrett SL, Dellon AL, Rosson GD, Walters L (2006) Superficial peroneal nerve (superficial fibularis nerve): the clinical implications of anatomic variability. *J Foot Ankle Surg* 45: 174-176. doi: 10.1053/j.jfas.2006.02.004
- Khan R, Birch R (2001) Latroperathic injuries of peripheral nerves. *J Bone Joint Surg Br* 83:1145-1148
- Reebye O. Anatomical and clinical study of the common fibular nerve (2004) Part 1: anatomical study. *Surg Radiol Anat* 26:365-370. doi: 10.1007/s00276-004-0238-y
- Kang PB, Preston DC, Raynor EM (2005) Involvement of superficial peroneal sensory nerve in common peroneal neuropathy. *Muscle Nerve* 31:725-729. doi: 10.1002/mus.20329
- Lee JH, Lee BN, An X, Chung RH, Kwon SO, Han SH (2011) Anatomic localization of motor entry point of superficial peroneal nerve to peroneus longus and brevis muscles. *Clin Anat* 24:232-236. doi: 10.1002/ca.21076
- Masakado Y, Kawakami M, Suzuki K, Abe L, Ota T, Kimura A (2008) Clinical neurophysiology in the diagnosis of peroneal nerve palsy. *Keio J Med* 57:84-89
- Adkison DP, Bosse MJ, Gaccione DR, Gabriel KR (1991) Anatomical variations in the course of the superficial peroneal nerve. *J Bone Joint Surg Am* 73: 112-114
- Agthong S, Huanmanop T, Sasivongsbhakdi T, Ruenkhwan K, Piyawacharapun A, Chentanez V (2008) Anatomy of the superficial peroneal nerve related to the harvesting for nerve graft. *Surg Radiol Anat* 30: 145-148. doi: 10.1007/s00276-007-0296-z
- Apaydın N, Basarir K, Loukas M, Tubbs RS, Uz A, Kinik H (2008) Compartmental anatomy of the superficial fibular nerve with an emphasis on fascial release operations of the leg. *Surg Radiol Anat* 30:47-52. doi: 10.1007/s00276-007-0284-3
- Prakash, Bhardwaj AK, Singh DK, Rajini T, Jayanthi V, Singh G (2010) Anatomic variations of superficial peroneal nerve: clinical implications of a cadaver study. *Ital J Anat Embryol* 115: 223-228
- Solomon LB, Ferris L, Tedman R, Henneberg M (2001) Surgical anatomy of the sural and superficial fibular nerves with an emphasis on the approach to the lateral malleolus. *J Anat* 199:717-723
- Uçerler H, İkiz AA (2005) The variations of the sensory branches of the superficial peroneal nerve course and its clinical importance. *Foot Ankle Int* 26:942-946. doi: 10.1177/107110070502601108

## EPİGALLOKATEŞİN-3- GALLAT UYGULAMASINA BAĞLI OLARAK KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE GENETİK VE EPİGENETİK OTOFAJİ REGÜLATÖRLERİNİN EKSPRESYON DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF EXPRESSION CHANGES OF GENETIC AND EPIGENETIC AUTOPHAGY REGULATORS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA CELLS DUE TO EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE TREATMENT

Çığır BİRAY AVCI, Bakiye GÖKER BAĞÇA

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

**Cite this article as:** Biray Avcı Ç, Göker Bağca B. Evaluation of expression changes of genetic and epigenetic autophagy regulators in chronic myeloid leukemia cells due to epigallocatechin-3-gallate treatment. Med J SDU 2019; 26(1): 57-66.

### Öz

#### Amaç

Kronik miyeloid lösemi, Bcr-Abl1 füzyon tirozin kinazının oluşumu ve aktivitesi ile tanımlanır. Füzyon proteinini hedefleyen inhibitörün keşfi sağ kalım oranlarında büyük artış meydana getirmiştir. Ancak bu inhibitöre karşı direnç gelişimi yeni terapi hedeflerinin belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Otofaji, güncel kanser araştırmalarında dikkat çekici bir iki yönlü hedeftir. Kanser hücrelerini stres koşullarına adapte etmeyi sağladığı için genellikle otofajinin inhibisyonu hedeflenmektedir. Epigallokateşin-3-gallat yeşil çayda bulunan temel bir fitokimyasaldır. mikroRNA'lar gibi epigenetik regülatörlerin üzerindeki etkinliği nedeniyle tedavide olduğu kadar hastaların beslenme önerilerinin düzenlenmesinde de önem taşımaktadır. Bu çalışmada bir flavanoid olan epigallokateşin-3-gallatın kronik miyeloid lösemi hücrelerinde otofajiyi düzenleyen genetik ve epigenetik faktörler üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

mikroRNA-mRNA etkileşimini değerlendiren veritabanları kullanılarak otofaji ilişkili genleri hedefleyen

mikroRNA'lar belirlenmiştir. 50 mikromolar Epigallokateşin-3-gallat uygulanan K-562 hücrelerinde gerçek zamanlı kantitatif PCR yöntemi kullanılarak otofaji ilişkili genlerin ve bu genleri hedefleyen mikroRNA'ların ekspresyon seviyeleri belirlenmiştir.

#### Bulgular

Epigallokateşin-3-gallat uygulaması K-562 hücrelerinde otofajinin pozitif regülatörü olan genlerin ekspresyon seviyesinde anlamlı azalışa, bu genleri hedefleyen mikroRNA'ların ekspresyon seviyelerinde ise anlamlı artışa neden olmuştur.

#### Sonuç

Elde edilen veriler doğrultusunda epigallokateşin-3-gallatın, kronik miyeloid lösemi hücrelerinde genetik ve epigenetik regülasyonla otofaji inhibisyonuna neden olduğu belirlenmiştir. Otofajinin çift yönlü mekanizması göz önünde bulundurulduğunda bu sonuç epigallokateşin-3-gallatın ilaç potansiyeli olma konusunda olduğu kadar hastaların beslenme şeklinde de önem taşıyan bir kimyasal olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Miyeloid Lösemi, miRNA, Otofaji

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: cbavci@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.10.2018• Kabul tarihi/Accepted Date: 06.11.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

## Abstract

### Objective

Chronic myeloid leukemia is characterized by the formation and activation of Bcr-Abl1 fusion tyrosine kinase. Discovery of the inhibitor which targets the fusion protein results in a significant increase in survival rates. However the development of resistance to the inhibitor necessitates determining new therapy targets. Autophagy is a remarkable dual target in recent cancer researches. It is usually aimed at inhibition of autophagy because autophagy allows cells to adapt to stress conditions. Epigallocatechin-3-gallate is a basic phytochemical found in green tea. The efficacy of epigenetic regulators, such as microRNAs, is important in the regulation of dietary recommendations as well as in treatment. In this study, it was aimed to investigate the effect of epigallocatechin-3-gallate, a flavanoid, on genetic and epigenetic factors regulating autophagy in chronic myeloid leukemia cells.

### Materials and Methods

microRNAs which are target autophagy-related ge-

nes have been identified using appropriate databases. Expression levels of autophagy-related genes and microRNAs targeting these genes were determined using real-time quantitative PCR method in 50 micromolar Epigallocatechin-3-gallate treated K-562 cells.

### Results

Epigallocatechin-3-gallate treatment resulted in a significant decrease and increase the expression levels of autophagy-related genes and microRNAs targeting these genes in K-562 cells, respectively.

### Conclusion

In the direction of the results, epigallocatechin-3-gallate was found to cause autophagy inhibition by genetic and epigenetic regulation in chronic myeloid leukemia cells. Considering the dual mechanism of autophagy, this result suggests that epigallocatechin-3-gallate is a chemical that is important for the nutrition of patients as well as its potential to be used as a drug.

**Keywords:** Chronic Myeloid Leukemia, miRNA, Autophagy

## Giriş

Kronik miyeloid lösemi (KML) t(9;22) translokasyonu sonucu oluşan Philadelphia kromozomu ile karakterize lösemi tipidir. Resiprokal t(9;22) translokasyonu sonucu 9q34.12'de bulunan ABL1 protoonkogeni ile 22q11.23'e lokalize BCR geninin füzyonu sonucu Bcr-Abl1 füzyon tirozin kinaz proteini kodlanmaktadır. Bu tirozin kinazın otofosforilasyonla anormal şekilde aktivasyonu, hücre döngüsünü ve canlılığını düzenleyen çok sayıda aşağı-akış ("downstream") yolağı aktive ederek KML fenotipine neden olmaktadır. 2001 yılında bu füzyon proteininin ATP bağlanan bölgesini hedefleyen birinci nesil tirozin kinaz inhibitörü (TKI) imatinibin kullanılmaya başlaması ile birlikte yaklaşık 5-7 yıl olan sağ kalım oranlarında ve hastaların hayat kalitesinde belirgin bir yükseliş meydana gelmiştir. Bununla birlikte zamanla TKI'ye karşı direnç meydana gelmesi yeni nesil TKI'lerinin geliştirilmesine ve aşağı-akış yollarını inhibe etme potansiyeli olan ürünlerin araştırılmasına yönelmiştir [1].

Hematolojik neoplazmları da içeren kanser tedavilerinin genel yaklaşımları arasında, anormal şekilde çoğalan hücrelerin seçici olarak ölüme yönlendirilmesi ilk sırada yer almaktadır. En iyi bilinen ve kanser araştırmalarında kendine en sık yer bulan programlı hücre ölüm tipleri apoptoz, nekroptoz ve otofajidir [2]. Otofaji

hücreyi ya da organizmayı besin kıtlığı, büyüme faktörlerinin yoksunluğu, hipoksi ya da hatalı veya işlevini kaybetmiş hücre içi materyaller gibi çeşitli stres koşullarına karşı koruyan, tek hücreli ökaryotlardan itibaren korunmuş katabolik bir süreçtir. Degrade edilecek olan materyalin içine alındığı otofagozomların lizozom ile füzyonu sonucu hücreye hem hammadde ve enerji temin edilir hem de hücre olası bir tehlikeden korunmuş olur. Bununla birlikte otofaji aynı zamanda tip II hücre ölümü olarak da işlev görmektedir. Özellikle kanserde bozulan apoptoz mekanizması otofajik hücre ölümünü daha cazip bir hedef haline getirmektedir. Otofajinin dual doğası nedeniyle pek çok hastalıkta olduğu gibi kanser araştırmalarında da otofajinin rolü hakkındaki tartışmalar sürmektedir [3].

Epigallokateşin-3- gallat (EGCG) yeşil çayda bulunan polifenoldür. Antioksidan etkisi üzerine yapılan çok sayıda çalışmanın yanı sıra son yıllarda antikanser etkinliği de vurgulanmaktadır. Çeşitli kanser tiplerinde apoptotik, antineoplastik, antimetastatik özellik gösterdiği belirlenmiş ve bu özellikleri düzenleyen genetik ve epigenetik mekanizmalar aydınlatılmaya başlamıştır [4].

MikroRNA'lar (miRNA) 18-22 nükleotit uzunluğunda protein kodlamayan (non-coding) kısa RNA'lardır. Protein kodlayan genlere ait transkriptlerin genellikle 3' UTR bölgeleri ile eşleşme gerçekleştirerek hedef genin susturulmasını sağlamaktadırlar. Protoonkogen- tümör

süpresör dengesinin sağlanmasında miRNA'lar son yıllarda önemli genetik araçlar olarak görülmekte ve özellikle hedefli kanser tedavilerinin geliştirilmesi konusunda yapılan çalışmalar artmaktadır [5].

Bu çalışmada, daha önce KML hücrelerinde apoptotik etkinliği ekibimiz tarafından gösterilen EGCG'nin ( $IC_{50}$ :50 $\mu$ M); otofaji ilişkili genlerin ve bu genlerin regülasyonunda rol alması muhtemel miRNA'ların ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkinliğini belirlemek temel amaçtır [6]. Bu amaçla, otofaji ilişkili genleri hedefleyen miRNA'ları uygun veritabanları aracılığıyla belirleyerek, gerçek zamanlı kantitatif PCR aracılığı ile hem genlerin hem de miRNA'ların ekspresyon seviyelerindeki değişimleri belirlendi. EGCG'nin KML hücrelerinde otofajinin temel regülatörü olan genlerin ekspresyon seviyelerinde belirgin azalmaya neden olduğunu saptandı. Bu regülasyonun ise bu genleri hedefleyen miRNA seviyelerindeki artışla uyumlu olması nedeniyle, EGCG'nin KML hücrelerinde hem genetik hem de epigenetik bir otofaji inhibitörü olma potansiyeli taşıdığını önermekteyiz.

## Gereç ve Yöntem

### miRNA-mRNA Etkileşimlerinin Belirlenmesi

Otofaji ilişkili mRNA'ları hedefleyen tahmini miRNA'lar TargetScanHuman 7.2 veritabanı kullanılarak belirlenmiştir. Bu veri tabanı hedef genlerin 3'UTR bölgeleri ile olgun miRNA'ların çekirdek dizilerinin eşleşme lokasyonlarını ve eşleşen dizi uzunluklarını göstermektedir. Çekirdek dizi eşleşmesine ek olarak miRNA'nın 3'UTR bölgesinin hedefle eşleşmesi, hedef transkriptin eşleşme bölgesinin yakınındaki AU içeriği, 3' UTR'den minimum uzaklık gibi 14 farklı parametreyi değerlendirerek olası eşleşmeleri sunmaktadır. TargetScanHuman 7.2 veri tabanı kullanılarak belirlenen potansiyel miRNA'lardan miRTarBase ve miRanda veri tabanları ve/veya güncel literatür verileri ile desteklenen miRNA'lar ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi amacıyla seçilmiştir.

### Hücre Kültürü ve Etken Maddenin Hazırlanması

K-562 (ATCC, ABD) hücreleri; %10 FBS (BioInd, İsrail), %1 L-Glutamin (BioInd, İsrail), %1 Penisilin-Streptomisin (BioInd, İsrail) içeren RPMI-1640 besiyeri (BioInd, İsrail) ile 37°C sıcaklık %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatörde kültüre edilmiş, deney için uygun hücre sayısına ulaşılan kadar hücrelerin üretimi gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin canlılığının kontrolü Tripan Mavis Solüsyonu (BioInd, İsrail) kullanılarak denetlenmiştir. EGCG (Sigma Aldrich, ABD) etken maddesi ddH<sub>2</sub>O içinde çözülerek 0.5M'lık stok solüsyon hazırlanmıştır. K-562 hücreleri 6 kuyucuklu hücre kültürü plakalarına 10<sup>6</sup> hücre/mL olacak şekilde ekilmiştir. Hücrelerin ekilmesinin ardından

final konsantrasyonu 50  $\mu$ M olacak şekilde EGCG etken maddesi hücrelere eklenmiştir. Etken madde içeren hücreler ve etken madde içermeyen kontrol hücreleri 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Tüm çalışma basamakları üç tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Gen ekspresyon değişimlerinin belirlenmesi

Hücrelerden total RNA ve miRNA izolasyonu sırasıyla RNeasy Mini Kit (Qiagen, Almanya) ve miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzole edilen total RNA ve miRNA örneklerinden komplementer DNA (cDNA) sırasıyla RT2 First Strand Kit (Qiagen, Almanya) ve miScript II RT Kit (Qiagen) kullanılarak sentezlenmiştir. Otofaji ilişkili PRKAA1, AKT1, MTOR, ULK1, VPS34, BECN1, UVRAG, AMBRA1, ATG9A, ATG9B, ATG5, ATG12, ATG16L1, ATG16L2, GABARAP, GABARAPL1, ATG3, ATG4A, ATG4B, ATG4C, ATG4D ve ATG7 genlerinin ve bu genleri hedefleme olasılığı bulunan miRNA'ların ekspresyon değişimlerinin belirlenmesi için seçilen primerleri içeren tasarım plakalar (Qiagen, Almanya) ve LightCycler 480 (Roche, İsviçre) gerçek zamanlı kantitatif PCR cihazı kullanılmıştır. mRNA ve miRNA ekspresyonlarının belirlenmesi için sırasıyla RT2 SYBR Green qPCR (Qiagen, Almanya) ve miScript SYBR Green (Qiagen, Almanya) mastermikserleri kullanım kılavuzunda belirtilen uygun sıcaklık döngülerinde uygulanmıştır. Kontrolde göre gen ekspresyon değişimleri 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup> yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılığın belirlenmesi için her biri üçer tekrardan oluşan kontrol-doza karşılaştırmasına Student's t-test uygulanmış, p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Otofaji ilişkili transkriptler miRNA'lar tarafından hedeflenmektedir

Otofaji ilişkili seçilen transkriptleri düzenleme potansiyeli TargetScanHuman 7.2 veritabanı kullanılarak belirlenen ve miRTarBase ve miRanda veritabanları ve/veya güncel literatür verileri ile valide edilen miRNA'lar Tablo 1'de gösterilmiştir.

K-562 hücrelerinde EGCG uygulaması sonucunda otofajinin temel indükleyicisi olan genlerin büyük çoğunluğunda anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (Kat değişimi >+2.00, p<0.05) (Bkz: Tablo 2).

K-562 hücrelerinde EGCG uygulaması sonucunda otofajinin temel indükleyicisi olan genleri hedefleyerek baskılayan miRNA'ların ekspresyon seviyelerinde anlamlı artış belirlenmiştir (Kat değişimi >+2.00, p<0.05) (Bkz: Tablo 3).



Tablo 1

Otofaji ilişkili transkriptleri hedefleyen miRNA'lar ve verilerin elde edildiği kaynaklar

Gen	miRNA	Targetscan	miRTarBase	miRanda	Literatür
PRKAA1	hsa-miR-130a-3p	x	x	x	
PRKAA1	hsa-miR-152-3p	x		x	
PRKAA1	hsa-miR-15a-5p	x	x	x	
PRKAA1	hsa-miR-424-5p	x	x	x	
PRKAA1	hsa-miR-497-5p	x	x	x	
PRKAA1	hsa-miR-607	x	x	x	
AKT1	hsa-miR-155-5p	x	x	x	
AKT1	hsa-miR-495-3p	x	x		Mao ve ark. [7]
MTOR	hsa-miR-128-3p	x	x	x	Chen ve ark. [8]
MTOR	hsa-miR-485-5p	x		x	Mou ve ark. [9]
MTOR	hsa-miR-96-5p	x			Ma ve ark. [10]
ULK1	hsa-miR-181a-5p	x		x	
ULK1	hsa-miR-181b-5p	x	x	x	
ULK1	hsa-miR-181c-5p	x	x	x	
ULK1	hsa-miR-181d-5p	x	x	x	
ULK1	hsa-miR-489-3p	x			Soni ve ark. [11]
PIK3C3	hsa-miR-129-5p	x	x		
PIK3C3	hsa-miR-98-5p	x	x	x	
BECN1	hsa-miR-129-5p	x	x		Chen X ve ark. [12]
BECN1	hsa-miR-199a-5p	x	x	x	
UVRAG	hsa-miR-125b-5p	x			Cao ve ark. [13]
UVRAG	hsa-miR-205-5p	x	x	x	
AMBRA1	hsa-miR-199b-3p	x		x	
AMBRA1	hsa-miR-485-5p	x	x		
AMBRA1	hsa-miR-7-5p	x			Capizzi ve ark. [14]
ATG9A	hsa-let-7a-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-let-7b-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-let-7c-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-let-7d-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-let-7e-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-let-7f-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-let-7g-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-let-7i-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-miR-15a-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-miR-199a-5p	x		x	
ATG9A	hsa-miR-202-3p	x	x	x	
ATG9A	hsa-miR-29a-3p	x	x		
ATG9A	hsa-miR-424-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-miR-497-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-miR-7-5p	x	x	x	
ATG9A	hsa-miR-98-5p	x	x		

Tablo 1  
Devamı

Otofaji ilişkili transkriptleri hedefleyen miRNA'lar ve verilerin elde edildiği kaynaklar

Gen	miRNA	Targetscan	miRTarBase	miRanda	Literatür
ATG5	hsa-miR-181a-5p	x	x	x	Yang ve ark. [15]
ATG5	hsa-miR-181b-5p	x			Wang ve ark. [16]
ATG12	hsa-let-7a-5p	x	x	x	
ATG12	hsa-let-7b-5p	x	x	x	Ham ve ark. [17]
ATG12	hsa-let-7c-5p	x	x	x	
ATG12	hsa-let-7d-5p	x	x	x	
ATG12	hsa-let-7e-5p	x	x	x	
ATG12	hsa-let-7f-5p	x	x	x	
ATG12	hsa-let-7g-5p	x	x	x	
ATG12	hsa-let-7i-5p	x	x	x	Zhang ve ark. [18]
ATG12	hsa-miR-107	x	x	x	
ATG12	hsa-miR-181b-5p	x			Wang ve ark. [16]
ATG12	hsa-miR-200b-3p	x	x		Pan ve ark. [19]
ATG12	hsa-miR-98-5p	x	x	x	
ATG16L1	hsa-let-7a-5p	x			Liguori ve ark. [20]
ATG16L1	hsa-let-7b-5p	x			Liguori ve ark. [20]
ATG16L1	hsa-miR-181a-5p	x			Liguori ve ark. [20]
ATG16L1	hsa-miR-181d-5p	x		x	
ATG16L1	hsa-miR-182-5p	x			Liguori ve ark. [20]
ATG16L1	hsa-miR-29a-3p	x			Xu ve ark. [21]
ATG16L1	hsa-miR-96-5p	x			Gan ve ark. [22]
GABARAP	hsa-miR-214-3p	x	x	x	Li ve ark. [23]
GABARAPL1	hsa-miR-155-5p	x	x	x	
GABARAPL1	hsa-miR-15a-5p	x	x	x	
GABARAPL1	hsa-miR-424-5p	x	x	x	
GABARAPL1	hsa-miR-497-5p	x	x	x	
ATG3	hsa-miR-155-5p	x	x	x	Etna ve ark. [24]
ATG4B	hsa-let-7b-5p	x	x	x	
ATG4B	hsa-miR-140-5p	x		x	
ATG4B	hsa-miR-214-3p	x		x	
ATG7	hsa-miR-181b-5p	x			Wang ve ark. [25]
ATG7	hsa-miR-210-3p	x	x		Wang ve ark. [25]
ATG7	hsa-miR-96-5p	x	x	x	Gan ve ark. [22]

EGCG K-562 hücrelerinde otofaji ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerini değiştirir.

Tablo 2

EGCG uygulanan K-562 hücrelerinde otofaji ilişkili genlerin ifade seviyelerinin kontrole göre kat değişimi ( $p < 0.05$ )

Gen Sembolü	Kontrole Göre Kat Değişimi	p Değeri
PRKAA1 (AMPK)	-3.92	0
AKT1	-2.42	0.000006
MTOR	-1.11	0.002538
ULK1	-2.18	0.000074
VPS34 (PIK3C3)	-3.46	0.000005
BECN1	-3.28	0.000001
UVRAG	-2.43	0.000009
AMBRA1	-3.76	0.000002
ATG9A	-3.95	0.000002
ATG9B	-2.52	0.000059
ATG5	-2.13	0.000002
ATG12	-3.76	0
ATG16L1	-2.22	0.000009
ATG16L2	-2.93	0.000007
GABARAP	-15.26	0
GABARAPL1	-2.43	0.000023
ATG3	-3.23	0
ATG4A	-3.49	0.000001
ATG4B	-9.73	0.000001
ATG4C	-13.95	0
ATG4D	-2.52	0.000002
ATG7	-10.94	0.000001

EGCG K-562 hücrelerinde otofaji regülatörü miRNA'ların ekspresyon seviyelerini düzenler

## Tartışma

Dual rolü ile otofaji, hücreyi hem hayatta tutan hem de ölüme yönlendiren kritik bir süreç olduğundan kanser tedavi hedefi olarak bu iki süreçten hangisinin potansiyel taşıdığı güncelliğini koruyan bir tartışma konusudur [26]. Bu tartışma KML'yi içeren hematolojik malignitelerde de sürmektedir. Otofaji indüksiyonunun tip II hücre ölümü aracılığıyla veya Bcr-Abl1 onkoproteininin degradasyonu ile lösemi tedavisinde kendine yer bulacağını öngören çalışmalar bulunmaktadır [27, 28]. Bu çalışmalarla çelişkili bir şekilde özellikle enerji kısıtlamasına bağlı olarak KML kök hücrelerinin oluşumu, dormansi ve ilaç direnci gibi konularda otofaji indüksiyonunun rol oynadığını gösteren çalışmalar da artmaktadır [29, 30]. Bu çalışmaların artışı da otofaji inhibisyonunun KML tedavisi için potansiyel bir strateji olarak görülmesini sağlamaktadır [31].

Yeşil çayda bulunan temel flavanoid olan EGCG'nin KML hücrelerinde hücre döngüsü genlerini etkilediği ve ayrıca KML hücrelerini apoptoza yönlendirdiği daha önceki çalışmamızda raporlanmıştır [6]. Bu iki yolak birbiriyle kimi zaman aynı yönlü kimi zaman ise zıt yönlü olacak şekilde sürekli etkileşim halindedir ve apoptoz ilişkili CASP3, CASP8, BAX, BAD, BCL-2 gibi kritik regülatör genler aynı zamanda otofaji basamaklarının da iki yönlü düzenlenmesinde görev almaktadır [32]. EGCG'nin farklı hücre tiplerinde apoptotik ve otofajik hücre ölümünü birlikte indüklediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [33, 34]. Bununla birlikte EGCG uygulamasına bağlı olarak indüklenen otofajinin hücre sağ kalımını destekleyerek apoptozu baskıladığı da pek çok çalışmada raporlanmıştır [35, 36]. Farklı kanser tiplerinde çalışılmış olmakla birlikte; EGCG'nin KML hücreleri üzerindeki otofajik etkinliği henüz belirlenmemiştir. EGCG gibi fitokimyasallar kanser çalışmalarında, genetik etkilerinin olduğu kadar beslenme gibi çev-

Tablo 3

EGCG uygulanan K-562 hücrelerinde otofaji ilişkili genlerin ifade seviyelerinin kontrole göre kat değişimi ( $p < 0.05$ )

Gen Sembolü	Kontrole Göre Kat Değişimi	p Değeri
hsa-let-7a-5p	4.25	0
hsa-let-7b-5p	10.60	0
hsa-let-7c-5p	7.93	0
hsa-let-7d-5p	9.40	0
hsa-let-7e-5p	4.40	0
hsa-let-7f-5p	4.68	0
hsa-let-7g-5p	6.36	0
hsa-let-7i-5p	8.49	0
hsa-miR-107	5.32	0
hsa-miR-125b-5p	8.30	0
hsa-miR-128-3p	3.63	0
hsa-miR-129-5p	10.45	0
hsa-miR-130a-3p	10.50	0
hsa-miR-140-5p	4.29	0
hsa-miR-152-3p	6.72	0
hsa-miR-155-5p	16.31	0
hsa-miR-15a-5p	3.30	0
hsa-miR-181a-5p	7.74	0
hsa-miR-181b-5p	8.44	0
hsa-miR-181c-5p	7.83	0
hsa-miR-181d-5p	26.38	0.000201
hsa-miR-182-5p	2.17	0
hsa-miR-199a-5p	12.68	0
hsa-miR-199b-3p	6.26	0
hsa-miR-200b-3p	8.83	0
hsa-miR-202-3p	10.79	0
hsa-miR-205-5p	13.24	0
hsa-miR-210-3p	3.16	0
hsa-miR-214-3p	11.17	0
hsa-miR-29a-3p	2.50	0
hsa-miR-424-5p	8.48	0
hsa-miR-485-5p	14.96	0
hsa-miR-489-3p	7.64	0
hsa-miR-495-3p	9.96	0
hsa-miR-497-5p	7.26	0
hsa-miR-607	16.58	0
hsa-miR-7-5p	2.17	0
hsa-miR-96-5p	2.94	0
hsa-miR-98-5p	9.23	0

resel faktörlerle düzenlenebilen epigenetik regülasyon potansiyellerinin de üstünde durulduğu moleküllerdir [37, 38]. Bu bağlamda çalışmamızda EGCG'nin KML hücrelerindeki otofajik regülasyonu, kritik otofaji regülatörü genler ve bu genlerin epigenetik düzenleyicileri üzerinden değerlendirilmiştir.

Otofaji yolağı temel olarak MTOR'un inhibisyonu ile aktive olmaktadır. Bu süreç çeşitli stres koşullarının varlığına bağlı olarak PRKAA1'in aktivasyonu sonucu AKT1 inhibisyonu ile tetiklenir [39]. EGCG'nin PRKAA1'in ekspresyon seviyesi üzerindeki hem inhibitör hem aktivatör etkisini gösteren yayınlar olmakla birlikte; AKT1/MTOR yolağını inhibe ettiği çeşitli kanser tiplerini içeren çalışmalarda gösterilmiştir [40, 41]. Otofajinin temel regülatörleri ilk kez mayalarda keşfedilen ve tüm ökaryotlarda korunmuş durumda bulunan Atg (autophagy-related protein) proteinleridir. Atg proteinleri diğer proteinlerle kompleksler oluşturarak, fagoforun nükleasyonundan otofagozomların lizozomlarla füzyonu sonucu otofagozomların oluşumuna ve hücre içi materyalin seçici olarak bu çift katlı veziküllerde sindirilmesine kadar tüm otofajik akışı yürütmektedir. Bir kaskad haline işlev gören Atg proteinlerinin eksikliği ya da defektleri otofajinin inhibisyonuna sebep olmaktadır [26]. Çalışmamızda EGCG uygulaması sonucunda hem otofaji aktivatörü olan PRKAA1 geninin hem de otofaji inhibitörü AKT1 ve MTOR genlerinin ifade seviyeleri sırasıyla 3.92, 2.42 ve 1.11 kat azalmış ve bu azalışlar belirtilen genleri hedefleyen miRNA'ların ekspresyon seviyelerindeki artışla desteklenmiştir. Bu durum bir çelişki gibi görülebilse de lösemi kök hücrelerinde otofajinin AKT1/MTOR yolağından bağımsız bir şekilde PRKAA1'in doğrudan Atg proteinleri ile etkileşim kurması ile indüklenebildiği raporlanmıştır [42]. Mayalardaki Atg1 geninin memelilerdeki homoloğu ULK1 geninin kodladığı Ulk1 proteini, Fip200, Atg13 ve Atg101 proteinleri ile kompleks oluşturarak PAS'tan (preautophagosomal structure ya da phagophore assembly site) fagoforun nükleasyonunu içeren başlangıç basamağını meydana getirir [43]. Çalışmamızda ULK1 geninin ekspresyon seviyesi EGCG uygulanan hücrelerde, EGCG uygulanmayan kontrol grubu hücrelerine göre 2.18 kat azalmış; ULK1 transkriptini hedefleyen hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-181d-5p ve hsa-miR-489-3p miRNA'larının ekspresyon seviyeleri ise 2 katın üzerinde artış göstermiştir. Nükleasyonun ardından membran trafiğinde rol oynayan Pi3k kompleksi vakuolar hedeflemeyi düzenler. Bu kompleks Vps34 (Pik3c3), Vps15 (Pik3r4), Becn1 (Atg6) ve Becn1'in pozitif düzenleyicisi Uvrag (Vps38) proteinlerinden ve veziküler taşınımında görevli Atg9 proteinlerinden oluşur [44]. Literatürde EGCG ile bu genlerin ifade seviyeleri hakkında detaylı veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda fagofor uzamasını düzenleyen otofajinin pozitif

regülatörlerinden VPS34, BECN1, UVRAG, AMBRA ATG9A ve ATG9B genlerinin ifade seviyeleri EGCG uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre sırasıyla 3.46, 3.28, 2.43, 3.76, 3.95 ve 2.52 kat azalmıştır. Pi3k kompleksini oluşturan proteinleri kodlayan genleri hedefleyen miRNA'ların ekspresyon seviyelerinde ise EGCG uygulanan grupta kontrole göre belirgin artış meydana gelmiştir. Kovalent bağlı Atg5-Atg12 konjugatı ve bu yapıya non-kovalent olarak tutunan Atg16 proteinlerinden oluşan kompleks fagoforun uzamasını takiben otofagozom oluşumunun tamamlanmasında ve membrana lipid konjugasyonunda görev almaktadır [45]. EGCG'nin kanser hücrelerinde ATG5'in ekspresyon seviyesini azaltarak otofajiyi inhibe ettiği ve tedavi etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir [46]. Bununla birlikte kanser hücrelerinde bu kompleksin diğer hücreleri üzerindeki EGCG etkinliği henüz tanımlanmamıştır. Çalışmamızda bu komplekse ait ATG5, ATG12, ATG16L1 ve ATG16L2 genlerinin ifade seviyelerinin sırasıyla 2.13, 3.76, 2.22 ve 2.93 azaldığı belirlenmiştir. Bu genleri hedefleyen hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7c-5p, hsa-let-7d-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-181d-5p, hsa-miR-182-5p, hsa-miR-200b-3p, hsa-miR-29a-3p, hsa-miR-96-5p ve hsa-miR-98-5p miRNA'larının ifade seviyeleri ise belirgin artış göstermiştir. Otofagozom olgunlaşması, kargo taşınması ve lizozomla füzyonunda, mayadaki Atg8'in ortologları olan Gabarap/Lc3 protein aileleri de görev almaktadır. Gabarap ve Gabarapl1 nükleasyon ve elongasyonu gerçekleştiren protein kompleksleriyle etkileşim kurmaktadır [47]. EGCG uygulamasının Atg8 ailesi üyeleri üzerindeki etkisi henüz net olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda ise EGCG uygulamasının lösemi hücrelerinde otofajinin zorunlu bileşenleri olan GABARAP ve GABARAPL1 genlerinin ifade seviyesini 15.26 ve 2.43 kat azalttığı belirlenmiştir. Bu ailenin epigenetik regülatörü olan hsa-miR-214-3p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-424-5p ve hsa-miR-497-5p ekspresyon seviyeleri ise belirgin artış göstermiştir. Atg4 ailesi, Atg3 ve Atg7 proteinleri, Atg8 ortologlarının otofagozom membranına konjugasyonuna aracılık etmektedir [48]. EGCG'nin bu genlerin ekspresyon seviyesi üzerindeki etkisini içeren çalışmalar olmakla birlikte bu ilişki net şekilde ortaya konmamıştır. Çalışmamızda ATG3, ATG4A, ATG4B, ATG4C, ATG4D ve ATG7 genlerinin ekspresyon seviyeleri 3.23, 3.49, 9.73, 13.95, 2.52 ve 10.94 kat azalma gösterirken bu genleri hedefleyen hsa-miR-155-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-140-5p, hsa-miR-214-3p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-210-3p ve hsa-miR-96-5p miRNA'larının ekspresyon seviyeleri ise belirgin artış göstermiştir.

Sonuç olarak, EGCG KML hücrelerinde otofajiyi düzenleyen temel genlerin ekspresyon seviyesini azalt-

maktadır. Bu ekspresyon azalışı otofaji ilişkili genleri hedefleyen epigenetik regülatörler olan miRNA'ların ekspresyon seviyelerindeki artışla uyumludur. Bu çalışma EGCG'nin KML hücrelerinde otofaji inhibisyonu sağlayabileceğini ortaya koyan ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. EGCG gibi diyet yoluyla vücuda alınan fitokimyasalların çeşitli kanser hücreleri üzerinde meydana getirdiği epigenetik düzenlenimlerin araştırılması tedavi seçeneklerinin yanı sıra hastaların diyet kontrolünde de önemli konulara ışık tutması bakımından önem taşımaktadır.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385:1447-1459.
2. Sun Y, Peng ZL. Programmed cell death and cancer. *Postgrad Med J*. 2009;85:134-140.
3. Yonekawa T, Thorburn A. Autophagy and cell death. *Essays Biochem*. 2013;55:105-117.
4. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2011;82:1807-1821.
5. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:509-524.
6. Goker B, Caliskan C, Onur Caglar H. et al. Synergistic effect of ponatinib and epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in chronic myeloid leukemia cells through altering expressions of cell cycle regulatory genes. *J BUON*. 2014;19:992-998.
7. Mao Y, Li L, Liu J, Wang L, Zhou Y. MiR-495 inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression by targeting Akt1. *Oncotarget*. 2016;7:51223-51236.
8. Chen PH, Cheng CH, Shih CM. et al. The inhibition of microRNA-128 on IGF-1-activating mTOR signaling involves in temozolomide-induced glioma cell apoptotic death. *PLoS One*. 2016;11:e0167096.
9. Mou X, Liu S. MiR-485 inhibits metastasis and EMT of lung adenocarcinoma by targeting Flot2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;477:521-526.
10. Ma Y, Yang HZ, Dong BJ, et al. Biphasic regulation of autophagy by miR-96 in prostate cancer cells under hypoxia. *Oncotarget*. 2014;5:9169-9182.
11. Soni M, Patel Y, Markoutsas E, et al. Autophagy, cell viability and chemo-resistance are regulated by miR-489 in breast cancer. *Mol Cancer Res*. 2018.
12. Chen X, Zhang Y, Shi Y, et al. MiR-129 triggers autophagic flux by regulating a novel Notch-1/ E2F7/Beclin-1 axis to impair the viability of human malignant glioma cells. *Oncotarget*. 2016;7:9222-9235.
13. Cao W, Qian G, Luo W, et al. miR-125b is downregulated in systemic lupus erythematosus patients and inhibits autophagy by targeting UVRAG. *Biomed Pharmacother*. 2018;99:791-797.
14. Capizzi M, Strappazzon F, Cianfanelli V, Papaleo E, Ceconi F. MIR7-3HG, a MYC-dependent modulator of cell proliferation, inhibits autophagy by a regulatory loop involving AMBRA1. *Autophagy*. 2017;13:554-566.
15. Yang J, He Y, Zhai N, Ding S, Li J, Peng Z. MicroRNA-181a inhibits autophagy by targeting Atg5 in hepatocellular carcinoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:388-396.
16. Wang L, Song LF, Chen XY, et al. MiR-181b inhibits P38/JNK signaling pathway to attenuate autophagy and apoptosis in juvenile rats with kainic acid-induced epilepsy via targeting TLR4. *CNS Neurosci Ther*. 2018.
17. Ham O, Lee SY, Lee CY, et al. let-7b suppresses apoptosis and autophagy of human mesenchymal stem cells transplanted into ischemia/reperfusion injured heart 7by targeting caspase-3. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:147.
18. Zhang J, Ma J, Long K, et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18.
19. Pan B, Feng B, Chen Y, et al. MiR-200b regulates autophagy associated with chemoresistance in human lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2015;6:32805-328520.
20. Liguori M, Nuzziello N, Licciulli F, et al. Combined microRNA and mRNA expression analysis in pediatric multiple sclerosis: an integrated approach to uncover novel pathogenic mechanisms of the disease. *Hum Mol Genet*. 2018;27:66-79.
21. Xu Y, Yang J, Li F, Lian G, Ouyang M. MiR-29a inhibited intestinal epithelial cells autophagy partly by decreasing ATG9A in ulcerative colitis. *Anticancer Drugs*. 2018.
22. Gan J, Cai Q, Qu Y, et al. miR-96 attenuates status epilepticus-induced brain injury by directly targeting Atg7 and Atg16L1. *Sci Rep*. 2017;7:10270.
23. Li X, Li Y, Fang S, Su J, et al. Downregulation of autophagy-related gene ATG5 and GABARAP expression by IFN- $\lambda$ 1 contributes to its anti-HCV activity in human hepatoma cells. *Antiviral Res*. 2017;140:83-94.
24. Etna MP, Sinigaglia A, Grassi A, et al. Mycobacterium tuberculosis-induced miR-155 subverts autophagy by targeting ATG3 in human dendritic cells. *PLoS Pathog*. 2018;14:e1006790.
25. Wang C, Zhang ZZ, Yang W, et al. MiR-210 facilitates ECM degradation by suppressing autophagy via silencing of ATG7 in human degenerated NP cells. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:470-479.
26. Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes Dev*. 2016;30:1913-1930.
27. Shinohara H, Taniguchi K, Kumazaki M, et al. Anti-cancer fatty-acid derivative induces autophagic cell death through modulation of PKM isoform expression profile mediated by bcr-abl in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett*. 2015;360:28-38.
28. He W, Ye X, Huang X, et al. Hsp90 inhibitor, BIB021, induces apoptosis and autophagy by regulating mTOR-Ulk1 pathway in imatinib-sensitive and -resistant chronic myeloid leukemia cells. *Int J Oncol*. 2016;48:1710-1720.
29. Mitchell R, Hopcroft LEM, Baquero P, et al. Targeting BCR-ABL-independent TKI resistance in chronic myeloid leukemia by mTOR and autophagy inhibition. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:467-478.
30. Ianniciello A, Dumas PY, Drullion C, et al. Chronic myeloid leukemia progenitor cells require autophagy when leaving hypoxia-induced quiescence. *Oncotarget*. 2017;8:96984-96992.
31. Lu Z, Xu N, He B, et al. Inhibition of autophagy enhances the selective anti-cancer activity of tigecycline to overcome drug resistance in the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36:43.
32. El-Khattouti A, Selimovic D, Haikel Y, Hassan M. Crosstalk between apoptosis and autophagy: molecular mechanisms and therapeutic strategies in cancer. *J Cell Death*. 2013;6:37-55.
33. Yuan CH, Horng CT, Lee CF, et al. Epigallocatechin gallate sensitizes cisplatin-resistant oral cancer CAR cell apoptosis and autophagy through stimulating AKT/STAT3 pathway and suppressing multidrug resistance 1 signaling. *Environ Toxicol*. 2017;32:845-855.
34. Irimie AI, Braicu C, Zanoaga O, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses cell proliferation and promotes apoptosis and autophagy in oral cancer SSC-4 cells. *Onco Targets Ther*. 2015;8:461-470.
35. Holczer M, Besze B, Zámbo V, Csala M, Bánhegyi G, Kapuy O. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Promotes Autophagy-De-

- pendent Survival via Influencing the Balance of mTOR-AMPK Pathways upon Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:6721530.
36. Kim SW, Moon JH, Park SY. Activation of autophagic flux by epigallocatechin gallate mitigates TRAIL-induced tumor cell apoptosis via down-regulation of death receptors. *Oncotarget*. 2016;7:65660-65668.
  37. Sethi S, Li Y, Sarkar FH. Regulating miRNA by natural agents as a new strategy for cancer treatment. *Curr Drug Targets*. 2013;14:1167-1174.
  38. Milenkovic D, Jude B, Morand C. miRNA as molecular target of polyphenols underlying their biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:40-51.
  39. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:107-132.
  40. Wang J, Man GCW, Chan TH, Kwong J, Wang CC. A prodrug of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) serves as a novel angiogenesis inhibitor in endometrial cancer. *Cancer Lett*. 2018;412:10-20.
  41. Liu S, Xu ZL, Sun L, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in human pancreatic cancer cells via PTEN. *Mol Med Rep*. 2016;14:599-605.
  42. Jang JE, Eom JI, Jeung HK, et al. AMPK-ULK1-Mediated Autophagy Confers Resistance to BET Inhibitor JQ1 in Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Clin Cancer Res*. 2017;23:2781-2794.
  43. Zachari M, Ganley G. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem*. 2017;61:585-596.
  44. Burman C, Ktistakis NT. Regulation of autophagy by phosphatidylinositol 3-phosphate. *FEBS Lett*. 2010;584:1302-1312.
  45. Matsushita M, Suzuki NN, Obara K, Fujioka Y, Ohsumi Y, Inagaki F. Structure of Atg5-Atg16, a complex essential for autophagy. *J Biol Chem*. 2007;282:6763-6772.
  46. Chen L, Ye HL, Zhang G, et al. Autophagy inhibition contributes to the synergistic interaction between EGCG and doxorubicin to kill the hepatoma Hep3B cells. *PLoS One*. 2014;9:e85771.
  47. Schaaf MB, Keulers TG, Vooijs MA, Rouschop KM. LC3/GA-BARAP family proteins: autophagy-(un)related functions. *FASEB J*. 2016;30:3961-3978.
  48. Tanida I, Sou YS, Minematsu-Ikeguchi N, Ueno T, Kominami E. Atg8L/Apg8L is the fourth mammalian modifier of mammalian Atg8 conjugation mediated by human Atg4B, Atg7 and Atg3. *FEBS J*. 2006;273:2553-2562.

## TARSAL TUNEL SENDROMU TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE CERRAHİ MÜDAHALE SONUÇLARININ İNCELENMESİ

### THE TREATMENT OPTIONS OF TARSAL TUNNEL SYNDROME AND THE RESULTS OF SURGICAL THERAPY

Kemal ERTİLAV<sup>1</sup>, Zeki Serdar ATAİZİ<sup>2</sup>, Serdar ERCAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Suleyman Demirel University, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D., Isparta

<sup>2</sup> Yunus Emre Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir

<sup>3</sup> Eskişehir Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir

**Cite this article as:** Ertilav K, Ataizi ZS, Ercan S. The Treatment Options Of Tarsal Tunnel Syndrome And The Results Of Surgical Therapy. Med J SDU 2019; 26(1): 67-71.

#### Öz

##### Amaç

Posterior tibial sinirin veya dallarının medial malleol ve retinaculum arasında tuzaklanması sonucu oluşan tarsal tunel sendromu en sık gözlenen periferik sinir nöropatilerinden biridir. Çalışmamızda kliniğimize tarsal tunel sendromu ile başvuran hastaların semptomlarında cerrahi tedavi öncesi ve sonrası bulgularında değişiklik olup olmadığı incelenmiştir.

##### Bulgular

Postoperatif VAS skorunun her iki cinste de preoperatif skorlara göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu izlendi. Ancak cinsiyetler arası sağ ve sol tuzaklanma arasında bir farklılık gözlenmedi. Etyolojik çeşitliliğin cerrahi tedavi sonuçlarına etkisi izlenmedi.

##### Sonuç

Tarsal Tunel Sendromu bulunan hastalara cerrahi tedavi sonrası semptomlarda anlamlı ölçüde düzelme olmaktadır. Diabet hastalığı olan hastalarda iyileşme daha geç izlenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tarsal Tunel Sendromu, tibial sinir, tuzak nöropati.

#### Abstract

##### Objective

The tarsal tunnel syndrome, caused by the entrapment of posterior tibial nerve and the branches, is one of the most common peripheral neuropathy. Our study has aimed to compare the differences between preoperative and the postoperative symptoms of patients who suffer the tarsal tunnel syndrome.

##### Results

It is observed that the postoperative VAS score was significantly less than the preoperative VAS scores in both sexes. However, there was no difference between the sexes in terms of VAS.

##### Conclusion

The symptoms of the tarsal tunnel syndrome decrease significantly after the surgical treatment. The recovery advances more gradually at the patients who has diabetes.

**Keywords:** Tarsal tunnel syndrome, tibial nerve, entrapment neuropathy

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sdrercn@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 14.09.2018• Kabul tarihi/Accepted Date: 06.11.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.



## Giriş

İlk kez Keck ve Lam tarafından bildirilen tarsal tunel sendromu, posterior tibial sinirin veya dallarının tarsal tunel adı verilen ve medial malleolusun posteriorunda bulunan fibro-osseöz bir oluk içinde tuzaklanması sonucu ortaya çıkan bir periferik sinir nöropatisidir (1–5). Tunel içinden posterior tibial sinirin yanı sıra posterior tibial arter, ven ve fleksör hallucis longus'un tendonları da geçer. Tarsal tunel anterior da tibia, lateralde talus ve calcaneus, medialde flexor retinaculum ile sınırlanmıştır.

Tuzaklanmanın derecesine göre semptomlar ayak bileğinin medialinden başlayıp tabana doğru yayılan ağrı, parestezi, dizestezi ve nadiren motor değişikliklerle seyrederek. Nadiren proksimale doğru yayılım gösterir. Uzun mesafe yürüme veya ayakta durma genellikle semptomları şiddetlendirebilir. Gangliyonlar, kemik deformiteleri, belirgin talokalkaneal kemik koalisyonu, venöz varis ve nöroma benzer semptomlar gösterdiği için tarsal tunel sendromu tanısı konması zordur. Tarsal tunel sendromu etyolojik açıdan incelendiğinde travma, tenosinovit, varikozitler, tenosiovitler ve yer kaplayan lezyonlar sebep olduğu görüldüğü, çoğu vakada neden idiopatikdir (6–10).

Tarsal tunel sendromu tanısı için x-ray grafileri, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve elektrofizyolojik testler kullanılmaktadır. Elektrofizyolojik testler içinde yaygın olarak motor sinir latensileri, motor ve duyuşal uyarılmış potansiyellerin amplitüdleri ve elektromiyogramlar tercih edilmektedir (11–13).

Tarsal tunel sendromu tedavi seçenekleri arasında konservatif takip, medikal tedavi ve cerrahi tedaviler bulunmaktadır. Çoğu yazar konservatif tedavilerin geçici fayda sağladığını düşünmektedir (14,15). Tarsal tunel sendromunun cerrahi tedavisinin başarı oranı yüksek olmasına rağmen, bazı vakalarda cerrahi sonrasında semptomlarda kısmi iyileşme ya da hiç iyileşme olmadığında görülmüştür (6,12,16). Çalışmamızda retrospektif olarak 2012-2017 yılları arasında kliniğimizde tarsal tunel sendromu tanısı alan ve tarsal tunel dekompresyon cerrahisi yapılan 29 hastanın prospektif olarak toplanan sonuçları değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza tarsal tunel sendromu tanısı ile başvuran ve en az 3 ay anti-inflamatuar ilaç tedavisi, fizik tedavi ve immobilizasyon önerilerine rağmen semptomlarında düzelme olmayan 29 hasta dahil edildi. Preoperatif tüm hastalar fiziksel muayene sırasında

arteriosklerotik obliterans açısından değerlendirildi. Ayırıcı tanıları ekarte edebilmek için kemik eklem patolojileri açısından direk x-ray grafileri, L5 ve S1 kök basısı açısından lomber MR görüntülemeleri ve elektrofizyolojik testler yapıldı. Tüm hastalardan önceden bilgilendirilmiş cerrahi onamları alındı ve aynı cerrahi teknik kullanılarak opere edildiler. Cerrahi uygulama sonrası minimum 7 ay, maximum 70 ay süre ile takip edildi. Postoperatif tedavi sonuçlarını değerlendirmek için hastaların subjektif verileri Visual Analog Score (VAS) ve modifiye edilmiş The American Orthopedic Foot and Ankle Score (AOFAS) kullanılarak değerlendirildi (17).

## Cerrahi Tedavi

Tarsal tünelin cerrahi olarak dekompresyonu, Singh ve arkadaşları tarafından tarif edilen standart teknikler kullanılarak gerçekleştirildi (18,19). Genel, spinal ve lokal anestezi yöntemleri önerilmesine rağmen vakalarımızda spinal anestezi tekniğini tercih edilmiştir (19). Medial malleolun posteriorunun 2 cm üstünden oblik olarak inferiora doğru 5-6 cm uzunluğunda cilt insizyon yapıldı. Fleksör retinakulum ortaya çıkana kadar yapılan cilt altı açılımından sonra tarsal tunel proksimal ucundan abductor pollicis kasının lateralinde bulunan distal uca kadar keskin diseksiyonla eksize edildi. Fleksör retinakulum diseksiyonu sonrası arteriyal pulsasyon yeterli olduğu gözlemlendiğinde tarsal tünelin dekompresyonu tamamlandı kabul edildi (6) (Şekil 1). Tüm hastalarda ayakta iskemi oluşturmaması için intraoperatif turnike kullanılmadı (6).

## Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 20 bayan 9 erkek hastadan oluşan 29 hastanın tamamı tek taraflı olarak opere edildi (11 hasta sağ, 18 hasta sol). Yaş aralığı 21 ile 84 arasındaydı. Fizik muayene sonucunda hastaların hepsinde etkilenen ayakta ağrı ve duyu bozukluğu şikayetinin yanı sıra Tinnel bulgusu pozitifti. Sistemik ek patolojiler açısından incelendiğinde 10 hastanın diabet hastalığı tesbit edildi. 3 hastada travma öyküsü hikayesi vardı (Tablo 1).

Postoperatif VAS skorunun her iki cinstede preoperatif skorlara göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu izlendi ( $P<0,001$ ). Ancak cinsiyetler arası bir farklılık gözlenmedi. (Şekil-2). Sağ ve Sol taraf tarsal tunel sendromu VAS değerleri karşılaştırıldığında, sağ ve sol taraf semptomlar değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmezken postoperatif VAS değerlerinin her iki tarafta da anlamlı bir şekilde düşük olduğu izlendi ( $P<0,001$ ) (Şekil 3). Etiyolojik olarak incelendiğinde 3 hastada nöropati nedeni travmaya bağlı iken diğer hastalarda idiopatik olduğu izlendi. Ancak etyolojiye

bağlı preoperatif ve postoperatif VAS skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı, cerrahi tedavi sonrası tamamında memnuniyet derecesinin yüksek olduğu görüldü. AOFAS skora göre elde edilen verilerde VAS skorları ile paralellik göstermekteydi. Preoperatif ağrı değerlendirmeleri ile postoperatif ağrıyı "ağrım geçti" olarak değerlendiren hastalar ile "değişmedi" olarak skorlayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P<0,001$ ) (Şekil 4).

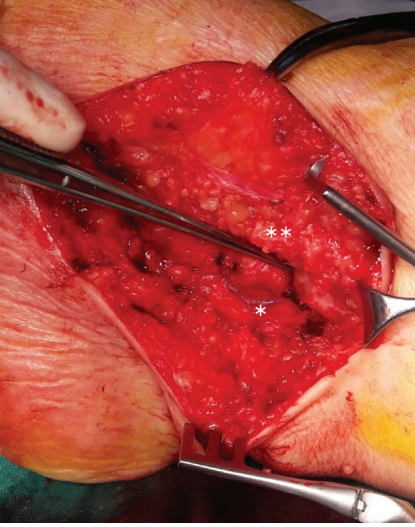
Diabet hastalığı olan hastalarda cerrahi tedavi sonrası semptomlarda düzelme erken dönemde görülmede uzun süre takiplerde iyileşmenin diabet olmayan hastalarla aynı düzeyde başarılı olduğu izlenmiştir.

### Tartışma

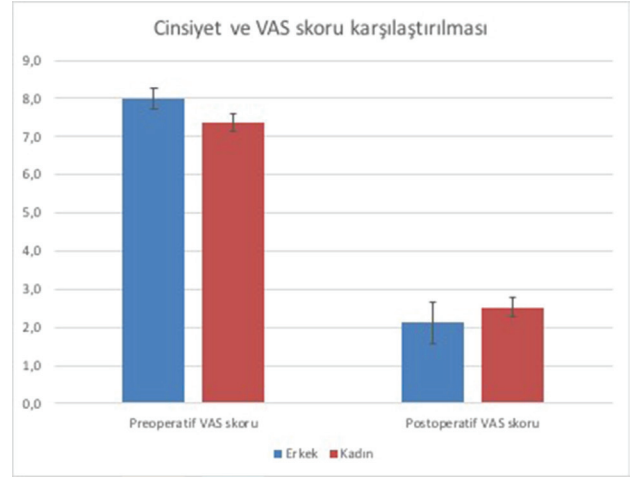
Tarsal tunel sendromu 1962'de ilk kez Keck ve Lam tarafından tanımlanmış olup anatomik olarak fleksör retinakulum, kalkaneus ve talusdan tarafından oluşturulan tarsal tunelde posterior tibial sinirin sıkışması ile

**Tablo 1** Hastaların demografik dağılımları

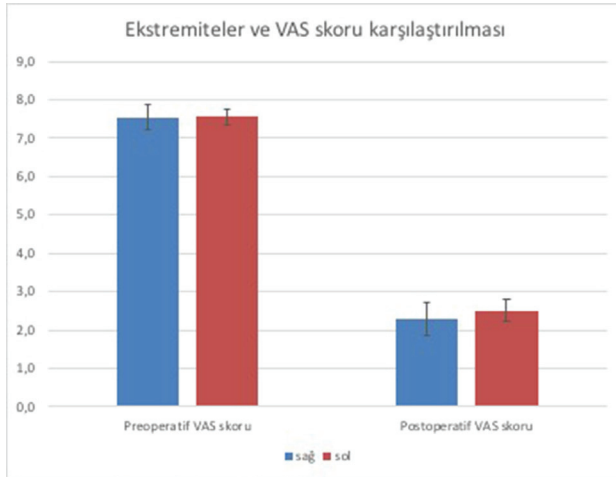
Hasta	Yaş	Cinsiyet	Diabet	Travma	Preoperatif VAS	Postoperatif VAS	Ağrı geçme süresi (Ay)	Takip Süresi
M S	59	E	+	-	8	1	1-2	70 ay
E C	56	K	-	-	7	2	1	69 ay
A T	84	E	+	-	9	1	3	68 ay
S Y	65	K	+	-	8	2	1	63 ay
D T	62	K	-	-	7	2	2	68 ay
N T	55	K	+	-	7	3	1	60 ay
Ş K	84	K	-	-	6	5	-	60 ay
N C	65	K	-	-	8	2	1-2	60 ay
Z E	62	K	+	-	9	2	2-3	52 ay
R Ü	68	K	-	-	5	4	-	50 ay
D G	40	K	-	-	8	2	1-2	48 ay
İ A	33	E	-	-	9	1	1	45 ay
S Ş	65	K	-	-	7	2	1	45 ay
Ş C	52	K	+	-	8	2	1	43 ay
B İ	66	E	-	-	7	4	-	36 ay
D G	34	K	-	-	6	2	1-2	35 ay
N A	74	K	+	-	8	5	3	34 ay
N G	62	K	-	-	8	2	2-3	34 ay
F Ö	67	K	-	-	7	4	-	31 ay
Ç B	49	E	-	+	8	2	3-4	25 ay
E Ş	44	K	-	-	8	2	0	23 ay
F B	44	K	-	-	6	4	-	24 ay
M Ö	80	E	+	+	8	5	-	18 ay
M O	72	K	-	-	9	1	1	15 ay
Ş A	81	K	+	-	8	1	1-2	15 ay
M K	57	E	-	-	7	2	1-2	24 ay
E A	54	K	+	-	7	2	3	23 ay
H Y	73	K	+	-	8	2	0	17 ay
M B	21	E	-	+	8	1	3	7 ay



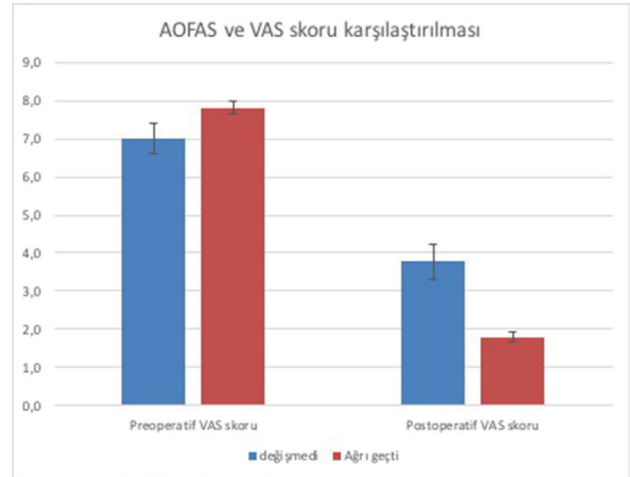
**Şekil 1.** Cerrahi lojda flexor retinaculum (\*\*) keskin diseksiyonu sonrası varikoz ven (\*) tesbit edildi.



**Şekil 2.** Preoperatif ve postoperatif VAS skorlarında kadın ve erkek hastalarda anlamlı bir fark olmamasına rağmen postoperatif ağrıda azalma olduğu izlendi.



**Şekil 3.** Tarsal tünel sendromu oluşumunda sağ ve sol ekstremiteler arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki ayakta cerrahi tedaviden olumlu sonuç elde edilmiştir.



**Şekil 4.** VAS skoru ve AOFAS bulguları benzerlik göstermektedir.

seyreden tuzaklanma sendromudur (4–6). Motor defisit daha az görülmekte olup genellikle ağrı, parestezi, dizestezi ile seyreden semptomlar gözlenir(6). Tarsal tünel sendromunun etiyolojik nedenleri arasında travma, venöz varisler, tenosinovit, yer kaplayan nöroma gibi lezyonlar, talokalkaneal kemik koalisyonu ve arka ayak deformitesini sayabilir. Ancak birçok durumda etiyoloji, idiyopattır(6,18). Etiyoloji açısından hastaları değerlendirmede ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, MRI ve elektrofizyolojik çalışmaların özellikle yer kaplayan lezyonları olan hastalarda tanısal olarak faydalı olduğu bildirilmiştir fakat idiyopatik tarsal tünel sendromunun tanısını koymak güçtür. Reichert ve ar-

kadaşlarının yaptığı çalışmada idiyopatik tarsal tünel sendromunun oranı %42 olarak bulunmuşlardır(17). Oh ve Meyer'in çalışmasında %17-43 vakada travma, tortios ven %17 oranında gözlemlenmişler(20). Bizim çalışmamızda 3 hastada Tarsal tünel sendromu travma sonrası geliştiği tesbit edildi. Oluşan travma hem direkt olarak posterior tibial sinir hasarlanmasına sebep olmuştu hem de 1 vakada oluşan scar dokusu ve cilt altı granülasyon dokusu ile bası oluşturmaktaydı. Travmanın erken döneminde medikal tedavi başlanmış, fakat hem semptomlarda hem de elektrofizyolojik olarak takiplerinde düzelme olmamasına rağmen cerrahi müdahale sonrası semptomların anlamlı olarak

azaldığı izlendi. 6 hastada ise tarsal tunnel sendromunun tortios ven dilatasyonu basısına bağlı geliştiği tesbit edildi. Bu hastalardan birinde medikal olarak tedaviye cevap vermeyen hiperglisemi öyküsü ve diabetik vasküler yetmezliklerinde olduğu anlaşıldı. Tarsal tunel sendromuna sebep olan tortis ven dilatasyonunda diabet komplikasyonu olabileceği ve diabetli hastaların fiziksel kontrolleri sırasında mutlaka tarsal tunel sendromunda değerlendirilmeye alınmalıdır. Diğer hastalarda etken idiopatikti.

Omurga cerrahisi sonrası özellikle ayak ve ayak bileğine doğru yansıyan ağrıların olması ilk olarak bel cerrahisi sonrası nüks eden ağrılar olarak değerlendirilse de Tarsal tunel sendromu mutlaka ekarte edilmelidir. Her ne kadar omurilik cerrahisi geçirmiş olsada ağrıları devam eden hasta grubu içinden üçte birinde Tarsal tunel sendromu olduğu bildirilmiştir(3).

Tarsal tunel sendromunun tedavi sonrası sonuçlarını değerlendirmek preoperatif değerlendirme kadar zordur. Elektrofizyolojik ölçümler ile tedavi başarısı ölçülebildiği gibi, hastaların ağrı skorlaması en önemli parametredir. VAS ve AOFAS ağrı skorlaması en sık kullanılan skorlama sistemidir. Tarsal tunel sendromu sebebi ile Posterior tibial sinirin, medial ve lateral plantar dallarının cerrahi dekompresyon sonrası ağrı değerlendirildiğinde hastaların %79-95'inde iyi sonuç verdiği bildirilmiştir(15,21). Cimino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta memnuniyeti açısından iyi sonuç alınan hasta oranı %69 olarak tespit edilmiştir(1). Reichert ve arkadaşlarının çalışmasındaki iyi sonuç oranı %71 olarak tespit etmişlerdir(11). Bizim sonuçlarımızda cerrahi müdahale sonrası tüm hastaların semptomlarında azalma izlenmiştir. Hastaların postoperatif takipleri sırasında elektrofizyolojik değerlendirilmelerinden elde edilen verilerde preoperatif değerlere göre cerrahi müdahalenin başarısını teyit etmektedir

## Sonuç

Çalışmamızda tarsal tunel sendromunun sahip hastaların değerlendirmesi ve klinik yaklaşımı açısından sonuçlarımızı paylaşmak istedik. 3 ay ilaç, fizik tedavi ve immobilizasyona rağmen semptomlarında düzelme olmayan hastalarda, cerrahi tedavi uygulandığında semptomlarda anlamlı ölçüde düzelme olmaktadır. Diabet hastalığı olan hastalarda uzun süre takip edilmesi gerekir ve cerrahi tedavinin başarı şansı yüksektir.

## Kaynaklar

1. Cimino WR. Tarsal tunnel syndrome: review of the literature. *Foot Ankle*. 1990 Aug;11(1):47-52.
2. Ahmad M, Tsang K, Mackenney PJ, Adedapo AO. Tarsal

- tunnel syndrome: A literature review. *Foot Ankle Surg*. 2012 Sep;18(3):149-52.
3. KIM K, ISU T, MORIMOTO D, SASAMORI T, SUGAWARA A, CHIBA Y, et al. Neurovascular Bundle Decompression without Excessive Dissection for Tarsal Tunnel Syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(11):901-6.
4. Keck C. The tarsal-tunnel syndrome. *J Bone Jt Surg*. 1962;44:1354-5.
5. LAM SJ. A tarsal-tunnel syndrome. *Lancet (London, England)*. 1962 Dec;2(7270):1354-5.
6. Kohno M, Takahashi H, Segawa H, Sano K. Neurovascular decompression for idiopathic tarsal tunnel syndrome: technical note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jul;69(1):87-90.
7. Takakura Y, Kitada C, Sugimoto K, Tanaka Y, Tamai S. Tarsal tunnel syndrome. Causes and results of operative treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Jan;73(1):125-8.
8. Gould N, Alvarez R. Bilateral tarsal tunnel syndrome caused by varicosities. *Foot Ankle*. 1983;3(5):290-2.
9. Matricali B. Tarsal tunnel syndrome caused by ganglion compression. *J Neurosurg Sci*. 1980;24(3-4):183-5.
10. Park TA, Del Toro DR. The medial calcaneal nerve: anatomy and nerve conduction technique. *Muscle Nerve*. 1995 Jan;18(1):32-8.
11. Reichert P, Zimmer K, Wnukiewicz W, Kulinski S, Mazurek P, Gosk J. Results of surgical treatment of tarsal tunnel syndrome. *Foot Ankle Surg*. 2015 Mar;21(1):26-9.
12. Kaplan PE, Kernahan WTJ. Tarsal tunnel syndrome: an electrodiagnostic and surgical correlation. *J Bone Joint Surg Am*. 1981 Jan;63(1):96-9.
13. Oh SJ, Arnold TW, Park KH, Kim DE. Electrophysiological improvement following decompression surgery in tarsal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1991 May;14(5):407-410.
14. Jackson DL, Haglund B. Tarsal tunnel syndrome in athletes. Case reports and literature review. *Am J Sports Med*. 1991;19(1):61-5.
15. Pfeiffer WH, Cracchiolo A 3rd. Clinical results after tarsal tunnel decompression. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Aug;76(8):1222-30.
16. Ferraresi S, Leidi P, Leidi M, Ubiali E, Bortolotti G, Cassinari V. Tarsal tunnel syndrome. Report of a case and review of clinical and surgical aspects. *Ital J Neurol Sci*. 1992 Feb;13(1):47-51.
17. Reichert P, Zimmer K, Wnukiewicz W, Kuliński S, Mazurek P, Gosk J. Results of surgical treatment of tarsal tunnel syndrome. *Foot Ankle Surg*. 2015;21(1):26-9.
18. Singh SK, Wilson MG, Chiodo CP. The surgical treatment of tarsal tunnel syndrome. *Foot*. 2005;15(4):212-6.
19. Knobloch K, Gohritz G, Vogt PM. [Surgical decompression of the lower leg in painful diabetic polyneuropathy]. *Oper Orthop Traumatol*. 2012 Feb;24(1):74-9.
20. Oh S, Meyer R. Entrapment neuropathies of the tibial nerve. *Neurol Clin*. 1999;17:593-615.
21. Baba H, Wada M, Annen S, Azuchi M, Imura S, Tomita K. The tarsal tunnel syndrome: evaluation of surgical results using multivariate analysis. *Int Orthop*. 1997;21(2):67-71.

## ROBOT YARDIMLI PARSİYEL NEFREKTOMİ: İLK 56 HASTAMIZDA CERRAHİ TEKNİK VE ONKOLOJİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

### ROBOT-ASSISTED PARTIAL NEPHRECTOMY: EVALUATION OF SURGICAL TECHNIQUE AND ONCOLOGICAL OUTCOMES OF OUR FIRST 56 PATIENTS

Ekrem İSLAMOĞLU, Çağatay ÖZSOY, Kaan KARAMIK, İbrahim EROL, Mutlu ATEŞ, Murat SAVAŞ  
S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Cite this article as:** İslamoğlu E, Özsoy Ç, Karamik K, Erol İ, Ateş M, Savaş M. Robot-assisted Partial Nephrectomy: Evaluation of Surgical Technique and Oncological Outcomes of Our First 56 Patients. Med J SDU 2019; 26(1): 72-79.

#### Öz

#### Amaç

Kliniğimizde böbrek tümörü nedeniyle robot yardımcı parsiyel nefrektomi (RYPN) yapılan ilk 56 hastamızda cerrahi teknik ve onkolojik sonuçların değerlendirilmesi.

#### Materyal ve Metod

Mart 2015 ile Şubat 2018 tarihleri arasında RYPN yapılan 56 hastanın prospektif olarak toplanan verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Preoperatif kan parametrelerinde hemogloblin, serum üre/kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri bakıldı. Perioperatif parametrelerde; ameliyat ve iskemi süreleri ile kan transfüzyonları kaydedildi. Postoperatif olarak hemogloblin değerleri ve patolojik sonuçlar incelendi.

#### Bulgular

Yaşları ortalama 59 yıl (32-84) olan 44 erkek ve 12 kadın hastaya transperitoneal yaklaşımla RYPN uygulandı. Ortalama tümör çapı 3.8 cm (1.5-8) olan 27 sağ, 29 sol renal ünite opere edildi. Ortalama operasyon süresi 151 dk (90-250), ortalama sıcak iskemi süresi 24.5 dk (18-35), ortalama kan kaybı 63 ml (25-100) idi. Bir hastada (% 1.7) transfüzyon gerektiren perirenal hematoma gözlemlendi. Hiçbir hastada açık cerrahiye dönülme ihtiyacı olmadı ve hiçbir hastada nefrektomi gerekmedi. Sekiz hastada pelvikaliksiyel sistem açıldığı için onarım yapıldı ancak hiçbirisine üreteral stent yerleştirme ihtiyacı duyulmadı. Böbrekteki kitlelerin %

78.5'i primer renal hücreli karsinom olarak raporlandı ve 4 hastada (% 9.0) cerrahi sınır pozitif olarak belirtildi. Hastaların ortalama takip süresi 13(4-36) aydı ve hiçbir hastada lokal rekürrens ya da uzak metastaz görülmedi. Hiçbir hastada insizyonel herni gibi geç dönem komplikasyon izlenmedi.

#### Sonuç

RYPN, iyi seçilmiş evre 1 böbrek tümörlerinde güvenle uygulanabilen bir cerrahi yöntemdir. Cerraha sağladığı suture atma kolaylığı ve hareket serbestliği sayesinde sıcak iskemi süresini makul düzeylerde tutarak, öngörülen onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara, düşük morbidite ile ulaşılmasını sağlar.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek tümörü, robotik cerrahi, parsiyel nefrektomi

#### Abstract

#### Objective

To evaluate the surgical technique and oncologic results of our first 56 patients who underwent robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) for kidney tumor in our clinic.

#### Materials and Methods

Prospectively collected data from 56 patients who underwent RAPN between March 2015 and February 2018, was retrospectively analyzed. Hemoglobin,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: meislamoglu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 06.07.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.08.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

serum urea/creatinine and liver function tests were evaluated in preoperative blood parameters. In perioperative parameters; surgery and ischemic times and blood transfusions were recorded. Hemoglobin values and pathological results were analyzed postoperatively.

## Results

RAPN was applied to 44 male and 12 female patients with a mean age of 59 years (32-84) with the transperitoneal approach. There were 27 right and 29 left renal units with a mean tumor diameter of 3.8 cm (1.5-8). Mean duration of operation was 151 min (90-250), mean warm ischemia time was 24.5 min (18-35) and mean blood loss was 63 ml (25-100). In one patient (1.7%) a perirenal hematoma requiring transfusion was observed. None of the patients needed to convert to open surgery and none of the patients needed nephrectomy. Eight patients underwent repair due to the opening of the pelvicalyceal system, but no urete-

ral stenting was needed. Pathologically, primary renal cell carcinoma was reported in 78.5% of the masses in the kidney and the surgical margin was positive in 4 patients (9.0%). The mean follow-up period of the patients was 13 months (4-36) and no local recurrence or distant metastasis was observed in any patient. No late complications such as an incisional hernia were observed in any patient.

## Conclusion

RAPN is a safe surgical procedure for well-selected stage 1 renal tumors. With the ease of suturing and freedom of movement provided by robotic system, the warm ischemia time is kept at reasonable levels, ensuring predicted oncologic and functional outcomes with low morbidity.

**Keywords:** Partial nephrectomy, renal mass, robotic surgery

## Giriş

Ülkemizde 2009 yılında yapılan kanser istatistiklerine göre, böbrek tümörleri erişkinlerde görülen kanserlerin % 2-3'ünü oluşturmaktadır (1). Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ve teknolojik gelişmelerle birlikte, 4 cm'den küçük böbrek tümörlerinin tanı koyulma sıklığı artmıştır (2). Erken evrede yakalanan hasta sayısı arttıkça, nefron koruyucu cerrahi olarak parsiyel nefrektomi (PN) yaygınlaşmış ve uzun dönem onkolojik sonuçlarının radikal nefrektomiyle aynı olduğu, fonksiyonel sonuçlarınsa daha iyi olduğu gösterilmiştir (3-5). Özellikle; bilateral böbrek tümörü olma ihtimali bulunan Von Hippel Lindau, Birth-Hogg-Dube ve herediter papiller renal hücreli kanser sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda, soliter böbrek tümörlerinde ve eşlik eden hastalıkların diğer böbreğin fonksiyonunu tehlikeye attığı durumlarda, PN tercih edilmelidir (6).

Yakın zamana kadar, açık cerrahi PN için altın standart olarak kabul edilmiş olsa da minimal invazif cerrahi metodların popülaritesi giderek artmaktadır (7). Saf laparoskopik PN (LPN) ve robot yardımcı PN (RYPN), tecrübeli ellerde onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından güvenilirliklerini ispat etmişlerdir (8-10). Başlıca avantajları; daha az postoperatif ağrı, daha az peroperatif kanama, daha kısa iyileşme dönemi, daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve daha kozmetik olmasıdır. Saf LPN için uzun bir öğrenme eğrisi vardır ve tümör yatağının dikilip renorafi sütürlülerinin atılması cerrahi en çok zorlayan kısım olarak tarif edilir (11). Robotik cerrahinin; sütür atmayı kolaylaştıran, el bileğinin ha-

reketlerini taklit edebilen enstrümanları ve sağladığı üç boyutlu görüntü ile PN laparoskopik olarak daha kolay uygulanabilir hale gelmiştir (12). RYPN için de açık cerrahideki prensipler geçerlidir. Bunlardan en önemlileri; ana vasküler yapıların kontrolü, tümörün güvenli bir sınır ile rezeksiyonu, sınırlı sıcak iskemi süresi, kanama kontrolü, toplayıcı sistemin onarılması ve böbrek parankiminin yaklaştırılmasıdır.

Bu çalışmamızda, kliniğimizde RYPN uygulanan ilk 56 hastamızın cerrahi, onkolojik sonuçlarını değerlendirdik ve cerrahi tekniğimizi anlattık.

## Materyal ve Metod

Kliniğimizde Mart 2015 ile Şubat 2018 tarihleri arasında RYPN yapılan 56 hastanın prospektif olarak toplanan verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Tüm hastaların ameliyat öncesi ayrıntılı öyküsü alınıp fizik muayeneleri yapıldı, batin cerrahisi öyküsü sorgulandı. Her hastanın; tümör görüntülemesi için kontrastlı üst batin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR), akciğer değerlendirmesi için de kontrastlı toraks BT değerlendirmesi mevcuttu. Ameliyatlar laparoskopik PN tecrübesi olan iki cerrah tarafından gerçekleştirildi. Preoperatif kan parametrelerinde hemoglobin, serum üre/kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri bakıldı. Perioperatif parametrelerde; ameliyat ve iskemi süreleri ile kan transfüzyonları kaydedildi. Ameliyat süresi, ilk insizyondan son sütür atılana kadar olan süre; iskemi süresi de renal artere bulldog klempin yerleştirilmesi ve açılması arasındaki süre olarak tarif edildi. Postoperatif olarak hemoglobin

değerleri ve patolojik sonuçlar incelendi. Patolojik evreleme 1997 TNM sınıflamasına göre yapıldı.

Ameliyatlara ait veriler ve komplikasyonlar prospektif olarak veritabanına kaydedildi. Her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam formları alındı ve çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde yürütüldü. Retrospektif verileri de içerdiğinden etik komite izni alınmadı.

### Cerrahi Teknik

Hastalar genel anestezi altında, flank pozisyonda ve 45° yana eğilerek konumlandırıldı. Şekil 1'de gösterildiği gibi ameliyat masası hiperekstansiyona alınarak robot kolları için çalışma alanı arttırıldı. Tüm ameliyatlarda transperitoneal yaklaşım ve 4 kollu da Vinci XI robotik sistemi kullanıldı. Rektus kasının lateralinden Veress iğnesiyle girilerek pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra ilk olarak 8 mm kamera portu yerleştirildi. Üç robotik çalışma portu (8 mm) ve bir asistan portu da (12 mm) direkt görüş altında Şekil 2 'de gösterildiği gibi yerleştirildi. Tümörün hangi böbrekte olduğu ve lokalizasyonuna göre asistan portuyla dördüncü robotik çalışma portunun yerleşimi farklılıklar gösterdi. Karın içi basınç 12-15 mm Hg olacak şekilde ayarlandı. Sonrasında da Vinci XI robotik sistem hastanın sırt bölgesinden yanaştırılarak robotik kollar hastanın önünden portlara kenetlendi. Asistan cerrah hastanın ön-yan bölgesinde durarak robotik enstrümanların değiştirilmesi, aspiratör kullanımı, sütür materyalinin verilmesi, Hem-o-Lok veya Weg kliplerin yerleştirilmesinde görev aldı. Tüm ameliyatlarda, operasyon boyunca 30 derece optik kullanıldı.

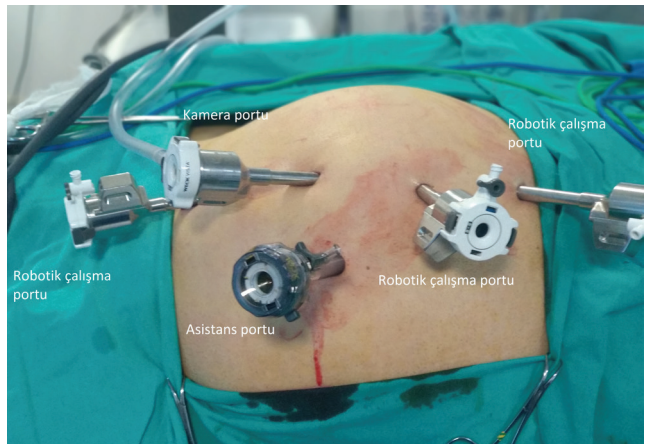
İlk olarak aynı taraftaki kolon Toldt hattından monopolar koterle ayrılarak mediale deviyeye edildi, hepatorenal veya splenorenal ligaman serbestleştirildi. İkinci basamak renal hilusun kontrolü ve renal arter

ile venin diseksiyonuydu. Gerotanın bütünlüğü korunarak serbestlenen arter ve ven vasküler teyple asıldı. Sonrasında, tümörün üzerini kapatan yağ dokusu haricindeki perinefrik yağ dokusu kapsül üzerinden serbestlendi ve subkapsüler bölgeye girmemek için özen gösterildi. Tümör ve üzerindeki yağlı dokunun 5-10 mm yakınından, güvenli bir sınır bırakacak şekilde, normal böbrek parankimini de içine alacak şekilde monopolar koterle işaretlendi. Takiben asistans portundan yerleştirilen bulldog klempler ile önce renal arter sonra renal ven klemlendi ve sıcak iske mi süresi kaydedildi. Tümör, açık cerrahi prensiplerine uygun şekilde soğuk makas ile eksize edilip sıvı geçirmez Endobag kese içine koyulup cerrahi alan dışında bir yere yerleştirildi. Tümör eksizeyonu bitince üç numaralı robot kolundaki makas portegü ile değiştirildi. Tümör yatağı; toplayıcı sistem ve vasküler yapılarda açıklık olup olmadığı kontrol edilerek, Şekil 3'de gösterildiği gibi arkasına Hem-o-Lok klip yerleştirilmiş, kendinden dikenli sütür materyali 3/0 V-Loc ile dikildi. Sütür materyalinin başına ve sonuna yerleştirilen Hem-o-Lok klipler ve V-Loc sütürün kendi dikenli yapısı, dikiş materyalinin kaymasını engelleyip gerginliğin devam etmesini sağladı. Takiben, böbrek parankimini yaklaştırmak için Hem-o-Lok kliplerle sabitlenen 2/0 Vicryl dikiş materyali kullanıldı ve Şekil 4'de gösterildiği gibi renorafi tamamlandı. Böbrek parankimi dışına karşılıklı yerleştirilen bu klipler, hem sütürün parankimi yırtmasını engelledi hem de gerginliğin korunmasını sağladı. Bulldog klemplerin açılmasını takiben Gerota fasyası kapatıldı ve kolon orijinal pozisyonuna yerleşecek şekilde dikildi. Vakumsuz bir dren yerleştirildi ve kamera port insizyonu genişletilerek spesmen vücut dışına alındı.

Hastalardan ameliyat sonrası, hemogram ve kan biyokimyası alındı. Postoperatif birinci günde mobilize edilen hastalarda, bağırsak seslerine göre erken dö-



**Şekil 1.** RYPN için hasta pozisyonu; 45° yan eğimle arkadan desteklenmiş flank pozisyonu, ameliyat masası hiperekstansiyonda.



**Şekil 2.** Sağ böbrek alt pol tümörü için port yerleşimleri.

nemde oral beslenmeye geçildi. Dren 100 cc altına düştüğünde vasfı gözönüne alınarak çekildi. Hasta takiplerinde 3. ayda ultrasonografi ve 6 aylık periyodlarla 2 yıl boyunca kontrastlı BT çekildi. Her hasta vizitesinde böbrek fonksiyon testleri kontrol edildi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmamız, böbrek tümörü hastalarında RYPN sonuçlarımızın retrospektif analizini içermekte olup, istatistiksel analiz gerektiren veri grupları olmaması nedeni ile herhangi bir istatistiksel analiz yapılmamıştır. Sayısal değerler ortalama, ve minimum-maksimum değerler olarak verildi. Kategorik değerler sayı ve yüzde olarak gösterildi.

### Bulgular

Hastaların demografik bilgileri ve preoperatif tümör karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hiçbir hastada senkronize bilateral böbrek tümörü veya daha önce böbrek girişi öyküsü yoktu. Peroperatif bulgular ve komplikasyonlar yine Tablo 1'de gösterilmiştir. Sadece 1 hastada (% 1.7) transfüzyon gerektiren perirenal hematom gözlemlendi ve hasta postoperatif 6.günde taburcu edildi. Hiçbir hastada açık cerrahiye dönülme ihtiyacı olmadı ve hiçbir hastada nefrektomi gerekmedi. Sekiz hastada pelvikalksiyel sistem açıldığı için onarım yapıldı ancak hiçbirisine üreteral stent yerleştirme ihtiyacı duyulmadı. Altı hastanın da birden fazla renal arteri mevcuttu ancak bulldog klemp yerleştirmede bir sıkıntı yaşanmadı.

Patolojik sonuçlar da Tablo 1'de verilmiştir. Böbrekteki kitlelerin % 78.5'i primer renal hücreli karsinom (RHK) olarak raporlandı ve 4 hastada (% 9.0) cerrahi sınır pozitif olarak belirtildi. Hastaların ortalama takip süresi 13 (4-36) aydı ve hiçbir hastada lokal rekürrens

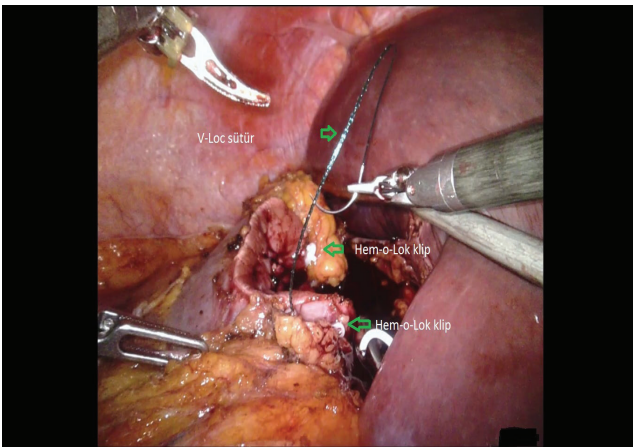
ya da uzak metastaz görülmedi. Hiçbir hastada insizyonel herni gibi geç dönem komplikasyon izlenmedi.

### Tartışma

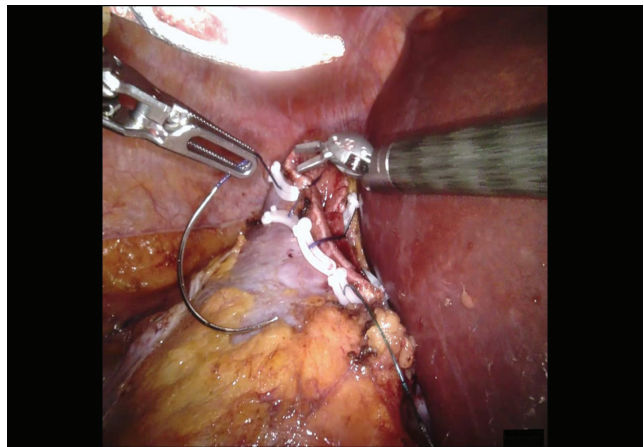
Avrupa Üroloji Birliği (EAU) 2017 kılavuzunda; Evre 1 olarak tanımlanan 7 cm'in altındaki böbrek tümörlerinde, tümör yerleşimi uygunsa hastaya PN önerilmesi gerektiği belirtilmiştir (13). LPN; tecrübeli ellerde, peroperatif ve onkolojik sonuçlarıyla açık cerrahiye iyi bir alternatif olduğunu, hem evre 1a hem de evre 1b tümörlerde kanıtlamıştır (14,15). Ancak; teknik olarak zor bir ameliyat oluşu, ileri derecede laparoskopik beceri gerekliliği ve öğrenme eğrisinin uzun oluşu, LPN'nin hasta sayısı yüksek olan merkezler dışında yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Mümkün olduğunca fazla fonksiyonel böbrek dokusunu, mümkün olan en kısa sıcak iskemi süresinde (SİS) korumak, PN ameliyatının ana hedeflerinden birisidir. Soliter böbrekli hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, geri dönüşümsüz böbrek hasarını önlemek için SİS'nin 20-35 dakika arasında sınırlı tutulması gerektiği belirtilmiştir (16). LPN ameliyatlarında SİS'nin açık cerrahiye oranla yüksek olduğunu çeşitli çalışmalar göstermiştir (17). Robotik sistemlerin LPN'de en önemli yardımı, tümör yatağına ve böbrek parankimine sütür atmayı kolaylaştırıp SİS'ni kısaltmasıdır. RYPN ile LPN'yi karşılaştıran birçok çalışmada, robotik cerrahi kolunda SİS'nin daha kısa olduğu belirtilmiş ve 19.7-32.1 dakikalık SİS'lerinden bahsedilmiştir (18-21). Bizim serimizde, ortalama SİS 24.5 (18-35) dakika, ortalama ameliyat süresi 151 (90-250) dakika olup genel literatür ile uyumlu oldu.

PN ameliyatının ana hedeflerinden diğeri de cerrahi sınırların temiz olmasıdır. Büyük serilerden birinde



**Şekil 3.** Tümör yatağının arkasına Hem-o-Lok klip yerleştirilmiş V-Loc sütürle dikilmesi



**Şekil 4.** Hem-o-Lok klip kaydırma tekniğiyle parankimin kapatılması



Tablo 1 Hastaların demografik ve operatif verileri

Değişken	Ortalama±ss veya sayı, oran
Yaş	59±13 (32-84)
Cinsiyet (E/K)	44/12 (56)
Preop. serum kreatinin, mg/dL	1,1 (0,8-1,4)
RPN endikasyonu	56
Elektif	56
Zorunlu	0
Diğer böbreği normal	56
Taraf(sağ/sol)	27/29 (56)
Tümör klasifikasyonu	
Endofitik	6 (% 10,8)
Eksofitik	50 (% 89,2)
Santral	0
Tümör lokalizasyonu	
Üst pol	20
Orta pol	9
Alt pol	18
Anterior	1
Posterior	4
Operasyon süresi, dk	151 (90-250)
Sıcak iskemi süresi, dk	24,5 (18-35)
Ortalama kan kaybı, ml	63 (25-100)
Konversiyon (Açık cerrahi)	0/56
Transfüzyon	1/56
Ürinom	0/56
Perinefritik hematom	1/56
Hastanede yatış süresi, gün	
<b>Patoloji</b>	
Tümör boyutu, cm	3,8±1,5 (1,5-8)
Malign	44 (% 78,5)
Pozitif cerrahi sınır	4/44 (% 9)
RCC tipi	
Clear cell	29 (% 65,9)
Papiller	8 (% 18,2)
Kromofob	5 (% 11,3)
Clear +Kromofob	1 (% 2,3)
Kromofob+ Eozinofilik	1 (% 2,3)
RCC derece	
1	6 (% 13,6)
2	27 (% 61,4)
3	10 (% 22,8)
4	1 (% 2,3)

Tablo 1  
Devamı

Hastaların demografik ve operatif verileri

Değişken	Ortalama±ss veya sayı, oran
RCC evre	
PT1a	35 (% 79,5)
PT1b	7 (% 15,9)
PT3a	2 (% 4,5)
Benign	12 (% 21,5)
Anjiomyolipom	2 (% 16,7)
Basit kist	1 (% 8,3)
Onkositom	3 (% 24,9)
Konik pyelonefrit	1 (% 8,3)
Tübuloinsterstisyel nefrit	1 (% 8,3)
Kist hidatik	1 (% 8,3)
Ksantogranüler nefrit	2 (% 16,7)
Metanefrik adenom	1 (% 8,3)

Yossepowitch ve arkadaşları cerrahi tipine bakmadan, pozitif cerrahi sınır (PCS) oranının % 5.5 olduğunu belirtmişlerdir (22). RYPN serilerinde PCS oranı biraz daha düşük olarak % 2-5.7 olarak bildirilmiştir (23-26). Bizim çalışmamızda PCS oranımız % 9.0 idi. Bu oranın genel literatürün biraz üzerinde olmasını, öğrenme eğrisini içeren hastaları da çalışmaya almamıza bağlıyoruz. Cerrahi sınır pozitifliğinin uzun dönem onkolojik sonuçlarına bakıldığında % 5.6 rekürrens oranı görülmekte olup, kötü diferansiye tümörlerde rekürrens oranı % 10.3'e çıkmaktadır (27). Bizim PCS olan 4 hastamızın takiplerinde lokal ya da uzak metastaz saptanmadı, ancak takip süresinin artması bize daha doğru sonuçlar verecektir.

Kullanılan dikiş materyali ve dikiş tekniğinin sıcak iskemi süresini kısaltabildiği birçok yazıda belirtilmiştir. Tümör yatağını dikmek için kullandığımız, kendinden dikenli V-Loc sütür ilk defa 2009 yılında deneysel olarak domuzlarda kullanılmış ve sonrasında PN ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (28). Bu sütür materyalinin, dikenli yapısı nedeniyle gevşeme göstermediği, gerekli ve yeterli gerginliği daha kolay şekilde sağlayarak, SİS'ni kısalttığı gösterilmiştir (29). Böbrek parankimini yaklaştırmak için kullandığımız klip kaydırma yöntemi 2009 yılında Benway tarafından tarif edilmiştir (30). 2/0 Vicryl sütür arkasına yerleştirilen ve her parankim geçişinden sonra yinelenen bu Hem-o-Lok klipler, düşüm atma ihtiyacını ortadan kaldırarak yeterli gerginliğin daha kısa sürede elde edilmesini sağlamıştır. Hem laparos-

kopik hem robotik PN ameliyatlarında bu tekniklerin kullanılmasının, renal fonksiyona katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

RYPN cerrahi tekniğiyle ilgili belirtilmesi gereken hususlardan birisi, renal arter ve venin bulldog klemp yerleştirilmeden önce, vasküler teyp ile ayrı ayrı kontrol edilmesidir. Bu yaklaşım renal pedikülün kontrolünün konsol cerrahında kalmasını sağlar; çünkü bulldog klemp asistan portundan yerleştirilip, asistan cerrah tarafından kontrol edilebilirler (31). Bir diğer önemli husus perinefrik yağ dokuyu serbestleştirirken böbrek kapsülünün bütünlüğünün korunmasıdır. Subkapsüller alana girilmesi kanamaya, görüşün bozulmasına ve tümör enükleasyonunun düzgün yapılamamasına sebep olabilir. Ayrıca kullanılan sütür tekniğinde Hem-o-Lok kliplerin sabit kalması için fibröz yapıdaki bu renal kapsül önemlidir (30). Diğer teknik husus, cerrahinin transperitoneal yaklaşımla mı retroperitoneal yaklaşımla mı yapılacağıdır. Transperitoneal yaklaşım, robot kolları için sağladığı geniş çalışma alanı ve laparoskopik cerrahi anatomisinin benzerliği nedeniyle tercih edilmektedir. Retroperitoneal yaklaşımın, böbrek üst pol-posteriorundaki kitlelere ulaşmak için daha elverişli olduğu ancak robotik cerrahi için yeterli alanı sağlayamadığından tercih edilmediği bildirilmiştir (31). Biz de tüm ameliyatlarda transperitoneal yaklaşımı kullandık. Bu yaklaşımda postoperatif ileus, bağırsak yaralanması riskleri daha yüksek olarak söylene de, bizim serimizde hiçbir gastrointestinal komplikasyonla karşılaşmadık.

Sağladığı üç boyutlu büyütülmüş görüntü ile robotik sistemler, açılmış pelvikaliksiyel sistemlerin farkedilmesini ve onarılmasını kolaylaştırır. Bizim serimizde 8 hastanın pelvikaliksiyel sistemi onarılmış ve hiçbirinde üreteral stent yerleştirme ihtiyacı gelişmemiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle; sıcak iskemi süresini ve cerrahi sonuçları kıyaslayacağımız farklı bir cerrahi teknikten oluşan kontrol grubumuz yoktur. Ayrıca, hasta sayımızın azlığı ve takip süremizin kısalığı da diğer limitasyonlarımızdır.

## Sonuç

RYPN, iyi seçilmiş evre 1 böbrek tümörlerinde güvenle uygulanabilen bir cerrahi yöntemdir. Cerraha sağladığı sütür atma kolaylığı ve hareket serbestliği sayesinde sıcak iskemi süresini makul düzeylerde tutarak, öngörülen onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara, düşük morbidite ile ulaşılmasını sağlar.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

## Referanslar

- Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014; 43.
- Chawla S.N., Crispen P.L., Hanlon A.L., Greenberg R.E., Chen D.Y., Uzzo R.G. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *The Journal of urology*, 2006; 175(2), 425-431.
- Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R., Blute M.L., Babineau D., Colombo J.R., Kattan M.W. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of urology*, 2007; 178(1), 41-46.
- Weight C.J., Lieser G., Larson B.T., Gao T., Lane B.R., Campbell S.C., Fergany A. F. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *European urology*, 2010; 58(2), 293-298.
- Mitchell R.E., Gilbert S.M., Murphy A.M., Olsson C.A., Benson M.C., McKiernan J.M. Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger. *Urology*, 2006; 67(2), 260-264.
- Touijer K., Jacqmin D., Kavoussi L.R., Montorsi F., Patard J.J., Rogers C.G., Van Poppel H. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *European urology*, 2010; 57(2), 214-222.
- Novick A.C., Derweesh I. Open partial nephrectomy for renal tumours: current status. *BJU international*, 2005; 95(s2), 35-40.
- Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C., Hora M., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Sinescu I.C. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *European urology*, 2010; 58(3), 398-406.
- Marszalek M., Meixl H., Polajnar M., Rauchenwald M., Jeschke, K., Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *European urology*, 2009; 55(5), 1171-1178.
- Benway B.M., Bhayani S.B., Rogers C.G., Dulabon L.M., Patel M.N., Lipkin M., Stifelman M.D. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *The Journal of urology*, 2009; 182(3), 866-873.
- Link R.E., Bhayani S.B., Allaf M.E., Varkarakis I., Inagaki T., Rogers C., Kavoussi L.R. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *The Journal of urology*, 2005; 173(5), 1690-1694.
- Kural A.R., Atug F. The applications of robotic surgery in urology. *Turkish Journal of Urology*, 2010; 36(3), 248-258.
- Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R.H., Hora M., Powles T. EAU Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2017. Update March.
- Simmons M.N., Weight C.J., Gill I.S. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors > 4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology*, 2009; 73(5), 1077-1082.
- Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., Matveev V., Bono A., Borkowski A., Marreud S. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*, 2011; 59(4), 543-552.
- Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M., Saad I.R., Fergany A., Zincke H., Novick A.C. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *The Journal of urology*, 2007; 177(2), 471-476.
- Muramaki M., Miyake H., Sakai I., Fujisawa M. Prognostic factors influencing postoperative development of chronic kidney disease in patients with small renal tumors who underwent partial nephrectomy. *Current urology*, 2012; 6(3), 129-135.
- Benway B.M., Bhayani S.B. Surgical outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. *BJU international*, 2011; 108(6b), 955-961.
- Cho C.L., Ho K.L., Chu S.S., Tam P.C. Robot-assisted versus standard laparoscopic partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes from a single institution. *Hong Kong Medical Journal* 2011; v. 17 n. 1, p. 33-38
- Deane L.A., Lee H.J., Box G.N., Melamud O., Yee D.S., Abraham J.B.A., Ornstein D.K. Robotic versus standard laparoscopic partial/wedge nephrectomy: a comparison of intraoperative and perioperative results from a single institution. *Journal of endourology*, 2008; 22(5), 947-952.
- DeLong J.M., Shapiro O., Moizadeh A. Comparison of laparoscopic versus robotic assisted partial nephrectomy: one surgeon's initial experience. *The Canadian journal of urology*, 2010; 17(3), 5207-5212.
- Yossepowitch O., Thompson R.H., Leibovich B.C., Eggener S.E., Pettus J.A., Kwon E.D., Russo P. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *The Journal of urology*, 2008; 179(6), 2158-2163.
- Scoll B.J., Uzzo R.G., Chen D.Y., Boorjian S.A., Kutikov A., Manley B.J., Viterbo R. Robot-assisted partial nephrectomy: a large single-institutional experience. *Urology*, 2010; 75(6), 1328-1334.
- Mottrie A., De Naeyer G., Schattelman P., Carpentier P., Sangalli M., Ficarra V. Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. *European urology*, 2010; 58(1), 127-133.
- Rogers C.G., Menon M., Weise E.S., Gettman M.T., Frank I., Shephard D.L., Bhayani S.B. Robotic partial nephrectomy: a multi-institutional analysis. *Journal of robotic surgery*, 2008; 2(3), 141-143.
- Benway B.M., Bhayani S.B., Rogers C.G., Dulabon L.M., Patel M.N., Lipkin M., Stifelman M.D. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors:

- a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *The Journal of urology*, 2009; 182(3), 866-873.
27. Kim S.P., Abouassaly R. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. *The Journal of urology*, 2016; 196(2), 301.
  28. Shikanov S., Wille M., Large M., Lifshitz D.A., Zorn K.C., Shalhav A.L., Eggener S.E. Knotless closure of the collecting system and renal parenchyma with a novel barbed suture during laparoscopic porcine partial nephrectomy. *Journal of endourology*, 2009; 23(7), 1157-1160.
  29. Zondervan P.J., Gozen A.S., Opondo D., Rassweiler J.J., Jean J., Laguna M.P. Partial nephrectomy: Is there an advantage of the self-retaining barbed suture in the perioperative period? A matched case-control comparison. *World journal of urology*, 2012; 30(5), 659-664.
  30. Benway B.M., Wang A.J., Cabello J.M., Bhayani S.B. Robotic partial nephrectomy with sliding-clip renorrhaphy: technique and outcomes. *European Urology*, 2009; 55(3), 592-599.
  31. Ho H., Schwentner C., Neururer R., Steiner H., Bartsch G., Peschel R. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: surgical technique and clinical outcomes at 1 year. *BJU international*, 2009; 103(5), 663-668.

## ARE THERE ANY SOCIAL PRESSURES AFFECTING THE BODY IMAGE OF UNIVERSITY STUDENTS?

### ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN BEDEN İMAJI ÜZERİNE ETKİLİ SOSYAL BASKILAR VAR MI?

Fatma Selcen ÇİFTÇİ, Ersin USKUN

Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Public Health

**Cite this article as:** Selcen Çiftçi F, Uskun E. Are there any social pressures affecting the body image of university students?. Med J SDU 2019; 26(1): 80-89.

#### Öz

##### Amaç

Bu araştırmanın amacı üniversite öğrencilerinin beden görünümü ile ilişkili sosyal baskıların belirlenmesi ve bunların beden imajı üzerine etkisinin belirlenmesidir.

##### Materyal ve Metod

Araştırmanın örneği 867 üniversite öğrencisinden oluşmaktadır. Verilerin toplanmasında Demografik Veri Formu ve Beden İmajı Skalası ve istatistik analizlerde tanımlayıcı istatistikler, ki-kare testi, Spearman korelasyon testi ve çoklu regresyon analizleri kullanılmıştır.

##### Bulgular

Katılımcıların %74,7'sinin Vücut Kütle İndeksi normal aralıktaydı. Beden İmajı Skoru kadınlarda erkeklerden daha düşüktü. Öğrencilerin %23,0'ının bedeni normal iken bedeni ile ilişkili düşüncesi normal değildi. Beden imajının belirleyici değişkenleri cinsiyet, yaş, öğrencinin kendi düşüncesi ve isteği ve babasının öğrencinin beden kompozisyonu ile ilgili düşüncesi idi. Kadın olmak ve karşı cinsin önerisi diyete neden olan en önemli belirleyicilerdi. Kadın ve 20 yaşın üstündeki öğrenciler olumsuz beden imajına sahipti. Öğrencinin babasının öğrencinin normal olduğunu düşünmesi olumlu beden imajı ile ilişkiliydi.

##### Sonuç

Sosyal baskıların psikometrik özelliklerinin, klinik çalışmalarla da incelenmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Beden imajı, üniversite öğrencileri, sosyal baskı.

##### Abstract

##### Objective

This study aimed to determine social influences related with body view of university students and their effects on body image.

##### Material and Methods

Samples of the research were composed of 867 university students. Demographic Data Form and Body-cathexis Scale were used to collect data. Descriptive analyses, chi-square test, Spearman's correlation test and multiple regression analyses were used for statistical analyses.

##### Results

74.7% of participants were within the normal The Body Mass Index (BMI) range. Body Image Score of girls were lower than boys. 23.0% of students had an opinion related with his/her body that was not normal while it was within the normal BMI range. Sex, age, own opinion and request and father's opinion relat-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ersinuskun@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 29.05.2017 - Kabul tarihi/Accepted Date: 09.08.2017

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

ed to student's body composition have been predictor variables for body image. Female and over 20 years old students had body image displeasure. Having a father with a normal opinion related with body image satisfaction. Female gender and desire of the opposite sex are the most prominent variables that induce diet.

### Conclusion

The psychometric properties of the social pressures are recommended to be examined also by clinical studies as well.

**Keywords:** Body image, university students, social pressure.

## Introduction

Individuals' bodily perceptions may be effected by society structure. These effects may be economic, cultural, social and changing traditional. In literature, many researches can be found to be focused on the relationship between pressure of social factors and body image (1). Parents, friends and media are examined sources of pressure (1, 2). The parental pressure is the most frequently investigated sources of pressure due to the first sources of socialization comes from the parents (3). Pressures can not be only direct behaviors includes supporting and strengthening of positive eating behavior and dieting or other initiatives that provides weight reduction but also non-direct (1, 4).

## Objective

This study aimed to determine social influences related with body view of university students and their effects on body image and weight control behaviors.

## Material and Method

### Place And Time Of The Study

The study was conducted at a university from the southwest Turkey in 2011.

### Population And Sample Selection

The sample consisted of 867 university students from three faculty (dentistry [n:191], art [n:344] and religion faculty [n:332]) at a university in the southwest Turkey. The average participant age was 21.2 years (SD = 2.0). 59.6% of participants were female. 74.7% of participants was within the normal Body Mass Index (BMI) range (18.5–24.9), 15.3% was within the overweight or obese range ( $\geq 25.0$ ) and 9.9% was within the underweight range ( $\leq 18.5$ ).

### Type of Study

This study is a cross-sectional study.

### The Variables

The dependent variables are Body-cathexis score

and the diet history in last one year. The independent variables are sex, age, BMI, education status of mother and father, income, student's own opinion related with his/her body composition/weight, student's own request related with his/her body composition/weight, mother's opinion related student's body composition/weight, mother's request related with student's body composition/weight, father's opinion related with student's body composition/weight, father's request related with student's body composition/weight, same sex friends' opinions related with student's body composition/weight, same sex friends' requests related with student's body composition/weight, opposite sex friends' opinions related with student's body composition/weight, opposite sex friends' requests related with student's body composition/weight.

## Data Collection

### Data Collection Method And Tools

Two instruments, Demographic Data Form and Body-cathexis Scale were used to collect data. With the permission granted from the university, the instruments were applied to the participants, after the purpose of the study was explained to the students, and then those who volunteered to participate in the study were asked to fill out the instruments. Filling out the instruments were taken about 30 minutes.

**Demographic Data Form:** Developed by the researchers, the form contains items to collect information about demographic data such as age, sex, education status of parents, income and social influence status (own, parents' and friends' opinions and requests related with student's body composition).

**Body-cathexis Scale:** Developed by Secord and Jourard5 in 1953. Hovardaoğlu (6) tested the scale for validity and reliability and adapted to Turkish society in 1990. Cronbach alfa was 0.091 ( $p < 0.01$ ). The scale contains 40 items, each of which is related to an organ, a part of the body (such as arms, legs, or the face) or function (such as sexual activity level). For each item, scores range between 1 to 5 across the alternatives "Don't like it all", "Don't like it", "Undecided", "Like it", "Like it a lot". The total score ranges between

40 and 200, with a higher score indicating a higher level of body image satisfaction.

**Body Mass Index (BMI):** BMI was calculated as kg/m<sup>2</sup> and used to categorize actual BMI: underweight (BMI ≤ 18.5), normal (BMI 18.5–24.9), overweight/obese (BMI ≥ 25.0). Weight and height data were collected via both self-report.

#### **Data Collection Time**

The data collection occurred between September and December 2011.

#### **Limitation of The Study**

While the current study contributes some interesting findings to the literature on body image and weight control behaviors in non-Western populations, certain limitations should be noted.

In the current study, the results may not be generalized to populations due to the participants were university students and their ages were different from the children, young adolescents, or older adults. In addition, the current study, along with the items derived from previous studies, has been based on samples from a university in a middle city center. In addition, it should be kept in mind that the study findings were not from a clinical sample.

#### **The Generalizability of The Study**

As we mentioned in limitation section, the current results may not be generalized to other university students in Turkey. Moreover, most of the participants were in normal BMI range. In conclusion, the main structure of the social pressures may not be generalized to other people between abnormal range of BMI. Because of these limitations, an aspect for coming studies would be to investigate the accordance of the main structure of the social pressures for abnormal BMI range, and at various age ranges.

#### **Research Ethics**

This study has been conducted according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki that promotes respect for all human beings and protects their health and rights. After informing the participants about the purpose of the trial (investigation, research, study), and where and how the obtained data would be used, written consents have been obtained. Permission for the study has been received from the Local Ethic Committee (April 29, 2011 and Number: 21/1).

#### **Evaluation of Data**

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2006) for Windows (version

15.0) was used to evaluate the data and to apply all the analyses. For all statistical analyses, statistical significance was accepted p value less than 0.05. Descriptive analyses, chi-square test, point biserial correlation, Phi correlation and multiple linear regression and binary logistic regression analyses were used for statistical analyses.

### **Results**

Socio-demographic characteristics of study group were shown in Table 1. Table 2 contains the descriptive statistics of social pressures on students' body view and shows distributions according to the real status of student body (according to BMI). According to BMI, 74.7% of students (n:648) was within the normal range (BMI 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>) while 25.3% (n:219) was underweight (BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>) or overweight (BMI ≥ 25.0 kg/m<sup>2</sup>). 23.0% of students has an opinion related his/her body was not normal while it was normal. Of the students having a normal BMI, 38.0% desired change in their weight (put on or lose weight). Of the students with a normal BMI; 28.9% of their mothers, 27.3% of their fathers, 19.0% of their same sex friends and 19.8% of their opposite sex friends thought that the students' body mass was not normal. Students with an abnormal BMI were significantly assessed as more abnormal by themselves, their mothers, fathers and by same and opposite sex friends (p < 0.001; for all comparisons). Suggestions of the students' mothers, fathers, same and opposite sex friends related to their weights did not differ with regard to BMI values (p > 0.05; for all comparisons). Students with an abnormal BMI were statistically and significantly higher on a diet than the students having a normal BMI in the last year (p < 0.01).

The mean Body-cathexis score was 155.0 (SD:24.0). Simple correlations between independent variables (socio-demographic characteristics and pressures on students' body view) and dependent variables (body-cathexis score and diet history in last one year) were shown in Table 3.

Multiple regression analysis has been used to further examine the relation between the independent variables and dependent variables. Significant variables in correlation analyses have been included in the multiple linear regression model and binary logistic regression model (Table 4). Sex (p < 0.001), age (p < 0.01), student's own opinion related with his/her body composition (p < 0.01), student's own request related with his/her body composition (p < 0.001) and father's opinion related with student's body composition (p < 0.05) have been independent predictor variables

for Body-cathexis score. BMI ( $p<0.05$ ), sex ( $p<0.01$ ), student's own request related with his/her body composition ( $p<0.001$ ), opposite sex friends' requests related student's body composition ( $p<0.01$ ) have been independent predictor variables for having a diet history in last one year.

## Discussion

Although there are numerous studies conducted on body image from various countries in the world, there are less non-clinical studies conducted in our country with a sampling reflecting this population. This study is noteworthy for representing university students that composed of a non-clinical sampling. Body image differs in respect to cultures (7). Turkey is a country located between east and west with orientalist pressures taking place in everyday life. Thoughts and behaviors related to the body could be expected to present similarities and differences with both eastern and western cultures in this society which is under pressures of both regions. Results from this study which aimed to assess body perception of university students and investigate demographic factors and social pressures affecting the body image should be evaluated from this perspective.

According to the results from this study, BMI of three

out of every four students is within the normal limits. In the studies carried out in Turkey with university students to evaluate BMI, 66.6% – 80.0% of the students were within the normal limits, which is consistent with our results (8- 10). In this study, about half of the students were not satisfied with their current weight and sought change related to body mass. In a study from the USA with adolescents, 61.0% of the participants were found to be dissatisfied with their bodies and wanted to be thinner (11). In another study conducted on adolescent students, 43.0% of the students were observed to try losing weight and 19.0% to maintain their current weight (12). In the studies performed in Turkey (9, 13, 14) rate of the individuals who were dissatisfied with their weight was between 56.0-76.4% and those who wanted change in their weight were between 29.8% and 89.0%. Results from our study and from the literature demonstrated that this age group was mostly dissatisfied with the body weight and their desire was to lose more weight. Our results supported that adolescent age group prioritized making difference in the body mass due to the negative body image.

In our study, despite their normal BMI values nearly one in five students (23.0%) thought that their body mass was abnormal. In a study by Eaton et al. (15) on college students, 46.0% of the students were found to

**Table 1** Socio-demographic characteristics of study group

Characteristics	n:867	%
Body Mass Index (BMI)( kg/m <sup>2</sup> )		
Normal (18.5–24.9)	648	74.7
Underweight or overweight/obese (<18.5 or ≥ 25.0)	219	25.3
Sex		
Male	350	40.4
Female	517	59.6
Age		
≤20	323	37.3
>20	544	62.7
Mother's education status (year)		
< 12	583	67.2
≥12	284	32.8
Father's education status		
< 12	336	38.8
≥12	531	61.2
Income (€/per month)		
<1000	501	57.8
≥1000	366	42.2



**Table 2** The distributions of social pressures on students' body view according student's BMI

Social pressures	Total		BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
	n:867	%	Normal (18.5–24.9)		Other (<18.5 or ≥25.0)	
			n:648	%	n:219	%
Own opinion of student related his/her body composition						
Normal	582	67.1	499	77.0	83	37.9
Other (underweight or overweight/obese)	285	32.9	149	23.0	136	62.1***
Own request of student related his/her body composition						
Stay in same weight	495	57.1	402	62.0	93	42.5
Other (put on weight or loose weight)	372	42.9	246	38.0	126	57.5***
Mother's opinion related student's body composition						
Normal	546	63.0	461	71.1	85	38.8
Other (underweight or overweight/obese)	321	37.0	187	28.9	134	61.2***
Mother's request related student's body composition						
Stay in same weight	746	86.0	557	86.0	189	86.3
Other (put on weight or loose weight)	121	14.0	91	14.0	30	13.7(NS)
Father's opinion related student's body composition						
Normal	565	65.2	471	72.7	94	42.9
Other (underweight or overweight/obese)	302	34.8	177	27.3	125	57.1***
Father's request related student's body composition						
Stay in same weight	772	89.0	583	90.0	189	86.3
Other (put on weight or loose weight)	95	11.0	65	10.0	30	13.7(NS)
Same sex friends' opinions related student's body composition						
Normal	606	69.9	525	81.0	81	37.0
Other (underweight or overweight/obese)	261	30.1	123	19.0	138	63.0***
Same sex friends' requests related student's body composition						
Stay in same weight	741	85.5	556	85.8	185	84.5
Other (put on weight or loose weight)	126	14.5	92	14.2	34	15.5(NS)
Opposite sex friends' opinions related student's body composition						
Normal	623	71.9	520	80.2	103	47.0
Other (underweight or overweight/obese)	244	28.1	128	19.8	116	53.0***
Opposite sex friends' requests related student's body composition						
Stay in same weight	753	86.9	569	87.8	184	84.0
Other (put on weight or loose weight)	114	13.1	79	12.2	35	16.0(NS)
Diet history in last one year						
No	598	69.0	463	71.5	135	61.6
Yes	269	31.0	185	28.5	84	38.4**

(NS): not significant [ $p>0.05$ ], \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ , Chi- Square test

perceive themselves as abnormal, even though they actually have a normal weight. In their study, Welch et al. (16) reported inconsistency between children's actual and perceived body size. It has been reported that besides individuals' all old and new emotions, atti-

tudes and perceptions related to the body; perspective of others is also important for physical development of the body. Socio-cultural values are reflected to the body image and sometimes a person's body image may be incompatible with the actual physical struc-

Table 3

Correlations between independent variables (socio-demographic characteristics and pressures on students' body view) and dependent variables (body-cathexis score and diet history in last one year)

	Body-cathexis score	Diet history in last one year (no:0, yes:1)
Body-cathexis Score	-	<b>-0.16<sup>a</sup>, ***</b>
BMI (normal:0, other:1)	-0.05 <sup>a</sup>	<b>0.09<sup>b</sup>, **</b>
Sex (male:0, female:1)	<b>-0.29<sup>a</sup>, ***</b>	<b>0.17<sup>b</sup>, ***</b>
Age (≤20:0, >20:1)	<b>-0.10<sup>a</sup>, **</b>	0.02 <sup>b</sup>
Mother's education status (< 12 year:0, ≥12 yıl:1)	0.03 <sup>a</sup>	0.06 <sup>b</sup>
Father's education status (< 12 year:0, ≥12 yıl:1)	0.01 <sup>a</sup>	0.01 <sup>b</sup>
Income (<1000 €/per month:0, ≥1000 €/per month:1)	-0.06 <sup>a</sup>	0.03 <sup>b</sup>
Own opinion of student related his/her body composition/weight (normal:1, other:0)	<b>0.24<sup>a</sup>, ***</b>	<b>-0.12<sup>b</sup>, ***</b>
Own request of student related his/her body composition/weight (stay in same weight:1, other:0)	<b>0.26<sup>a</sup>, ***</b>	<b>-0.30<sup>b</sup>, ***</b>
Mother's opinion related student's body composition/weight (stay in same weight:1, other:0)	<b>0.17<sup>a</sup>, ***</b>	<b>-0.08<sup>b</sup>, *</b>
Mother's request related student's body composition/weight (stay in same weight:1, other:0)	<b>0.12<sup>a</sup>, ***</b>	<b>-0.10<sup>b</sup>, **</b>
Father's opinion related student's body composition/weight (normal:1, other:0)	<b>0.20<sup>a</sup>, ***</b>	<b>-0.10<sup>b</sup>, **</b>
Father's request related student's body composition/weight (stay in same weight:1, other:0)	<b>0.14<sup>a</sup>, ***</b>	<b>-0.12<sup>b</sup>, ***</b>
Same sex friends' opinions related student's body composition/weight (normal:1, other:0)	<b>0.17<sup>a</sup>, ***</b>	-0.07 <sup>b</sup>
Same sex friends' requests related student's body composition/weight (stay in same weight:1, other:0)	0.08 <sup>a</sup>	<b>-0.13<sup>b</sup>, ***</b>
Opposite sex friends' opinions related student's body composition/weight (normal:1, other:0)	<b>0.12<sup>a</sup>, ***</b>	<b>-0.09<sup>b</sup>, **</b>
Opposite sex friends' requests related student's body composition/weight (stay in same weight:1, other:0)	0.03 <sup>a</sup>	<b>-0.19<sup>b</sup>, ***</b>

(NS): not significant [ $p>0.05$ ], \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ , Chi- Square test

ture (17). In this study, ¼ of individuals' parents and 1/5 of individuals' friends thought that the individual's body image was abnormal (despite a normal BMI). One/10 of individuals was advised to make changes in their body by their parents or friends. Moreover, this suggestion was made regardless whether BMI values were normal or abnormal.

Body image research, which began in the 1980s, has dramatically increased in-line with the growing awareness a negative body image has been one of the key factors contributing to eating disorders (18). A substantial number of these studies showed that

the type and degree of body image disturbance varies according to factors, such as gender, age, ethnicity, peers, family, personal experiences and socio cultural pressures (19, 20). These studies suggest that the risk is greatest amongst women within the Western cultural context (21) and perhaps less so for those in a non-Western context, though this outcome is due to lack of relevant studies rather than any research conclusion. False perceptions and social impacts associated with body image may lead to disorientation especially related with eating attitudes and dietary practices. In fact, a diet history was found in 3 out of every 10 students who have a normal BMI. It is

**Table 4** Results of multiple linear regression and binary logistic regression analyses

	Body-cathexis Score		Diet history (no:0. yes:1)	
	$\beta$	(95% CI) <sup>a</sup>	OR	(95% CI) <sup>b</sup>
Body-cathexis Score	c		0.9	(0.9-1.0)
BMI (normal:0, other:1)	c		<b>1.5*</b>	(1.0-2.2)
Sex (male:0, female:1)	<b>-12.0 ***</b>	(-8.9- -15.0)	<b>1.8**</b>	(1.3-2.5)
Age ( $\leq 20$ :0, $>20$ :1)	<b>-4.7 **</b>	(-1.7- -7.8)	c	
Income (<1000 €/per month:0, $\geq 1000$ €/per month:1)	3.4	(-0.5-7.4)	c	
Own opinion of student related his/her body composition (normal:1, other:0)	<b>6.4 **</b>	(2.4-10.3)	1.2	(0.8-1.8)
Own request of student related his/her body composition (stay in same weight:1, other:0)	<b>7.2 ***</b>	(3.9-10.7)	<b>0.3***</b>	(0.2-0.4)
Mother's opinion related student's body composition (stay in same weight:1, other:0)	0.7	(-1.5-8.5)	1.1	(0.6-1.5)
Mother's request related student's body composition (stay in same weight:1, other:0)	3.5	(-2.4-7.5)	0.9	(0.6-1.5)
Father's opinion related student's body composition (normal:1, other:0)	<b>4.2*</b>	(1.2-8.1)	1.0	(0.5-1.6)
Father's request related student's body composition (stay in same weight:1, other:0)	3.9	(-2.3-8.9)	1.0	(0.6-2.0)
Same sex friends' opinions related student's body composition (normal:1, other:0)	-0.1	(-4.0-4.5)	c	
Same sex friends' requests related student's body composition (stay in same weight:1, other:0)	c		1.0	(0.6-1.6)
Opposite sex friends' opinions related student's body composition (normal:1, other:0)	-5.0	(-9.7- -1.3)	1.3	(0.8-2.0)
Opposite sex friends' requests related student's body composition (stay in same weight:1, other:0)	c		<b>0.4**</b>	(0.2-0.7)
Constant	<b>131.9***</b>		<b>3.0*</b>	

$\beta$  : Standardized coefficient, OR: Odds ratio, CI: Confident Interval, a: Multiple linear regression model, b: Binary logistic regression model, c: This variable was not taken to the regression model. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

well-known that body image plays an important role in eating attitude and a poor body perception cause negative eating behavior (22). A higher degree of displeasure with the body leads to more unhealthy and dangerous methods to make changes in the body mass in individuals with poor body perception and in adolescents (13). Malnutrition may cause many serious health problems in this course of life which correspondences to the late adolescence period in which growth and development are not yet fully completed. Besides these physiological effects, body displeasure may lead to various psychological disorders and unhealthy diet practices may increase the risk of devel-

oping eating disorders (13). Therefore, it is crucial to develop approaches that will ensure individuals to make normal assumptions for their body perceptions and to prohibit their thought of being overweight while they are actually normal.

Designed to measure how satisfied people are with the different parts and functions of their bodies, the body image scale implies a higher rate of satisfaction as the score increases (5). In the present study, the mean body catexis score was found to be 155.0 (SD:24.0). In other studies from Turkey (23, 24), the mean scores were 84.9 (SD:19.9), 135.8(SD: 27.3)

and 147.9(SD:21.5). According to this comparison, our study group was more satisfied with their body image.

In univariate analyses the body catexis score was found to be correlated with many of independent variables except BMI, education status mother and father, and same and opposite sex friends' requests. Many literatures reported that body displeasure was predicted by BMI. The more BMI has increased, the more body image displeasure was found (13, 25). However, in contrast to the literature we did not find a correlation between body image and BMI. Again, in a study done in the same region with high school students no similar association was determined between body image and BMI (26). It has been reported that social, economical, cultural and traditional structures in the society affect the body perception and change in attitudes would result in change in the body image (17). Results of our study supported that body image is affected from other factors rather than the actual condition of the body.

In multiple regression model, having a normal opinion related with own body composition, having a request to stay in same weight and having a father with a normal opinion on body composition were positively, being female and older than 20 years old were negatively related with body image. It has been in literature that problems related to body image are experienced more intensively in women than in men (14, 25). Nowadays, being a size zero body has become the major factor in defining what is charming in women. Women have an assimilated body shape ideals through media. Media may have pictured ideas about appearance in the minds of women by stimulant messages, especially teenagers who search media for knowledge (27). These ideas have supported the opinion that thin women are successful and flawless (28). In addition, especially women are more likely to be guided for slimness by incoming pressures (29). Women who are under pressure to be slim may reply to negative emotional state by trying to be more slim and possibly developing unhealthy body and negative body image (30). Consequently, weight concerns might reflect the adoption of socially approved female role, and they are significantly associated with disordered eating attitudes (22). Efforts should be made to change the "image of the woman" in media, particularly regarding the usage of woman body as a tool in advertisement.

The current findings indicate that age (being over 20) is negatively associated with body image satisfaction in university students which are consistent with others

findings (31). This confirms that the negative linear association of body image satisfaction with both age and sex shows that as females reach puberty and begin to gain weight, they become increasingly dissatisfied with their body shape (28).

Family is the major factor for socialization, who through copying, feedback and direction affects the young people's body image (32). In our study, mother's opinion or request was correlated with body image satisfaction in univariate analyses but not in multiple analyses. However, fathers were the important source of opinion for body image satisfaction of the students in our study. Receiving positive comments regarding weight from father has increased the probability of exhibiting body image satisfaction by university student. Sensed pressure to be fit from parents was not related with body image displeasure which was reported in Pressell's study (33). Conversely, many researchers reported that parents' negative expressions concerning physical appearance of children have formed body image displeasure in accordance with our data defined (3). Behavior and attitude of father are known to be as important as that of mother in development of a child. Father's love appears to be as heavily implicated as mother's love in offsprings' psychological well-being and health, as well as in an array of psychological and behavioral problems (34). In our study, father's opinion is significantly related with body image and this result can explain that father is the most important and dominant parent in Turkish traditional family (35).

In multiple analyses, our results demonstrated that opposite- or same-sex friend's opinion or request regarding their body compositions/weights were not related with student's body image satisfaction. By contrast with the findings of the previous literature reported that body displeasure was predicted by messages from peers (36). In our study, opposite-sex friends' requests were related with behaviors to lose weight. Messages from peers to lose weight predicted engagement in relevant behaviors. Frequency of engagement in weight loss behaviors was predicted by messages from adults and siblings (25). Consistent with research from many contexts (18, 37) females in our sample engaged more frequently in behaviors to lose weight than males. With regards to socio-cultural pressures on body attitudes and behaviors, females were found to report greater messages from the media to lose weight than males.

Consequently, it is recommended that the psychometric properties of the social pressures to be examined in clinical samples. Finally, another limitation relates to

the self-report and retrospective nature of this study. An additional limitation is that current BMI was stated, not the retrospective BMI at the time of social pressures. As a result of the above limitations, additional research is recommended, including studies that examine the consistency between parent, friends and student-report.

### Conclusion and Recommendations

On the whole, our study supplies many expressive additives to the comprehension of social pressures as a risk factor in the development of a body image displeasure. Especially female gender and age (over 20 years old) create a risk for body image displeasure, while father's opinion about a person's body being normal positively affect the body image of that person. Whereas female gender and desire of the opposite sex are the most prominent variables to induce diet. Eventually, new studies should be administered to approve the factor structure of the social pressures and to clarify this effect.

### Kaynaklar

- Smolak L, Levine M, Schermer F. Parental input and weight concerns among elementary school children. *International Journal of Eating Disorders* 1999;25(3):263–271.
- Tiggemann M, Slater A. Thin ideals in music television: A source of social comparison and body displeasure. *International Journal of Eating Disorders* 2004;35(1):48–58.
- McCabe M, Ricciardelli L. The structure of the Perceived Sociocultural Pressures on Body Image and Body Change Questionnaire. *International Journal of Behavioral Medicine* 2001;8(1):19–41.
- Ogden J, Steward J. The role of the mother–daughter relationship in explaining weight concern. *International Journal of Eating Disorders* 2000;28(1):78–83.
- Secord PF, Jourard SM. The appraisal of body-cathexis: body-cathexis and the self. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1953;17(5):343–347.
- Hovardaoğlu S. Scale of Body Image. *Journal of 3P (Phsicofarmacology, Phsyciatri, Phsicology)* 1993;1(suppl.2):26–27.
- Ricciardelli LA, McCabe MP, Williams RJ, Thompson K. The role of ethnicity and culture in body image and disordered eating among males. *Clinical Psychology Review* 2007;27(5):582–606.
- Yılmaz E, Özkan S. Investigation of Nutritional Habits in University Students. *Journal of Firat Health Science* 2007;21(2):87–104.
- Erten M (2006) Research of the nutritional knowledge and nutritional habits of the University students in the city of Adiyaman. Master of Science Thesis, Gazi University Educational Science Institute, Ankara, Turkey.
- Orak S, Akgün S, Orhan H. Investigation of nutritional habits of Suleyman Demirel University students. *Journal of Suleyman Demirel University Medical Faculty* 2006;13(2):5–11.
- Sharon HT, Sohailla D. A preliminary survey of dieting, body displeasure, and eating problems among high school cheerleaders. *The Journal of School Health* 2004;74(3):85–91.
- Lowry R, Galuska DA, Fulton JE, Wechsler H, Kann L. Weight management goals and practices among U. S. high school students: Associations with physical activity, diet, and smoking. *Journal of Adolescent Health* 2002;31(2):133–144.
- Demir BD. Eating habits of female students attending to high school and factors that affect their body image. Master of Science Thesis. Ankara: Hacettepe University Health Science Institute, 2006.
- Örsel S, Canpolat B, Akdemir A, Ozbay H. Comparison of Body-Image Self-Perception and BMI of Dieting Adolescents with Those of Non-Dieters. *Turkish Journal of Psychiatry* 2004;15(1):5–15.
- Eaton DK, Lowry R, Brener ND, Galuska DA, Crosby AE. Associations of body mass index and perceived weight with suicide ideation and suicide attempts among us high school students. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2005;159(6):513–519.
- Welch C, Gross SM, Bronner Y, Moore ND, Paige DM. Discrepancies on body image perception among fourth-grade public school from urban, suburban and rural maryland. *Journal of the American Dietetic Association* 2004;104(7):1080–1085.
- Aslan D. Nutritional problems related with body image problems. *STED* 2004;13(9):326–329.
- Grogan S. *Body image: Understanding body displeasure in men, women, and children.* (2nd ed.). London: Routledge, 2008.
- O'Dea J. Gender, ethnicity, culture and social class pressures on childhood obesity among Australian schoolchildren: Implications for treatment, prevention and community education. *Health & Social Care in the Community* 2008;16(3):282–290.
- Ricciardelli LA, McCabe MP. Sociocultural and individual pressures on muscle gain and weight loss strategies among adolescent boys and girls. *Psychology in the Schools* 2003;40(2):209–224.
- Pate JE, Pumariega AJ, Hester C, Garner DM. Cross-cultural patterns in eating disorders: A review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1992;31(5):802–808.
- Ghaderi A. Review of risk factors for eating disorders: Implications for primary prevention and cognitive behavioral therapy. *Scandinavian Journal of Behavior Therapy* 2001;30(2):57–74.
- Sanlier N, Yabancı N and Alyakut O (2008) An evaluation of eating disorders among a group of Turkish university students. *Appetite* 51(3): 641–645.
- Akdevelioğlu Y, Gümüş H. Eating Disorders and Body Image Perception among University Students. *Pakistan Journal of Nutrition* 2010;9(12):1187–1191.
- Mellor D, McCabe M, Ricciardelli L, Yeow J, Daliza N, Mohd Hapidzal NF. Sociocultural pressures on body displeasure and body change behaviors among Malaysian adolescents. *Body Image* 2009;6(2):121–128.
- Uskun E, Şabaşlı A. The Relationship between Body Image and Eating Attitudes of Secondary School Students. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2013;12(5):519–528.
- Clark L, Tiggemann M. Appearance culture in nine-to 12-year-old girls: Media and peer pressures on body displeasure. *Social Development* 2006;15(4):628–643.
- Littleton H, Ollendick T. Negative body image and disordered eating behavior in children and adolescents: What places youth at risk and how can these problems be prevented? *Clinical Child and Family Psychology Review* 2003;6(1):51–66.
- Hesse Biber S. Eating patterns and disorders in a college population: Are college women's eating problems a new phenomenon? *Sex Role* 1989;20(1-2):71–89.
- Ball K, Lee C. Psychological stress, coping, and symptoms of disordered eating in a community sample of young Australian women. *International Journal of Eating Disorders* 2002;31(1):71–81.
- Jones JM, Bennett S, Olmsted MP, Lawson ML, Rodin G. Disordered eating attitudes and behaviors in teenaged girls: A school-based study. *Canadian Medical Association Journal* 2001;165(5):547–552.
- Perry CL, Mullis RM, Maile MC. Modifying the eating behavior

- of young children. *Journal of School Health* 1985;55(10):399-402.
33. Presnell K, Bearman S, Stice E. Risk factors for body displeasure in adolescent boys and girls: A prospective study. *International Journal of Eating Disorders* 2004;36(4):389-401.
  34. Rohner RP, Veneziano RA. The importance of father love: History and contemporary evidence. *Review of General Psychology* 2001;5(4):382-405.
  35. Çetin İ. Ata Tradition in Turkish Culture. *Millî Folklor* 2007;19(76):70-75.
  36. Jones DC, Vigfusdottir TH, Lee Y. Body image and the appearance culture among adolescent girls and boys: An examination of friend conversations, peer criticism, appearance magazines, and the internalization of appearance ideal. *Journal of Adolescent* 2004;19(3):323-339.
  37. Grabe S, Hyde JS. Ethnicity and body displeasure among women in the United States: A meta-analysis. *Psychological Bulletin* 2006;132(4):622-640.

## BİR TIP FAKÜLTESİ 3. SINIF ÖĞRENCİLERİNİN SİGARA İLE İLGİLİ BİLGİ VE GÖRÜŞ DURUMLARI

### 3RD CLASSROOM OF A MEDICINE FACULTY STUDENTS' INFORMATION AND OPINIONS ABOUT SMOKING

Fatih AKSOY<sup>1</sup>, Kaya KAYA<sup>2</sup>, Zeynep Tuba KIZILKAYA<sup>2</sup>, Selin Nur ÇOT<sup>2</sup>, Hamide Figen BATU<sup>2</sup>, İşve HASOĞLU<sup>2</sup>, Gül BİCAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kardiyoloji AD, Dahili Tıp Bilimleri, Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Üniversitesi

<sup>2</sup> Tıp Fakültesi 3. Sınıf Öğrencisi, Tıp fakültesi ,Süleyman Demirel Üniversitesi

**Cite this article as:** Aksoy F, Kaya K, Kızılkaya ZT, Çot SN, Batu HF, Hasoğlu İ, Bıcağ G. 3rd classroom of a medicine faculty students' information and opinions about smoking. Med J SDU 2019; 26(1): 90-95.

#### Öz

##### Giriş

Sigara kullanımı, dünya çapında mortalite ve morbiditenin önlenmesinde en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. İlerleyen yıllarda bir sağlık profesyoneli, bir eğitimci ve bir araştırmacı olacak tıp öğrencileri ülkemiz ve gittikleri yerlerde sigaranın bırakılması ve kontrol programlarının yürütülmesinde kilit konumda olacaklardır. Çalışmamızda, tıp fakültesi öğrencilerinin sigaraya başlama nedenleri, zararlı etkileri hakkındaki ve bırakma hakkındaki düşünceleri araştırılması amaçlanmıştır.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışma 2018-2019 eğitim ve öğretim yılında tıp fakültesi öğrencilerinin sigara kullanımı, sigara ile ilgili bilgi düzeylerini ve sigara kullanımını etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlanmıştır.

##### Bulgular

Çalışmaya katılan 227 katılımcıların ortalama yaşları  $20,7 \pm 1,2$  olarak saptanmıştır. Sigara kullanım oranı ise % 21' dir. Sigaraya düzenli olarak lise yıllarında başlanıldığı, sigara ile temas yaşının ise ilköğretim öncesi dönem olduğu görülmüştür. Katılımcıların büyük bölümünün sigaranın zararlı ve sigara bırakma hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı gözlemlenmiştir.

##### Sonuç

Tıp fakültesi öğrencilerinin sigara ile ilgili bilgi ve becerilerini artırmak, sigarasız bir toplum için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Tıp Fakültesi öğrencileri, sigara, sigaranın bırakılması

##### Abstract

##### Objective

Cigarette smoking is the most important modifiable risk factor in preventing mortality and morbidity worldwide. Medical students who will become a health professional, an educator and a researcher in the following years, have an important role in smoking cessation and control programme in our country and other countries. In our study, it was aimed to investigate the thoughts of students about the causes of smoking, and the harmful effects and their thought of smoking cessation.

##### Material and Methods

The study was planned as a descriptive and cross-sectional study in order to determine the students' knowledge about cigarette smoking, and the factors affecting smoking, in the 2018-2019 academic year.

##### Results

The mean age of 227 participants was  $20.7 \pm 1.2$

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dr.aksoy@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 23.01.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 31.01.2019

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

years. Smoking rate is 21%. It was observed that smoking started regularly in high school years and the age of contact with cigarettes was pre-primary period. It was observed that most of the participants did not have enough knowledge about smoking and smoking cessation.

## Conclusion

To increase the knowledge and skills of the medical students about smoking is important for a non-smoking society goal.

**Keywords:** Medical students, Smoking, Smoking cessation

## Giriş

Sigara kullanımı, dünya çapında mortalite ve morbiditenin önlenmesinde en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür(1). Dünya çapında, tütün kullanımı yılda yaklaşık 6 milyon ölüme neden olmaktadır. 2030 yılına kadar ise yılda 8 milyondan fazla ölüme neden olacağı tahmin edilmektedir. Sigaranın bırakılması hem sigara ile ilişkilendirilmiş hastalıkların önlenmesi hem de mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda tıp öğrencilerine sigara konusunda yetersiz bilgi aktarılması ve hekimlerin sigara bırakma oranındaki düşüklük ile ilişki saptanmıştır(2). İlerleyen yıllarda bir sağlık profesyoneli, bir eğitimci ve bir araştırmacı olacak tıp öğrencileri ülkemiz ve gittikleri yerlerde sigaranın bırakılması ve kontrol programlarının yürütülmesinde kilit konumda olacaklardır. Üniversitemizde genel olarak sigara alışkanlığı ile ilgili çalışmalar olsa da çalışmaların üzerinden uzun zaman geçmiş aynı zamanda da sadece tıp fakültesi öğrencilerine yapılmamıştır. Çalışmamızda, tıp fakültesi öğrencilerinin sigaraya başlama nedenleri, zararlı etkileri hakkındaki ve bırakma hakkındaki düşünceleri araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Ekim 2018 ile Kasım 2018 ayları arasında yürütülmüştür. Çalışmanın evreni 115 bayan ve 112 erkek öğrenciden oluşan tıp fakültesi 3. sınıf öğrencilerinden oluşturulmuştur. Sigara içen 49 öğrenci çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tıp fakültesi dekanlığından 631494414-300-E sayılı no ile alınan izin sonrasında başlanmıştır. Öğrenciler yaş, cinsiyet, aylık gelir gibi demografik verileri içeren anket formunu doldurmuşlardır. Anketin sigara ile ilgili kısmında ise öğrencilere sigara içip içmediği, içiyor ise ne zaman ve nasıl başladığı, günlük ne kadar içtiği, sigara içmesine etki eden ve başlatan faktörlerin neler olduğu, sigarayı bırakma düşüncesinin olup olmadığı ve bıraktı ise ne zaman bıraktığı sorulmuştur. Aktif sigara içiciliği Dünya Sağlık Örgütü'nün ölçütlerine göre belirlenmiştir(3). Hayatında hiç sigara içmeyenler sigara içmemiş, içmiş ancak henüz içmeyenler sigara

içmeyi bırakmış, günde en az bir adet sigara içenler ise aktif sigara içen grup olarak değerlendirilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde yüzde dağılımı ve kategorize değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 227 öğrencinin 49 tanesinin sigara içtiği saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen öğrencilerin yaşların ortalaması  $20,7 \pm 1,2$  iken yaş aralığı 19-24 arasındadır. Genel olarak sigara içme sıklığı % 21,0 iken bayan öğrenciler arasında sigara içme oranı %15,7, erkek öğrenciler arasında ise % 27,7 idi (Tablo 1). Sigara kullanan katılımcıların 18'i (% 36,0) bayan iken 31'i (% 64,0) erkekti. Katılımcılara sigaraya başlama yaşı sorulduğunda en düşük yaşın 6 olduğu, genel olarak ise sigara ile ilk temasın özellikle lise yıllarında (%51,6) olduğu görüldü (Tablo 2). Erkek öğrenciler ile kız öğrenciler arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Katılımcılara düzenli olarak sigara kullanmaya başlama yaşları sorulduğunda ise en düşük yaşın 9 ila 12 yaş aralığı olduğu, en sık yaş aralığı ise kız öğrencilerde 18 yaş ve sonrasında erkek öğrencilerde ise hem 15-18 hem de 18 yaş sonrasında olduğu görüldü (Tablo 3). Katılımcıların anket sorularına verdiği cevaplar ve bazal demografik özellikler tablo 4'de özetlenmiştir.

Katılımcılara sigaraya başlama nedenleri sorulduğunda büyük çoğunluğu arkadaş çevresinin etkisinin olduğu (% 42,0) ve devam etmelerindeki en önemli nedenlerin ise sigaranın rahatlattığını düşünmeleri ve can sıkıntısına (% 39,0) iyi gelmesi olarak belirtmişlerdir. Sigaraya devam etmelerindeki diğer nedenler ise arkadaşlar arasında dikkat çekmesi, bazı şeyleri anlamlı unutturması ve sınav stresine iyi gelmesi olarak belirtilmiştir. Katılımcılara sigarayı bırakmayı düşünüp düşünmedikleri sorulduğunda ise büyük çoğunluğun sigarayı bırakma isteğinin olduğu (% 65,3) ve



bırakma isteklerindeki en önemli nedenin bir sağlık problemi yaşayabileceklerinin düşünmeleri olduğu (% 53,1) görülmüştür. Katılımcılara sigara nedeni ile bir sağlık problemi yaşayıp yaşamadıkları sorulduğunda ise % 40,8 'i evet yaşadım ve bu yüzden bırakmak istiyorum cevabını vermiştir. Katılımcıların % 59,2'si kapalı yerlerde sigara içme yasağının sigara içme alışkanlıklarını etkilediğini belirtmiştir. En yakın arkadaşlarda sigara kullanımının sigara içmeye katkı sağladığı görülmüştür. Sigara içenlerin % 49'unda üç arkadaştan üçünü sigara içtiği saptanmıştır. Katılımcıların % 38,8 'i tıp fakültesinde aldığı derslerden sonra sigarayı bırakmayı düşündüklerini belirtmektedir. Katılımcılara hangi dönemlerde daha çok sigara içtikleri sorulduğunda ise % 59,2'i sınav döneminde, % 55,1'i mutsuz olduklarında, % 10,2'si öfkelen-

diklerinde, % 10,2'si ise mutlu olduklarında olarak belirtmişlerdir. Katılımcıların büyük çoğunluğunun sigara bırakma hattı ve sigara bırakma polikliniği ile ilgili bilgisi bulunmamaktadır (%79,6). Katılımcıların azımsanmayacak bir kısmı ise yakınlarında sigara ile ilgili kalp akciğer hastalıkları gibi ciddi problemler olduğunu belirtmişlerdir ( % 32,7). Katılımcıların büyük çoğunluğunun sigaraya başlama sonrası ortaya çıkan şikâyetleri mevcuttur (%95,9). En önemli şikâyet ise efor kapasitesinde azalmadır. Son olarak tıp fakültesinde size ders veren öğretim üyelerinin sigara kullanması sizi nasıl etkiliyor sorusuna katılımcıların % 50,1 'si beni etkilemiyor olarak cevap verirken diğer kısmı örnek olmaları gerekirken böyle bir durumun olması beni etkiliyor olarak cevap vermiştir.

**Tablo 1** Sigara içen ve içmeyen öğrencilerin cinsiyetlere göre dağılımı

	Sigara içmeyen	Sigara içen	P değeri
Bayan	97 (84,5)	18 (15,7)	P= 0,02
Erkek	81 ( 72,3)	31 (27,7)	
Toplam	178 (78,4)	49 (21,6)	

**Tablo 2** Öğrencilerin sigara içmeye başlama yaşları

	Toplam n,(%)	Kadın n,(%)	Erkek n,(%)
0-7 yaş	1 (2)	1 (5,6)	0
8-12 yaş	2 (4,1)	0	2 (6,5)
13-15 yaş	8 (16,3)	2 (11,1)	6 (19,4)
16-18 yaş	26 (53,1)	10 (55,6)	16 (51,6)
18 ve sonrası	12 (24,5)	5 (27,8)	7 (22,6)

**Tablo 3** Öğrencilerin sigarayı düzenli olarak içmeye başlama yaşları

	Toplam n,(%)	Kadın( n=18) n,(%)	Erkek (n=31) n,(%)
9-12 yaş	2 (4,1)	1 (5,6)	1 (3,2)
12-15 yaş	5 (10,2)	0	5 (16,1)
15-18 yaş	16 (32,7)	4 (22,2)	12 (38,7)
18 ve sonrası	26 (53,1)	13 (72,2)	13 (41,9)

Tablo 4 Sigara içme ile ilgili davranışlar

<b>Alışkanlıklar</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sigara içme durumu</b>		
Halen içenler	49	21,6
Hiç içmeyenler	178	78,4
<b>Sigara içmenizdeki asıl neden nedir?*</b>		
Rahatlattığını düşünüyorum	21	42,9
Can sıkıntısını gideriyor	24	49
Dikkat çekiyor	3	6,1
Sıkıntılarımı unutturuyor	5	10,2
Özenti	20	40,9
<b>Günlük tüketilen sigara miktarı (tane)</b>		
0-5	11	22,4
5-10	13	26,5
10-15	13	26,5
15 ve üzeri	12	24,5
<b>Nerede büyüdünüz?</b>		
Köy	4	8,2
Küçük Şehir	28	57,1
Büyük Şehir	16	32,7
<b>Üniversite döneminde nerede ikamet ediyorsunuz?</b>		
Ailesinin yanında	10	20,4
Özel yurttta	5	10,2
Kredi ve Yurtlar Kurumu	1	2,0
Apart	32	65,3
<b>Sağlık problemleri nedeni ile sigarayı bırakmayı düşündünüz mü?</b>		
Evet	20	40,8
Hayır	29	59,2
<b>Sigarayı bırakmayı düşündünüz mü?</b>		
Evet	33	67,3
Hayır	16	32,7
<b>En yakın üç arkadaşınızın kaç sigara kullanıyor</b>		
Hiçbiri	4	8,2
Bir tanesi	5	10,2
İki tanesi	16	32,7
Üç tanesi	24	49,0
<b>Tıp Fakültesinde almış olduğunuz temel tıp derslerinden sonra edindiğiniz bilinçle, sigarayı bırakmaya çalıştınız mı?</b>		
Evet	19	38,8
Hayır	27	55,1

Tablo 4  
devamı

## Sigara içme ile ilgili davranışlar

	n	%
<b>Aylık sigara masrafınız ne kadardır? (TL)</b>		
0-100	12	24,5
100-200	17	34,7
200-300	9	18,4
300 ve üzeri	11	22,4
<b>Hangi dönemlerde daha çok sigara içersiniz?*</b>		
Kendimi mutsuz hissettiğimde	27	55,1
Sınav dönemlerinde	29	59,2
Öfkelendiğimde		5
Mutlu olduğum dönemlerde	5	10,2
<b>Sigara bırakma hattından haberiniz var mı?</b>		
Evet	10	20,4
Hayır	39	79,6
<b>Sigara kullanmaya başladıktan sonra hayatınızda ne gibi kısıtlamalar yaşadınız mı? *</b>		
Nefes darlığı	11	22,4
Göğüste sıkışma	9	18,4
Spor yaparken zorlanma	19	38,8
Çarpıntı	16	32,7
<b>Tıp Fakültesindeki öğretim üyelerinin sigara kullanması sizi nasıl etkiliyor?</b>		
Etkiliyor	25	50,1
Etkilemiyor	24	49,9

\*Katılımcı birden çok cevap vermiştir.

## Tartışma

Çalışmamızda tıp fakültesi dönem 3 öğrencilerinde sigara içme sıklığı % 21 olarak bulunmuştur. Erkek öğrenciler arasındaki sigara içme oranı bayan öğrencilere göre daha yüksektir. Katılımcılar arasında en düşük sigaraya başlama yaşı 6 olarak saptanmıştır. Sigara ile karşılaşmanın daha çok lise yıllarında olduğu görülmüştür. Düzenli olarak sigara içme yaşı ise bayan öğrencilerde daha çok lisans eğitime başladıktan sonra erkek öğrencilerde ise hem lise hem de lisans eğitimlerinden sonra olduğu saptanmıştır. Sigaraya başlama ve devam etme nedenlerine bakıldığında ise en önemli nedenin arkadaş çevresi olduğu görüşmüş olup sigara içen katılımcıların üç arkadaşından kaçınının sigara içtiği sorulduğunda hemen hemen yarısı her üç arkadaş olarak cevaplandırmıştır. Ayrıca ne zaman daha çok sigara içersiniz sorusuna katılımcıların büyük çoğunluğu sınav dönemi ve stres anları olarak cevaplandırmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda tıp fakültesi öğrencileri arasında sigara içme sıklığı % 18- %53 gibi geniş aralıkta değerler mevcuttur (4-6). 2012 yılında yapılan Avrupa'da tütüne yönelik tutumun araştırılması raporunda 15 yaş üstü bireylerde sigara içme oranı % 15 bulunmuştur(5). Çalışmamızda bu rapor ile benzer sonuçlar saptanmıştır. Yine bu oran tıp fakültesi öğrencileri ile yapılan çalışmalar baz alındığında bir çok Avrupa ülkesine göre düşüktür(7-9). Avrupa ülkelerinde yapılan benzer çalışmalarda da erkekler arasında sigara içme oranı çalışmamızla benzer olarak daha yüksek saptanmıştır(4-9). 2008 yılında Konya'da yapılan araştırmada tıp fakültesi öğrencileri arasında sigara içme sıklığı % 19,0 erkek öğrenciler arasında % 28,3, bayan öğrenciler arasında ise % 9,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamız ile genel oran benzer iken sigara içme sıklığının bayan öğrenciler arasında artış gösterdiği görülmüştür. Bu oranın artış göstermesi Dünya Sağlık Örgütü verileri ile de benzerdir(3, 10).

Katılımcılara sigara ile ilişkili hastalıklar sorulduğunda; katılımcıların % 20,0'si doğru cevap vermiştir. Geri kalan kısım ise eksik veya sigara ile ilişkili olmayan hastalığı işaretlemiştir. Katılımcıların % 38,8'i öğrendiği tıp fakültesi derslerinden sonra sigarayı bırakmayı düşündüğünü belirtmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar mevcuttur(11, 12). Yapılan ankette katılımcıların büyük bölümünün sigara bırakma hattı, sigara bırakma polikliniği ile ilgili herhangi bir bilgisinin olmadığı görülmüştür. Ek olarak katılımcıların üçte birlik kısmında yakınlarında sigara kullanımına bağlı ciddi hastalıklar bulunmaktadır. Ayrıca sigara içen katılımcıların büyük kısmı sigara içmesi sonrasında başta efor kapasitesinde kısıtlama olması gibi şikayetlerin olduğunu belirtmişlerdir. Elde edilen veriler ışığında tıp fakültesi 3. Sınıf öğrencilerinin sigara ile ilgili yeterli bilgi düzeyinde olmadığı kanısına varılmıştır. Bu sonuca dayanarak sigara ile ilgili ders, seminer, ortak oturum gibi bilgilendirme toplantılarının artırılması düşünülmelidir.

Çalışmamızda sigaraya başlama yaşının ilköğretim öncesi dönemde olduğu görülmektedir. Bu durum gelişen bilecek hastalıklar açısından çok vahim bir tabloyu ortaya çıkarmaktadır. Erken yaşlarda gelişen malignite, prematur akut koroner sendrom gibi mortalite ve morbidite nedenlerinde artışa yol açacaktır. Türkiye ulusal kanser önleme programı raporunda da benzer veriler mevcuttur. Sigaranın hem malignite oranlarını artırdığının hem de görülme yaşını düşürdüğünün altı çizilmiştir(13). Sigaranın düzenli kullanıma başlamasında en önemli dönemin orta öğretim yılları olduğu görülmüştür. Milli eğitim ve halk sağlığı politikalarının sigara kullanımının azaltılması adına bu yıllara yoğunlaştırılması gerekmektedir.

Katılımcılara öğretim üyelerinin sigara kullanımı hakkında ne düşündükleri sorulduğunda katılımcıların yarısı iyi örnek olmuyor diğer yarısı ise beni ilgilendiriyor olarak cevap vermiştir. Buradan çıkan sonuç ile sigara bırakma programları sadece belli bir yaş grubuna belli bir meslek grubuna değil tüm ülkeye yayılması gerekmektedir.

## Sonuç

Kardiyovasküler, nörovasküler ve malignite ile ilişkili olan sigara kullanımının azaltılması hem ülke ekonomisi hem de birey sağlığı açısından önem arz etmektedir. Sigarasız bir toplum hedefine yönelik bu hedefin en önemli uygulayıcısı hekimlerin olacağı tartışmasızdır. Bu bağlamda tıp fakültesi eğitim sürecinde tütün kullanımı ve zararları ile ilgili eğitimlerin artırılması önemlidir. Ayrıca sigara bırakma düşüncesinde olan bireylerin bu birimlere ulaşımının kolayca sağlanması

için önlemler alınması gerekmektedir. Özellikle uzun ve zor bir süreç olan hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde genç hekim adaylarının yaşadığı zorlukları giderecek adımların atılması, spor, sanatsal faaliyetler gibi ilgi alanlarına yönelik hobileri daha kolay yapabilecekleri alanların oluşturulması önemlidir.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya katılan birey sayısı az olmak ile birlikte sonuçlar büyük çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca sigara kullanmayı değerlendiren belirli bir test veya kan parametresi yapılmamıştır.

## Kaynaklar

1. Organization WH. World Health Report, 2010: health systems financing the path to universal coverage. World Health Report, 2010: health systems financing the path to universal coverage. 2010.
2. Raupach T, Merker J, Hasenfuß G, Andreas S, Pipe A. Knowledge gaps about smoking cessation in hospitalized patients and their doctors. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2011;18(2):334-41.
3. Organization WH. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. 2017.
4. Fejza A, Maraj F, Fejza H. Smoking habits among medical students: a survey at the University of Prishtina Faculty of Medicine. *International Journal of Medical Students*. 2018;6(1):18-20.
5. Cattaruzza MS, West R. Why do doctors and medical students smoke when they must know how harmful it is? *The European Journal of Public Health*. 2013;23(2):188-9.
6. Çuperjani F, Elezi S, Lila A, Daka Q, Dakaj Q, Gashi S. Tobacco smoking habits among first year medical students, University of Prishtina, Kosovo: cross-sectional study. *Materia socio-medica*. 2015;27(3):176.
7. Vrazic H, Ljubcic D, Schneider NK. Tobacco use and cessation among medical students in Croatia—results of the Global Health Professionals Pilot Survey (GHPS) in Croatia, 2005. *International journal of public health*. 2008;53(2):111-7.
8. Ficarra MG, Gualano MR, Capizzi S, Siliquini R, Liguori G, Manzoli L, et al. Tobacco use prevalence, knowledge and attitudes among Italian hospital healthcare professionals. *European Journal of Public Health*. 2010;21(1):29-34.
9. La Torre G, Kirch W, Bes-Rastrollo M, Ramos R, Czaplicki M, Gualano MR, et al. Tobacco use among medical students in Europe: results of a multicentre study using the Global Health Professions Student Survey. *Public health*. 2012;126(2):159-64.
10. Kutlu R, Civi S, Sahinli AS. The frequency of depression and smoking habit among the medical students. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2009;8(6):489-96.
11. Elamin OE, Elamin SE, Dafalla BAA, El-Amin ME, Elsidid AA. Cigarette smoking among medical students in The National Ribat University, Sudan. *Sudanese journal of paediatrics*. 2013;13(2):45.
12. Grassi MC, Chiamulera C, Baraldo M, Culasso F, Ferketich AK, Raupach T, et al. Cigarette smoking knowledge and perceptions among students in four Italian medical schools. *Nicotine & tobacco research*. 2012;14(9):1065-72.
13. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Kanser Kontrol Planı. 2018.

## DOES SHILAJIT HAVE AN EFFECT ON NEW BONE REMODELLING IN THE RAPID MAXILLARY EXPANSION TREATMENT? A BIOCHEMICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

### SHİLAJİT'İN HIZLI MAKSİLLER GENİŞLETME TEDAVİSİNDE YENİ KEMİK ŞEKİLLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ VAR MI? BİYOKİMYASAL, HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BİR ÇALIŞMA

Mine GEÇGELEN CESUR<sup>1</sup>, Gözde ÖĞRENİM<sup>1</sup>, Kanat GÜLLE<sup>2</sup>, Fevziye Burcu ŞİRİN<sup>3</sup>, Meryem AKPOLAT<sup>4</sup>, Gökhan CESUR<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey.

<sup>2</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey.

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey.

<sup>4</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey.

<sup>5</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey.

**Cite this article as:** Geçgelen Cesur M, Öğrenim G, Gülle K, Şirin FB, Akpolat M, Cesur G. Does shilajit have an effect on new bone remodelling in the rapid maxillary expansion treatment? A biochemical, histopathological and immunohistochemical study. Med J SDU 2019; 26(1): 96-103.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmanın amacı sıçanlarda hızlı maksiller genişletme (RME) sonrası shilajit'in yeni kemik şekillenmesine etkilerini histopatolojik, biyokimyasal ve immünohistokimyasal teknikler kullanarak göstermektir.

##### Gereç ve Yöntem

Wistar Albino türü sıçanlar (12 haftalık) 3 farklı gruba ayrılmıştır (n = 8): üst çenede genişletme yapılmamış (NE), üst çenede sadece genişletme yapılmış (OE), üst çenede genişletmeye ilave olarak shilajit uygulanmış (Shilajit). Sıçanlara 5 günlük genişletme ve 12 günlük retansiyon periyodu süresince shilajit uygulandı. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra gerekli numuneler alınıp histopatolojik, biyokimyasal ve immünohistokimyasal analizler yapıldı.

##### Bulgular

Shilajit grubundaki glutatyon peroksidaz, süperoksit

dismutaz ve katalaz düzeyleri OE grubundan daha yüksek bulundu (p <0.05). C telopeptid tip I kollajen ve kemik alkalin fosfataz seviyeleri gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (p <0.001). İmmünohistokimyasal bulgular, OE grubunun shilajit grubundan anlamlı olarak daha fazla IL-1 ve TNF-α H skorlarına sahip olduğunu gösterdi (p <0.05). Tüm gruplar kılcal damar yoğunluğu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin farklılıklar bulundu (p <0.05).

##### Sonuç

Shilajit'in sistemik kullanımı, midpalatal suturda yeni kemik şekillenmesini hızlandırarak, RME tedavisinden sonra nüksün önlenmesinde ve retansiyon süresini kısaltmada faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hızlı maksiller genişletme, shilajit, kemik oluşumu

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: minegecgelen@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 10.01.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 12.02.2019

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

## Abstract

### Objective

The goal of this study is to show the effects of shilajit on new bone remodelling after rapid maxillary expansion (RME) in rats utilizing histopathological, biochemical and immunohistochemical techniques.

### Material and Method

The rats (12-week-old) were divided into the 3 groups (n=8): no maxillary expansion (NE), only maxillary expansion (OE), maxillary expansion + shilajit (Shilajit). Rats received to shilajit throughout the 5 day expansion and 12 day maintenance time. All rats were sacrificed at the same time. After sacrificing the animals, required tissues were taken and histopathological, biochemical and immunohistochemical analysis were performed.

### Results

Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and

catalase levels within the shilajit (shilajit + expansion) group were measurably higher than the OE group ( $p < 0.05$ ). C-telopeptide type I collagen and bone alkaline phosphatase levels illustrated significant differences between the all groups ( $p < 0.001$ ). The immunohistochemical evidences showed that OE group had essentially more IL-1 and TNF- $\alpha$  H-scores than the shilajit group ( $p < 0.05$ ). When the groups were compared for capillary intensity, inflammatory cell infiltration and new bone formation, significant differences were observed between the groups ( $p < 0.05$ ).

### Conclusion

Systemic utilize of shilajit may accelerate new bone remodelling within the midpalatal suture, which may be beneficial to prevent of and shorten the retention period after the RME treatment.

**Keywords:** Rapid maxillary expansion, shilajit, bone formation

## Introduction

Rapid maxillary expansion (RME) is an efficient orthodontic treatment which has been routinely used procedure by orthodontists. It has two different phases, namely, active stage and passive stage. In active stage, midpalatal suture broadens by expansion forces to disarticulate the two parts of the maxillary bone. In passive stage, suture tissues undergo bone remodeling, resorption and fiber rearrangement up to a new stability is provided (1,2). The expanded maxillary dental arch tends to return to its pretreatment widths after retention period. The literatures reported that prevalence of relapse can approach as high as 45% (2,3).

Numerous researchers have attempted certain methods to enhance bone remodelling in midpalatal suture, such as bisphosphonates (3), vitamins (4), laser incitement (5-8), stem cells (9), low-intensity pulsed ultrasound (10), sex steroids (11), hyaluronic acid (12) and antioxidants (13-15). Right now, antioxidant treatments have been investigated due to their effect on bone metabolism through hindering osteoclastic activity and encouraging osteoblastic activity (14,15).

Shilajit has been known and used as a therapeutic agent in traditional medicine. Shilajit contains fatty acids, benzoic acid and vitamins, such as B1 and B12, and different other antioxidant compounds (16,17). The antioxidant properties of shilajit can be caused by both dibenzo- $\alpha$ -pyrones and fulvic acid (18). Shila-

jit is well researched and regarded as a reliable material (16,19). According to this information, it might be advantageous to use shilajit, organic and cheap substance, so as to stimulate bone regeneration at the expanded midpalatal suture.

## Materials and Methods

### Animals and Groups

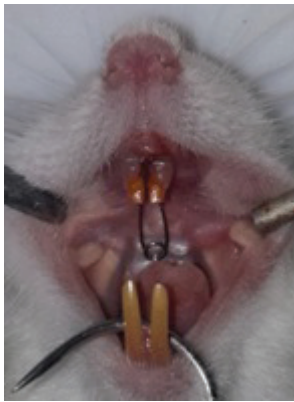
Twenty four, 12-week-old male Wistar albino rats used for this study. The animals were taken from the Animal Laboratory at Adnan Menderes University, School of Medicine. Ethical permission was obtained from the University of Adnan Menderes Local Ethics Committee for Animal Experiments (64583101/2014/064).

The rats were randomly divided into the subsequent three groups (n=8): no maxillary expansion (NE), only maxillary expansion (OE) and maxillary expansion + shilajit (Shilajit). Within the shilajit group, 100 mg/kg/day shilajit was administered systemically via orogastric catheter throughout the expansion and retention phases.

### Appliance Placement

Expansion appliances consisting of helical springs fabricated from 0.012-inch stainless steel wires were attached to the maxillary incisors of all the rats. The expansion force was adjusted to 30 g and not reactivated during the 5-day expansion period. Spring was fixed to the maxillary incisors with composite (Figure 1). After the 5 days expansion period, the helical

springs replaced with short lengths of rectangular wire for retention phase for 12 days (20).



**Figure 1.** Placement of expansion spring

### Histopathological Analysis

At the end of the experiment period, all animals were sacrificed in accordance with animal ethics guidelines. Premaxilla of all animals have dissected. Premaxilla tissues were fixed with neutral formalin. After fixation, samples were decalcified in %10 EDTA melt. approximately 30 days after decalcification, the premaxillae were cut into blocks with one cut passing through the incisor crowns at the alveolar crest and perpendicular to the longitudinal plane, the second cut 4 mm apical to the first cut. All samples were then dehydrated and embedded in hot melting paraffin wax. Paraffin blocks were obtained. All paraffin blocks were sectioned (5 µm thick) and stained with Hematoxylin-Eosine for routine light microscopic analysis. Histopathological analysis was performed by a pair of examiners blind to the identity of the sections. All of groups were compared to establish the new bone formation, inflammatory cell infiltration, and capillary intensity. The intensities were rated as mild (+, score=1), moderate (++, score=2), or strong (+++, score=3) (20).

### Immunohistochemical Analysis

Avidin-Biotin Complex (ABC) and the Labeled Streptavidin-Biotin (LSAB) staining methods was used immunohistochemical studies for investigate the TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 expression. 4 µm thick sections in premaxilla tissues with poly lysine slides. All sections were taken routine histological processing. With the aim of exposing the receptor areas at intervals the tissue blocked by formaldehyde, citrate buffer (pH 6.0) (Lab Vision, Fremont, USA) was applied to microwave. All slides were allowed in the room temperature to cool down for 20 minutes after

antigen retrieval processing. 3% hydrogen peroxide was applied after washing step for 15-20 minutes. Ultra V block was applied for five minutes to stop nonspecific binding (Lab Vision, Fremont, USA). After the blocking stage, the sections were allowed at room temperature for forty five minutes while not being washed and were exposed to anti IL-1 protein (ab9722, abcam, UK), anti IL-6 protein (ab6672, abcam, UK), anti TNF- $\alpha$  protein (NB600-587, novus biological, USA) and primer antibodies that were ready 1/100 proportion. All primary antibodies were incubated at room temperature. Secondary antibody (Thermo Scientific, USA) was exerted for 30 minutes, rinsed with PBS, and exposed to streptavidin peroxidase enzyme (Thermo Scientific, USA) complex for 15 minutes. Lastly, DAB substrat kit (ab64238)) was applied and was allowed for about 5-10 minutes to provide the immune reaction. Counterstaining was done with Mayer's hematoxylin. All slides were mounting with entellan. Then all sections were examined with Axio Scope A1 Imager Microscope (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany).

Results from immunohistochemistry were outlined in H-score resulting from the number of cells with activated TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 (0%-100% cells) multiplied by the intensity of staining (1=low, 2=medium and 3=high). All slides were analyzed and scored using double-blinded protocol (20).

### Biochemical Analysis

Rat serum CTX-I (C-telopeptide type I collagen) and BALP (bone alkaline phosphatase) levels were measured using the rat CTX-I enzyme-linked immunosorbent assay kit and BALP enzyme-linked immunosorbent assay kit (Cusabio Biotech Co, Ltd, Wuhan, China). Malondialdehyde (MDA) was determined by the method of Drapper and Hadley (21). The measurement of Superoxide dismutase (SOD) was based upon the guideline that xanthine reacts with xanthine oxidase to generate superoxide radicals, which react with 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (INT). SOD activity is then measured by the degree of inhibition of this reaction (22). The determination of glutathione peroxidase (GSH-Px) activity was based on the method of Paglia and Valentine (23). Catalase (CAT) activity was measured according to the method of Aebi (24).

### Statistical Analysis

The distribution of continuous variables such as BALP, CTX-I, IL-1 H-score were evaluated by Shapiro-Wilk test. Normally distributed continuous variables were shown as mean  $\pm$  standard deviation (mean $\pm$ sd), median (min-max) was additionally given for non-normal-

ly distributed continuous variables, while histopathological scores were expressed as both count (n) and median (min-max).

Groups were compared by one-way ANOVA and Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction in respect to normally distributed variables, respectively. The Welch's statistics was given for the variables with heterogeneous variances. Bonferroni and Games-Howel tests were used to make pairwise comparisons for the variables with and without homogenous variances, respectively. Histopathological scores of groups were analysed by chi-square tests (linear-by-linear association) and Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction as post-hoc. Test statistics and p values were given as a result of all analyses. A  $p < 0.05$  was accepted as statistically significance. All statistical analyses and calculations were performed by IBM SPSS Statistics 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

## Results

### Biochemical Findings

Serum BALP and CTX-I values were dramatically higher in the shilajit group than the NE group ( $p < 0.05$ ).

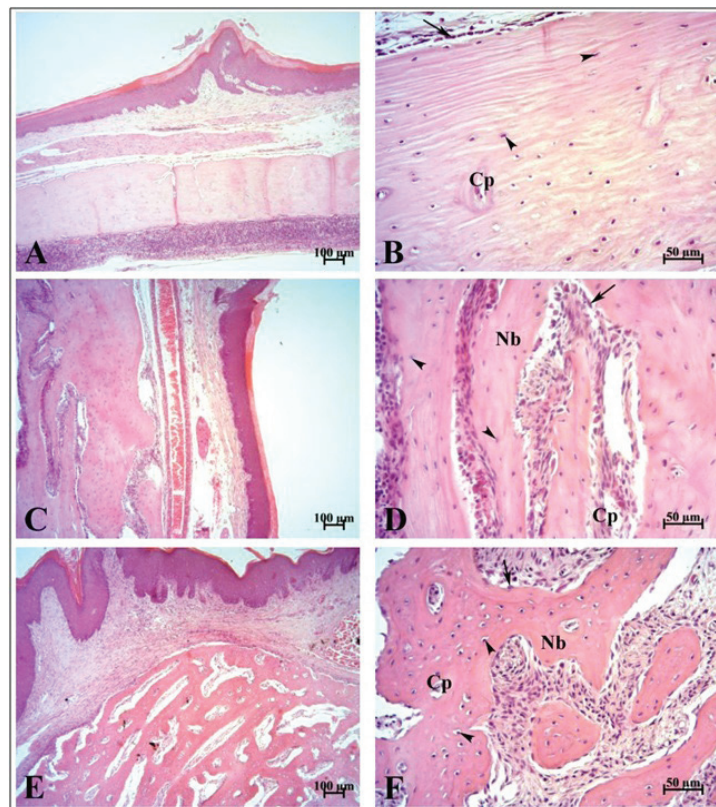
OE group had a significantly greater CTX-I values than the NE group ( $p < 0.05$ ). Shilajit group showed an increase in SOD, GSH-Px, and CAT values relative to the OE group ( $p < 0.05$ ) MDA values are significantly lower in the NE group than the OE group ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

### Histopathological Findings

The groups were compared based on inflammatory cell infiltration, and significant differences were observed among the groups ( $p = 0.221$ ). OE group had significantly more capillary intensity than the NE group ( $p = 0.049$ ) (Table 2 and 3).

When the groups were evaluated for new bone formation, considerable differences were found between the groups ( $p = 0.001$ ). Increased new bone formation was found in the OE and shilajit groups relative to the NE group (Table 2 and 3; Figure 2).

There were significant differences between the groups in terms of capillary intensity ( $p < 0.001$ ). The results showed that there was an increase in capillary intensity in the shilajit and OE groups than the NE group (Table 2 and 3; Figure 2).



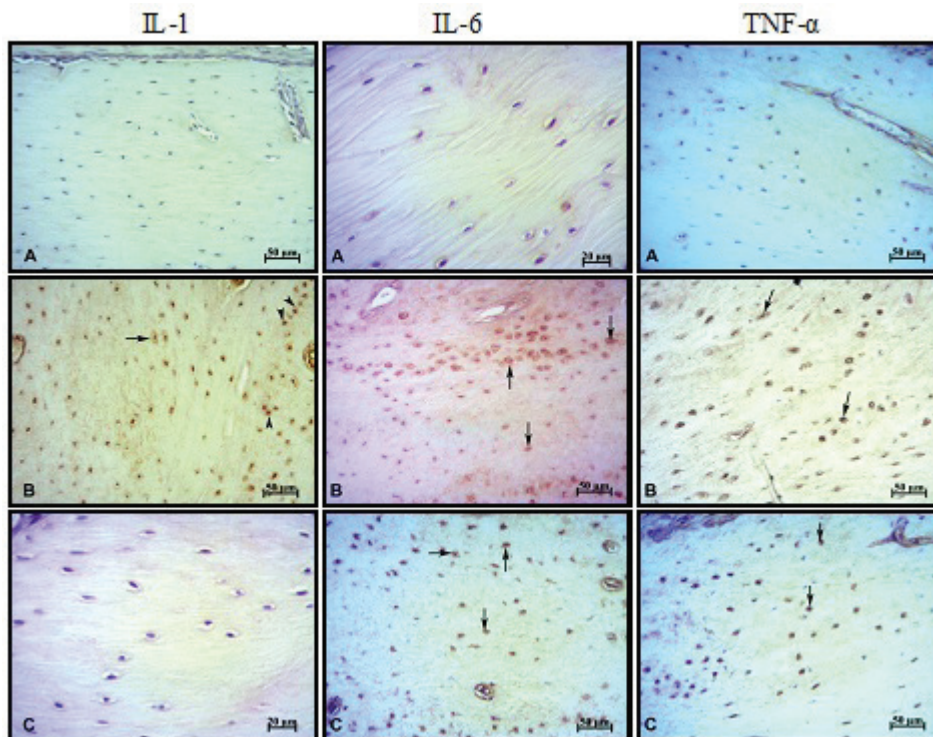
**Figure 2.** Hematoxylin and eosin staining photomicrographs from the study groups. **A-B:** NE group, **C-D:** OE group, **E-F:** Shilajit group. Increased osteoblastic activity, new bone and capillary formation observed in treatment groups. Nb: New bone, Cp: capillary, arrow: osteoblast, arrowhead: osteocyt. Scale bar; A,C,E,G,I 100 µm, B,D,F,H,J 50 µm.



### Immunohistochemical Findings

Results of immunohistochemical examination indicated that IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  H scores displayed considerable differences between the groups ( $p < 0.001$ ).

H-scores of TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 were found quite high in the OE group than the other groups ( $p < 0.05$ ) (Table 4; Figure 3).



**Figure 3.** Immunohistochemical staining photomicrographs from the study groups.

**A:** NE group, **B:** OE group, **C:** Shilajit group. Strongly positive IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  immunoreactivity were observed in both membranous (arrowheads) and nuclei (arrowheads) in osteocytes at new bone formation sites in OE group. The intensity of staining decreased in shilajit group, especially there was a similarity for NE group and shilajit group in terms of IL-1 (Scale bar=50 $\mu$ m).

**Table 1**

Effects of Shilajit on the BALP, CTX-I, SOD, GSH-Px, CAT, and MDA levels at the end of the experimental period.

	NE Group	OE Group	Shilajit Group	F, $\chi^2$	p
<b>BALP*</b> (U/L)	27.73 $\pm$ 3.97* 29.65 (20.8 – 30.8)** <sup>1</sup>	40.06 $\pm$ 4.55 39.20 (35.6 – 49.3)	55.39 $\pm$ 2.99 54.85 (51.1 – 59.5) <sup>1</sup>	$\chi^2=20.480$	<0.001
<b>CTX-I*</b> (pg/ml)	261.69 $\pm$ 36.33 <sup>1,2</sup>	359.05 $\pm$ 23.19 <sup>1</sup>	372.38 $\pm$ 49.85 <sup>2</sup>	F <sup>‡</sup> =21.687	<0.001
<b>SOD*</b> (U/g Hb)	2616.20 $\pm$ 237.83 <sup>1,2</sup>	2281.59 $\pm$ 233.70 <sup>2,3</sup>	2961.82 $\pm$ 277.012 <sup>1,3</sup>	F=14.775	<0.001
<b>GSH-Px*</b> (U/g Hb)	31.62 $\pm$ 1.93 31.32 (28.64 – 34.49)	26.91 $\pm$ 2.94 25.57 (24.31 – 31.33) <sup>1</sup>	34.44 $\pm$ 1.50 34.44 (32.54 – 36.35) <sup>1</sup>	$\chi^2=15.680$	<0.001
<b>CAT*</b> (kU/g Hb)	10.56 $\pm$ 1.23 <sup>1</sup>	9.79 $\pm$ 2.08 <sup>2</sup>	15.39 $\pm$ 3.09 <sup>1,2</sup>	F <sup>‡</sup> =9.407	0.003
<b>MDA*</b> (nmol/g Hb)	182.13 $\pm$ 12.52 <sup>1</sup>	212.64 $\pm$ 9.64 <sup>1</sup>	196.29 $\pm$ 29.65	F <sup>‡</sup> =14.268	0.001

\*mean $\pm$ sd; \*\* median (min-max); <sup>1,2,3</sup>p<0.05; <sup>‡</sup>Welch statistics

Table 2

Effects of Shilajit on the inflammatory cell infiltration, new bone formation and capillary intensity at the end of the experimental period. Scores indicate the number of subject animals representing that score.

	NE Group	OE Group	Shilajit Group	$\chi^2$	p
<b>Inflammatory cell infiltration</b>				1.500	0.221
Score 1	6	2	3		
Score 2	0	2	3		
Score 3	0	2	0		
<b>New bone formation</b>				11.822	0.001
Score 1	6	3	0		
Score 2	0	2	1		
Score 3	0	1	5		
<b>Capillary intensity</b>				12.201	<0.001
Score 1	6	3	0		
Score 2	0	3	2		
Score 3	0	0	4		

Table 3

Pairwise comparisons of the inflammatory cell infiltration, new bone formation and capillary intensity scores across groups.

	NE Group	OE Group	Shilajit Group	$\chi^2$	p
<b>Inflammatory cell infiltration*</b>	1 (1-1) <sup>1</sup>	2 (1-3) <sup>1</sup>	1.5 (1-2)	6.025	0.049
<b>New bone formation*</b>	1 (1-1) <sup>1</sup>	1.5 (1-3)	3 (2-3)1	12.183	0.002
<b>Capillary intensity*</b>	1 (1-1) <sup>1</sup>	1.5 (1-2)	3 (2-3)1	12.828	0.002

\*median (min-max); <sup>1,2</sup>p<0.05

Table 4

Effects of Shilajit on IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  H score analysis at the end of the experimental period.

	NE Group	OE Group	Shilajit Group	F, $\chi^2$	p
<b>IL-1 H Score*</b>	108.00 $\pm$ 3.58 <sup>1</sup>	270.00 $\pm$ 6.93 <sup>1,2</sup>	112.50 $\pm$ 4.28 <sup>2</sup>	F=1936.394	<0.001
<b>IL-6 H Score*</b>	109.17 $\pm$ 1.83 109 (107 - 112) <sup>1</sup>	286.33 $\pm$ 6.38 287 (278 - 294) <sup>1</sup>	131.83 $\pm$ 6.21 134.5 (120 - 136)	$\chi^2$ =15.205	<0.001
<b>TNF-<math>\alpha</math> H Score*</b>	106.50 $\pm$ 1.76 <sup>1,2</sup>	251.67 $\pm$ 9.99 <sup>2,3</sup>	124.00 $\pm$ 4.73 <sup>1,3</sup>	F <sup>‡</sup> =583.411	<0.001

\*mean $\pm$ sd; \*\* median (min-max); <sup>1,2,3</sup>p<0.05; ‡Welch statistics

## Discussion

RME is used to correct transversal discrepancies between the maxilla and mandible. Midpalatal suture remodeling plays an active role in the expansion process, but related molecular mechanisms under expansion force are not fully understood. Orthodontists have used different substances during or after RME to increase bone formation and shorten retention period (11).

Different substances were studied for enhancing bone remodelling during the expanded midpalatal suture in rats to this date. Ozturk et al. (3) investigated the effect of zoledronic acid in the expanded midpalatal suture and showed that significant increases in osteoblast numbers and immunoreactivity in the suture area. Rosa et al. (8) aimed to examine the effectiveness of laser or LED phototherapy after maxillary expansion and reported higher generation of collagen and osteoblastic and fewer osteoclastic activity. Uysal et al. (13) evaluated the local resveratrol injection to the inter-premaxillary suture and stated that bone histomorphometric measurements were higher in the resveratrol treated rats. Cesur et al. (20) used curcumin and melatonin in their rat study model and suggested that systemic application of these agents induce bone remodelling and could abbreviate the retention period. In this study, we studied effects of systemically applied shilajit on bone remodelling in response to expansion of the rat midpalatal suture. According to literature information, our study is the first to research the effects of shilajit use on bone remodelling.

We preferred rat model for experimental maxillary expansion in this study similar to previous studies (1-15). Altan et al. (14) reported that rats and rabbits were well-established animal models for showing the changes in the midpalatal suture under forces.

Various studies have reported a correlation between oxidative stress and bone metabolism. Oxidative stress caused by excessive generation of intracellular reactive oxygen species (ROS) can exert adverse biological effects on bone metabolism. ROS considerably affect the osteoclasts, osteoblasts, osteocytes and play a role in bone resorption. Also, osteoblasts produce antioxidants, such as glutathione peroxidase to protect against ROS (11,15,25).

Shilajit is a multi-component natural occurring mineral substance, recently gained attention because of its antioxidant, immunomodulating, and anti-inflammatory effects (16,18). Wilson et al. (18) reported

that intraperitoneal administration of shilajit induced an increase of SOD, CAT, and GSH-Px activities. In the present study, GSH-Px, SOD and CAT levels significantly rised together in the shilajit group relative to the OE group.

Jung et al. (26) reported that shilajit is a potent stimulator of osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells and inhibitor of osteoclastogenesis. Their studies showed that the levels of osteoblastic markers such as ALP activity, the effect of shilajit on osteoblastic differentiation ranges from 35% to 90% of the osteogenic medium stimulatory action. CTX is a biochemical indicator of osteoclastic activity and is used to evaluate the level of bone resorption (27). In the present study, increased CTX-I levels may be related to the acceleration of bone turnover. Elevated BALP levels in shilajit group showed the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts and increases bone formation.

Pro-inflammatory cytokines (such as IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ ) lead to differentiation of osteoclast precursors and osteoclast activity that then gives rise to bone resorption (28). IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  H scores were decreased in the shilajit group relative to the OE group in our study. Shilajit decreased the reactive oxygen species production and the level of these cytokines.

The effect of shilajit on the inflammatory cell infiltration, new bone formation and capillary intensity were studied histopathologically. The amount of new bone formation and capillary intensity were increased in the shilajit group relative to the OE group. These results are in agreement with another researchs that used antioxidants and found that increase in bone formation (1,14,15,25). In contrast to previous studies (14,15), there was no significant difference for the inflammatory cell infiltration between the groups in our study. This difference in results may be clarified by the fact that the shilajit could be responsible for preventing the nuclear factor (NF)-kappaB, an osteoblastic differentiation marker elicited by ROS, thereby, the reduction of the inflammation.

Our study revealed that application of shilajit during the orthopedically expanded midpalatal suture stimulates bone regeneration, reduces inflammation and improves bone healing. Moreover, it may be beneficial in shortening the retention period and preventing relapse after the RME treatments. Further clinical research is needed to clarify its effects on humans and also ascertain whether it should be used prophylactically.

**Funding source, financial disclosures:** None.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interest related to this study.

## References

- Özan F, Çörekçi B, Toptaş O, Halicioğlu K, Irgin C, Yılmaz F, et al. Effect of Royal Jelly on new bone formation in rapid maxillary expansion in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20:651-6.
- Zhao S, Wang X, Li N, Chen Y, Su Y, Zhang J. Effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2725-34.
- Oztürk F, Babacan H, Inan S, Gümüş C. Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;140:31-41.
- Farhadian N, Miresmaeili AR, Zargaran M, Moghimbeigi A, Soheilifar S. Effect of dietary ascorbic acid on osteogenesis of expanding midpalatal suture in rats. *J Dent (Tehran)* 2015;12:39-48.
- Da Silva AP, Petri AD, Crippa GE, Stuani AS, Stuani AS, Rosa AL, et al. Effect of low-level laser therapy after rapid maxillary expansion on proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *Lasers Med Sci* 2012;27:777-83.
- Aras MH, Bozdağ Z, Demir T, Oksayan R, Yanık S, Sökücü O. Effects of low-level laser therapy on changes in inflammation and in the activity of osteoblasts in the expanded premaxillary suture in an ovariectomized rat model. *Photomed Laser Surg* 2015;33:136-44.
- Amini F, Najaf Abadi MP, Mollaei M. Evaluating the effect of laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture concurrent to rapid palatal expansion in rats. *J Orthod Sci* 2015;4:65-71.
- Rosa CB, Habib FA, de Araújo TM, Dos Santos JN, Cangussu MC, Barbosa AF, et al. Laser and LED phototherapy on midpalatal suture after rapid maxilla expansion: Raman and histological analysis. *Lasers Med Sci* 2017;32:263-74.
- Ekizer A, Yalvac ME, Uysal T, Sonmez MF, Sahin F. Bone marrow mesenchymal stem cells enhance bone formation in orthodontically expanded maxillae in rats. *Angle Orthod* 2015;85:394-9.
- Toy E, Oztürk F, Altındiş S, Kozacioğlu S, Toy H. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on bone formation after the expansion of the inter-premaxillary suture in rats: a histologic and immunohistochemical study. *Aust Orthod J*, 2014;30:176-83.
- Birlik M, Babacan H, Cevit R, Gürler B. Effect of sex steroids on bone formation in an orthopedically expanded suture in rats: An immunohistochemical and computed tomography study. *J Orofac Orthop* 2016;77:94-103.
- Sadikoglu TB, Nalbantgil D, Ulkur F, Ulas N. Effect of hyaluronic acid on bone formation in the expanded interpremaxillary suture in rats. *Orthod Craniofac Res* 2016;1:154-61.
- Uysal T, Gorgulu S, Yagci A, Karslioglu Y, Gunhan O, Sagdic D. Effect of resveratrol on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture: early bone changes. *Orthod Craniofac Res* 2011;14:80-7.
- Altan BA, Kara IM, Nalcaci R, Ozan F, Erdogan SM, Ozkut MM, et al. Systemic propolis stimulates new bone formation at the expanded suture: a histomorphometric study. *Angle Orthod* 2013;83:286-91.
- Kara MI, Altan AB, Sezer U, Erdoğan MŞ, Inan S, Ozkut M, et al. Effects of Ginkgo biloba on experimental rapid maxillary expansion model: a histomorphometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:712-8.
- Kececi M, Akpolat M, Gulle K, Gencer E, Sahbaz A. Evaluation of preventive effect of shilajit on radiation-induced apoptosis on ovaries. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1255-62.
- Agarwal SP, Khanna R, Karmarkar R, Anwer MK, Khar RK. Shilajit: a review. *Phytother Res* 2007;21:401-5.
- Wilson E, Rajamanickam GV, Dubey GP, Klose P, Musial F, Saha FJ, et al. Review on shilajit used in traditional Indian medicine. *J Ethnopharmacol* 2011;136:1-9.
- Stohs SJ. Safety and efficacy of shilajit (mumie, moomiyo). *Phytother Res* 2014;28:475-9.
- Cesur MG, Gülle K, Şirin FB, Akpolat M, Ögretim M, Alkan A, et al. Effects of curcumin and melatonin on bone formation in orthopedically expanded suture in rats: A biochemical, histological and immunohistochemical study. *Orthod Craniofac Res* 2018;21:160-7.
- Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1996;186:421-31.
- Woolliams JA, Wiener G, Anderson PH, McMurray CH. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood various breed crosses of sheep. *Res Vet Sci* 1983;34:69-77.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
- Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
- Irgin C, Çörekçi B, Ozan F, Halicioğlu K, Toptaş O, Birinci Yıldırım A, et al. Does stinging nettle (*Urtica dioica*) have an effect on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture? *Arch Oral Biol* 2016;69:13-8.
- Jung CR, Schepetkin IA, Woo SB, Khlebnikov AI, Kwon BS. Osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells by mumie extract. *Drug Dev Res* 2002;57:122-33.
- Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent* 2010;19:29-38.
- Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1990;85:632-9.

## NADİR RASTLANAN BİR OLGU: TORAKOLİTİAZİS A RARE CASE: THORACOLITHIASIS

Selçuk GÜRZ, Yasemin BİLGİN BÜYÜKKARABACAK, Volkan YILMAZ, Necmiye Gül TEMEL, Ahmet BAŞOĞLU  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Samsun

**Cite this article as:** Gürz S, Bilgin Büyükkarabacak Y, Yılmaz V, Temel NG, Başoğlu A. A Rare Case: Thoracolithiasis. Med J SDU 2019; 26(1): 104-106.

### Öz

Torakolitiiazis, plevral boşlukta bir veya daha fazla hareketli plevral taşın (kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz) herhangi bir travma, müdahale veya plörezi olmadan varlığıdır. Bu çalışmada, torakolitiiazis tanısı alan olgu literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Benign, kalsifikasyon, torakolitiiazis

### Abstract

#### Introduction

Thoracolithiasis is present in the pleural space without any trauma, intervention, or pleurisy, with one or more moving pleural stones (calcified or without calcification). In this study, we reviewed a patient has thoracolithiasis with knowledge of literature.

**Keywords:** benign, calcification, thoracolithiasis

### Giriş

Torakolitiiazis, plevral boşlukta bir veya daha fazla hareketli plevral taşın (kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz) herhangi bir travma, müdahale veya plörezi olmadan varlığıdır. İnsidansı % 0,1'den daha az bildirilen nadir görülen benign patolojilerdir (1). Bu çalışmada, Hemoptizi nedeniyle kliniğimize başvuran, periferik soliter nodül tanısı ile yapılan eksplorasyonda, perikard üzerinde mobil torakolitiiazis tanısı konulan hasta literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

### Olgu

53 yaşında kadın hasta, tekrarlayan hemoptizi şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Bilgisayarlı tomografide (BT); sol akciğer linguler segment komşuluğunda parame diastinal ve subplevral alanda yaklaşık 8x10 mm, kalsifikasyon içeren düzgün sınırlı nodüler lezyon tespit edildi (Resim 1). Pozitron emisyon tomografide (PET) de; sol akciğer alt lob anterobazal segment komşulu-

ğunda parakardiyak yağlı doku içerisinde 16x9 mm, içerisinde mikrokalsifikasyonlar bulunan FDG negatif yumuşak doku görüldü. Bronkoskopi'de herhangi bir endobronşial oluşum ve kanama odağı tespit edilmedi. Video yardımcı torasik cerrahi (VATS) ile eksplorasyonda (Resim 2), sol hemitoraksta, parakardiyak yağlı doku içerisinde serbest, beyaz, 1x2 cm, solid nodül çıkarıldı (Resim 3). Histopatolojik inceleme; fibröz ve yer yer kalsifiye kapsül ile çevrili iç yüzünde yağ nekrozu ile uyumlu olabilecek alanlar içeren kalsifiye fibrotik nodül, torakolitiiazis, olarak raporlandı. Hasta sorunsuz bir şekilde postoperatif 2. Günde taburcu edildi.

### Tartışma

Torakolitiiazis ilk kez 1968'de Dias ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (2). Plevral boşluk içinde hareket edebilen, çoğunlukla kalsifikasyon içeren, düzgün kenarlı, ovoid'plevra taşı' ve 'intratorasik taş' olarak da adlandırılan, benign nodüler bir patolojidir. Tek ya da birden fazla olabilirler (2,3). Olgumuzda BT'de,

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** selcuk\_gurz@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 04.06.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.06.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

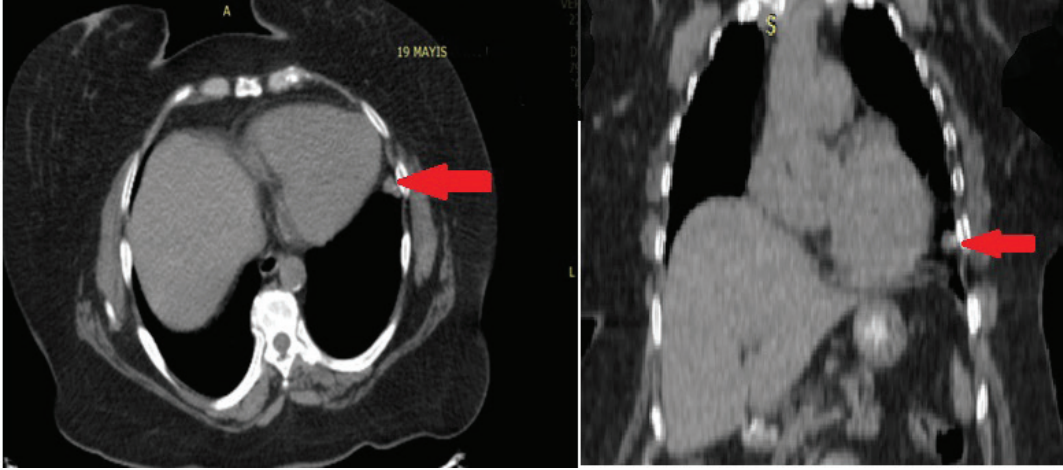
hemitoraks inferiorunda, periferinde görülen torakolit eksplorasyonda, pozisyona bağlı olarak yer değiştirdiği ve parakardiyak yağlı doku içinde yerleştiği tespit edilmiştir.

Çok nadir görülen bu benign patolojinin insidansı, Kinoshita ve arkadaşlarının BT taraması alan 12.835 kişiden oluşan çalışmalarında %0.086 olarak bildirilmiştir. Aslında insidansın fazla olduğu, ancak asemptomatik olan bu patolojinin, çoğu kez belirlenemediği düşünülmektedir (1).

Her iki cinsiyette de eşit oranda görülürken, belli bir yaş dağılımı yoktur. Taşların yaklaşık % 75'i sol taraftadır(4).Diyafram yüzeyindeki pleural boşlukta, parankime komşu, göğüs duvarında, sol kalp boşluğuna

bitişik olarak veya paraspinal boşluğun yakınında bulunurlar. Nadiren fissür içinde ya da intraparakardiyal olarak da yerleşebilirler. Olgumuzda literatür ile uyumlu olarak, sol pleural boşlukta parakardiyak yağlı doku içerisinde tek, düzgün kenarlı ovoid nodüler lezyon görülmüştür.

Etiyolojisi bilinmemekle birlikte yaygın teori; taşların perikardiyal yağın nekrozundan kaynaklandığıdır (5). Bu hem en sık görülen histolojiyle hem de taşların solda daha sık bulunduğu perikard komşuluğu ile örtüşür. Literatürde akciğer patolojisinin pleural taş geliştirme yatkınlığının olup olmadığı açık değildir. Laparoskopik cerrahiden sonra migrasyon yapan taşlar da torakolitiyazisi taklit edebilir. Bu taşları patolojik olarak teşhis etmek için cerrahi girişim gerekli olabilir. (6,7).



**Resim 1:** Tomografide, sol akciğer linguler segment komşuluğunda paramediastinal ve subpleural, 8x10 mm kalsifikasyon içeren düzgün sınırlı nodüler lezyon.



**Resim 2:** Sol hemitoraksta parakardiyak yağlı doku içinde mobil kalsifik nodül.



**Resim 3:** Torakoskopik olarak çıkarılan yaklaşık 1x2 cm lik sert nodül.

BT'de ovoid, düzgün kenarlı, total ya da parsiyel kalsifikasyon içeren boyutu 5-15 mm arasında değişen, nodüler lezyonlar olarak raporlanırlar. Kalsifikasyon noktasal, santral, periferik ya da diffüz, homojendir. Kalsifikasyon genel bulgu olmasına rağmen, bazen kalsifikasyon içermeyen yumuşak doku dansitesi şeklinde de görülebilirler. BT'de kalsifikasyon içermeyen boyutu büyüyen ve immobil lezyonlarda malignite olabileceği ayırıcı tanıda düşünülmeli ve tanısal tetkikler gerekirse genişletilmelidir (8).

Torakolitiazisi preoperatif dönemde teşhis etmek çok zordur. Genellikle başka bir nedenle yapılan eksplozasyonda, hastamızda olduğu gibi başka bir nedenle araştırılırken ya da otopsiler sırasında tespit edilir. Özellikle tümör hastalarında, BT'de görülen, spiküle ve kısmen kalsifikasyonlu nodüler metastazlar ile karıştırılabilmektedir. Bu durumda ayırıcı tanı için PET ve/veya eksplozasyon gerekebilir (3-8). Hastamızda da ilk çekilen tomografide kısmi merkezi bir kalsifikasyon tanımlanması sebebiyle PET planmış; FDG negatif olarak görülen nodül torakoskopik eksplozasyonla eksize edilmiştir.

Torakolitler; histolojik olarak, nekrotik plevral doku, lipom, pulmoner tüberküloz veya diğer granülomatöz süreçten bağımsız granülom veya makrofajların birleşiminden oluşurlar (6). Sıklıkla merkezi nekrotik veya nekroz olmayan, yağlı çekirdekli dış fibröz tabakaya sahiptir. Hastamızda da histopatolojik incelemede, merkezde yağ nekrozu etrafında kalsifiye bir kapsül ile çevrili kalsifiye fibrotik nodül rapor edilmiştir.

Tek veya çoklu periferik kalsifiye ve özellikle mobil, intratorasik nodüllerin ayırıcı tanısında torakolitiazis akılda bulundurulmalıdır. Tanısal ve terapötik amaçlı torakoskopik eksplozasyon, efektif ve güvenle uygulanabilecek minimal invaziv bir cerrahi tedavi seçeneğidir.

### Çıkar Çatışması

Herhangibir çıkar çatışması yoktur.

### Kaynaklar

1. Kinoshita F., Saida Y., Okajima Y., Honda S., Sato T., Hayashibe A. Thoracolithiasis: 11 cases with a calcified intrapleural loose body. *J Thorac Imaging*. 2010;25(1):64-67.
2. Dias A.R., Zerbini E.J., Curi N. Pleural stone. A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1968;56(1):120-122.
3. Bakan S, Er ME, Memis ES, Kandemirli SG, Dikici AS, Kilic F, Akman C. Mobile Thoracolithiasis in a Patient With Lung Cancer: *Ann Thorac Surg*. 2015 Oct;100(4): 1472. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.094
4. Pineda V., Caceres J., Andreu J., Vilar J., Domingo M.L. Epicardial fat necrosis: radiologic diagnosis and follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(5):1234-1236.

5. Bolca C., Trahan S., Frechette E. Intrapleural thoracolithiasis: a rare intrathoracic pearl-like lesion. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(7):445-446
6. Thitiporn S., Chayanin N. Thin-section CT findings of thoracolithiasis. *Japanese Journal of Radiology*, 2017;35(7):355-356.
7. Iwasaki T., Nakagawa K., Katsura H., Ohse N., Nagano T., Kawahara K. Surgically removed thoracolithiasis: report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;12(4):279-282.
8. Gayer G. Thoracolithiasis-Computed Tomography Findings of Intrapleural Loose Bodies; Send to Semin Ultrasound CT MR. 2017 Dec;38(6):634-640. doi:10.1053/j.sult.2017.08.004.

# İKİ YIL BOYUNCA BİLATERAL MULTİLOBAR REZORBE OLMAYAN KONSOLİDASYONLARLA SEYREDEN MİKROPAPİLLER ADENOKARSİNOMA

## MICROPAPILLARY TYPE ADENOCARCINOMA PRESENTING AS A BILATERAL MULTILOBAR NON-RESOLVING CONSOLIDATION FOR TWO YEARS

Hıdır ESME<sup>1</sup>, Meryem İlkay EREN KARANİS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi, Konya SUAM

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Konya SUAM

**Cite this article as:** Esme H, Eren Karanis Mİ. Micropapillary type adenocarcinoma presenting as a bilateral multilobar non-resolving consolidation for two years. Med J SDU 2019; 26(1): 107-110.

### Öz

Adenokarsinomada radyografi, pnömoniden ayırt edilemeyen ve hava bronkogramlarının sıklıkla birlikte olduğu bilateral multilobar konsolidasyonları nadiren gösterebilir. İki yıldır devam eden bilateral multilobar konsolidasyonlardan dolayı takip edilen 65 yaşındaki kadın hasta sunuldu. Hastada bronkoskopi tanısız değildi ve anti tüberküloz dahil bir çok defa antibiyotik tedavisi almasına rağmen iyileşme sağlanamamıştı. Bu periyotta hastanın lezyonlarında belirgin değişiklikler görülmedi ve kliniğinde anlamlı kötüleşme olmadı. Sağ üst, orta ve üst lobtan torakoskopik wedge rezeksiyon yapılan hastada mikropapiller adenokarsinoma tanısı kondu. Çalışmamızda literatürde çok az sunulan, iki yıllık periyotta anlamlı değişikliklerin olmadığı bilateral multilobar konsolidasyonlarla ortaya çıkan adenokarsinoma olgusunu sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Adenokarsinoma, konsolidasyon, pnömoni

### Abstract

Radiograph in adenocarcinoma can rarely demonstrate bilateral multilobar consolidation, often with air bronchograms that are indistinguishable from pneumonia. We present a case of a 65-year-old female who was evaluated for a bilateral multilobar consolidation for a period of two years. She had undergone an inconclusive bronchoscopy and had received several courses of antibiotics including anti-tuberculous therapy without relief. The size of the lesion had remained largely unchanged during this period and there was no significant clinical deterioration in the patient. Thoracoscopic wedge resection from right upper, middle and lower lobes was performed on presentation, which revealed a histopathologic diagnosis of micropapillary type adenocarcinoma. We report case of adenocarcinoma presenting as a bilateral multilobar consolidation without significant change for a period of two years, which has rarely been documented in the literature.

**Keywords:** Adenocarcinoma, consolidation, pneumonia

### Giriş

İnvaziv akciğer adenokarsinomaları histopatolojik olarak çoğu kez kompleks heterojen bir yapıya sahiptir. Bu yapı, lepidik, papiller, asiner, mikropapiller, solid,

taşlı yüzük hücreli ve berrak hücreli paternlerin bir veya birkaçından oluşur (1). En sık karşılaşılan grup lepidik hücrelerin daha baskın olduğu tiptir (2). Mikropapiller tipte 5 yıllık sağkalımın mikropapiller olmayan adenokarsinoma oranla belirgin olarak düşük

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** drhesme@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 05.06.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.06.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.



olduğu bildirilmektedir (3). Adenocarcinoma çok nadir olarak pnömoniden ayırt edilemeyen sıklıkla hava bronkogramları ile birlikte yama tarzında, lobar veya multilobar infiltrasyon şeklinde görülebilir. Bu çalışmada iki yıl boyunca rezorbe olmayan bilateral konsolide pnömonik alanların eşlik ettiği, antitüberküloz ve çok defa nonspesifik antibiyotik tedavisi alan mikropapiller adenokarsinoma olgusu sunuldu.

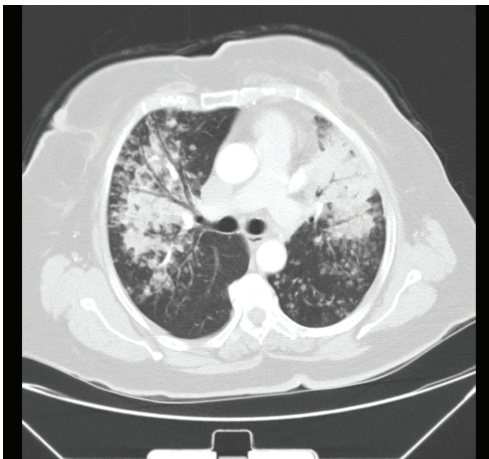
### Olgu Sunumu

65 yaşında ev hanımı, kadın hasta 2 yıldır devam eden ve progrese olan iki taraflı rezorbe olmayan pnömonik infiltrasyon ve konsolidasyon nedeniyle akciğer biyopsisi için kliniğimize refere edildi. Minimal balgamla birlikte olan öksürük, eforla gelen nefes darlığı ve hikayesinde son iki yılda 8 kilogram kilo kaybı vardı. Hastanın hikayesinden son bir yıl içerisinde anti tüberküloz tedavisi aldığı öğrenildi. Son iki yılda çok defa antibiyotik tedavisi alan hastanın kliniğinde hafif iyileşmeler olmasına rağmen semptomların yeniden nüks ettiği öğrenildi. Sigara içme öyküsü olmayan hastanın diyabet ve hipertansiyonu vardı. Fiberoptik bronkoskopi incelemelerinde patoloji saptanmayan hastanın balgamda Aside Dirençli Basil (ARB) ve mikobakteri kültür sonuçları negatif idi. Bronkoalveolar lavajın mikrobiyolojik incelemesinde herhangi bir mikroorganizma saptanmadı.

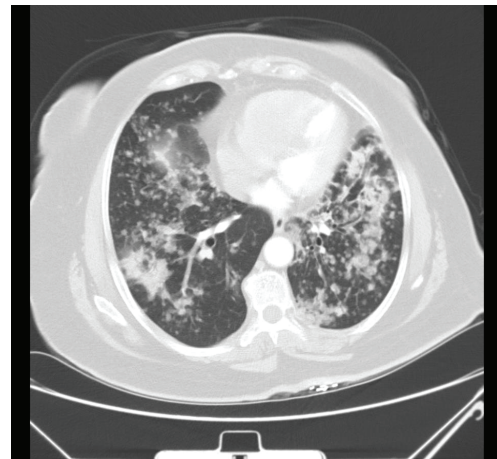
İki yıl önce çekilen toraks bilgisayarlı tomografide; sol akciğer üst lob anterior segmentte içerisinde hava bronkogramları bulunan konsolide alan, üst lob ve lingulada peribronşial kaba retiküler nodüler dansite artışları mevcuttu (tomurcuklanan dal manzarası).

Ayrıca sağ akciğer alt lob superior segmentte ve üst lob posterior segmentte daha az oranda benzer karakterde retiküler nodüler dansite artışları mevcut olduğu rapor edildi. Raporunda Tbc pnömonisi ve yaygın endobronşial yayılım yönünden klinik değerlendirmenin gerektiği ve diğer enfeksiyöz süreçlerin ekarte edilemediği bildirildi. Hastanın daha sonra çekilen toraks tomografilerinde radyolojik görünümün yavaş yavaş progrese olduğu saptandı. Hastanın kliniğimize başvurusu öncesindeki toraks tomografisinde; her iki akciğer üst lob anterior kesimde, sol akciğer lingulada, sağda alt lob anterobazalde, solda alt lobun büyük kesiminde, komşuluklarında tomurcuklu dal manzarası oluşturan yaygın sentrasiner nodüllerin eşlik ettiği hava bronkogramları içeren geniş boyutlu konsolidasyon alanları vardı. Ayrıca solda lingulada ve üst lobta nisbeten hacim kaybı oluşturan atalektazinin sürece eşlik ettiği rapor edildi (Resim 1a ve 1b).

Videotorakoskopik olarak sağ akciğer alt, orta ve üst loba wedge rezeksiyon yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucu mikropapiller tip adenokarsinoma olduğu, tümöral hücrelerinin Napsin-A, TTF-1, CK7, CEA pozitif, CK20 ve WT-1 negatif olduğu rapor edildi (Resim 2a ve 2b). Pozitron Emisyon Tomografisinde her iki akciğer üst lob anterior kesimde daha yoğun olmak üzere, her iki akciğerde içerisinde hava bronkogramları içeren komşuluklarında tomurcuklu dal manzarası oluşturan yaygın konsolidasyon alanları ile milimetrik / subsantimetrik nodüllerde yoğun artmış FDG tutulumu izlendi (SUV max: 18.35-24.35) (Resim 3). Uzak metastazla uyumlu herhangi bir lezyon yoktu. Medikal onkoloji tarafından kemoterapi başlandı.

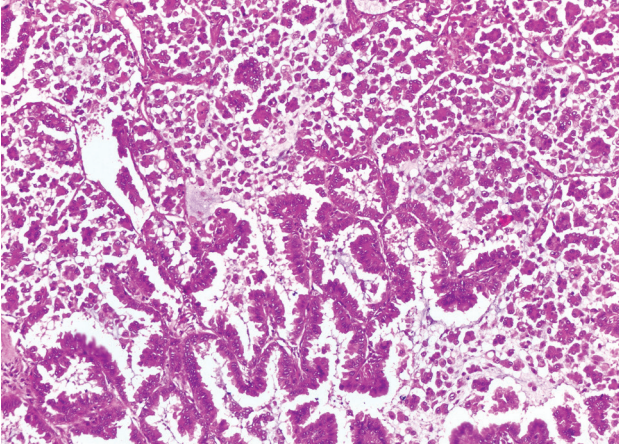


Resim 1a

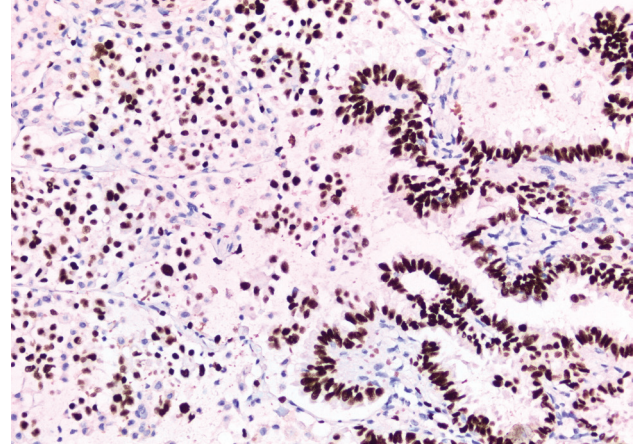


Resim b

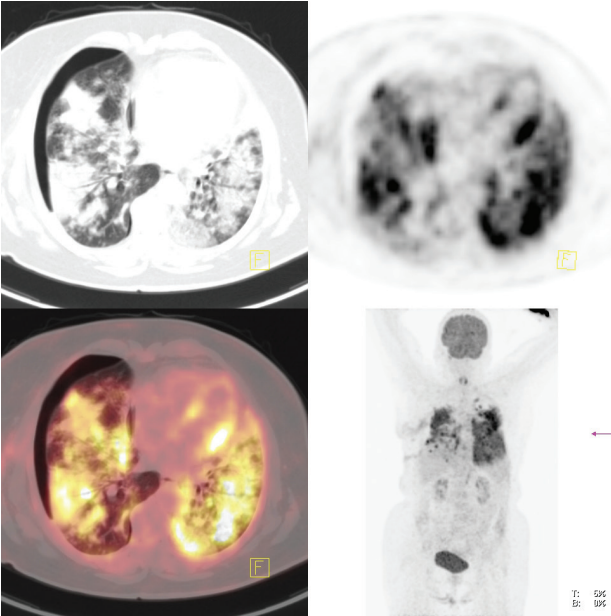
**Resim 1a ve 1b:** Her iki akciğer üst lob anterior kesimde, sol akciğer lingulada, sağda alt lob anterobazalde, solda alt lobun büyük kesiminde, komşuluklarında tomurcuklu dal manzarası oluşturan yaygın sentrasiner nodüllerin eşlik ettiği hava bronkogramları içeren geniş boyutlu konsolidasyon alanları.



**Resim 2a :** Mikropapiller tip adenokarsinoma (HE, x100).



**Resim 2b :** Tümör hücrelerinin immünohistokimyasal TTF-1 ile pozitif boyanması (TTF-1, x200).



**Resim 3 :** Akciğerde her iki tarafta FDG tutulumunu gösteren PET BT görüntüleri.

## Tartışma

İnvaziv akciğer adenokarsinomalarının yaklaşık %90' ı histolojik olarak farklı alt gruplardan oluşmaktadır. Tümör, histopatolojik olarak çoğu kez kompleks heterojen bir yapıya sahiptir. Bu yapı, lepidik, papiller, asiner, mikropapiller ve solid paternlerin bir veya birkaçından oluşur (1). Mikropapiller tip adenokarsinomada hava boşlukları içinde küçük papiller kümeler halinde çoğalan ve fibrovasküler merkezleri bulunmayan salgısal hücreler vardır. Mikropapiller tip, yeni tanımlanmış bir alt tiptir ve 5 yıllık sağkalımın mikropapiller olmayan adenokarsinoma oranla belirgin olarak düşük olduğu bildirilmektedir (4).

Adenokarsinom radyolojik olarak en sık soliter veya multiple nodüller şeklinde izlenir. Olgumuzda olduğu gibi yaygın sentrasiner nodüllerin eşlik ettiği hava bronkogramları içeren, bilateral geniş boyutlu konsolidasyon alanların olduğu olgular çok nadirdir. Akciğerdeki adenokarsinomaya bağlı konsolidasyonun değişmeden aylarca devam ettiği, pnömonik infiltrasyon ve konsolidasyonun zamanla dalgalı bir şekilde arttığını gösteren vakalar bildirilmiştir (5). Mir ve ark. (6) bir hastalarında, sol alt lobun tamamına yakınına kaplayan konsolidasyonun hastanın klinik durumunda kötüleşme olmaksızın ve lezyonun büyüklüğünde belirgin değişiklik olmaksızın 2 yıl takibi sonrasında adenokar-

sinoma tanısı koyduklarını belirtmişlerdir. Olgumuzda benzer olarak iki yıl devam eden bilateral multilobar konsolidasyonlar sonrası torakoskopik wedge rezeksiyon ile tanısı konabilmiş ve tedaviye başlanmış.

Radyolojik olarak pnömonik tipte olan adenokarsinomalar tipik olarak periferik yerleşir ve sıklıkla multisentriktir. Parankim korunduğu için ve birçok lobta aynı anda ortaya çıkabildiğinden radyolojik ve klinik olarak pnömoniden ve diğer nonenfeksiöz inflamatuvar hastalıklardan (hipersensivite pnömonileri veya bronşiolitis obliterans gibi) ayırt edilemeyebilir. Klinisyen, ateş veya lökositöz olmayan veya antibiyotik tedavisine cevap vermeyen radyolojik olarak pnömonik görüntüye sahip hastalarda adenokarsinomayı akılda tutmalıdır (7).

Pnömoni tedavisi sırasında rezorbe olmama, yavaş rezorbe olma veya tekrarlanma gibi sorunlar görülebilir. Konakla veya mikroorganizma ile ilgili faktörler pnömoni rezorbsiyonuna etkilidirler. Rezorbe olmayan pnömonilerde tüberküloz veya enfeksiyon dışı nedenler (malignite, ilaçlar, kollojen vasküler hastalıklar v.b.) ayırıcı tanıda unutulmamalıdır (8). Olgumuzda laboratuvar bulguları desteklemese de radyolojik ve klinik olarak tüberküloz ihtimali düşünülerek, anti tüberküloz tedavisi verilmiş ancak takiplerde radyolojik ve klinik düzelme görülemedi.

Sonuç olarak antibiyotik tedavisine cevap vermeyen radyolojik olarak iki taraflı pnömonik görüntüye sahip hastalarda, konsolidasyonun değişmeden devam ettiği veya progrese olduğu durumlarda adenokarsinoma akılda tutulmalıdır. Noninvaziv yöntemler ile tanı konulamayan, radyolojik olarak enfeksiyonu düşündüren hastalarda malignite ya da nonenfeksiöz hastalıkları ekarte etmek için torakoskopik akciğer wedge rezeksiyonu gecikmeden yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Yener NE, Apa DD. Akciğer kanserinde morfolojik tanı ve sınıflama. Türk Radyoloji Seminerleri 2014; 2: 281-9.
2. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, Eleazar J, Assaad A, Sonett JR, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2009; 33:462-9.
3. Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, Miyoshi T, Enatsu S, Shiraishi T, et al. Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours). Histopathology 2005; 46: 677-84.
4. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, Sima CS, Rizk NP, Morales EA, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1212-20.
5. Sadohara J, Fujimoto K, Terasaki H, Nonoshita M, Hayabuchi N. Bronchioloalveolar carcinoma with fluctuating extent of consolidation on chest radiography. J Thorac Imaging 2004; 19:

63-6.

6. Mir E, Sareen R, Kulshreshtha R, Shah A. Bronchioloalveolar cell carcinoma presenting as a "non-resolving consolidation" for two years. Pneumonol Alergol Pol 2015; 83: 208-11.
7. Thompson WH. Bronchioloalveolar Carcinoma Masquerading as Pneumonia. Respiratory Care. 2004; 49: 1349-53.
8. Erk M. Pnömoniler ve rezorbsiyon Sorunları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(46):34-8.

# NONOBSTRÜKTİF AZOSPERMİ OLGULARINDA YENİ YAKLAŞIMLAR

## APPROACHES IN NONOBSTRUCTIVE AZOOPERMIA CASES

Murat Serkant ÜNAL, Mehmet Caner ÖZER  
Denizli Devlet Hastanesi, İnfertilite Merkezi, Denizli

**Cite this article as:** Ünal MS, Özer MC. New Approaches in Nonobstructive Azoopermia Cases. Med J SDU 2019; 26(1): 111-116.

### Öz

Azospermi semende hiç sperm bulunamaması durumudur. Obstrüktif ve nonobstrüktif olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Azospermi tanısı alan hastalardan elde edilen spermatozoayla, ilk gebelik ICSI (intrasiytoplazmik sperm enjeksiyonu) işlemiyle 1993 yılında oluşmuştur. Obstrüktif azospermi olgularında sperm bulma şansı daha yüksek olmasına karşın, erkek infertilitesinin en şiddetli formu olan nonobstrüktif azospermide ise bu oran yaklaşık olarak %40-50 aralığındadır. Yapılan mikroTESE (testiküler sperm ekstraksiyonu) işlemiyle testiste immatür germ hücreleri bulunursa ROSI (round spermatid enjeksiyonu) işlemi yapılır ya da in vitro kültürlerle bu hücreler farklılaştırılmaya çalışılır. Matür germ hücresi bulunamayan bir mikroTESE sonrasında, hormon replasmanı veya ilaç tedavileriyle spermatozoaların elde edilmesi hedeflenir.

Son yıllara kadar testislerde varlıkları bilinen spermatogoniumlara (sperm kök hücresi) ek olarak, yeni keşfedilen VSEL (very small embryonic-like stem cell) kök hücrelerinin gösterilmesi tedavi yönündeki umutları daha da artırmıştır. Bunlardan başka deneysel olarak, hücre kültürleri, seminifer tübül kültürleri, organ kültürleri, testiküler organoidler, gen tedavileri ve kök hücre bazlı tedavilerin etkinliği gösterilmiştir. İnsan üzerinde başlayan gen terapilerinde ve mezenkimal kök hücre çalışmalarında, önemli ilerlemeler olması nedeniyle yakın bir zamanda azospermi tedavisinde de önemli gelişmeler olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** İmmatür germ hücreleri, matürasyon arresti, ROSI, fertilizasyon, in vitro kültür.

### Abstract

Azoospermia is the complete absence of any sperm in semen. Azoospermia is classified as obstructive azoospermia or non-obstructive azoospermia. The first pregnancy occurred in 1993 with ICSI (intracytoplasmic sperm injection) operation with spermatozoa obtained from azoospermic patients. While the chance of successful retrieval of sperm in men with obstructive azoospermia is high, the sperm retrieval rate in men with non-obstructive azoospermia is approximately 40-50%. If immature germ cells are found in testis with microTESE (testicular sperm extraction), ROSI (round spermatid injection) treatment is performed or these cells are differentiated by in vitro cultures. Mature germ cells can not be found after microTESE, obtaining spermatozoa by hormone replacement or drug therapy is targeted.

In addition to spermatogoniums, a population of very small embryonic-like stem cells (VSELs) was identified in testes recently. The demonstration of VSELs has further increased treatment prospects. Other than these experientially, cell cultures, seminiferous tubule cultures, organ cultures, testicular organoids, gene treatments and stem cell-based treatments have been shown to be efficacious. In humans, gene therapy and mesenchymal stem cell studies have made significant progress therefore it is thought that there will be significant developments in the treatment of azoospermia in the near future.

**Keywords:** Immature germ cells, maturation arrest, ROSI, fertilization, in vitro culture

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** serkantunal72@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.02.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.03.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

## Giriş

Testis, seminifer tübüller ve interstisiyumdan oluşur. Seminifer tübüllerde germinal hücreler ve sertoli hücreleri bulunur. İnterstisiyum ise peritübüler myoid hücreler, leydig hücreleri, makrofajlar ve vasküler yapıları içerir. Bu hücreler salgıladıkları insülin büyüme faktörü ( IGF1), retinoik asit (RA), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), glial hücre hattından kaynaklanan nörotrofik faktör (GDNF) ve koloni stimüle edici faktörlerle (CSF) spermatogonial kök hücreleri etkileyerek farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlarlar (1). Spermatozoa seminifer tübüllerde üretildikten sonra epididimde hareket ve fertilizasyon özelliğini kazanarak maturasyonunu tamamlar ve seminal bezlerin salgıladığı seminal sıvıyla birleşerek semeni oluşturur (2,3).

Azospermi semende hiç sperm bulunamaması durumudur. Erkek nüfusunun yaklaşık %1'inde ve erkek infertilitesine sahip hastaların %10-15' de bulunur (4). Azospermi teşhisi koymak için, ilk analizden bir ay sonra testi tekrarlamak gerekir. Bazen toksik, çevresel, enfeksiyon ve iyatrojenik durumlara sekonder olarak geçici azospermiler görülebilir. Aynı günde ardışık semen örnekleri alınarak sperm bulma şansı artırılabilir (5).

Azosperminin tıkanıklığa bağlı (obstrüktif) ve tıkanıklığa bağlı olmayan (nonobstrüktif) iki tipi vardır. Genellikle obstrüktif azospermi ve nonobstrüktif azospermi ayrımı klinik bulgularla yapılmasına rağmen bazı olgularda histopatolojik değerlendirmeyle teşhis konur (4).

Obstrüktif azospermide tamamlanmış bir spermatogenez vardır. Obstrüktif azospermi nedenleri; vazektomi, herni tamiri, epididimal kist çıkarılması, prostatektomi, skrotal cerrahi, konjenital bilateral vas deferens yokluğu, enfeksiyon, ejakülatör kanal obstrüksiyonu ve idiyopatiktir. Nonobstrüktif azospermi nedenleri ise spermatojenik yetmezliğe neden olan Y kromozom mikrolezyonları, Klinefelter sendromu, kriptorşizm, kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyon, testiküler travma, torsiyon, idiyopatik, Kallman sendromu ve hipofiz tümörleri sayılabilir (5,6).

Bizim bu derlemedeki amacımız nonobstrüktif azospermi olgularında sperm elde etme açısından tek seçenek olarak yapılan mikroTESE'nin dışında; gen tedavileri, hücre kültürleri, kök hücre ve testiküler organoidler gibi ileride tedavi için umut olabilecek uygulamaları incelemektir.

## Nonobstrüktif Azospermi Etiyolojisi ve Tedavi Seçenekleri

Nonobstrüktif azospermide histolojik olarak ya germ hücre aplazisi, matürasyon arresti ya da tübüler skleroz ve atrofi görülür. (4). Nonobstrüktif azospermide genellikle testisler küçük boyutta ve yumuşaktır. Matürasyon arrestinde ise testisler normal boyuttadır. Testisteki sekonder yetmezlik endokrin bozukluklara bağlı olarak gelişir (hipogonadotropik hipogonadizm) ve yapılan analizlerde FSH, LH ve testosteron hormonlarının düşük olduğu görülür. Bu tanıyı alan hastalar hormon replasmanı yapılarak başarı ile tedavi edilebilir (7).

Nonobstrüktif azospermi hastalarında nedeni bulmaya yönelik olarak FSH, LH, SHBG, testosteron, prolaktin ve estradiol hormon testleri yapılır. Ayrıca periferik karyotip analizi, Y kromozomu mikrolezyonu gen analizleri uygulanır. Kromozomlarda yapısal veya sayısal bozukluklar olabilir. Yapısal bozukluklar translokasyon ve inversiyon şeklinde görülür. En sık görülen sayısal kromozom anomalisi ise Klinefelter sendromudur ve bu olguların mozaik ve non-mozaik formları vardır (5,8).

Sperm üretmedeki problem testis biyopsisi ve histopatolojik değerlendirmeyle anlaşılır. Sadece tanı amaçlı testis biyopsisi hem doku kaybına hem de travmaya yol açtığı için artık uygulanmamaktadır. Testis biyopsisinin yapıldığı durumlarda ister hücre süspansiyonu olsun ister doku parçaları şeklinde olsun kriyoprezervasyon işlemi önerilmektedir. Dondurma yönteminin, spermelerde canlılık ve hareket azalmasına yol açabileceği de bilinmelidir (5). Obstrüktif nedene bağlı azospermide cerrahi yöntemle spermatozoa bulma oranı çok yüksektir. Nonobstrüktif azospermi'de sperm elde etme bakımından çeşitli cerrahi yöntemler olmasına karşın, son yıllarda mikroTESE (microdissection testicular sperm extraction) altın standart yöntem olarak ön plana çıkmıştır (9). MikroTESE operasyonu X 15-25 büyütmelemlerle mikroskop altında gerçekleştirilir ve bu işlemde damar yapısı korunurken doku kaybı minimal olmaktadır. Operasyonda daha dolgun genişlemiş ve opak beyaz renkli tübüller seçilir. Renkli doppler ultrasonografi ile kanlanmanın fazla olduğu alanlar belirlenerek spermatozoa bulmada faydalı olabilir. Daha önceleri sıkça yapılan TESE işleminin mikroTESE' ye göre en büyük dezavantajı, büyük miktarda testiküler tübüllerin alınmasına bağlı olarak doku kaybıdır. Sperm elde etme oranı mikroTESE'de, TESE yöntemine göre daha yüksektir. Bu işlemlerden sonra androjen üretimi geçici veya kalıcı olarak azalır ve hipogonadizm görülebilir (5).

Bir mikroTESE işlemi öncesinde, testislerdeki spermatozoaları bulma olasılığının tahmini için bazı belirteçler gösterilmiştir. Bunlardan biri olan Lim15 geni, testis dokusunda mayoz bölünme potansiyelini gösteren bir belirteçtir (10). ESX1 geni spermatogonionlardan spermatozoid, spermatid ve spermatozoaların gelişmesini indüklemektedir (11). TEX101 proteini de testiste spermatozoa varlığı açısından önemli bir belirteçtir (12). Jumonji domain içeren 1a (JMJD1A) spermatogenezini düzenleyen epigenetik bir düzenleyicidir ve post-mayotik germ hücrelerinin spermatozoalara farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (13). Bütün bu belirteçlerin mikroTESE işleminde sperm bulma tahmini açısından önemli oldukları gösterilmiştir.

Diğer yandan genetik ve kromozom analizleri, testis hacmi, AMH, FSH, LH, testosteron, prolaktin ve inhibin B seviyelerinin, mikroTESE sonuçlarıyla ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda tutarlı sonuçlar bulunamamıştır. Bundan dolayı histolojik paternin başarı sürecinde daha önemli bir belirleyici olduğu ileri sürülmüştür (14-20). Genel olarak mikroTESE işlemi sonucu nonobstrüktif azospermi olgularında sperm elde etme başarısının %41.4, hipospermatogeneziste %100, maturasyon arrestinde %40.3, germ hücre aplazisinde %19.5 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca obstrüktif azospermide elde edilen spermatozoa ile (%37.5), nonobstrüktif azospermi (%21.4) ve ejakülatla elde edilen spermatozoadan (%32.3) daha yüksek oranda canlı doğumlar rapor edilmiştir. Bu durum nonobstrüktif azospermi tanısı alan kişilerin spermatozoalarının genetik materyal ve sentrozom bozukluğuyla ilişkilendirilebilir (5).

Nonobstrüktif azospermi tedavisinde amaç, hormonları normal fizyolojik düzeylerine çekmektir. FSH normalden fazla artmışsa düşürmek, testosteron düşüğe yükseltmek ve testosteron/estradiol dengesini kurmaktır. Normalde salgılanan testosteron ile estradiol hormonu ve SHBG (seks hormonu bağlayan globülin) arasında bir korelasyon vardır. Testosteron SHBG ile bağlanarak testis içerisinde (dolaşımdakinin 100 katı olacak şekilde) yüksek miktarlarda bulunur. Bu yüksek testosteron seviyeleri spermatogenezin post mayotik aşamasında round spermatidin elongating spermatide farklılaşmasına neden olur (21). İlaç olarak klomifen sitrat, aromatoz inhibitörleri, human koryonik gonadotropin (hCG), gonadotropinler, GnRH analogları, semptomimetik ajanlar kullanılır (2,21). Sperm bulunamayan bir mikroTESE'den sonra, hormon replasmanı veya ilaç tedavileriyle sperm elde etme şansı artabilir (21-23). Takip için daha sonrasında ejakülatla immatür hücreler, (spermatozoid ve spermatid) boyalı preperasyonlar ya da FISH gibi tetkiklerle aranabilir. Eğer ejakülatla haploid yapıya sahip bu hücreler gös-

terilirse, sonrasında yapılacak mikroTESE ile spermatozoa bulma şansının arttığı bildirilmiştir (24,25).

### **İmmatür Germ Hücrelerinin İn Vitro Matürasyonu ve ROSI İşlemi**

Testiste bulunan çok küçük embriyon benzeri kök hücrelerin (VSELS) spermatogonionları oluşturduğu gösterilmiştir. Bu hücreler asimetric olarak bölünür, kendini yeniler (self-renewal) ve progenitor hücre oluştururlar. Az sayıda bulunurlar ve çok küçüktürler (3-5 µm). Dokuların kök hücre havuzunu oluşturur ve stres altında mobilize olurlar. VSEL kök hücrelerinin fonksiyonlarında oluşan dengesizlik kansere neden olabilir. Bunlardan oluşan spermatogonium spermatozoidi, o da mayoz bölünmeye uğrayarak spermatid oluşturur. (26). Spermatogonia nükleusu yaklaşık 8µm, spermatozoid 10 µm, spermatid 5µm büyüklüğündedir (27).

VSEL kök hücreleri ve spermatogonionlar PCNA (proliferating cell nuclear antigen) eksprese ederler. Ayrıca testiste sertoli hücreleri, VSEL ve SSCs (spermatogonial kök hücrelerin) FSHRs (FSH reseptörleri) vardır. Bunların yanında kemik iliği ve kordon kanı VSEL kök hücrelerinin de FSHRs eksprese ettiği gösterilmiştir. SSCs farklılaşması direk olarak parakrin mekanizmayla sertoli hücreleriyle kontrol edilirken, klonal genişleme ve proliferasyon ise endokrin olarak da salınan FSH ile kontrol edilir (28). Busulfon ile kemoterapi uygulanmış farelerin testislerinde VSEL kök hücrelerinin muhafaza edildiği görülmüş bunlara sağlıklı niş (kemik iliğinden derive edilen mezokimal kök hücreler) transplante edildiğinde spermatogenezin başladığı görülmüştür (29-31). Aynı şekilde üreme çağındaki kanser hastalarında da uygulanan kemoterapi sonrasında testis ve ovaryumlarında VSEL kök hücreleri olduğu gösterilmiştir (32). Puberte öncesi kanser vakalarında fertilizasyonun muhafazası için, spermatogonial kök hücreleri içeren testiküler hücre süspansiyonu veya tüm doku parçası kriyoprezervasyonla korunmaktadır (33).

İmmatür germ hücrelerinin in vitro kültürleri ise bu hücreleri olgunlaştırma amacı taşımaktadır. Reda ve ark. sıçandan elde ettikleri farklı testiküler hücreleri, oluşturdukları kültürlerde spermatogoniumdan spermatozoid kadar farklılaştırmışlar fakat daha ileri maturasyon gözlemleyememişlerdir. Bunu sertoli hücrelerinin destek yetersizliğine bağlamışlardır (34). Chan ve ark. fare testisinden sertoli, leydig ve spermatogonik hücrelerini izole etmişlerdir (35). Lakpour ve ark. ise insan testisinden sertoli hücrelerini TESE işlemiyle izole ederek kültüre etmişlerdir. Sertoli hücreleri özellikle spermatogonial proliferasyon aşamasında spermatogenezini destekler. Seminifer tübüllerini, otoanti-

genlerden ve patojenlerden oluşturdukları kan-testis bariyerleriyle korur ve salgıladığı maddeler spermatogenez için hayati role sahiptir (36). Heidargholizadeh ve ark. ise FSH'nin (nonobstrüktif azospermili hastalardan izole ederek kültüre ettikleri) sertoli hücreleri üzerindeki etkilerini göstermişlerdir (37).

Matürasyon arrestinde, germ hücrelerini in vitro kültürlerle matür hale getirmek en büyük hedefdir. En fazla primer spermatosit safhasında matürasyon arresti olmaktadır. Kültürler ya tek tabakalı somatik hücreler üzerine izole edilen germ hücreleriyle birlikte co-kültür şeklinde ya da izole edilen seminifer tübül kültürü şeklinde oluşturulmaktadır. Sertoli hücreleriyle birlikte yapılan seminifer tübül kültürlerinde FSH'nin, spermatositlerin spermatidlere dönüşümünü arttığı, testosteronun ilavesinin ise FSH'nin etkisini yükselttiği ve sertoli hücrelerinin apoptozisini önlediği gösterilmiştir. Ayrıca flagellar büyüme, nüklear kondensasyon, periferik migrasyon, spermatid nükleus protrusyonu ve akrozom farklılaşmasının FSH hormonuna bağlı olduğu rapor edilmiştir. Bunun tersine bazı çalışmalarda ise spermatositlerin spermatidlere dönüşümü için herhangi bir hormon eklenmesine gerek olmadığı bildirilmiştir (4). Geçmişten günümüze kadar kültür şartlarında önemli ilerlemeler olmasına rağmen optimize kültür şartları halen bilinmemektedir.

Organoidler embriyonik kök hücrelerden, indüklenmiş kök hücrelerden ve yetişkin kök hücrelerinden köken alarak üretilir. Son zamanlarda beyin, prostat, dil, karaciğer, bağırsak, ovaryum ve mesane organoidleri oluşturulmuştur. Kullanım alanları rejeneratif tıp, ilaç araştırmaları ve gen tedavileridir. Testiküler organoidler ise üreme tıbbi ve biyolojisinde kullanım alanı bulan yenilikçi bir platformdur. Germ hücreleriyle oluşturulmuş in vitro kültürler 2 boyutlu oldukları için, bu hücrelerin gelişimini ve niş ortamlarıyla etkileşmesini göstermesi bakımından yetersiz kalmaktadır. Testiküler organoidler ise 3 boyutlu yapılarıyla, hücre-hücre etkileşimi ve hücre mikroçevre ilişkilerini yansıtması açısından gerçek testis yapısına yakın oluşumlardır. Spermatogonial kök hücrelerin (SSCs) nişi; çoğalması ve farklılaşması yönünde halen bilinmeyen birçok faktör vardır. Testiküler organoidler bizlere, bu mekanizmaların aydınlatılması için fırsatlar sunabilir (38-42).

MikroTESE işlemi ile immatür germ hücreler elde edildikten sonra iki yol vardır. Birincisi bu hücreleri in vitro ortamda matür hale getirmek, ikincisi ise ROSI veya ELSI işlemi uygulamaktır. Elongated spermatid enjeksiyonu (ELSI) ile, round spermatid enjeksiyonu (ROSI) 'e göre gebelik oranları daha fazladır. Ayrıca mikroTESE işleminde bulunan round spermatid ile ejakülattaki round spermatide göre daha fazla gebelik

elde edilmiştir (4). Bunun nedeni immatür hücrelerin seminal sıvıyla temasları ve epididimde geçen süreler olabilir. Seminal sıvı ve epididim; antikör, ilaç kalıntısı, reaktif oksijen türleri, toksin, lökosit, epitel artığı ve ağır metaller içerebilir (3).

Spermatidler şekil, sitoplazma miktarı ve kuyruk uzunluğuna göre dört kategoriye ayrılır (round, elongating, elongated ve tam elongated spermatid). Spermatidi öteki yuvarlak hücrelerden ayırmak için hoffman modülasyonuna sahip kontrast veya konfokal tarayıcı lazer mikroskobu kullanılır. Spermatidler haploid sayıda kromozoma sahiptirler ve bunlarda matürasyon arresti nadir olarak görülür. Yapılan biyopsilerde round spermatid bulunduğu elongated spermatid ve spermatozoanın da bulunabileceği rapor edilmiştir. İmmatür germ hücreleriyle yapılan ICSI işlemi genetik ve epigenetik riskler taşır. İngiltere'de immatür germ hücreleriyle ICSI işlemi yasaklanmıştır. Yapılan işlem sonucu konjenital malformasyonlar ortaya çıkabilir ve PGD (preimplantasyon genetik tanı) ile anneyosentez bu tür gebelikler için önem taşır. Germ hücrelerinin sitoplazmasında bulunan sentrozomlar normal embriyonik gelişim için gereklidir. Spermatidlerdeki anormal veya bozulmuş immatür sentrozomlar embriyolarda anomalilere yol açabilir (5).

Bütün bunlara rağmen round spermatid kullanarak yapılan ROSI işlemiyle 14 canlı doğum olduğu bildirilmiştir. Bebeklerin hepsinin normal fiziksel, mental ve epigenetik özelliklere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu başarıya kadar ROSI işleminin çok etkisiz ve klinik olarak değerinin olmadığı düşünülüyordu. Tanaka ve ark. in vitro matürasyon için yapılan kültürlerde, primer spermatositin round spermatidin ötesine geçemediğini görmüşlerdir. Yaptıkları mikroTESE operasyonunda, elongated spermatid veya spermatozoa bulamadıkları için round spermatidle işlem yapmışlar fakat oositlerde az miktarda ossilasyon oluştuğunu gözlemlenmişlerdir. Bu sorunu aşmak için ROSI işlemi öncesinde, oositlere elektriksel stimülasyon uygulamışlar böylece daha fazla Ca ossilasyonları elde ederek başarılı olmuşlardır (43). ROSI işleminin somut sonuçları bu yöndeki tedavilere farklı bir pencere açmıştır.

Diğer yandan yeni jenerasyon sekanslama sperm üretimi ile genlerin tümünün incelenmesini olanaklı kılmıştır. Açıklanamayan azospermi olgularında spermle ilgili birçok faktörün bunlarla ilgili olduğu anlaşılmıştır (44).

## Sonuç

Nonobstrüktif azospermideki; testiküler organoidler, seminifer tübül kültürleri, hormon ve gen tedavilerinin

deki yeni gelişmelere bağlı olarak üroloji, histoloji ve embriyoloji, üreme endokrinolojisi, doku mühendisliği ve genetik bilimleri arasındaki işbirliğini önemli hale gelmiştir. Son zamanlarda retinal displazi hastalıklarında gen terapisi için bir ilacın FDA onayı alması, bu tedavilerin ileri bir boyuta geçtiğini gözler önüne sermektedir. İleride genetik nedenlere bağlı olarak gelişen azospermi olgularında yapılacak tedavilerle belki de mikroTESE operasyonlarına ihtiyaç azalacaktır.

Nonobstrüktif azospermi olgularında önceden bilinen ve yeni bulunan belirteçlerle birlikte standartize edilmiş paneller oluşturularak, sperm elde etme oranları tahmin edilebilir. Buna bağlı olarak mikroTESE'nin doğru zamanda yapılması başarı şansını artıracaktır. Operasyonundan sonra oluşan inflamatuvar süreç nedeniyle 6 ay içinde yeni bir girişim tavsiye edilmez. Oluşan fibrozisi ve devaskülarizasyonu işlem anında verilecek olan, kişinin olog mezenkimal kök hücreleriyle en aza indirmek mümkün olabilir. Mezenkimal kök hücrelerin rejeneratif (yenileyici) ve reperatif (tamir edici) özellikleri vardır. Mkh'lerin inflamasyonu, fibrozisi azalttığı, dokularda angiogenezise neden olduğu ve fokal doku hasarı tamir işleminde aktif role sahip oldukları gösterilmiştir. Bu hücrelerin seminifer tübüllerin mikroçevresini tekrar oluşturması açısından spermatogenez için önemli fonksiyonları olabilir.

Bazı araştırmacılar azospermiyi obstrüktif ve non-obstrüktif olarak diğerleri ise pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olmak üzere üç kategoriye ayırmıştır. Hiçbir sınıflama azosperminin nedenlerini tam olarak kapsamamaktadır. Bütün burada belirttiğimiz yaklaşımlara paralel olarak, azosperminin klasik sınıflandırması değiştirilmesi sonucu etyolojiye bağlı tedaviler gözden geçirilebilir ve bu konuda yeni görüşlere ihtiyaç vardır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

- Potter SJ DeFalco, Role of the testis interstitial compartment in spermatogonial stem cell function. *Reproduction* 2017;153(4)
- Leir SH, Browne JA, Eggener SE, Harris A. Characterization of primary cultures of adult human epididymis epithelial cells. *Fertil Steril* 2015;103(3):647-54
- Ünal MS, Özer MC, Sönmez FH, Bayrak G, Demirbağ HO. Seminal sıvının fertilizasyondaki rolü. *Androl Bul* 2017; 19(3):1-6
- Vloeberghs V, Verheyen G, Tournaye H. Intracytoplasmic spermatid injection and in vitro maturation: fact or fiction? *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68 Suppl 1:151-6.
- Esteves SC. Clinical management of infertile men with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl* 2015;17(3):459-70
- Ibtisham F, Wu J, Xiao M, An L, Banker Z, Nawab A. Progress and future prospect of in vitro spermatogenesis. *Oncotarget* 2017; 27;8(39):66709-66727.
- Bakircioglu ME, Erden HF, Ciray HN, Bayazit N, Bahçeci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Reprod Biomed Online* 2007;15(2):156-60.
- Donker RB, Vloeberghs V, Groen H, Tournaye H, van Ravenswaaij-Arts CMA, Land JA. Chromosomal abnormalities in 1663 infertile men with azoospermia: the clinical consequences. *Hum Reprod* 2017;1;32(12):2574-2580
- Flannigan R, Bach PV, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol.* 2017;6(4):745-752
- Hamada FN, Koshiyama A, Namekawa SH, Ishii S, Iwabata K, Sugawara H. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) interacts with a meiosis-specific RecA homologues, Lim15/Dmc1, but does not stimulate its strand transfer activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 26;352(4):836-42
- Pansa A, Sirchia SM, Melis S, Giacchetta D, Castiglioni M, Colapietro P. ESX1 mRNA expression in seminal fluid is an indicator of residual spermatogenesis in non-obstructive azoospermic men. *Hum Reprod.* 2014;29(12):2620-7
- Korbakis D, Schiza C, Brinc D, Soosaipillai A, Karakosta TD, Legare C. Preclinical evaluation of a TEX101 protein ELISA test for the differential diagnosis of male infertility. *BMC Med*; 2017 23;15(1):60
- Eelaminejad Z, Favaedi R, Modarresi T, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA, Shahhoseini M. Association between JMJD1A Expression and Sperm Retrieval in Non-Obstructive Azoospermic Patients. *Cell J* 2018;19(4):660-665
- Spahovic H, Göktolga Ü, Junuzovic D, Göktaş Ç, Rama A. Evaluation of Prognostic Factors and Determinants in Surgical Sperm Retrieval Procedures in Azoospermic Patients. *Med Arch*;2017;71(4):243-245
- Kim SY, Kim HJ, Lee BY, Park SY, Lee HS, Seo JT. Y Chromosome Microdeletions in Infertile Men with Non-obstructive Azoospermia and Severe Oligozoospermia. *J Reprod Infertil* 2017;18(3):307-315.
- Chu QJ, Hua R, Luo C, Chen QJ, Wu B, Quan S, Zhu YT. Relationship of genetic causes and inhibin B in non obstructive azoospermia spermatogenic failure. *BMC Med Genet* 2017; 6;18(1):98
- Althakafi SA, Mustafa OM, Seyam RM, Al-Hathal N, Kattan S. Serum testosterone levels and other determinants of sperm retrieval in microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol* 2017;6(2):282-287
- Güneri Ç, Alkibay T, Tunç L. Effects of clinical, laboratory and pathological features on successful sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Turk J Urol* 2016;42(3):168-77
- Salehi P, Derakhshan-Horeh M, Nadeali Z, Hosseinzadeh M, Sadeghi E, Izadpanahi MH. Factors influencing sperm retrieval following testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia patients. *Clin Exp Reprod Med* 2017;44(1):22-27
- Alfano M, Ventimiglia E, Locatelli I, Capogrosso P, Cazzaniga W, Pederzoli F. Anti-Mullerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. *Sci Rep* 2017; 15;7(1):17638
- Shiraishi K, Matsuyama H. Gonadotropin actions on spermatogenesis and hormonal therapies for spermatogenic disorders. *Endocr J* 2017;27;64(2):123-131
- Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2012;27(2):331-9.
- Oka S, Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of human chorionic gonadotropin on testicular interstitial tissues in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology* 2017;5(2):232-239
- Garolla A, Selice R, Engl B, Bertoldo A, Menegazzo M, Finios L. Sperm count as a predictor of response to FSH therapy. *Reprod Biomed Online* 2014;29(1):102-12
- Amer M, Abd Elnasser T, El Haggag S, Mostafa T, Abdel-Malak G, Zohdy W. May-Grünwald-Giemsa stain for detection of



- spermatogenic cells in the ejaculate: a simple predictive parameter for successful testicular sperm retrieval. *Hum Reprod* 2001;16(7):1427-32
26. Bhartiya D, Shaikh A, Anand S, Patel H, Kapoor S, Sriraman K. Endogenous, very small embryonic-like stem cells: critical review, therapeutic potential and a look ahead. *Hum Reprod Update* 2016;23(1):41-76.
  27. WHO laboratuvar el Kitabı. Kadioğlu A, Çev.ed, Beşinci basım , Türk üroloji derneği, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul: 2011;1-271.
  28. Patel H, Bhartiya D. Testicular Stem Cells Express Follicle Stimulating Hormone Receptors and Are Directly Modulated by FSH. *Reprod Sci* 2016;23(11):1493-1508
  29. Anand S, Bhartiya D, Sriraman K, Mallick A. Underlying Mechanisms that Restore Spermatogenesis on Transplanting Healthy Niche Cells in Busulphan Treated Mouse Testis. *Stem Cell Rev* 2016;12(6):682-697
  30. Anand S, Patel H, Bhartiya D. Chemoablated mouse seminiferous tubular cells enriched for very small embryonic-like stem cells undergo spontaneous spermatogenesis in vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;18:13:33.
  31. Fazeli Z, Abedindo A, Omrani MD, Ghaderian SMH. Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Therapy for Recovery of Fertility: a Systematic Review. *Stem Cell Rev* 2017
  32. Kurkure P, Prasad M, Dhamankar V, Bakshi G. Very small embryonic-like stem cells (VSEs) detected in azoospermic testicular biopsies of adult survivors of childhood cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 9:13:122.
  33. de Michele F, Vermeulen M, Wyns C. Fertility restoration with spermatogonial stem cells. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24(6):424-431
  34. Reda A, Hou M, Landreh L, Kjartansdóttir KR, Svechnikov K, Söder O. In vitro Spermatogenesis - Optimal Culture Conditions for Testicular Cell Survival, Germ Cell Differentiation, and Steroidogenesis in Rats *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 26:5:21.
  35. Chang YF, Lee-Chang JS, Panneerdoss S, MacLean JA 2nd, Rao MK. Isolation of Sertoli, Leydig, and spermatogenic cells from the mouse testis. *Biotechniques* 2011;51(5):341-2, 344
  36. Lakpour MR, Aghajanzpour S, Koruji M, Shahverdi A, Sadighi-Gilani MA, Sabbaghian M. Isolation, Culture and Characterization of Human Sertoli Cells by Flow Cytometry: Development of Procedure. *Reprod Infertil* 2017;18(2):213-217
  37. Heidargholizadeh S, Aydos SE, Yukselten Y, Ozkavukcu S, Sunguroglu A, Aydos K. A differential cytokine expression profile before and after rFSH treatment in Sertoli cell cultures of men with nonobstructive azoospermia. *Andrologia* 2017;49(4)
  38. Alves-Lopes JP, Stukenborg JB. Testicular organoids: a new model to study the testicular microenvironment in vitro? *Hum Reprod Update*. 2017;1-16
  39. Baert Y, Rombaut C, Goossens E. Scaffold-Based and Scaffold-Free Testicular Organoids from Primary Human Testicular Cells. *Methods Mol Biol*. 2017;1-8
  40. Alves-Lopes JP, Söder O, Stukenborg JB. Testicular organoid generation by a novel in vitro three-layer gradient system. *Biomaterials*. 2017;130:76-89
  41. Pendergraft SS, Sadri-Ardekani H, Atala A, Bishop CE. Three-dimensional testicular organoid: a novel tool for the study of human spermatogenesis and gonadotoxicity in vitro. *Biol Reprod*. 2017; 1;96(3):720-732.
  42. Baert Y, De Kock J, Alves-Lopes JP, Söder O, Stukenborg JB, Goossens E. Primary Human Testicular Cells Self-Organize into Organoids with Testicular Properties. *Stem Cell Reports*. 2017; 10;8(1):30-38
  43. Tanaka A, Nagayoshi M, Takemoto Y, Tanaka I, Kusunoki H, Watanabe S. Fourteen babies born after round spermatid injection into human oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 17;113(20)
  44. Ramasamy R, Bakircioğlu ME, Cengiz C, Karaca E, Scovell J, Jhangiani SN. Whole-exome sequencing identifies novel homozygous mutation in NPAS2 in family with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2015;104(2):286-91

# LÖSEMİ PATOGENEZİNDE miRNA 15A/16-1 LOKUS DELESYONLARININ VE PROTEİN L-İZOASPARTAT O-METİLTRANSFERAZ (PCMT1) ENZİMİNİN ROLÜ

A NEW PERSPECTIVE ON CARCINOGENESIS: miRNA 15A/16-1 CLUSTER DELETIONS PROMOTE CELL SURVIVAL VIA PROTEIN L-ISOASPARTATE O-METHYLTRANSFERASE (PCMT1) ACTIVITY

Burcu BİTERGE SÜT, Dilara Fatma BALI

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye.

**Cite this article as:** Biterge Süt B, Balı DF. A new perspective on carcinogenesis: miRNA 15a/16-1 cluster deletions promote cell survival via Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) activity. Med J SDU 2019; 26(1): 117-122.

## Öz

Kanser, ülkemizde ve dünyada sıklıkla görülen hastalıklardan birisidir. Karsinogenez sırasında büyük değişimlere uğrayan hücresel gen ifadesi profili DNA dizisi dışında DNA metilasyonu, kodlanmayan RNA'lar (ncRNA), RNA interferansı (RNAi), histon varyantları ve post-translasyonel histon modifikasyonları gibi başkaca epigenetik mekanizmalar tarafından da kontrol edilebilmektedir. Bununla birlikte; mutasyonlar, delesyonlar ve translokasyonlar gibi çeşitli sebepler sonucu ortaya çıkan genetik anomaliler kanser oluşumunda ve tedaviye verilen yanıtta önemli rol oynamakta ve klinikte, kanser alt tiplerinin belirlenmesinde incelenmektedir. 13. kromozomun q kolunda bulunan miRNA 15a/16-1 lokusu delesyonlarının Mcl1, Bcl2, Ets1, Jun gibi kanser ile ilişkili birçok geni etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, bu miRNA'ların regüle ettiği Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) proteininin apoptoz yolağı üzerindeki etkisi dolayısıyla karsinogenez üzerinde önemli rol oynadığı birçok çalışma ile vurgulanmıştır. Literatürde miRNA 15a/16-1 lokusu ve p53 arasında hücre proliferasyonu ve büyümesini sağlayan sinyallerin üretimini düzenleyen bir feedback döngüsünün varlığı tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalar, miRNA 15a/16-1 lokusunu tümör baskılayıcı gen bölgesi, PCMT1'i ise onkogen olarak tanımlamaktadır. Buna paralel olarak, miRNA 15a/16-1 lokusunu da içeren 13q14.3 bölgesi delesyonu birçok lenfoid ve miyeloid lösemi alt türlerinde tespit edilmiş

olup, klinikte rutin taramalara dahil edilme potansiyeline sahiptir. Lösemi hastalarında 13q14.3 bölgesi delesyonunun araştırılması hastalığın alt tiplerinin sınıflandırılmasını ve hatta uygulanacak tedavi rejimini yönlendirebilecek önemli sonuçlar elde edilmesini sağlayabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Epigenetik, lösemi, apoptoz, miRNA 15a/16-1, delesyon, PCMT1

## Abstract

Cancer is a commonly encountered disease both in Turkey and worldwide. Cellular gene expression profiles that drastically change during carcinogenesis can be regulated via several epigenetic mechanisms such as DNA methylation, non-coding RNAs (ncRNA), RNA interference (RNAi), histone variants and post-translational modifications of histones. In addition to these mechanisms, genetic anomalies that arise due to various reasons including mutations, deletions and translocations have significant roles both in carcinogenesis and the response to treatment and are screened routinely in clinic when determining cancer subtypes. miRNA 15a/16-1 cluster which is located on the q arm of chromosome 13 is often deleted in cancers and regulates the activity of several cancer-associated genes such as Mcl1, Bcl2, Ets1, Jun. Furthermore, the role of Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) which is regulated by

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** bbitergesut@ohu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 12.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 13.10.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

these miRNAs, in carcinogenesis through its effects in apoptosis pathway is emphasized by various studies. It is suggested that there is a feedback loop between miRNA 15a/16-1 cluster and p53 which regulates cellular signals for proliferation and cell survival. Studies describe miRNA 15a/16-1 cluster as a tumor suppressor, while identifying PCMT1 as an oncogene. In line with this, deletions in the 13q14.3 region which also spans the miRNA 15a/16-1 cluster are detected in multiple lymphoid and myeloid leukemia subtypes

and have the potential to be included in routine clinical genetic screens. Examining 13q14.3 deletions in leukemia patients has the potential to yield important results that could be useful both in determining cancer subtypes and deciding which therapeutic regime to apply on a single-patient basis.

**Keywords:** Epigenetics, leukemia, apoptosis, miRNA 15a/16-1, deletion, PCMT1

## Giriş

Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve bu hücrelerin buldukları yerden vücudun başka bölgelerine yayılması ile karakterize bir grup hastalığa verilen genel isimdir. Günümüzde 100'ün üzerinde farklı kanser türü tespit edilmiştir. Kanser köken aldığı doku, önemli bir karakteristik özellik olmakla birlikte, kanserin yaklaşık %85'i epitel hücrelerden kaynaklanan karsinomlardır. Kanser oluşumu sırasında hücrede gerçekleşen en önemli olay; mutasyonlar, delesyonlar ve translokasyonlar gibi çeşitli sebepler sonucu değişen gen ekspresyonu profili ile hücre mekanizmalarının kontrolünü sağlayan proteinler ve enzimler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Böylece hücre; büyümeyi engelleyici sinyaller, immün sistem tarafından tanıma ve hücre ölümünden kaçabilmekte; aynı zamanda büyüme sinyalleri açısından otonom hale gelerek sınırsız bir çoğalma kapasitesi ile bölünebilmekte, anjiyogenez tetikleyerek damar oluşumunu sağlayabilmekte ve vücudun diğer bölgelerine yayılarak metastaza neden olabilmektedir. Dünyada ve ülkemizde en sık görülen çocukluk çağı kanser türü, kemik iliğindeki progenitör hücrelerin belli bir farklılaşma evresinde duraklayıp kontrolsüz olarak çoğalması sonucu meydana gelen lösemidir. Lösemi birçok genin ve faktörün etkisi ile ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenite nedeniyle alt grupların sınıflandırılması, takip edilecek tedavi programının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Klinikte lösemi alt tiplerinin sınıflandırılmasında sitogenetik yaklaşımlar ve moleküler genetik anomalilerin tespitinden faydalanılmaktadır. Rutinde taranmakta olan genetik anomalilerin sınırlı sayıda olması ve özellikle bazı hastalarda gelişen ilaç direncinin açıklanmasında yeterli görülmemesi nedeniyle; yeni kromozomal anomalilerin tanımlanması hem karsinogenez sürecinin daha iyi anlaşılması hem de tespit edilecek bu yeni anomalilerin potansiyel klinik uygulamaları açısından önem taşımaktadır.

Çok hücreli organizmalarda, aynı kalıtsal materyale sahip farklı hücre tiplerinin gelişebilmesi, aynı DNA bilgisinin gen ifadesinde görülen farklılıklarla farklı

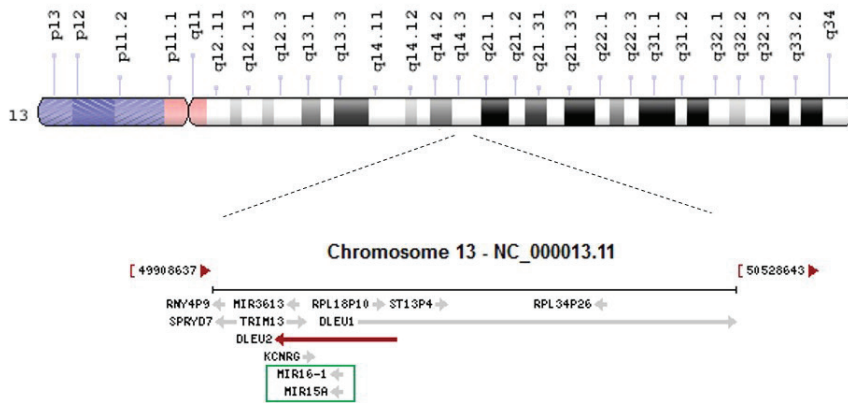
şekilde yorumlanması ile düzenlenmektedir. Kromozomlar, yapısal ve fonksiyonel olarak farklılık gösteren ökromatin ve heterokromatin adı verilen 2 farklı bölgeden oluşur. Heterokromatin gen ifadesinin basıklandığı, sıkıca paketlenmiş DNA bölgelerinden oluşurken; ökromatin aktif gen transkripsiyonunun gözleendiği bölgeleri içerir [1]. Bir hücrede belli bir DNA dizisi; hücrenin türüne, fonksiyonuna, yaşına vb. göre heterokromatin veya ökromatin şeklinde bulunabilir. Bu iki tür kromatin arasındaki geçişin en önemli aktörü; DNA metilasyonu, kodlanmayan RNA'lar (ncRNA), RNA interferansı (RNAi), histon varyantları ve post-translasyonel histon modifikasyonları ile yürütülen epigenetik regülasyondur. Karsinogenez sırasında büyük değişimlere uğrayan hücre gen ifadesi profilinin de bu mekanizmalar tarafından kontrol ediliyor olması, kanser gibi önemli birçok hastalıkta epigenetik regülasyon aktörlerin çalışmasına ve hatta tedavide hedef moleküller olarak değerlendirilmelerine yol açmıştır. Kodlanmayan RNA'ların (non-coding RNA) heterokromatin oluşumunda ve gen ifadesinin susturulmasında rol oynadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [2]. 20-32 nükleotid büyüklüğünde olan, mikro-RNA'lar (miRNAs), küçük engelleyici RNA'lar (small interfering RNAs - siRNAs) ve Piwi-ilişkili RNA'lar (Piwi-interacting RNAs - piRNAs) gibi bir grup RNA, gen ifadesinin düzenlenmesinde görevlidir. Kodlanmayan RNA'lar, hedef mRNA molekülü ile çift sarmal oluşturarak Dicer-Argonaute RNAi (RNA interference) mekanizması tarafından tanınmasını sağlamaktadır. RNAi kompleksleri tarafından tanınan RNA çift sarmalları endonükleaz aktivitesi ile kesilerek, hedef mRNA'nın parçalanması ve yıkılması sağlanmakta; böylece translasyonu engellenerek protein üretimi yani gen ifadesinin önüne geçilmektedir [3].

Birçok miRNA geninin, kansere yatkınlık oluşturduğu düşünülen hassas genomik bölgelerde bulunması ve karsinogenez sırasında değişen ekspresyon profilleri nedeniyle, miRNA'ların tümör oluşumunda önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir [4]. miRNA 15a/16-1 lokusunun da içinde bulunduğu 13. kromozomun q kolunun, B hücresi Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

hastalarının yarısından fazlasında delesyona (13q14.3) uğradığı bilinmektedir [5-9]. Aynı zamanda, çeşitli çalışmalar birçok lenfoid ve miyeloid lösemi alt türlerinde de aynı bölgede delesyon tespit etmiştir [10-14]. KLL hastalarında yapılan karyotip analizi, herhangi başka bir genetik anomali olmadığını gösterdiğinden, 13q14.3 bölgesinde bir veya birden fazla tümör baskılayıcı gen bulunduğu ve bu bölgedeki delesyonların kanser patogenezinde etkili olduğu tahmin edilmektedir [5]. 13q14.3 bölgesinde yer alan 8 gen ile (Leu-1, Leu-2, Leu-5, CLLD6, KPNA3, CLLD7, LOC51131, CLLD8) tümör oluşumu arasında DNA, RNA ve protein seviyesinde yakın bir ilişki gösterilememiş; fakat aynı bölgede bulunan miRNA 15a ve miRNA 16-1'nin KLL hastalarının büyük bir kısmında delesyona uğradığı yada downregüle edildiği belirlenmiştir (Şekil 1, 15-19). Buna paralel olarak, miRNA-15a/16-1 over-ekspresyonunun akut miyeloid lösemi (AML) hücrelerinin ölümüne neden olduğu rapor edilmiştir [20]. Ayrıca, miRNA-15a/16-1 down-regülasyonunun multipl miyelom gibi farklı kanser türlerinde hücre çoğalmasını artırarak ve nöroblastom örneklerinde ilaç direncine neden olarak kötü prognoza yol açtığı gösterilmiştir [21, 21]. Yapılan çalışmalar, miRNA 15a/16-1 lokusunun Mcl1, Bcl2, Bcl2L2, Ets1  $\gamma$ -Synuclein ve Jun gibi kanser ile ilişkili birçok geni etkilediğine işaret etmektedir. Bcl2 (B cell lymphoma 2) hücre ölümünü engelleyerek hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan önemli bir anti-apoptotik proteindir. Artan Bcl2 seviyeleri lösemi, lenfoma ve karsinom gibi çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmektedir [23]. KLL hastalarında miRNA 15a ve miRNA 16-1 ile Bcl2 ekspresyon seviyelerinin ters orantılı olduğu ve bu miRNA'ların Bcl2'nin negatif regülatörü olduğu gösterilmiştir [24]. Aynı zamanda, Bcl2 seviyelerinin, KLL hastalarında 13q14 delesyonuna işaret eden bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [25]. Benzer şekilde, mitokondriden sitokrom-C salınımını

engelleyerek anti-apoptotik regülatör protein olarak görev yapan Bcl2L2 (Bcl2 like 2) de küçük hücreli akciğer kanseri ve yutak altı karsinomunda (hypopharyngeal squamous cell carcinoma) miRNA-15a tarafından hedeflenmektedir [26, 27]. Ayrıca, miRNA-15a göğüs kanseri hücrelerinde  $\gamma$ -Synuclein'i hedefleyerek apoptozun başlatılmasında rol oynamaktadır [28]. miRNA 15a/16-1, apoptoz üzerindeki direkt rolüne ek olarak, kolorektal kanserde B-hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan sinyal yollarını uyararak da tümör baskılayıcı özellik göstermektedir [29].

miRNA 15a/16-1 lokusu tarafından hedeflenen bir diğer protein ise, proteinlerin yaşlanması sonucu spontane olarak gerçekleşen aspartat-izoaspartat dönüşümünün tamirinde rol oynayan Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) enzimidir. Proteinler, oksidatif ajanlar gibi bazı nedenler dolayısıyla hücre içinde spontane bir şekilde enzimatik olmayan kimyasal modifikasyonlara uğrayabilirler. Hücre, bu tür hasar görmüş proteinlerin proteozomal yıkılmasını sağlayabildiği gibi, bazı durumlarda hasarlı proteinler tamir edilebilir. Hücre içinde spontane olarak ortaya çıkan izoaspartat tamir edilmeyip biriktiği takdirde, özellikle nöronal disfonksiyona yol açtığı ve PCMT1 -/- farelerin doğumdan kısa süre sonra epileptik nöbetler sonucu öldüğü gözlemlenmiştir [30]. PCMT1; histon proteinleri, Bcl-xL, p53 ve Akt gibi önemli proteinler de dahil olmak üzere geniş bir substrat çeşitliliğine sahip olup; apoptoz, kanser ve önemli sinyal yolları gibi hücrel mekanizmalar ile ilişkilendirilmektedir [31]. Yapılan çalışmalar, p53 proteininin PCMT1 tarafından metillenmesinin, p53 hedef genleri üzerinde direkt bir down-regülasyon etkisi olduğunu göstermiştir [32]. Bcl-xL'in PCMT1 tarafından Asp52 ve Asp66 bölgelerinde metillenmesinin anti-apoptotik özelliği açısından önemli olduğu ifade edilmiştir [33]. Ayrıca, PCMT1'in histon H2A, H2B ve H4 üzerinde metiltransferaz etkisi olduğu

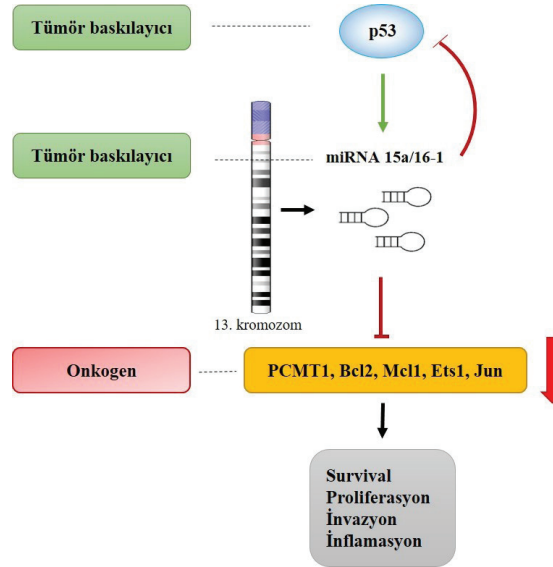


**Şekil 1:** 13q14.3 delesyonlarının fiziksel haritası. 13. kromozomun q kolunda bulunan miRNA 15a/16-1 lokusu alt panelde yeşil çerçeve ile gösterilmektedir.

gösterilerek, PCMT1 ile histon proteinlerinin yaşlanması ve homeostazi arasında önemli bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [34-37]. PCMT1'in direkt olarak miRNA 15a/16-1 lokusu tarafından kontrol edilerek susturulması, Bcl-xL'in yukarıda bahsedildiği gibi metillenmesini engelleyerek apoptoz karşıtı özelliğini kaybetmesine yol açmakta ve hücrelerin apoptoza karşı daha hassas olmalarına neden olmaktadır [38]. PCMT1 ve miRNA 15a/16-1 ile apoptoz arasındaki bu yakın ilişki, miRNA 15a/16-1 lokusunda görülen mutasyon ve delesyonların Bcl2 over-ekspresyonuna yol açarak tümör hücrelerinde apoptoza karşı direnç oluşturduğunu gösteren çalışmalar ile de desteklenmiştir [5].

Literatürde miRNA 15a/16-1 lokusunun, önemli bir tümör baskılayıcı protein olan p53 tarafından direkt veya indirekt olarak upregüle edildiğini gösteren ça-

lışmalar mevcuttur. Karsinogenez sırasında hücre ölümüne karşı oluşan direncin, p53 aktivitesinin kaybedilmesi sonucu miRNA 15a/16-1 down regülasyonu ve bu miRNA'ların hedef genlerinin upregülasyonu aracılığıyla ortaya çıkan multistep bir mekanizma sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir [39]. Bu kapsamda, miRNA 15a/16-1 lokusunun tümör baskılayıcı özelliğe, regüle ettiği PCMT1, Bcl2, Mcl1, Ets1, Jun gibi genlerin ise onkogen özelliğine sahip olduğu ileri sürülmektedir [7, 40, 41]. Diğer yandan, miRNA 15a/16-1 lokusunun aynı zamanda p53 seviyesini de düzenleyerek hücre proliferasyonu ve büyümesini sağlayacak sinyallerin kontrollü bir şekilde üretilmesini sağlayan bir feedback döngüsü oluşturduğu tartışılmaktadır [42]. Şekil 2'de p53, miRNA 15a/16-1 ve hedef genleri arasındaki regülasyon mekanizması özetlenmiştir.



**Şekil 2:** p53, miRNA 15a/16-1 ve hedef genleri arasındaki regülasyon mekanizması. 13. kromozom tarafından kodlanan miRNA 15a ve miRNA 16-1, onkogen özelliğe sahip PCMT1, Bcl2, Mcl1, Ets1 ve Jun gibi hedef genlerin susturulmasını sağlayarak kanser hücrelerinin önemli özelliklerinden olan survival, proliferasyon, invazyon ve inflamasyon gibi hücrel olayları engeller.

## Sonuç

Literatürde birçok çalışma miRNA 15a/16-1 lokusunu tümör baskılayıcı gen bölgesi, PCMT1'i ise onkogen olarak tanımlamaktadır [40-44]. miRNA 15a/16-1 lokusunun da yer aldığı 13q14.3 bölgesi delesyonu, lösemi hastalarında klinikte rutin olarak incelenen genetik anomalilerden birisi olmamakla birlikte, sınırlı sayıda çalışma 13q14.3 delesyonlarının kötü prognoz için yüksek risk oluşturduğunu ileri sürmektedir [45, 46]. miRNA 15a/16-1 lokusunun kendi başına ve PCMT1 ifadesini düzenleyerek apoptoza karşı direnç

oluşumu ve karsinogenez sırasında oynadığı önemli rol nedeniyle, lösemi hastalarında bu delesyonunun araştırılması ve kötü prognoza yol açan moleküler mekanizmaların tespiti, hastalığın alt tiplerinin sınıflandırılmasını ve hatta uygulanacak tedavi rejimini yönlendirebilecek önemli sonuçlar elde edilmesini sağlayabilecektir. Ayrıca, yeni bir genetik anomalinin tespit edilmesi, tedavi sürecinde bazı hastalarda gelişen ilaç direncinin açıklanmasına da katkıda bulunabilecektir. Örneğin, akut lenfoblastik lösemilerin (ALL) tedavisinde kilit rol oynayan prednisolone ve dexamethasone gibi glukokortikoid'lere karşı ALL tanılı pediatrik hastaların yaklaşık %10'unun zayıf yanıt

verdiği bilinmektedir [47]. Tedavi gruplarının belirlenmesinde, glukokortikoid uygulamasına alınan ilk yanıt önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir [48]. Glukokortikoid uygulamasına karşı direnç gelişmesi genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Glukokortikoidlerin malign hücreler üzerindeki etkilerini apoptozu uyarak gerçekleştirdikleri düşünüldüğüne, apoptoz yolağının önemli bir düzenleyicisi olan miRNA 15a/16-1 lokusunun veya bu bölgede görülen delesyonların hastalarda görülebilen glukokortikoid direnci ile ilişkili olması mümkündür [49, 50]. Bu doğrultuda gerçekleştirilecek çalışmalar, hem miRNA 15a ve miRNA 16-1'nin kanser patogenezindeki rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunacak, hem de bu miRNA'ların klinik uygulamalarda kullanılabilmesinin önünü açacaktır.

## Kaynaklar

- Huisinga KL, Brower-Toland B & Elgin SC. The contradictory definitions of heterochromatin: transcription and silencing. *Chromosoma* 2006;115, 110–122.
- Cam HP, Sugiyama T, Chen ES, Chen X, FitzGerald PC, Grewal SI. Comprehensive analysis of heterochromatin- and RNAi-mediated epigenetic control of the fission yeast genome. *Nat Genet.* 2005;37(8):809-19
- Murchison EP, Hannon GJ. miRNAs on the move: miRNA biogenesis and the RNAi machinery. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(3):223-9
- Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:857–866.
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Alder H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;26;99(24):15524-9.
- Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, Taccioli C, Zanasi N, Garzon R, Aqeilan RI, Alder H, Volinia S, Rassenti L, Liu X, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(13):5166-71.
- Aqeilan RI, Calin GA, Croce CM. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives. *Cell Death Differ.* 2010; 17(2):215-20.
- Kim JA, Hwang B, Park SN, Huh S, Im K, Choi S, Chung HY, Huh J, Seo EJ, Lee JH, Bang D, Lee DS. Genomic Profile of Chronic Lymphocytic Leukemia in Korea Identified by Targeted Sequencing. *PLoS One.* 2016 Dec 13;11(12):e0167641.
- Bagir EK, Acikalın A, Alsancak P, Paydas S, Gurkan E, Ergin M. Prevalence of cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia in the southern part of Turkey. *Indian J Cancer.* 2017 Jul-Sep;54(3):572-575.
- Tagawa H, Ikeda S, Sawada K. Role of microRNA in the pathogenesis of malignant lymphoma. *Cancer Sci.* 2013 Jul;104(7):801-9.
- Wada M, Okamura T, Okada M, Teramura M, Masuda M, Motoji T, Mizoguchi H. Frequent chromosome arm 13q deletion in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1999; 13:792–798.
- Lens D, Matutes E, Catovsky D, Coignet LJ. Frequent deletions at 11q23 and 13q14 in B cell prolymphocytic leukemia (B-PLL). *Leukemia* 2000; 14: 427–430.
- Königsberg R1, Ackermann J, Kaufmann H, Zojer N, Urbauer E, Krömer E, Jäger U, Gisslinger H, Schreiber S, Heinz R, Ludwig H, Huber H, Drach J. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2000 Nov;14(11):1975-9.
- Cave H, Avet-Loiseau H, Devaux I, Rondeau G, Boutard P, Lebrun E, Mechinaud F, Vilmer E, Grandchamp B. Deletion of chromosomal region 13q14.3 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 371–376.
- Rowntree C, Duke V, Panayiotidis P, Kotsi P, Palmisano GL, Hoffbrand AV, Foroni L. Deletion analysis of chromosome 13q14.3 and characterisation of an alternative splice form of LEU1 in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16(7):1267-75.
- Mertens D, Wolf S, Schroeter P, Schaffner C, Döhner H, Stilgenbauer S, Lichter P. Down-regulation of candidate tumor suppressor genes within chromosome band 13q14.3 is independent of the DNA methylation pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002 Jun 1;99(11):4116-21.
- Lovat F, Fassan M, Gasparini P, Rizzotto L, Cascione L, Pizzi M, Vicentini C, Balatti V, Palmieri D, Costinean S, Croce CM. miR-15b/16-2 deletion promotes B-cell malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Sep 15;112(37):11636-41.
- Mabuchi H, Fujii H, Calin G, Alder H, Negrini M, Rassenti L, Kipps TJ, Bullrich F, Croce CM. Cloning and characterization of CLLD6, CLLD7, and CLLD8, novel candidate genes for leukemogenesis at chromosome 13q14, a region commonly deleted in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res.* 2001 Apr 1;61(7):2870-7.
- Humplikova L, Kollnerova S, Papajik T, Pikalova Z, Holzerova M, Prochazka V, Divoka M, Modriansky M, Indrak K, Jarosova M. Expression of miR-15a and miR-16-1 in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Dec;157(4):284-93.
- Abraham M, Klein S, Bulvik B, Wald H, Weiss ID, Olam D, Weiss L, Beider K, Eizenberg O, Wald O, Galun E, Avigdor A, Benjamini O, Nagler A, Pereg Y, Tavor S, Peled A. The CXCR4 inhibitor BL-8040 induces the apoptosis of AML blasts by down-regulating ERK, BCL-2, MCL-1 and cyclin-D1 via altered miR-15a/16-1 expression. *Leukemia.* 2017 Nov;31(11):2336-2346.
- Zhang L, Zhou L, Shi M, Kuang Y, Fang L. Downregulation of miRNA-15a and miRNA-16 promote tumor proliferation in multiple myeloma by increasing CABIN1 expression. *Oncol Lett.* 2018 Jan;15(1):1287-1296.
- Marengo B, Monti P, Miele M, Menichini P, Ottaggio L, Foggetti G, Pulliero A, Izzotti A, Speciale A, Garbarino O, Traverso N, Fronza G, Domenicotti C. Etoposide-resistance in a neuroblastoma model cell line is associated with 13q14.3 mono-allelic deletion and miRNA-15a/16-1 down-regulation. *Sci Rep.* 2018 Sep 13;8(1):13762.
- Sánchez-Beato M, Sánchez-Aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood.* 2003 Feb 15;101(4):1220-35.
- Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, Wojcik SE, Aqeilan RI, Zupo S, Dono M, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Sep 27;102(39):13944-9.
- Degheidy HA, Gadalla SM, Farooqui MZ, Abbasi F, Arthur DC, Bauer SR, Wilson WH, Wiestner A, Stetler-Stevenson MA, Marti GE. Bcl-2 level as a biomarker for 13q14 deletion in CLL. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013 Jul-Aug;84(4):237-47.
- Yang T, Thakur A, Chen T, Yang L, Lei G, Liang Y, Zhang S, Ren H, Chen M. MicroRNA-15a induces cell apoptosis and inhibits metastasis by targeting BCL2L2 in non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2015 Jun; 36(6):4357-65.
- Lu W, Feng L, Zhang Y, Ma Y, Li P, Wang Y, Du Y, Chen X, Wu S, Zhao G, Lou W. miR-15a induces cell apoptosis by targeting BCL2L2 and BCL2 in HPV-positive hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2016 Oct; 36(4):2169-76.

28. Li P, Xie XB, Chen Q, Pang GL, Luo W, Tu JC, Zheng F, Liu SM, Han L, Zhang JK, Luo XY, Zhou X. MiRNA-15a mediates cell cycle arrest and potentiates apoptosis in breast cancer cells by targeting synuclein- $\gamma$ . *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(16):6949-54.
29. Liu R, Lu Z, Gu J, Liu J, Huang E, Liu X, Wang L, Yang J, Deng Y, Qian J, Luo F, Wang Z, Zhang H, Jiang X, Zhang D, Qian J, Liu G, Zhu H, Qian Y, Liu Z, Chu Y. MicroRNAs 15A and 16-1 activate signaling pathways that mediate chemotaxis of immune regulatory B cells to colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):637-651.e7.
30. Ogawara M, Takahashi M, Shimizu T, Nakajima M, Setoguchi Y, Shirasawa T. Adenoviral Expression of Protein L-isoaspartyl Methyltransferase (PIMT) Partially Attenuates the Biochemical Changes in PIMT-deficient Mice. *Journal of Neuroscience Research* 2002; 69, 353-361.
31. Biterge B. Protein L-Isoaspartate O-Methyltransferase (PCMT1): A Key Player of Spontaneously Arisen Protein Damage Repair. *Anatomy Physiol Biochem Int J*. 2017; 3(1): 555605.
32. Lee JC, Kang SU, Jeon Y, Park JW, You JS, Ha SW, Bae N, Lubec G, Kwon SH, Lee JS, Cho EJ, Han JW. Protein L-isoaspartyl Methyltransferase Regulates p53 Activity. *Nature Communications*, 2011; 3:927.
33. Cimmino A, Capasso R, Muller F, Sambri I, Masella L, Raimo M, De Bonis ML, D'Angelo S, Zappia V, Galletti P, Ingrosso D. Protein isoaspartate methyltransferase prevents apoptosis induced by oxidative stress in endothelial cells: role of Bcl-XI deamidation and methylation. *PLoS One* 2008; 3(9):e3258.
34. Young AL, Carter WG, Doyle HA, Mamula MJ, Aswad DW. Structural Integrity of Histone H2B in vivo Requires the Activity of Protein L-isoaspartate O methyltransferase, a Putative Protein Repair Enzyme. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276, 37161-37165.
35. Young GW, Hoofring SA, Mamula MJ, Doyle HA, Bunick GJ, Hu Y, Aswad DW. Protein L-isoaspartyl Methyltransferase Catalyzes in vivo Racemization of Aspartate- 25 in Mammalian Histone H2B. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280, 26094-26098.
36. Carter WG, Aswad DW. Formation, Localization and Repair of L-isoaspartyl Sites in Histones H2A and H2B in Nucleosomes from Rat Liver and Chicken Erythrocytes. *Biochemistry* 2008;47, 10757-10764.
37. Biterge B, Richter F, Mittler G, Schneider R. Methylation of histone H4 at aspartate 24 by Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) links histone modifications with protein homeostasis. *Nature Scientific Reports* 2014; 4:6674.
38. Sambri I, Capasso R, Pucci P, Perna AF, Ingrosso D. The microRNA 15a/16-1 cluster down-regulates protein repair isoaspartyl methyltransferase in hepatoma cells: implications for apoptosis regulation. *J Biol Chem*. 2011; 286(51):43690-700.
39. Liu J, Chen G, Feng L, Zhang W, Pelicano H, Wang F, Ogasawara MA, Lu W, Amin HM, Croce CM, Keating MJ, Huang P. Loss of p53 and altered miR15-a/16-1-MCL-1 pathway in CLL: insights from TCL1-Tg;p53(-/-) mouse model and primary human leukemia cells. *Leukemia*. 2014 Jan;28(1):118-28.
40. Dong L, Li Y, Xue D, Liu Y. PCMT1 is an unfavorable predictor and functions as an oncogene in bladder cancer. *IUBMB Life*, 2018; 70(4):291-299.
41. Huang E, Liu R, Chu Y. miRNA-15a/16: as tumor suppressors and more. *Future Oncol*. 2015;11(16):2351-63.
42. Fabbri M, Bottoni A, Shimizu M, Spizzo R, Nicoloso MS, Rossi S, Barbarotto E, Cimmino A, Adair B, Wojcik SE, Valeri N, Calore F, Sampath D, Fanini F, Vannini I, Musuraca G, Dell'Aquila M, Alder H, Davuluri RV, Rassenti LZ, Negrini M, Nakamura T, Amadori D, Kay NE, Rai KR, Keating MJ, Kipps TJ, Calin GA, Croce CM. Association of a microRNA/TP53 feedback circuitry with pathogenesis and outcome of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *JAMA*. 2011 Jan 5;305(1):59-67.
43. Alderman C, Yang Y. The anti-melanoma activity and oncogenic targets of hsa-miR-15a-5p. *RNA Dis*. 2016;3(4). pii: e1450.
44. Tian X, Zhang J, Yan L, Dong JM, Guo Q. MiRNA-15a inhibits proliferation, migration and invasion by targeting TNFAIP1 in human osteosarcoma cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1;8(6):6442-9.
45. Klein U, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Raab MS, Seckinger A, Hose D, Ho AD, Goldschmidt H, Neben K. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2136-44. doi: 10.1002/cncr.25775.
46. Grzasko N, Hus M, Pluta A, Jurczyszyn A, Walter-Croneck A, Morawska M, Chocholska S, Hajek R, Dmoszynska A. Additional genetic abnormalities significantly worsen poor prognosis associated with 1q21 amplification in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol*. 2013 Mar;31(1):41-8.
47. Meyer S, Eden T, Kalirai H. Dexamethasone protects against Cisplatin-induced activation of the mitochondrial apoptotic pathway in human osteosarcoma cells. *Cancer Biol Ther*. 2006;5(8):915-20.
48. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016;111:84-88.
49. Fietz ER, Keenan CR, López-Campos G, Tu Y, Johnstone CN, Harris T, Stewart AG. Glucocorticoid resistance of migration and gene expression in a daughter MDA-MB-231 breast tumour cell line selected for high metastatic potential. *Sci Rep*. 2017;6:7:43774.
50. Schlossmacher G, Stevens A, White A. Glucocorticoid receptor-mediated apoptosis: mechanisms of resistance in cancer cells. *J Endocrinol*. 2011;211(1):17-25.